T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

WEST SENDROMLU HASTALARIN ETİYOLOJİSİ, PROGNOZU VE EPİLEPTİK DÖNÜŞÜMÜ

Dr. Kemal KARATAŞ

Tez Yöneticisi

Prof. Dr. Hüseyin TAN

Uzmanlık Tezi

ERZURUM-2014

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER…… İ

TEZ KABÜL VE ONAY SAYFASI…… İİİ

TEŞEKKÜR…… İV

ÖZET…… V

ABSTRACT…… Vİİ

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ…… Viii

ŞEKİLLER DİZİNİ…… X

TABLOLAR DİZİNİ…… Xİ

1. GİRİŞ VE AMAÇ…… 1

2. GENEL BİLGİLER…… 1

2.1. West Sendromu/İnfantil spazm……... 3

2.1.1.Giriş ve Tanımlama…….. 3

2.1.2.Epidemiyoloji……..... 4

2.1.3.Klinik Özellikleri…….. 4

2.1.4.Spontan Remisyon…… 7

2.1.5.Eşlik Eden Nöbetler…….. 8

2.1.6.Etiyoloji……..... 8

2.1.7.Etiyopatogenez…….. 13

2.1.8.EEG Bulguları……..….. 14

2.1.9.Görüntüleme Yöntemleri……. 19

2.1.10.Tanı …… 20

2.1.11.Sınıflama……. 20

2.1.12. Prognoz …… 21

2.1.13 Tedavi Yöntemleri…… 22

2.2. Önerilen Tanı Yaklaşımı ve Tedavi…….. 25

3. MATERYAL METOD…….. 28

4. BULGULAR……. 31

5.1 TARTIŞMA……. 47

5.2 SONUÇLAR……. 57

6. REFERANSLAR…….. 59

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın 12.08.2011 tarih ve 190 sayılı yazısı ile araştırma görevlisi Dr. Kemal KARATAŞ'a verilen "**West Sendromlu Hastaların Etiyolojisi Prognozu ve Epileptik Dönüşümü**" isimli Tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 18.08.2011 tarihli 7 sayılı oturumunun 7 sayılı kararı ile Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 16.04.2013 tarihli 2 sayılı oturumunun 11 sayılı kararı ile tez olarak çalışılması uygun görülmüştür.

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'nı bana sevdiren ve teşvik eden, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sayın hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Hüseyin TAN'a ve bölüm başkanımız Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU'na, engin bilgilerinden istifade ettiğim değerli hocalarıma, bana desteklerini esirgemeyen eşime ve çocuklarıma, araştırma hastalarını değerlendiren, bilgilerini titiz bir şekilde kayıt eden, araştırma görevlileri ve çalışmama konu olan West sendromlu hastalar ve onların cefakar ailelerine teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda West sendromlu hastaların klinik özellikleri, risk faktörlerinin belirlenmesi, tedavi protokollerinin değerlendirilmesi, ayırıcı tanısı ve uzun süreli takiplerde gelişen nörolojik sekellerin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Atatürk Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Bölümü'nde 2001 ile 2012 yılları arasında West sendromu tanısı alan 69 (48'i erkek, 21'i kız) hastanın, prenatal, perinatal ve postnatal, nöromotor gelişim ve nöbet öyküsü, görüntüleme yöntemleri ve bulguları, tedavileri, tedavi sonrası fizik ve nörolojik muayene bulguları, laboratuvar tetkikleri, tedavi yanıtı, nöromotor gelişimleri, epileptik dönüşümleri ve gelişen nörolojik sekelleri en az 1 yıllık izlem ve hasta dosyalarının incelenmesi sonucu değerlendirildi. Nörolojik gelişimleri değerlendirmek için 6 yaşına kadar Denver II gelişimsel tarama testi ve 6 yaş üstüne AGTE testi uygulandı.

Test alamayan hastalar nörolojik muayene ile değerlendirildi. Verilerin istatistiksel analizi için SPSS for Windows 21 paket programı kullanıldı.

Bulgular: Hastalarımızın erkek/kız oranı: 2,2 bulundu ve ortalama başvuru yaşı 8,6 ay idi. Hastaların %85,51'i semptomatik, %14,49'u idiyopatik grupta idi. En sık postnatal risk faktörü saptandı (%53,2). Semptomatik grupta en sık görülen nedenler konjenital santral sinir sistemi anomalileri ve hipoksik iskemik ensefalopati (sırasıyla %45,7 ve %28,8) idi. Spazmlar en sık 3-12 ay arasında gözlendi (%67,9) ve en sık fleksör tip (%62,3) nöbet görüldü. Spazmlar genellikle küme şeklinde görüldü (%72,5).

Hastaların %46,4'ünde EEG'de hipsaritmi, %17,4'ünde modifiye hipsaritmi vardı. West sendromu tanısı, hastaların %24,6'sında tipik spazmlar, psikomotor retardasyon ve EEG'de hipsaritmi bulgusu ile, %30,4'ünde tipik spazmlar ve EEG'de hipsaritmi bulgusu ile, %30,4'ünde ise tipik spazmlar ve psikomotor retardasyon ile kondu. En sık görülen nörolojik muayene bulguları mikrosefali ve psikomotor retardasyon idi. Beyin MRG'de en sık kortikal atrofi tespit edildi (%74,6).

Erken tedavi başlananlarda prognoz daha iyiydi **(p<0,001).** ACTH tedavisine %83 yanıt alındı, ancak hastaların çoğunda yan etki izlendi. Tedavi ile EEG'si

düzelenlerde prognoz daha iyiydi **(p=0,001).** Hastaların %43,5'inde relaps saptandı. Semptomatik grupta %49 dirençli epilepsi gelişti. Semptomatik grupta prognoz daha kötü idi **(p<0,001).** Semptomatik grubun sadece %10'u normal psikomotor gelişim gösterdi.

Sonuç olarak; West sendromunda erken tanı ve tedavi, uygun ve yeterli tedavi verilmesi, etiyolojiye göre prognoza olumlu katkıda bulunabilir.

Anahtar Kelimeler: West sendromu, infantil spazm, risk faktörleri, prognoz, ACTH

ABSTRACT

Aim: In our study, clinical features of the patients with West Syndrome, determination of the risk factors, evaluation of the treatment protocols, retrospective assessment of differential diagnosis and neurological disability in the long term follow-up were aimed.

Material and Method: Prenatal, perinatal and post natal, neuromotor developments and paroxysm background, scanning methods and symptoms, treatments, the symptoms in the physical and neurological consultation after the treatment, the studies in the laboratories, the responses to the treatment, neuromotor developments, epileptic transformations and remaining neurological sequels of 69 patients (48 males, 21 females) were evaluated between 2001-2012 in the department of pediatric neurology at Atatürk University as a result of a-year-long observations and analysis of patient files. To evaluate neurological development, Denver II developmental screen test was applied to the patients up to 6 years old and AGTE test was applied to the ones older than 6 years old. The patients who couldn't test were evaluated according to the neurological examination. For the statistical analysis of the data, SPSS for Windows 21 software was used.

Symptom: The proportion of male/female of our patients was found 2,2/1 and the average presenting age is 8,6 month. %85,51 of the patients were in the symptomatic group and %14.49 of the patients were in the idiopathic group. Most commonly postnatal risk factor was detected (%53,2). The most common factors in the symptomatic group were anomalies of congenital central nervous system (%45,7) and hypoxic-ischemic encephalopathy (%28,8). Spasms were most frequently observed between 3-12 months (%67,9) and most frequently flexor type seizure were seen (%62,3). Spasms were generally observed in clusters (%72,5). There was hipsarrhytmia in EEG in %46,4 and modified hipsarrhytmia in %17,4. West syndrome was diagnosed with typical spasms, psychomotor retardation, hipsarrhytmia symptom in EGG in %24,6 of the patients and with typical spasms and psychomotor retardation in %30,4 of the patients. The most common seen neurological examination symptoms were microcephalia and psychomotor retardation. In brain MRG, cortical atrophy was most commonly identified (%74,6).

Prognosis was much better in the patients that started to an early treatment (p<0,001). In ACTH treatment, %83 percent of the patients responded to the treatment, but a side effect was seen in most of the cases. In the patients whose EGG was regulated with treatment, prognosis was better (p=0,001). Relapse was detected in %43,5 of the patients. In the symptomatic group, resistant epilepsy was developed. Prognosis was worse in the symptomatic group (p<0,001). Only %10 of the symptomatic group has shown normal psychomotor development.

Consequently, early diagnosis and treatment, the provision of appropriate and convenient treatment in the West Syndrome can make a positive contribution to prognosis according to etiology.

Keywords: West syndrome, infantile spasms, risk factors, prognosis, ACTH

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ:

ACTH :Adrenokortikotropik hormon

ACC :Korpus kallosum agenezisi ve orta beyin malformasyonları

AEİ :Antiepileptik ilaç

AGA :Gestasyonel yaşına göre normal ağırlıkta (Appropriate for gestational age)

AGTE :Ankara Gelişim ve Tarama Envanteri

ARX :Aristaless paired geni X - e

BBT :Bilgisayarlı beyin tomografisi

BOS :Beyin Omurilik Sıvısı

CDG :Konjenital glikozilasyon defekti (Congenital disorder of glycosylation)

C/S :Sezaryen seksiyo

CRF :Kortikotropin salgılatıcı faktör (“Corticotropin releasing factor„)

CRH :Kortikotropin salgılatıcı hormon (“Corticotropin releasing hormone„)

DEND :Gelişme geriliği, Epilepsi ve yeni doğan diyabeti

EEG :Elektroensefalografi

EİEE :Erken İnfantil Epileptik Ensefalopati

EME :Erken Miyoklonik Ensefalopati

FLNA :Filamin A geni

GABA :Gamaamino bütirikasit

HİE :Hipoksik iskemik ensefalopati

ILAE :Uluslararası Epilepsi Çalışma Derneği

LGA :Gestasyonel yaşına göre fazla ağırlıkta (Large for gestational age)

LGS :Lennox-Gastaut Sendromu

MCDS :Kortikal gelişim malformasyonları

MRG :Manyetik Rezonans Görüntüleme

MST :Multıpl subpial transeksiyon

NREM :Hızlı göz hareketleri olmayan (“Non-rapid eye movement„)

NSVY :Normal spontan vajinal yol

PET :Pozitron emisyon tomografi

PEHO :Progresif ensefalopati, hipsaritmi ve optik atrofi

PVL :Periventriküler lökomalazi

REM :Hızlı göz hareketleri (“Rapid eye movement„)

SCAD :Short-Chain Acyl-Coenzim Dehidrogenaz

SGA :Gestasyonel yaşına göre düşük ağırlıkta (“Small for gestational age„)

SP :Serebral palsi

SPECT :Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi

SSS: :Santral sinir sistemi

TORCH :Toksoplazma-Rubella-Sitomegalovirüs-Herpes virüs

TPM :Topiramat

TSC :Tuberoz Skleroz Kompleksi

TRH :Tirotropin Releasin Hormon

USG :Ultrasonografi

VGB :Vigabatrin

WS :West sendromu

XLAG :X-linked lizensefali, anormal genitalya

ŞEKİLLER:

Şekil 2. 1	West sendromlu olgu, interiktal EEG kaydı (hipsaritmi)	**17**
Şekil 2. 2	Uyanıklık sırasında hipsaritmi, arada epileptik spazmlar görülüyor	**18**
Şekil 2. 3	Yavaş uykuda görece senkron multipl diken ve dalgalardan oluşan psödoperiyodik patern	**18**
Şekil 2. 4	Hipsaritmi içinde fokal nöbet aktivitesi	**19**

TABLOLAR

Tablo No		Sayfa No
Tablo 2. 1	West sendromu ayırıcı tanısı	7
Tablo 2. 2	West sendromlu hastalarda etiyoloji	9
Tablo 2. 3	West sendromu ile ilişkili patolojiler	12
Tablo 2. 4	İdiyopatik West sendromunda önerilen tedavi yaklaşımı	26
Tablo 4. 1	Prenatal, natal ve postnatal risk faktörleri*	31
Tablo 4. 2	Doğuma ait özellikler	33
Tablo 4. 3	Soy geçmişlerine ait özellikler	33
Tablo 4. 4	Nöbetlerin başlangıç yaşı ve cinsiyetlere göre dağılımı	34
Tablo 4. 5	West sendromlu hastalarda nöbet özellikleri	35
Tablo 4. 6	West sendromu nöbetlerine eşlik eden diğer bulgular*	35
Tablo 4. 7	West sendromunda tanı parametreleri	36
Tablo 4. 8	West sendromunda spazm başlangıcından önce görülen nöbet tipleri	36
Tablo 4. 9	West sendromlu hastalarda fizik ve nörolojik muayene bulguları*.	37
Tablo 4.10	West sendromlu hastaların EEG bulguları	38
Tablo 4.11	West sendromlu hastaların BBT / beyin MRG bulguları	38
Tablo 4.12	Semptomatik grupta yer alan hastaların etiyolojik nedenleri	39

Tablo 4.13	Etiyolojiye Göre Nöbet Tiplerinin Dağılımı	40
Tablo 4.14	EEG bulguları, idiyopatik ve semptomatik gruplar	41
Tablo 4.15	West sendromlu hastalarda uygulanan tedavi modaliteleri	41
Tablo 4.16	ACTH uygulanan hastalarda görülen yan etki profili	42
Tablo 4.17	ACTH ile ACTH ve Vigabatrin tedavisi uygulanan hasta grupları arasında tedavi yanıtı oranları	43
Tablo 4.18	İdiyopatik, semptomatik West sendromlu gruplarda relaps oranları	44
Tablo 4.19	Semptomatik ve idiyopatik grupta görülen nörolojik sekeller	44

1. GİRİŞ

West sendromu (WS), genellikle süt çocukluğu döneminde ortaya çıkan spazm tipi nöbetler, EEG'de hipsaritmi bulgusu ve hastaların çoğunda gözlenen psikomotor retardasyon ile karakterize bir epileptik ensefalopati tablosudur (1-4). West sendromu insidansı 1:4000 ila 1:6000 arası canlı doğum olarak hesaplanmıştır (8). Riikonen'in raporunda toplam West sendromu insidansı 30,7/100 000 canlı doğum olarak belirtilmiştir (15). Etiyolojik sınıflandırmada çocukların %68'i semptomatik, %32'si idiyopatik grupta yer almakta olup bununla birlikte yıllık ve beş yıllık vaka oranlarında belirgin değişkenlik olabilmektedir (10). Spazmların ve hipsaritminin devam etmesi gelişmekte olan beyin üzerinde olumsuz etkiler yaparak ciddi mental, motor, duyusal, psikiyatrik ve dirençli epilepsi gelişimi gibi sorunlara yol açabilmektedir.

West sendromunun etiyolojisi oldukça farklı nedenlere bağlı olabilir. Gelişmiş ülkelerde ilerleyici olmayan prenatal lezyonlar en sık görülen nedenler arasında iken (57,109,110), gelişmekte olan ülkelerde perinatal veya postnatal nedenlerin etiyoloji de önemli rol oynadığı gösterilmiştir. En sık prenatal nedenler kortikal displaziler, nörokutanöz hastalıklar, serebral malformasyonlar ve metabolik bozukluklardır (150). Ohtahara ve ark.(12) Japonya'da 180 West sendromlu hastada yaptığı çalışmada prenatal risk faktörleri %42,8 ile en sık nedeni oluştururken, bunu sırasıyla %26,7 ile postnatal, %13,9 ile de perinatal risk faktörlerinin izlediği bildirilmiştir. West sendromlu hastalarda erken tanı ve tedavinin prognoz üzerine olumlu etkilerini gösteren çalışmalar bildirilmiştir (113). Kivity ve ark.(111) idiyopatik ve kriptojenik West sendromlu hastalardan oluşan çalışmalarında, spazmların ortaya çıkmasıyla tedavi başlangıcı arasındaki süre, 4 haftadan kısa olanların tamamı normal zekâ düzeyine sahipken, tedaviye 4 haftadan sonra başlanan hastaların ancak %40'ında normal zekâ düzeyi bildirmişlerdir. Ülkemizde West sendromu ile ilgili bildirilen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Akgün ve ark.(174) semptomatik hastaların %76'sında çok ağır gelişme geriliği saptamışlar ve hipoksik iskemik ensefalopatinin etiyolojide önemli bir rol oynadığını, perinatal dönem koşullarının iyileştirilmesinin West sendromunun önlenmesinde yararlı olabileceğini bildirmişlerdir.

Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Temmuz 2001-Aralık 2012 tarihleri arasında "West sendromu" tanısı ile izlenen 69 hastanın demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları, tedavi yanıtları, uzun süre izlenmiş olanlarda gelişen nörolojik sekeller, epileptik dönüşüm ve risk faktörlerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amacı ile yapıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 West Sendromu / İnfantil Spazm

2.1.1 Tanımlama ve Tarihçesi

İlk defa 1841 yılında Dr. William J West, dört aylık oğlunda West sendromu için karakteristik olan nöbetleri tanımlamıştır. Ancak 110 yıl sonra Gibbs tarafından 1952 yılında özel elektroensefalografi(EEG) bulgularıyla bildirilmiştir. Gastaut tarafından West sendromu ismi önerilmiştir (1-4). Karakteristik özellikleri olan EEG'de hipsaritmi paterni, spazm tipi nöbetler ve psikomotor retardasyon triadı ile tanımlanan sendrom süt çocukluğu döneminin en sık karşılaşılan epileptik sendromudur (2).

Dr. West'in sendromla ilgili tanımı geniş kapsamlıdır; oğlu dört aylıkken spazmları başlamıştı ve spazmlar tam olarak "başın ve gövdenin öne doğru eğilmesi ve gevşemesi, periyodik olarak iki ya da üç dakika aralıklarla birkaç saniyeden uzun sürmeyen 10 ila 20 ya da daha fazla ataklarla yinelemesi" şeklindeydi. Nöbetler bazen günde iki, üç ya da daha fazla küme şeklinde ataklarla seyrederdi, çocuk korkmuş gözükürdü ve çığlık atardı. Ne zihinsel canlılığa ne kendini dik tutma gücüne ne de uzuvlarını kullanabilme gücüne sahipti ve kafasını desteksiz dik tutamıyordu. Dr. West, spazmların sinir sisteminin irritasyonundan, muhtemelen diş çıkarma gibi bir uyaranın varlığından kaynaklandığını varsaymıştı. Uygulanan tedaviler faydalı olmamış ve hasta 20 yaşındayken vefat etmişti (3).

West sendromu psikomotor retardasyonun varlığı ve nöbetlerin kontrolündeki zorluk nedeniyle "*katastrofik* çocukluk çağı epilepsilerinden biridir". Erken tanı ve uygun tedavi ile bazı durumlarda normal bir gelişme ve ya iyi bir sonuç elde edilebilmektedir (4). Bu sendrom ayrıca literatürde masif spazmlar, selam nöbetleri (başın öne düşmesi şeklinde), fleksiyon spazmları, kitlesel spazmlar, masif myokloni, infantil miyoklonik nöbetler ya da Blitz-Nick-Saalam Krampfe (Alman literatüründe) olarak da isimlendirilmektedir. West sendromu karakteristik EEG

bulguları olan jeneralize nöbetler kategorisinde sınıflandırılmıştır. Bununla birlikte fokal lezyonların varlığında fokal nöbetler de oluşabilmektedir (5). West sendromu herhangi bir etiyolojik neden saptanmadığı durumda idiyopatik, muhtemel bir etiyolojiden şüphelenildiğinde fakat tanımlanmadığında kriptojenik ve kesin bir etiyoloji tespit edildiğinde semptomatik grup olarak sınıflandırılır. İdiyopatik epilepsiler ise genel olarak etiyolojisi bilinmeyen, genellikle iyi prognozlu genetik predispozisyona dayandırılmaktadır (6). Bu varsayımları kullanarak Internatıonal League Against Epilepsy (ILAE) epileptik sendromların sınıflandırılmasında West sendromunu semptomatik ya da kriptojenik epilepsi olarak tanımlayacak şekilde gözden geçirmiştir. Daha önceki idiyopatik grup en uygun biçimde yeniden düzenlenmiş ve sınıflamada kriptojenik gruba dâhil edilmiştir. Ancak son olarak, 1991 ILAE çalıştayı semptomlar başlamadan önce normal gelişim, normal muayene, normal radyolojik değerlendirme ve EEG de fokal epileptik anomali olmadan hipsaritmi paterni gösteriyorsa bu vakaların idiyopatik gruba dahil edilmesini tavsiye etmiştir (7). Bu gün artık idiyopatik ve semptomatik grubun ayrımı semptomların başlangıcında etiyolojik faktörlerin varlığı ve psikomotor gerilik olup olmamasına göre yapılmaktadır. Eğer etiyolojik faktörler var ve psikomotor retardasyon varsa hastalar semptomatik grup olarak kabul edilmektedir. Şu da dikkate alınmalıdır ki idiyopatik ve kriptojenik terimleri bazı makale yazarları tarafından birbirinin yerine kullanılabilen terimlerdir.

2.1.2 Epidemiyoloji

West sendromu insidansı 1:4000 ila 1:6000 arası canlı doğum olarak hesaplanmıştır (8). Riikonen'in raporunda kümülatif West sendromu insidansı 30,7/100 000 canlı doğum olarak belirtilmiştir (9). Etiyolojik sınıflandırmada çocukların %68'i semptomatik, %32'si idiyopatik grupta yer almakta olup bununla birlikte yıllık ve beş yıllık vaka oranlarında belirgin değişkenlik olabilmektedir (10).

2.1.3 Klinik Özellikleri

Spazmlar genellikle doğumdan sonra ki iki yıl içerisinde, en yoğun olarak 4 ila 6 ay arasında görülür ve bazen adolesan döneme kadar devam eder. Hastaların yaklaşık %90'ında ilk yılda ortaya çıkar (11). West sendromunun başlangıç yaşı bir günlükten altı yaşına kadar rapor edilmiştir (12). Bununla birlikte iki haftalıktan küçük ve

18 aylıktan büyük yaşlarda nadiren ortaya çıkar (13). Genelde West sendromu erkeklerde sık görülmesine rağmen popülasyon temelli çalışmalar cinsiyetler arasında farklılık olmadığını göstermiştir (14-17). West sendromu klinik seyrinde tedaviye cevap vermeyen durumlarda farklı türlerdeki nöbetlere dönüşüm olabilmektedir. Bu bozukluk Lennox-Gastaut sendromuna (LGS) dönüşebilir. Bu olasılık sendrom belirtilerinin yaşa bağlı olduğu hipotezini destekler niteliktedir (18)

Spazmların Tanımlanması

Motor spazmlar tipik olarak boyun, gövde ve ekstremite kaslarının kısa süreli, bilateral simetrik kontraksiyonlarından oluşur. Bunlar miyoklonik nöbetlerden daha yavaş, fakat tonik nöbetlerden daha hızlıdır. Spazmlardaki kas kontraksiyonunun tipik özelliği; 2 saniyeden daha kısa süren fazik kontraksiyon şeklindeki başlangıç ve bunu izleyen yoğunluğu daha az ancak süresi 10 saniyeyi bulabilen tonik kontraksiyon şeklindedir. Spazmlar EEG ile senkronizasyon gösteren hızlı baş sallamasıyla ya da bacakların, kolların ve bedenin şiddetli bükülmesiyle karakterizedir. Kısa spazmlar, özellikle “infantil kolik” olarak bilinen tabloda olduğu gibi alt ekstremitelerin karın üzerine bükülmesini içerdiğinde aileler ya da doktorlar tarafından kolaylıkla infantil kolik olarak yorumlanabilir bu yüzden diğer epileptik ve non epileptik paroksizmlerle ayırıcı tanısı yapılmalıdır (tablo 2.1). Ayrıca semptomatik vakalarda spazmlar asimetrik olduklarında parsiyel ya da jeneralize nöbetlerle ayırıcı tanısı yapılmalıdır (19). Nöbetin özelliği, hangi kas gruplarının baskın olarak etkilendiği (fleksör veya ekstansör) dağılım ile ilişkilidir (20). Vücut pozisyonu (yatma ve oturma gibi) sıklıkla spazmların tipini etkilemektedir. Spazmların şiddeti tüm fleksör kasların kuvvetli kontraksiyonundan (sustalı çakı tipi nöbet), abdominal rektus kasındaki minimal kontraksiyona kadar değişkenlik gösterir. Başlıca 3 farklı motor spazm tipi tanımlanmıştır. Bunlar; fleksör, ekstansör ve her ikisinin bir arada olduğu mikst tip şeklindedir. Hrachovy ve Frost Jr.(20) West sendromlu hastaların poligrafik video monitörizasyon incelemelerinde en sık görülen spazm tipinin mikst tip olduğunu ve bunu sırasıyla fleksör, ekstansör ve asimetrik tiplerin izlediğini bildirmişlerdir. Motor spazmları izleyen veya bağımsız olarak ortaya çıkan “akinezili arrest fenomen” olarak adlandırılan “tepkisizlik” dönemleri görülebilir. Asimetrik spazmlar özellikle fokal beyin lezyonu bulgusu olan hastalarda görülür. West sendromlu hastaların birçoğunda birden fazla nöbet tipi vardır (20-22).

Otonomik değişiklikler (kalp hızında değişkenlikler, siyanoz, solukluk, terleme ve kızarıklık), solunum hızı değişiklikleri, çeşitli sesler çıkarma (ağlama, gülme, homurtu gibi), ayrıca hıçkırık, gülümseme, yüz buruşturma, dil ve ağız hareketleri ve gözle ilgili çeşitli bulgular (göz deviasyonu, nistagmus, göz açma ve kapama, pupillalarda dilatasyon ve göz yaşarması) motor spazmlara eşlik edebilmektedir (20,22). West sendromlu hastalarda yapılan monitörizasyon çalışmalarında aynı hastanın nöbet sıklığındaki değişkenliğin birbirini izleyen 24 saatlik sürelerde az iken, iki hafta monitörize edildiklerinde belirgin olduğu bildirilmiştir (20). Günlük spazm sayıları 24 saatlik izlemde birkaç ile birkaç yüz arasında değişmektedir (20,21). Gece ve gündüz spazm sayıları yaklaşık olarak aynıdır, bununla birlikte tam uykuda nadiren görülür (%3'ten az). Uykudan uyanma sırasında veya hemen sonra sık olarak görülür (20,23).

Spazmlar beslenme veya fotik stimülasyonla uyarılmaz, ancak nadiren dokunma veya ani yüksek sesle birlikte görülebilir. Spazmlar tek başına görülebilmekle birlikte daha sık olarak kümeler şeklinde ortaya çıkmaktadır. Küme şeklinde spazmlar hastaların %47 ile %84'ünde bildirilmektedir (20). Kellaway ve ark.(24) yaptığı çalışmada her kümedeki spazm sayısının 2 ile 138 arasında değişkenlik gösterdiği, ardışık spazmların dakikada 15'e kadar çıkabildiği, küme içindeki motor spazm yoğunluğunun genellikle giderek artan, daha sonraki hastalık seyrinde azalan özellikte olduğu bildirilmiştir. İdiyopatik vakalar da semptomların başlangıcında çocuğun gelişim düzeyi normal gibi görünebilir. Bununla birlikte birkaç gün sonrasında ebeveynler dikkat azalması ya da irritabilite fark edebilirler. Semptomatik hastalarda semptomların başlangıcında farklı nörolojik bulgular ya da psikomotor retardasyon görülebilir (19,25).

Tablo 1. West sendromu ayırıcı tanısı

West sendromunu taklit eden epileptik olmayan durumlar
İnfantil kolik
Benign neonatal uyku miyoklonusu
Hiperekpleksia
Sandifer sendromu
Katılma ve senkop atakları
Benign infantil distoni
Artan moro refleksi ve opistotonus atakları
Mastürbasyon epizotları
Benign paroksismal tonik yukarı bakış felci
Ürperme atakları
Erken infantil benign miyoklonus
West sendromunu taklit edebilen epileptik sendromlar
Erken miyoklonik ensefalopati
Erken infantil epileptik ensefalopati(Ohtahara sendromu)
Benign infantil miyoklonik epilepsi
Myoklonik-atonik-astatik epilepsi
Erken başlangıçlı Lennox-Gastaut sendromu
Asimetrik infantil spazmı taklit eden parsiyel nöbetler

Bernard L. Maria, All Rights Reserved Infantile Spasms (West's Syndrome) BC Decker Inc Pages 135

2.1.4 Spontan Remisyon

Hrachovy ve ark.(27) herhangi bir antiepileptik ve hormonal ilaç almayan 44 West sendromlu hastayı retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında, West sendromu kliniğinin ortaya çıkmasından sonra bir ay içinde West sendromu nöbetleri ve EEG'de hipsaritmi paterninin düzelmeye başladığı, bir yıl içinde hastaların %25'inde spontan remisyon olduğunu bildirmişlerdir.

2.1.5 West Sendromuna Eşlik Eden Nöbetler

West sendromuna parsiyel nöbetler eşlik edebilmektedir. Parsiyel nöbetler spazmlar başlamadan önce, spazmlarla birlikte veya spazmlar kesildikten sonra, kendiliğinden veya tedavi sonrası ortaya çıkabilir. West sendromlu hastalarda fokal epileptik deşarjlar görülebilir. Fokal deşarjlar daima çeşitli odaklardan bağımsız olarak ve genelde uykudan uyanma sırasında ortaya çıkar. West sendromlu hastalarda fokal deşarjların ortaya çıkışı rastlantısal, birbirlerini tetikleyici veya uyanma mekanizmalarıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (20). West sendromuna tonik nöbetler de eşlik edebilmektedir. Bu iki nöbet tipini birbirinden ayırt etmek güç olabilir, zira klinik ve EEG özellikleri oldukça benzerdir. İki nöbet tipi arasındaki en önemli fark tonik nöbetlerin daha uzun sürmesi ve West sendromlu hastaların çoğunda nöbetin başlangıç kısmında görülen yoğun fazik kısmın tonik nöbetlerde olmamasıdır. Tonik nöbetler küme şeklindeki spazmlardan önce nadiren görülür. Her iki nöbet tipi arasındaki benzerlikler nedeniyle, bu iki nöbet tipinin de benzer mekanizmalarla ve beynin aynı bölgesinden (olasılıkla beyin sapı) kaynaklandığı sanılmaktadır (20).

2.1.6. Etiyoloji

2.1.6.1 Etiyolojide Rol Oynayan Faktörler

West sendromu vakalarının %40'ında belli bir etiyolojik faktör belirlenememiştir. Geri kalan %60 hastada çeşitli prenatal, perinatal ve postnatal faktörler sorumlu tutulmuştur. Son yıllarda özellikle serebral görüntüleme yöntemlerinde olan gelişmeler ile tanı konulan hasta sayıları artmış, bu oranlarda değişme olmuştur. Serebral disgenezi (polimikrogiri, lizensefali gibi), intrauterin enfeksiyonlar (TORCH grubu enfeksiyonlar), prematürite, genetik bozukluklar (ARX mutasyonları, tuberozskleroz) gibi prenatal nedenler, travmatik doğum ve hipoksi-iskemi gibi perinatal nedenler, doğumsal metabolik bozukluklar (Nonketotik hiperglisinemi, Fenil ketonüri gibi), kafa travması, santral sinir sistemi enfeksiyonları, hipoksi-iskemi ve intrakraniyal kanama gibi (Şekil 1'de intrakraniyal hemoraji sonrası West sendromu gelişen bir olguda EEG'de hipsaritmi paterni görülmektedir) postnatal

nedenler West sendromu etiyolojisinde rol oynayabilir. Riikonen(15) 102 hastayı kapsayan çalışmasında saptanan etiyolojik nedenler Tablo 2.2 ’de görülmektedir.

Tablo 2. 2. West sendromlu hastalarda etiyoloji

Semptomatik nedenler	**%**
Serebral malformasyon ve nörokutanöz sendromlar	35
Perinatal faktörler	9
Tanımlanmamış pre/perinatal faktörler	19
Konjenital enfeksiyonlar	2
Semptomatik neonatal hipoglisemi	8
Ailesel veya metabolik nedenler	9
Kriptojenik	**18**

West sendromunun etiyolojisinde bazı metabolik bozukluklar sorumlu tutulmuştur. Bunlar: d-gliserik asidüri (28), menkes hastalığı (29), mitokondriyal hastalıklar (30,31), püruvat dehidrogenaz E1 alfa subunit eksikliği (32), fenilketonüri (33), hipoglisemi (34), Alexander hastalığı (35), CDG eksikliği, biotinidaz eksikliği (36), Leigh sendromu (37), metilmalonik asidüri (38), propionik asidemi (39), B12 vitamini eksikliği (40), d-bifonksiyonal protein eksikliği (41), SCAD (Short-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase) eksikliği (42), Hurler sendromu (43), mikrosefali, lisansefali gibi kortikal gelişim malformasyonları (MCDS) ve Fallot tetralojisi (44) West sendromuna neden olabilir. Bazı kortikal gelişim defektlerinde MRG normal olabilir ama fonksiyonel beyin taraması (PET) belirleyici olabilir. Bu vakalarda hipsaritmi asitmetrik olabilir (45).

Filamin A (FLNA) genindeki mutasyonla ilişkili olduğu bilinen familyal periventriküler heterotopi, X-linked dominant bozukluk olup erkelerde West sendromuna neden olabilir (46,47). Tuberozskleroz kompleksi (TSC) semptomatik West sendromunun yaygın bir nedenidir (48). Girasyon anomalileri (49) ve polimikrogiri de West sendromu etiyolojisinde rol oynamaktadır (50,51). Dismorfogenetik sendromlar da West sendromu ile birlikte tanımlanmıştır. Aicardi

sendromu, West sendromu ile ilişkilendirilen korpus kallozum agenezisi ve korioretinal lakuner infarkt ile karakterize X-e bağlı dominant kalıtımla aktarılan bir sendromdur. Beyin malformasyonları, kortikal migrasyon anomalileri, mikrogiri ya da pakigiri, subepandimal kortikal heterotopi, kistik oluşumlar ve bazen koroid pleksus papillomu ile karakterizedir (52,53). West sendromu ile birliktelik gösteren diğer bir sendrom Kabuki sendromu birçok bozukluk ve kabuki oyuncusunu andıran tuhaf yüz ifadesi içerir (54). Norrie hastalığı konjenital körlükle giden nadir görülen X bağlı geçen resesif bir bozukluktur (55). Schinzel-Giedion sendromu midfasiyal retraksiyon, böbrek ve üriner anomaliler, birçok iskelet anomalisi ve nörodejenerasyon ile nitelendirilen bir hastalıktır (56). Sotos sendromu (serebral jigantizm) (57) ve kraniosinostozis ile karakterize Williams sendromunun (58) da ilişkili olduğu bulunmuştur. Bir diğer birliktelik progresif ansefalopati, ödem, hipsaritmi ve optik atrofi ile seyreden PEHO sendromudur. Bu nadir görülen nörodejeneratif bir bozukluktur. Genelde Finlandiya kökenlilerde sıktır. West sendromu ile ilişkili bu olgular da belirgin serebellar atrofi görülür (59,60). West sendromu ayrıca gelişme geriliği, epilepsi ve yenidoğan diyabetiyle nitelendirilen DEND sendromuyla da ilişkilendirilmiştir (61). Leptomeningeal anjiomatozis (69) ve bazal gangliya gliomaları gibi neoplazmlar etyolojide sorumlu tutulmuştur (70). Sturge-Weber sendromu ve neoplazmlar gibi destrüktif lezyonlar (ensefalomalazi) West sendromuna neden olabilir fakat en yaygın nöropatolojik bulgu kortikal displazidir (71).

West sendromu egzantema subitum ve sitomegalovirus gibi enfeksiyöz bir etyolojik nedenle ilişkili olabilir (62,63). Bu vakalar spontan remisyonla sonuçlanabilen vakalardır. Bazı vakalarda serebral tüberküloma birlikteliği bildirilmiştir (64,65). Bu gözlemler immunolojik anormallikler ve serebrospinal sıvıda IL–6 seviyelerinde artış gözlenen immunopatogenez lehinedir (66,67). Uzun zamandır var sayımda bulunulan aşılama ile West sendromu arasındaki muhtemel ilişki son zamanlarda kabul edilmemiştir (68). Santral sinir sistemi etkilenimi ile West sendromunun başlangıcı arasında geçici bir latent periyod vardır. Beyin hasarı ile West sendromu başlangıcı arasındaki interval 6 haftadan 2 aya kadar değişiklik gösterir ve benzer bir interval perinatal serebral enfarktı olan çocuklarda da görülür. Bu durumda interval, aşılama ile West sendromu başlangıcı arasındaki sınırlı zamansal ilişkilendirmeye aykırıdır (72).

Down sendromu (73), trizomi 4 p (74), cri du chat sendromu (75), terminal 1p36 delesyonu (76) gibi genetik hatalar da West sendromuna neden olabilir. Sodyum kanalı mutasyonları gibi moleküler seviyesindeki değişiklikler yeni çalışmalarda bulunmuştur (77). Son zamanlarda West sendromlu hastalarda Aristaless (ARX) geninde mutasyon olduğu tespit edilmiştir. Mutasyonlar bazen X-bağlı bir bozukluk olarak görülür. Bu mutasyonlar ARX homeobox geni ile ilgilidir. Bu gen lokusu (Xp 22.13'de yer alan drozofila Aristaless (OMIM 300382) geninin homologudur) 5 ekson içerir ve beyin gelişimini düzenleyen proteini kodlar ve bu genin akivasyon ürünü GABA erjik inhibitör sistemin maturasyonu için gereklidir.

ARX'te en yaygın mutasyon polialanin yolağında ekspansiyona yolaçan ekson 2'de ki 24 bp duplikasyonudur. ARX diğer dokuların yanında beyinde de eksprese olan bir oktapeptittir. Birçok hastalık fenotipi bu gen ile ilişkilendirilmiştir. Bunların arasında nörolojik görüntülemede perinatal hasar bulgusuna rastlanılmayan, ama anormal olarak putamende sinyal yoğunluğunda artış gözlenen küçük alanların mevcudiyetinin gözlendiği şiddetli distoni, kuadriparezi, spastisite, psikomotor retardasyon ve miyoklonik epilepsi bulunmaktadır. ARX mutasyonları, muhtemelen mutant ARX proteinin intranükleer kümelenmesine ve nöronal hücrelerin ölümüne neden olmaktadır (79-81). Başka bir gendeki mutasyon West sendromunda şiddetli gelişimsel bozukluklara neden olabilmektedir. ARX ayrıca X- bağlı mental retardasyon (MR) ve diğer epileptik sendromlarla ilişkilendirildiği için, moleküler düzeyde mental retardasyon ile epilepsi arasındaki bir ilişkinin varlığını ortaya çıkarmaktadır (82). X- bağlı lizensefali, anormal genitalya (XLAG), korpus kallosum agenezisi ve orta beyin malformasyonları (ACC) ile birlikte görülen otizm ve distoninin eşlik ettiği sporadik kriptojenik West sendromu olgularında ARX gen mutasyonları tespit edilmiştir (83-85).

De nova otozomal translokasyon saptanan iki kız kardeşin serin-treonin kinaz 9 (STK9) geninde defekt saptanmıştır. Bu gen haritaları Xp 22.3 bölgesinde bulunan ARX in distalinde yerleşmiştir. Bu iki kardeşin West sendromunun başlangıcı; genel olarak ağır psikomotor retardasyon ve hipsaritmiyi içeren fenotipleri aynı idi. Bu STK9 işlevsel protein eksikliğinin, ağır X- bağlı West sendromu vakalarına (ISSX) neden olduğunu gösterir ve buna ek olarak bu hastalık için STK9'un ikinci lokus olduğunu gösteren çalışmadır (86). Yakın zamanda bu genin

CDKL5 ile aynı olduğu ortaya konmuştur ve bu genin ansefalopati ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Polialanin yolu ekspansiyonu Ohtahara sendromlu hastalarda da gösterilmiştir (87). Bilindiği gibi bu sendrom daha sonra West sendromuna dönüşebilmektedir.

West sendromu etyolojisinde birçok patolojik faktör rol oynamaktadır. Bunlar Tablo 3'de belirtilmiştir.

Tablo 3. West sendromu ile ilişkili hastalıklar

Metabolik Hastalıklar
Alexander hastalığı
Biotinidaz eksikliği
CDG eksikliği sendromu
d-bifonksiyonel protein eksikliği
d-gliserik asidüri
Hurler sendromu
Hipoglisemi
Leigh sendromu
Menkes hastalığı
Metilmalonik asidüri
Mitokondrial hastalıklar
Fenilketonüri
Propionik asidüri
Püruvat dehidrogenaz E1 alfa subunit eksikliği
SCAD eksikliği
Vitamin B12 eksikliği

Malformasyonlar ve genetik hastalıklar

Cri du chat sendromu

Down sendromu

Familial periventriküler heterotopi

Girasyon anomalileri

Kortikal gelişimsel malformasyonlar

Mikrosefali, lizensefali ve Fallot tetralojisi

Nörofibromatozis

Polimikrogiri

Sodyum kanal mutasyonları

Terminal 1p36 delesyonu

Trisomy 4p

Tuberoz skleroz kompleksi

Dismorfogenetik sendromlar

Aicardi sendromu

Kabuki sendromu

Norrie hastalığı

Schinzel-Giedion sendromu

Sotos sendromu

Williams sendromu ilişkili kraniosinostozis

Diğer nedenler

Serebral tüberkülomlar ve neoplazmlar

Sitomegalovirus

DEND sendromu

Ensefalomalazi
PEHO sendromu
Sturge-Weber sendromu
Ailesel nedenler
ARX mutasyon
CDKL5 mutasyonu

2.1.7 Etiyopatogenez

West sendromu, dengesiz maturasyon sonucu iki ya da daha fazla merkezi sinir sistemi gelişim sürecinin geçici asenkron çalışmasından kaynaklanan beyin işlevlerinin düzensizliği ile karakterize bir sendromdur. Bu örselenmiş işlev bozukluğu çeşitli etyolojik faktörlerden kaynaklanmış olabilir. Bu nedenle çok farklı yapısal ve/veya etiyolojik faktörlerle ve biyokimyasal değişikliklerle ilişkilendirilebilir (88). West sendromu sıklıkla kortikal anomalilerle ilişikilendirildiği için Chugani kortikal ve sub-kortikal mekanizmaları içeren bir hipotez ortaya atmıştır (89).

2.1.8.1 EEG Bulguları

EEG genellikle anormaldir. West sendromlu hastaların tipik interiktal EEG bulgusu hipsaritmidir. Şekil 2.2'de uyanıkken çekilen EEG'de hipsaritmi paterni görülmektedir. Epileptik spazmların hipsaritmi ile ilişkilendirilmesi genel olarak kabul edilse de hipsaritmi olmayan hastalar da olabilir. West sendromu çalışmalarında hipsaritmi teşhisin bir kriteri olarak herzaman vardır. Epileptik spazmlar, psikomotor retardasyon ve hipsaritminin birleşimi West sendromunun esas özelliklerini oluşturmaktadır. Buna rağmen epileptik spazmlar, hipsaritmi olmaksızın psikomotor retardasyonu olan olgularda ortaya çıkabilir (90). Ayrıca, hipsaritmi varyasyonları West sendromuna özgü değildir, çünkü diğer bozukluklarda da görülebilir (91).

Hipsaritminin bazı varyasyonları tanımlanmış ve modifiye hipsaritmi olarak isimlendirilmiştir (92).

Modifiye hipsaritmi olarak nitelendirilen EEG paterleri: artmış interhemisferik senkronizasyon, attenüasyon episodları, sürekli bir epileptik fokusun varlığı, asimetrik hipsaritmi, burst-supresyonu paterni ve yüksek voltajlı yavaş aktivitelerle minimal diken aktivitelerin izlenmesidir. Modifiye hipsaritmi bazen sıkça karşımıza çıkar ve diğer zamanlarda tipik hipsaritmisi olan hastalarda da ortaya çıkabilir. Bununla birlikte modifiye hipsaritmiler sınırlı prognostik bilgi vermektedirler (94). Bu nedenle ILAE çalıştayı West sendromunda modifiye hipsaritmi teriminin gözardı edilmesi gerektiği ve atipik özelliklerin geçerli olduğunda belirtilmesi gerektiği sonucuna varmıştır. Epileptik spazmın iktal EEG bulguları EEG video görüntülemesi kullanılarak detaylı bir biçimde çalışılmıştır (95). Kellaway ve ark.(96)'ı ilk olarak yaygın keskin ya da yavaş dalga aktivitelerinin farklı kombinasyonlarını, yaygın voltaj attenüasyonu ve hızlı aktiviteyi içeren 11 farklı iktal EEG paterni tanımlamıştır. Genel olarak, spazmların %70'inden fazlasında elektrodekremental deşarjlar görülür. Ancak bu iktal bulgu klinik nöbetin yokluğunda da meydana gelebilir. Fusco ve Vigevano (95) son zamanda elektrodekremental deşarjlardan önce ortaya çıkan verteks-santral bölgeden kaynaklı fokal yüksek amplitüdlü pozitif yavaş dalganın, spazmların en tutarlı iktal EEG özelliği olduğunu spazmların klinik başlangıcıyla tam anlamıyla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Elektrodekremental boşalımlar sıklıkla spazmı olan hastalarda görülmesine rağmen, Fusco ve Vigevano elektrodekremental boşalımların nöbet sonrası olayı yansıttığını iddia ederler. West sendromunda iktal EEG ile klinik spazmın başlangıcında tipik pozitif verteks yavaş dalga gösteren hastalar tespit edilmiştir. İktus başlangıcında positif verteks dalgalarının önemi belirsizdir ve büyük ihtimalle bu heterojen sendromun başka bir klinik tablosundan biridir. Elektrodekremental boşalım genellikle devam eden tonik spazmlarla beraber kısıtlanmaktadır.

Bazı idyopatik vakalarda klinik semptomların başlangıcı ilk EEG normal ya da sınırda anormal olabilir. Bu durumda EEG'nin 7-10 gün sonra tekrarı gereklidir (97). İdiyopatik West sendromunda EEG, çoklu diken dalga komplekslerinin yüksek ve yavaş zemin aktivitesi içinde gözlenmesi şeklinde olabilir. Şekil 3'de idiyopatik

West sendromunda görülen multıpl diken ve dalga komplekslerinden oluşan psodoperiyodik patern görülmektedir. Bu bozukluklar neredeyse süreklidir.

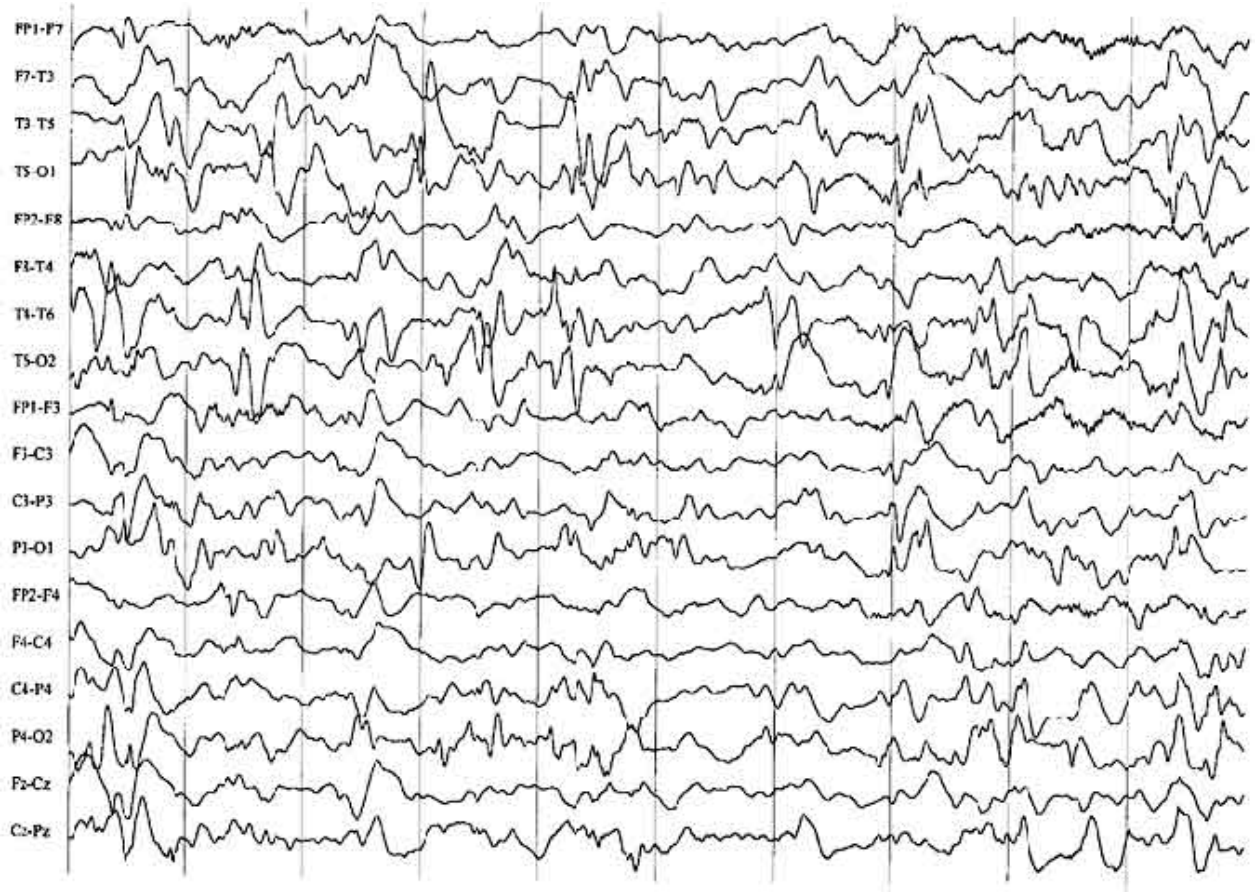
2.1.8.2 İnteriktal EEG Ayırıcı Tanısı

Ayırıcı tanıda diğer epileptik ve epileptik olmayan durumlar mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Spazmlar miyoklonik reflekslerden ve tonik nöbetlerden özellikler içermekte olup ayrımında poligrafi çok yararlıdır. Miyoklonik refleksler 200 milisaniyeden daha kısa sürer EEG de difüz, hızlı elektrostimülus dalgalar ya da çoklu diken deşarjları ile ortaya çıkan hızlı kas kasılmalarıdır. Tonik nöbetler progresif yoğunlukta ve EEG de hızlı diken dalga ile birliktelik gösteren sürekli kas kasılmalardır. Şekil 4'de hipsaritmi içinde fokal nöbet aktivitesi gösteren EEG kaydı görülmektedir. Spazmlarda EEG bulguları, belirgin yavaş dalgalar ile beraber diken ve dalga boşalımlarıdır. Ayırım için kas kasılma ve gevşemesinin süresi ve türü önemlidir.

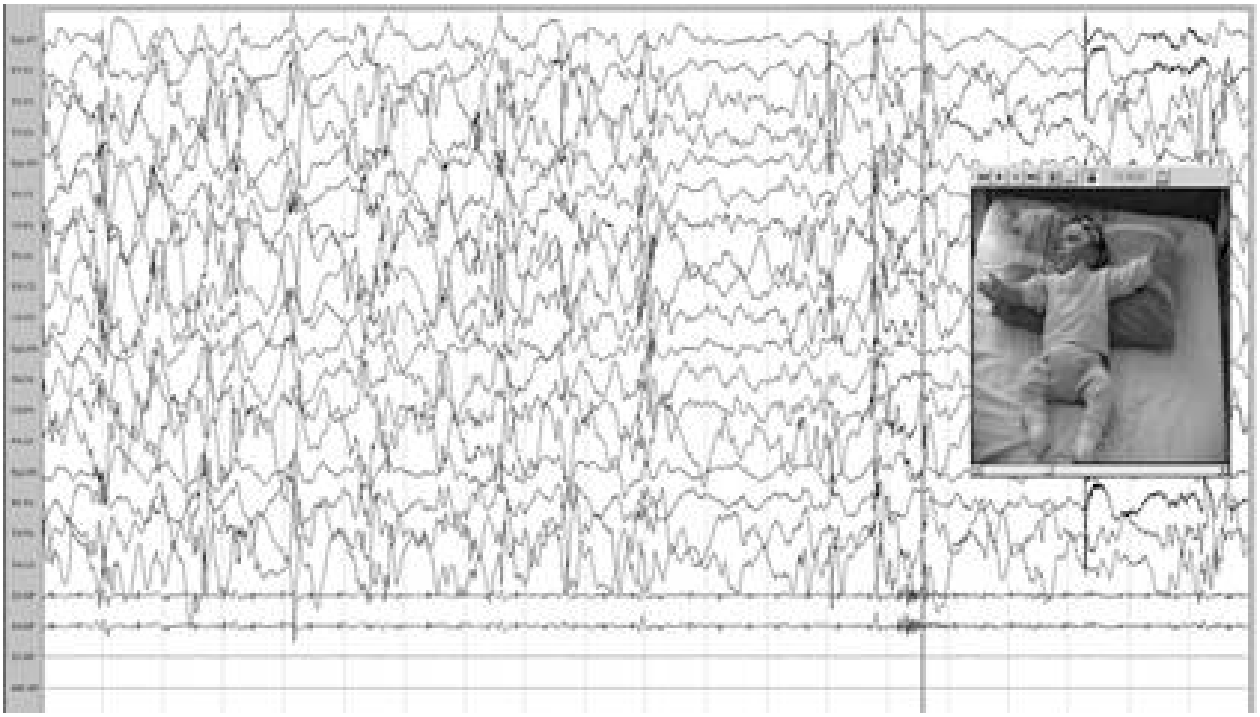
Buna ek olarak, gastroözofageal reflü, spastik çocuklardaki hareket bozuklukları ve diğer epilektik olmayan hastalıklar da çocuk spazmına benzeyebilirler ve uygun teşhis için Video-EEG monitorizasynu gerektirirler (98). Geç başlangıçlı epileptik spazmlar şöyle tarif edilir: Bunlar West ve Lennox- Gastaut sendromu arasında epileptik ansefalopatilerin intermediyer çeşidini temsil etmektedir. Bu epileptik spazmlar; küme şeklinde ortaya çıkan, EEG de tipik ya da modifiye hipsaritmi paterni olmayan, normal görüntüleme ve metabolik bulgularla karekterize olan bir durumdur. West sendromunun klinik varyantı olarak kabul edilebilir (99). Bening spazmlar uykuda ya da uyanıkken oluşan tonik kasılmalardır ve psikomotor retardasyon görülmez, EEG normaldir (100). West sendromu, Lennox-Gastaut sendromuna dönüşebilir. Ohtahara sendromu gibi erken epileptik ensefalopatilerden West sendromu gelişebilir.

Ohtahara sendromu yaşa bağlı epileptik ansefalopatilerin en erken şeklidir: yaşamın ilk aylarında başlayan sık tonik spazmlarla ve EEG'de burst supresyon paterni ile karakterize bir sendromdur. Ohtahara sendromundaki esas nöbet çeşidi uyanıkken ya da uyku durumunda küme olarak görülen tonik nöbetlerdir. Fokal motor nöbetler ve hemikonvulziyonlar neredeyse vakaların yarısında görülür. Nöbetler inatçıdır (101). Aynı faktörler erken miyoklonik ansefalopati (EME) için de geçerlidir.

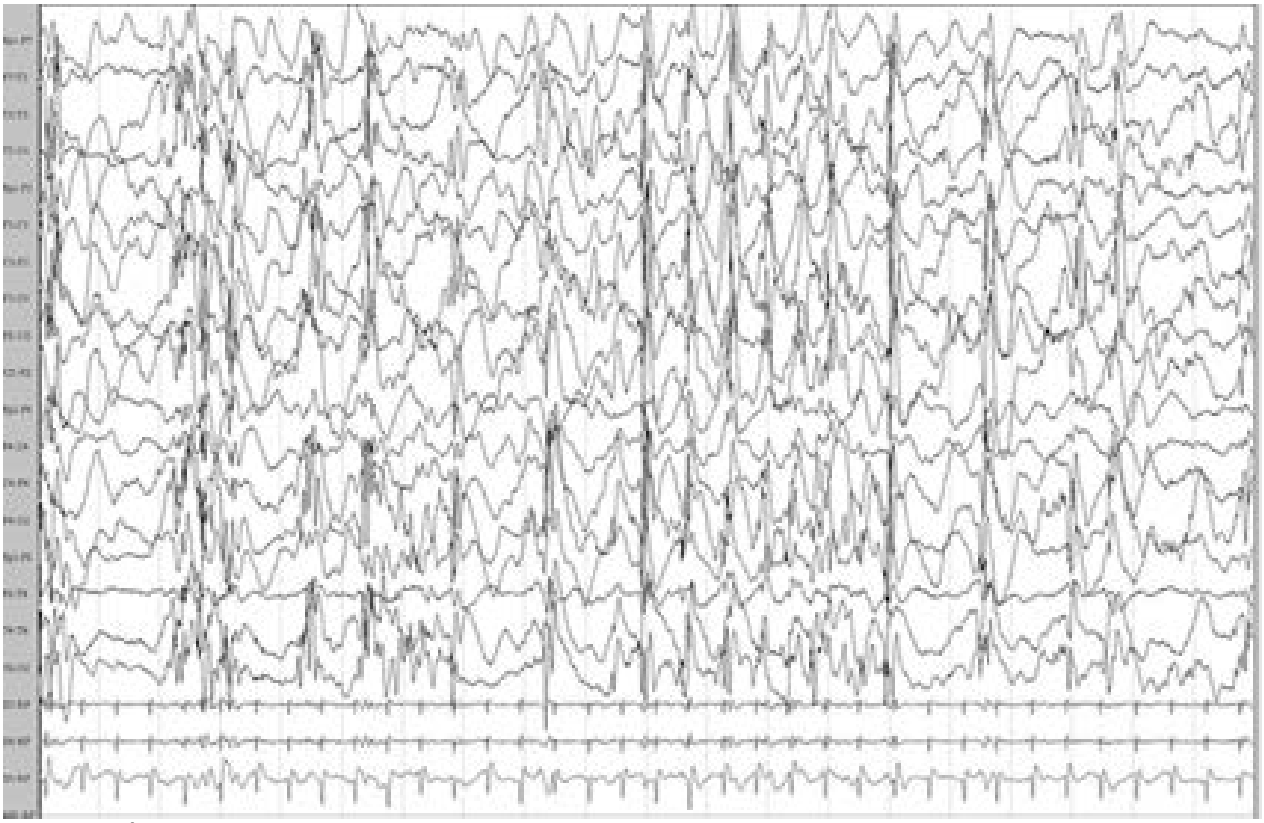
En önemli interiktal EEG bulgusu özellikle derin uykuda görülen supresyon-börst paternidir. Uyanıklık döneminde ise yavaş zemin aktivitesi ile birlikte multifokal diken dalgalar görülmektedir. EME'nin özel olarak yaşla bağlantılı gelişimi olmadığı görülmektedir (101).



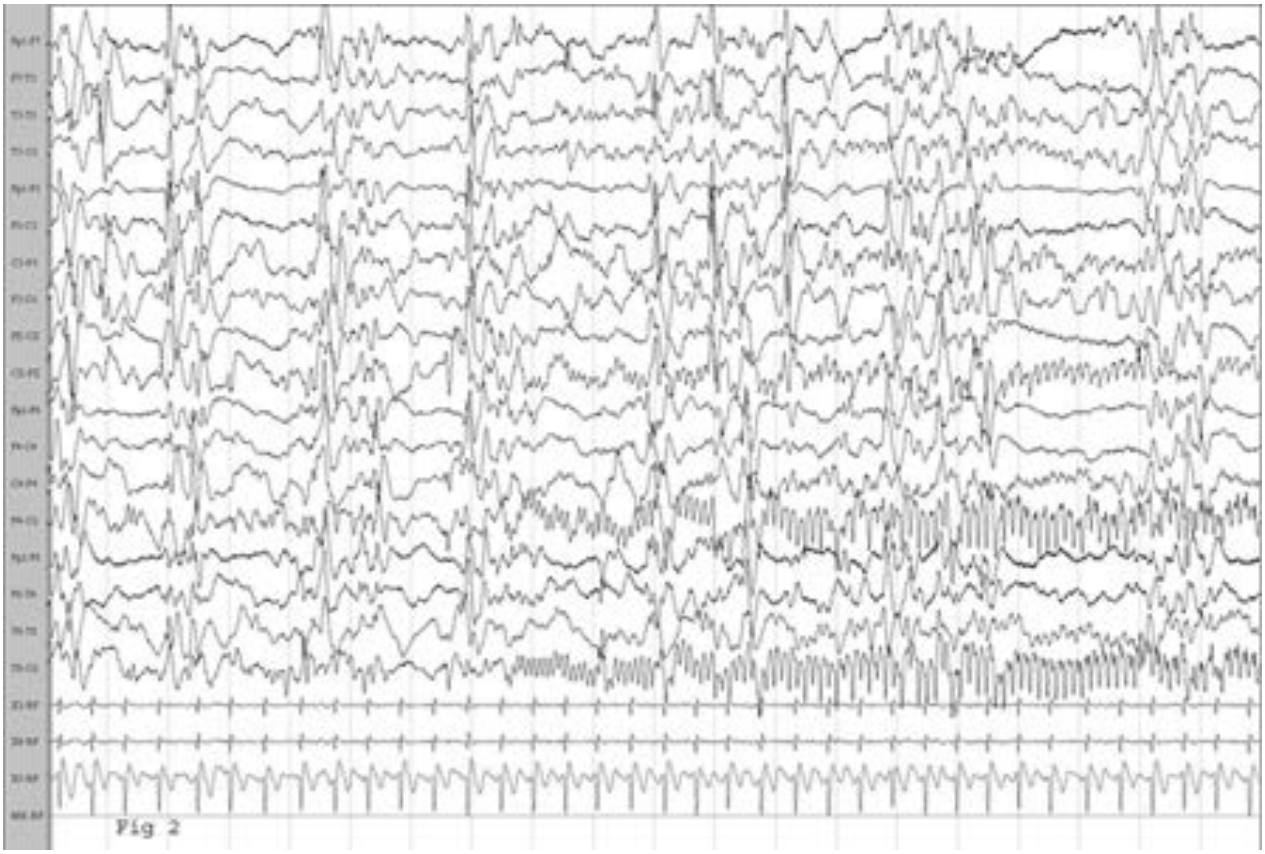
Şekil 2.1. Özgeçmişinde prematurite ve intraventriküler hemoraji öyküsü olan West sendromlu olgu, İnteriktal EEG kaydı (hipsaritmi) (10 sec/page, 24 µV/mm, low filter 1 Hz, high filter 35 Hz).



Şekil 2.2. Uyanıklık sırasında hipsaritmi



Şekil 2.3. İdiyopatik West sendromunda uykuda, senkron multipl diken ve dalgalardan oluşan psödoperiyodik patern



Şekil 2.4. Hipsaritmi içinde fokal nöbet aktivites

2.1.9 Görüntüleme Yöntemleri

Görüntüleme çalışmaları West sendromunun etiyolojisini aydınlatmada büyük oranda katkı sağlamıştır. Hipoksik İskemik Ensefalopati vakaların % 30'unda başlıca nedendir. Gecikmiş miyelinizasyon spesifik etiyolojiden bağımsız görünmektedir ve kriptojenik West sendromunun başlangıcında görülebilmektedir (102). Ne nöbet sonlanımı ne de nörolojik gelişim durumu bu bulguyla tam olarak ilişkilendirilmemiştir (103).

Mitokondriyal hastalık saptanan 3 West sendromu vakasında MRG de bazal gangliyonlarda intensite artışı saptandığı tespit edilmiştir. Bu hastalarda vigabatrin ve steroidler spazmları kontrol etmede etkin oldukları, ancak takip eden bir kaç yılda, hastalarda hipotonisite geliştiği ve laktik asit yüksekliği ortaya çıktığı gözlenmiştir (104). West sendromlu 4 hastada ağır hipomyelinizasyon ve serebral beyaz maddede azalma bildirilmiştir. Hastalarda ağır psikomotor retardasyon, mikrosefali ve spastik tetrapleji saptanmıştır (105). West sendromunda beyin görüntüleme çalışmaları çoğu kez kortikal displastik lezyonları göstermiştir. Bununla

birlikte kortikal displazi miyelinzasyon tamamlanıncaya kadartanınmayabilir. Bu nedenlerden dolayı displastik lezyon, glukoz metabolizmanın PET taraması kullanılarak daha erken saptanabilir (106). Kriptojenik West sendromu olan bebeklerde PET görüntülemesinde patolojinin olmaması, epileptik dönüşüm ve psikomotor gelişim açısından iyi prognozu telkin eder. Çoğu kez özellikle oksipital bölgede oluşan hipometabolik kortikal fokuslarla ilişkilendirilen PET anormallikleri değişkenlik gösterebilmektedir (107). Bazı yapısal lezyonlar geçici olduklarından PET anomalileri herzaman kötü prognozla ilişkilendirilmemelidir (108).

2.1.10 Tanı

West sendromu tanısında klinik öykü önemlidir. West sendromu şüphesi olan hastalara ayrıntılı fizik ve nörolojik muayene yapılmalıdır. Dikkatli bir göz ve cilt muayenesi yapılmalı, tuberoskleroz gibi nörokutanöz hastalıklar gözden kaçırılmamalıdır. Uyku ve uyanıklık EEG'si tanının doğrulanmasında yardımcı olur. Rutin EEG'de hipsaritmi görülmez, tipik EEG özelliği ve spazmlar belirlenemez ise, uzun süreli video EEG monitorizasyon çalışması yapılmalıdır. Yapısal beyin anomalisini göstermek için nörogörüntüleme çalışmaları (öncelikle beyin MRG) yapılmalıdır. ACTH veya kortikosteroid tedavileri, önceden varolan serebral atrofiden kolay ayırt edilemeyecek şekilde BOS alanlarında genişlemeye yol açabileceğinden, nörogörüntüleme çalışmalarının önceden yapılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Tedavi öncesi tüm hastaların rutin laboratuar tetkikleri (tam kan sayımı, kan biyokimyasından böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, glukoz, kalsiyum, magnezyum, fosfor ve idrar analiz tetkikleri) yapılmalıdır. Önceki bilgilere göre etiyolojik neden saptanamamışsa hastalarda serum laktat ve prüvat, plazma amonyak, idrar ve kan aminoasitleri, idrar organik asit analizi ve serum biotinidaz tetkikleri, de çalışılmalıdır. Kromozom analizi yapılmalıdır. BOS'ta hücre sayısı, prenatal dönemde geçirilmiş enfeksiyonlara yönelik TORCH enfeksiyon parametreleri, glukoz, protein, viral ve bakteriyel kültür, laktat, prüvat ve aminoasitler çalışılmalıdır (20).

2.1.11 Sınıflama

West sendromlu hastalara geçmişte değişken ve tutarlı olmayan sınıflamalar yapılmıştır. Günümüzde en iyi sınıflama hastaların tıbbi ve gelişim

öyküsü, nörolojik muayene ve nörogörüntüleme bulgularına göre yapılmaktadır. Bu kriterlere göre hastalar başlıca iki gruba ayrılabilir: idiyopatik/kriptojenik ve semptomatik. Bunlardan nörolojik muayenede bulgusu olmayan, bilinen herhangi bir etiyolojik neden tanımlanmayan, spazmlar başlamadan önce normal gelişim gösteren ve nörogörüntüleme çalışmaları normal olan hastalar idiyopatik/kriptojenik, geri kalan yaklaşık % 80'lik hasta grubu ise semptomatik olarak sınıflanmaktadır. Bu sınıflama hastaların takibinde yardımcı olabilir, zira idiyopatik/kriptojenik kategoride yer alan hastalar spazm kontrolü ve uzun süreli gelişimsel seyir açısından en iyi prognoza sahiptir (20).

2.1.12 Prognoz

West sendromunda prognoz farklılıklar gösterir ve etiyoloji ile ilişkilidir. Kriptojenik vakalarda prognoz daha iyidir. Ducal kriptojenik West sendromu görülen 45 hastanın incelenmesinde 30 hastada iyi prognoz bildirmiştir. Spazm başlangıcından önce normal bir nörolojik öyküsü olan çocuklar, gelişim geriliği ya da anormal nörolojik durumu olan çocuklara kıyasla çok daha iyi bir prognoz göstermişlerdir. Yaşamın ilk aylarındaki spazm başlangıcı da etiyolojiye bağlı olduğu için olumsuz prognostik etkendir. Spazmların çabuk gerilemesi ve EEG'nin hızla normale dönmesi prognoz açısından olumlu gelişmelerdir (109). West sendromunun başarılı bir şekilde tedavisi çok önemlidir. Çünkü sosyal fiziksel sonuçları tamamiyle değiştirebilir. Bu konuyla ilgili görüşler, retrospektif çalışmalarda ki değerlendirmeler nedeni ile farklıdır. Semptomların başlangıcından itibaren bir ay içinde tedavi edilen 37 hastadan oluşan bir West sendromlu hasta grubunda, beş ay süren ve kademeli olarak azaltılan oral prednizolon tedavisini takiben yüksek dozda depo tetrakosaktid uygulaması ile kriptonik vakaların % 100 ün de normal zihinsel gelişim gözlenmiştir (110). West sendromunda prognoz etiyoloji ile ilişkilendirilmektedir (111). Semptomların başlangıcı ile tedavi arasındaki sürenin kısa olması iyi prognozla ilişkilendirilmiştir. Paroksizm boşalımlarının yeniden ortaya çıkması ve diğer nöbet türlerine dönüşüm, saptanmamış lezyonlarla ilişkilendirilebilir (112). Riikonen West sendromlu 214 Finli çocuğun uzun süreli takiplerini değerlendirmiştir. Hastaların dörtte birinde zihinsel gelişim normaldir ya da hafif bozulmuştur. Hastaların üçte biri 3 yaşından önce genellikle enfeksiyondan ölmüş, üçte biri ise 25-30 yaşı takiben ölmüştür.

Hrachovy ve ark.(20) 67 hastadan oluşan grup üzerinde yaptıkları değerlendirmede 31 aylık ortalama izlem süresinden sonra hastaların %16'sının normal gelişim gösterdiği, yaklaşık %47'sinin nöbetlerinin devam ettiği bildirilmiştir. Semptomatik hastalarda kriptojenik hastalara göre nöbet sıklığı daha fazla (sırasıyla; %54, %23), en sık gözlenen nöbetlerin tonik, jeneralize tonik-klonik ve basit parsiyel nöbetler olduğu, hastaların ortalama %17'sinde Lennox-Gastaut sendromu geliştiği, %61'inde anormal EEG bulguları, %44'ünde ise devam eden nörolojik defisit saptandığı, ortalama mortalite oranı %12 olduğu, mortalite oranlarında 10 yılda hafif azalma gözlendiği, bu durumun daha iyi tıbbi bakımla ilişkili olabileceği bildirilmiştir. İyi prognoz ile ilişkilendirilmiş faktörler kriptojenik etiyoloji, tedaviden önceki normal psikomotor gelişim, spazmlardan sonra ilk 2 ay içinde tedavi başlanması ve ACTH tedavisine iyi yanıttır (113). West sendromu inatçı epileptik spazmlar olarak yeniden ortaya çakabilmektedir. Bu durumun tedavisi çok zor olabilir (114). Kriptojenik West sendromlu çocuklarda ki mental retardasyon riski, hipsaritmiden üç hafta gibi uzun bir süre sonra başlanan tedavilerde, yüksek olarak tespit edilmiştir (115).

2.1.13 Tedavi Yöntemleri

West sendromu tedavisi henüz istenilen düzeyde değildir ve tedavi konusunda en iyi uygulama henüz netlik kazanmamıştır. İlk seçenek tedavisi konusunda fikir birliği yoktur. Şu an için iki seçenek mevcuttur: İlki ACTH ya da oral steroidlerdir, diğeri vigabatrin kullanımı ya da diğer antiepileptik ilaçlardır. Seçilmiş dirençli vakalarda cerrahi opsiyon da değerlendirilebilir (116).

Sorel ACTH tedavisinin faydalı etkilerini ilk olarak 1958'de rapor etmiştir (118). Daha sonra ki çalışmalar ACTH'ın dozu, yan etkileri ve tedavi süresi ile ilgilidir. Sentetik ACTH türevlerinin yan etki potansiyelinin daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bu yan etkiler kilo alma, hipertansiyon, fırsatçı mikroorganizma enfeksiyonları, hiperglisemi, elektrolit bozuklukları, Cushingoid görünüm, uyku ve davranış bozuklukları, bazen kırıklarla birlikte kemik dansitesinde azalma, intravasküler pıhtılaşmayla beraber cilt döküntüsü gibi yan etkilerdir.

ACTH'nın dozu çoğunlukla 150 U/m2/gün kullanımda etkin bulunmuştur (119,120). Bununla birlikte çok daha düşük doz ve kısa süreli tedavi protokolleri son zamanlarda kullanılmaya başlanmıştır. Riikonen tarafından 3-6 U/kg/gün doz

önerilmiştir (121). Daha düşük doz Japonyada uygulanmıştır ve daha önceki çalışmalarda uygulanan yüksek dozlar kadar etkili olmuştur (122). Beyin hacim kaybının ağırlığı günlük ve toplam ACTH dozu ile ilişkilidir (123). Özellikle kriptojenik vakalardaki olumlu sonuçlar ciddi yan etkiler olmadan 0,1 IU/kg gibi daha düşük dozlarla da elde edilebilir (124). Günlük 2,5 IU/kg/doz uygulaması ile hastaların %77,4'ünde spazmların kontrol altına alındığı gözlenmiş fakat hastaların %17'sinde tedavinin kesilmesine sebep olan ciddi enfeksiyonlar gibi yan etkiler ortaya çıkmıştır (125). Bu sonuçlar ortalama on gün boyunca 0.96 IU/kg doz uygulanan başka bir çalışmayla doğrulanmıştır (126). Özetlemek gerekirse ACTH ilk seçenek tedavi olarak uygulandığında tedavi için kısa süreli az dozajın şu an için en uygun seçenek olduğu söylenebilir.

Bazı klinik çalışmalarda prednizolon da uygulanmıştır. Birleşik Krallıkta West sendromu tedavisi ile ilgili yapılan çalışmada prednizolon ve sentetik kortikotropin vigabatrin (VGB) ile karşılaştırılmıştır. Oral prednizolon günde 40 mg dozda, alternatif günlerde sentetik kortikotropin 0,5 mg verilmiştir. İki grup hastanın sonuçları; kortikotropin ya da prednizolon ile tedavi edilen hastaların %70'inde, vigabatrin ile tedavi edilen hastaların %54'ün de spazmların kesildiği gözlenmiştir. İlk gruptaki hastaların %55'in de, vigabatrin ile tedavi edilen hastaların %54 ün de yan etkiler rapor edilmiştir (127). Tirotropinin salgılatıcı hormon (TRH) da West sendromunda etkili olduğu bildirilmiştir (128).

Antiepileptik ilaçlar da West sendromunun tedavisinde kullanılır. Benzodiazepin uygulanan 24 vakalık çalışmada spazmların en aza indirgenmesi ya da kesilmesinde %45,8 başarı sağlanmıştır, fakat nüks oranı %18,2 olarak bulunmuştur. Tedavi tamamlandığında psikomotor gerilik vakaların %83,4 ünde tespit edilmiştir. Bu tedavi ACTH ve vigabatrin ile intolerans ve yan etki görülen vakalarda kullanılabilinir (129).

Vigabatrin, özellikle tüberozskleroz komplexi ile birliktelik gösteren West sendromu vakalarının tedavisinde kullanılır (130-132). Doz kademeli arttırma ile genellikle günde 100 mg/kg civarındadır fakat en düşük etkili dozda devam ettirilir. Yüksek doz uygulanan tedavilerin yararlı olduğu gösterilmemiştir. Vigabatrin West sendromunda etkilidir ve iyi tolere edilir. Bununla beraber bu tedavinin ne kadar devam ettirilmesi gerektiğine dair fikir birliği bulunmamaktadır (133). Vigabatrin

görmeye yol açabilir (134). Bu yan etkilerin dozla, tedavinin süresiyle ilgili olup olmadığı ya da bu olayın tersine çevrilebilir olup olmadığı konusunda fikir birliği yoktur. Zonisamid'in West sendromunda etkili olduğu rapor edilmiştir. Zonisamid dozu günde 4 mg/kg dan 22 mg/kg a kadar değişir. Çoğunlukla Japonya'da kullanılmıştır. İlacın yan etkisi olarak anoreksi, gastrointestinal semptomlar ve lökopeni bildirilmiştir. Tedavi sırasında beyaz küre sayısı izlenmelidir. Bu antiepileptik ilaç ile en iyi sonuçlar spazmlarda ve/veya hipsaritmi üzerinde sağlanmıştır (135-137). GABA reseptörleri için pozitif allosterik modülatör etkisi olan daha yeni antiepileptik ilaçlar West sendromunu kontrol altına almada etkilidir. Yeni bir nöroaktif steroid olan ganaxolon göze çarpan etkinlik göstermiştir, fakat kullanımı yaygın değildir (138,139). Düşük dozajda lamotrijinin semptomatik West sendromunda yararlı olduğu bildirilmiştir (140). Levetirasetamın kriptojenik infantil spazmda faydalı etkileri olduğu konusunda sınırlı sayıda bilgi bulunmaktadır (141-143).

Son zamanlarda Çin'de yapılan iki çalışmada geniş spektrumlu bir antiepileptik ilaç olan topiramat West sendromunun tedavisinde kullanılmıştır (144,145). Nöbetlerde ciddi bir azalma sağlanmıştır. Somnolans, sedasyon, iştahsızlık ve terlemede azalma gibi yan etkiler bidirilmiştir. Çalışmada görülmüştür ki sonuçlar idiyopatik hastalarda semptomatik hastalara kıyasla daha iyidir (146,147) . Topiramate 1 mg/kg/gün dozda başlatılmış maximum 20 mg/kg a çıkılmıştır. Tüm bu bildirilerde semptomatik ve idiyopatik vakalardaki sonuçlar arasında bir ayrım belirtilmemiştir. İtalya da bir klinik çalışmada günde 80-100 mg/kg vigabatrin tedavisine ek olarak günde 3-3,8 mg/kg topiramat tedavisi 4 yıl sürdürülmüş. Her iki ilaç dozuda daha sonra aşamalı olarak azaltılmış olan 3 idiyopatik West sendromlu hastada nörogelişimsel ve klinik olarak tam bir iyileşme ve EEG normalizasyonu sağlanmıştır (116). TSC kompleksi ile birikte görülen West sendromu olan bir hastada yalnızca kısmi düzelme olmuştur (148). West sendromu tedavisine alternatif olarak ketojenik diyetle tedavi muhtemelen etkili ya da prognoz üzerinde etkisiz olduğu düşünülmektedir (149).

MRG ve PET ile fokal ya da multifokal kortikal lezyonların tanımlanması, inatçı West sendromu olan bazı hastalar için cerrahi seçeneğin gündeme alınmasına imkan sağlamıştır. Tek bir lezyon MRG'de ve/veya PET'de göründüğünde ve EEG

lokalizasyonu ile korelasyon olduğunda, cerrahi tedavinin sonuçları oldukça olumlu olarak bildirilmiştir (151,152). Lokalizasyon olmadığında parsiyel nöbetlerden önce gelen inatçı West sendromu olan iki hastada multıpıl subpial transeksiyonla (MST) olumlu sonuçlar bildirilmiştir (153). İntravenöz immunoglobulinler semptomatik vakalarda, kontrolü zor vakalar için ve juvenil epileptik spazmlar için adjuvant tedavi olarak kullanılabilmektedir (154,155). Bununla birlikte bu tedavinin yararlılığını değerlendirmek için yeni klinik deneyler gereklidir. Yüksek dozda B6'nın (piridoxin) West sendromunda etkili olduğu bildirilmiştir. Tedaviye yanıt hızlıdır ve nöbetler tedavinin ilk iki haftasında ortadan kaybolur. Gastrointestinal semptomlar ve karaciğer yetmezliği vakaların %40 ila 70'inde gözlenmiştir fakat bu durum dozun azaltılmasından ya da ilacın kesilmesinden sonra düzelmiştir (156). Piridoxine cevap vermediğinde pridoksal fosfat etkili olabilir (157,158).

2.2 Önerilen Tanı Yaklaşımı ve Tedavi

Bu başlık altında West sendromu düşünülen bir hastada pratik yaklaşım aşamasında nasıl bir yol izlenmesi gerektiği konusunda bilgi vereceğiz. Her vakada anamnez, fizik muayene, nörolojik muayene, laboratuvar ve EEG değerlendirilmesi yapılmalıdır. Epileptik spazmlar ile non epileptik spazmların ayırıcı tanısı yapılmalı, semptomatik ve idiyopatik West sendromu arasında ayrım yapılmalıdır. Etiyolojiyi saptamaya yönelik metebolik ve nöroradyolojik tetkikler yapılmalıdır. Özellikle MRG tetkikİ herhangi bir tedavi uygulamadan yapılmalıdır. Zira ACTH ve steroidler psodo serebral atrofiye neden olabilmektedir.

İdiyopatik West sendromunda tedaviye 300 mg pyridoxine tek doz ya da 3 gün boyunca intramuskuler vererek başlamak uygun olabilir. Eğer klinik ya da EEG cevabı olmazsa vigabatrin ve topiramate (TPM) ACTH'a tercih edilir, çünkü bu iki ilacın yan etkileri kortikotropin tedavisinin neden olduklarına kıyasla daha zararsız olarak düşünülür. VGB 7 günlük periyodda 100 mg/kg/gün e çıkılır. Eğer 15 günlük bir tedavinin ardından herhangi bir sonuç alınmazsa TPM günde 0,5-1 mg/kg verilir ve eğer gerekirse bir ayda 5 mg/kg ye kadar doz artırılabilir. Eğer bu tedaviye bir yanıt olmazsa en fazla 20 gün boyunca günde 1-2 U/kg dozda ACTH (synachten depot) kullanılır. Bu süreç içerisinde spazmların kaybolması ve EEG'nin normalleşmesi ile olumlu bir yanıt elde edilmiş olunur. Bu öneriler tablo 4'de özetlenmiştir. Klinik ve EEG değerlendirmesi altı ayı takip eden sürede her ay

yapılmalıdır. Bu tarihte klinik ve EEG durumu normalse TPM dozunun üç aylık periyotda kademeli olarak azaltılması önerilir. Bundan sonra VGB'de aynı zamanda git gide azaltılabilir, böylece bu ilacın görme ile ilgili yan etkileri en aza indirilir. Bundan sonra klinik ve EEG değerlendirmesi bir yıl boyunca her üç ayda bir planlanır.

Tablo 4. İdiyopatik West sendromunda önerilen tedavi yaklaşımı

Pridoksin 300 mg/gün x 3gün İM

↓

Vigabatrin 100 mg/kg/gün(7 günde çıkılır)

15 gün içerisinde yanıt alınamazsa

↓

Topiramat

0,5-1 mg/kg/gün başlanır ------→ 5mg/kg/gün'e çıkılır

1 ayda

↓

Yanıt yoksa

ACTH 1-2 U/kg

10-20 gün verilir

İdiyopatik West sendromunda önerilen tedavi yaklaşımı

Semptomatik West sendromunda her hangi bir tedavi protokolü benimsenmemiştir. Etiyoloji TSC olduğunda VGB dikkate alınmalıdır. Sıklıkla spazmlar jeneralize ya da parsiyel nöbetlerle yer değiştirmek suretiyle kaybolurlar. Yani diğer nöbet şekilleri gelişmeye başlar. Vigabatrin ile beraber zonisamide, lamotrigin ve levetirasetam kullanılabilinir. Diğer semptomatik West sendromu hastalarda etiyolojiyi değerlendirmek ve en etkili olacağı düşünülen tedaviyi

uygulamak gerekmektedir. Bununla beraber, diğer epileptik durumlarda olduğu gibi tedavinin etiyolojiye göre planlanması tavsiye edilmektedir.

Sonuç olarak West sendromu, bugün vakaların büyük çoğunluğunda tespit edilebilen farklı etiyolojilerle ilişkilendirilen yaşa bağlı epileptik ensefalopatidir. İdiyopatik West sendromu hala etiyolojik olarak çözülememiş bir problemdir. Kortikotropin ve steroidlere yanıt etiyolojide immünolojik patogenezin varlığını göstermektedir. Bununla birlikte, idiyopatik vakalarda benzer sonuçlar, immun mekanizmalarla etki göstermeyen diğer AED ile elde edilebilir. Her durumda, pratik bir bakış açısından idiyopatik vakalarda hızlı ve uzun süreli düzelmeler erken teşhis ve uygun tedaviyle sağlanabilir.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Temmuz 2001-Aralık 2012 tarihleri arasında West sendromu tanısı alan 48'i erkek, 21'i kız 69 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastaların gestasyonel ve postnatal yaşları, cinsiyet, West sendromu özellikleri, spazmlara eşlik eden bulgular, nöbet sıklığı, izlem süresi, prenatal, natal ve postnatal öyküleri, aile öyküsü alındı. Psikomotor gelişim basamakları, sistemik ve nörolojik muayeneleri, serebral görüntüleme (beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve/veya bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT)), laboratuar bulguları ve elektroensefalografileri (EEG) incelendi. Laboratuvar incelemelerinden metabolik hastalık tarama testleri (idrar ve kan aminoasitleri, tandem mass profili, idrar organik asit analizi), TORCH serolojisi, biyokimyasal incelemeler (Ürik asit, CK, BUN, kreatinin, tiroid hormonları, serum amonyak, laktat) yapıldı. Elekroensefalografi tetkiki Nihon Kohden Neurofax 12 kanallı analog EEG aleti, uluslararası 10-20 elektrot sistemi ile çekildi. EEG'ler Çocuk Nörolojisi Bilim Dalında değerlendirildi.

Psikomotor gelişim 6 yaşın altındaki hastalar için Denver 2 gelişimsel tarama testi, 6 yaşın üzerindeki hastalar için Ankara Gelişim ve Tarama Envanteri testi alamayan hastalar için ise klinik gözlem ve aileden alınan bilgiler ile değerlendirildi. Hastaların bir kısmı son başvurudaki fizik ve nöromotor muayene bulguları baz alınarak değerlendirildi, bazı hastalar test alamayacak durumda olduklarından mental motor gelişim düzeyi aileden alınan öykü ve yapılan klinik gözlem ile değerlendirildi. İzlemde spazmların başlamasından sonraki nöbet tipleri, nörolojik muayene, gelişim testleri, uygulanan tedaviler ve yan etkileri ile gelişen nörolojik sekeller kaydedildi.

West sendromu tanısı günde çok sayıda tekrarlayan, birkaç saniye süren, fleksor, ekstansor spazmlar, EEG'de hipsaritmi ve psikomotor gelişimde duraklama ve/veya gerileme şeklinde tanımlanan triad ile kondu. Ancak her zaman tam triad bulguları olmayabileceğinden en az iki klinik bulgu varlığı West sendromu tanısı için yeterli kabul edildi (159,160). EEG'de hipsaritmi a) yaygın yavaş dalgalar ve buna superimpoze olan, diken-multipl diken aktivitesi ya da b) "diken, mutipl diken yavaş dalga ve izleyen supresyon periyodları" şeklinde supresyon burst bulgusu olarak tanımlandı. Spazmların başlama yaşı: i) Erken başlangıç: 3 aydan küçük olanlar (prematüreler için düzeltilmiş yaşa göre),(ii) Klasik başlangıç: 3 ay (düzeltilmiş yaş) ile

12 ay arası, (iii)Geç başlangıç: 12 ay ve sonrası olarak sınıflandırıldı (160). West sendromunun etiyolojik sınıflaması; hastalar tanımlanabilen bir neden gösterilmesine göre iki ana gruba ayrıldı: ilk grup semptomatik grup olup pre/peri ve postnatal dönemde oluşan bir santral sinir sistemi etkilenimi vardır. Spazmlar başlamadan önce, nöromotor etkilenim vardı. Tanımlanabilir bir neden mevcuttu. İkinci grup yani idiopatik grupda ise spazmlar başlamadan önce hastaların gelişim özellikleri normaldi. Tanımlanabilen bir neden yoktu, başka nörolojik bulgu ve belirtiler eşlik etmemekteydi.

Hastaların doğum, West sendromu tanısı aldığında ve son kontrolde baş çevresi ölçümleri baş çevresi izlem çizelgelerinde yaşa ve cinse göre değerlendirildi. Mikrosefali; yaş ve cinse göre baş çevresi değerinin -2SD'nin altında olması olarak tanımlandı.

Tedaviye başlama süresi veya tedavi gecikme süresi: spazmların ilk olarak gözlendiği zaman ile tedavi başlangıcı arasında geçen süre olarak tanımlandı. İki aydan kısa ise erken, 2 ay ve üzerinde ise geç başlangıç olarak kabul edildi. West sendromu tanısı alan hastalara ACTH tedavisi başlandı. Yanıt alınamayan ve etiyolojide tuberoskleroz olanlara vigabatrin 75-100 mg/kg/gün başlandı. Diğer idiyopatik ve etiyolojik nedenleri olan hastalara ise ACTH tedavisi uygulandı. ACTH protokolü: sentetik ACTH preparatı (tetrakosaktid=synacthen depot® ampul) 12 aydan küçük ya da 10 kg altı olan hastalara 0,5 mg haftada 2; 12 aydan büyük ya da 10 kg'dan fazla olan hastalara ise 1 mg haftada 2 intramusküler olarak, 12 hafta boyunca toplam 14 doz uygulandı. ACTH tedavisinin yan etkilerinden iritabilite, hipertansiyon, enfeksiyon, hiperglisemi geliştiğinde ACTH dozuna ara verildi ve klonazepam ile tedaviye devam edildi dirençli hipertansiyon, sık tekrarlayan enfeksiyon durumlarında ACTH tedavisi kesilip vigabatrin tedavisine başlandı. Tedaviye yanıt klinik ve EEG bulguları ile değerlendirildi.

Klinik yanıt: Spazmların tedavi başlangıcından 14 gün içerisinde kaybolması ve son spazmdan sonra en az 28 gün spazmların tekrarlamaması olarak tanımlandı. EEG yanıtı: tedaviden yaklaşık 4 hafta sonra çekilen EEG'de; hipsaritminin tamamen kaybolması ve epileptik deşarjların saptanmaması olarak tanımlandı. Relaps: Spazmların düzelmesinden sonra: (i) küme şeklinde görülen herhangi bir spazm periyodu, (ii) iki veya daha fazla tek olarak görülen spazm periyodu, ve (iii) EEG

değişikliklerinin eşlik ettiği belirsiz spazmların gözlenmesi ile tanımlandı. Hastaların prognozu en az 12 aylık izlem sonrası nöbet, motor ve mental/ nöromotor gelişim durumlarına göre değerlendirildi. Nöbet durumu; antiepileptik ilaçlarla veya ilaçsız nöbetlerin son 6 ay boyunca hiç olmaması iyi, devam etmesi ise kötü prognoz olarak değerlendirildi. Motor sistem değerlendirmesi; hastanın yaşı ile uyumlu motor becerilere sahip olması iyi, olmaması ise kötü prognoz olarak değerlendirildi. Serebral palsi gelişmekte olan beyinde doğum öncesi, doğum ve doğum sonrası zedelenme sonucu gelişen ilerleyici olmayan, ancak yaşla birlikte değişebilen, hareketi kısıtlayan kalıcı motor işlev kaybı, duruş ve hareket bozukluğu olarak tanımlandı (161). Mental / nöromotor gelişim durumu; mental /gelişim özelliklerinin yaşı ile uyumlu olması iyi, olmaması ise kötü prognoz olarak değerlendirildi.

1.İstatiksel Analiz Değerlendirmesi

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS for Windows 21 paket programı kullanıldı. Çalışmada dağılımı uygun olan veriler için ortalama ± standart sapma, dağılımı uygun olmayan veriler için median (minimum-maksimum) olarak belirtildi. Karşılaştırmalar için ki-kare testi ve bağımsız örneklerde t testi, korelasyonlar için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. P değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1.Demografik Bulgular

West sendromu tanısı alan 69 hastanın 48'i (%69,6) erkek, 21'i (30,4) kızdı. Erkek/kız oranı 2,2 idi. Ortalama başvuru yaşı 8,62±7,2 ay (medyan: 8.0) idi. En küçük tanı alan hasta 15 günlük en büyük tanı alan hasta 48 aylıktı.

4.2. Özgeçmiş ve Soygeçmiş

Prenatal, natal, postnatal özellikleri değerlendirilen 69 hastanın 33'ünde (%47,82) prenatal; 34'ünde (%49,27) natal ve 37'sinde (%53,62) postnatal risk faktörü saptandı. Hastaların bazıları birden fazla risk grubuna dâhil edildi. Çalışmamızda en sık görülen prenatal risk faktörleri: tokoliz için kullanılan ilaçlar da dâhil ilaç kullanımı ve abortus imminens (%16,5), konjenital enfeksiyonlar (%12,1), gestasyonel diyabet, santral sinir sistemi malformasyonları ve hiperemezis (%9,09)idi. Diğer prenatal risk faktörleri: infertilite nedeni ile tedavi görmüş olmak ve preeklamsi (%6,5), Rh uygunsuzluğu, annede guatr olarak tespit edildi. Natal risk faktörleri: Perinatal asfiksi/hipoksik doğum (%47,1), prematürite (%26,6), Mekonyum aspirasyon sendromu (%14,7), SG abortus imminens, ilaç kullanımı (%16,5) ve %12,5 oranında görülen konjenital enfeksiyonlar ile santral sinir sistemi gelişim malformasyonları en sık görülen risk faktörleri idi. En sık görülen natal risk faktörü perinatal asfiksi/hipoksik doğum (%47,1), ve prematürite (%26,6) idi. En sık görülen postnatal risk faktörleri: yenidoğan yoğun bakım servisinde yatma hikayesi (%32,4), hiperbilirübinemi (%21,6), menenjit (%16,2) ve hipoglisemi (%10,8) idi. Risk faktörleri Tablo 4.1'de gösterildi.

Tablo 4.1. Prenatal, natal ve postnatal risk faktörleri*

Prenatal risk faktörleri	Hasta sayısı (n=33)	%
Abortus imminens	5	16,5
İlaç kullanım öyküsü	5	16,5
Konjenital enfeksiyonlar	4	12,1
Gestasyonel diyabet	3	9,09
Hiperemezis gravidarum	3	9,09

SSS migrasyon defektleri	3	9,09
Preeklampsi	2	6,06
İnfertilite tedavisi	2	6,06
Rh uygunsuzluğu	1	3,03
Guatr	1	3,03
Trizomi	1	3,03
Mikrosefali	1	3,03
Nörokutanöz hastalıklar	1	3,03
Konjenital hidrosefali	1	3,03
Natal risk faktörleri	**Hasta sayısı (n=34)**	**%**
Perinatal asfiksi	16	47,1
Erken doğum	9	26,5
Mekonyum aspirasyonu	5	14,7
SGA	3	8,8
Kordon dolanması	1	2,9
Postnatal risk faktörleri	**Hasta sayısı (n=37)**	**%**
Hastanede yatış öyküsü (yenidoğan)	12	32,4
Hiperbilirübinemi	8	21,6
Menenjit	6	16,2
Hipoglisemi	4	10,8
Sepsis	2	5,4
Yenidoğan dönemi konvülziyonları	2	5,4
Postnatal hipoksi	1	2,7
Yeniden canlandırma işlemi	1	2,7

İntrakranial hemoraji	1	2,7

* Birden fazla risk faktörü içerebilir

Hastaların doğum bilgileri: Hastaların doğum kilosu ortalama 2,775±0,692 g idi. En düşük doğum ağırlıklı bebek 700 gram en yüksek doğum ağırlığına sahip bebek 4200 g idi. Hastaların büyük bir kısmı NSVY ile doğan term bebeklerdi. 69 West sendromlu vakanın doğuma ait bilgileri Tablo 4.2 de gösterilmiştir.

Tablo 4.2 Doğuma ait özellikler

Gestasyonel yaş	**Hasta sayısı(n=69)**	**%**
Preterm	10	14,5
Term	56	81,2
Postterm	3	4,3
Doğum haftasına göre gelişimi	**Hasta sayısı(n=69)**	**%**
AGA	49	71,0
SGA	18	26,1
LGA	2	2,9
Doğum şekli	**Hasta sayısı (n=69)**	**%**
Spontan vajinal yol	39	56,5
Sezeryan (C/S)	28	40,6
Yardımcı doğum aleti kullanılarak	2	2,9

Hastaların anamnezinde kardeş ölüm öyküsü ve annede abortus öyküsü oranları (sırasıyla %23,8 ve %38,1) şeklindeydi. Hastaların soygeçmişlerine ait özellikler Tablo 4.3'de gösterildi.

Tablo 4.3 Soygeçmişe ait özellikler

Soygeçmiş	**Hasta sayısı(n=21)**	**%**

Ailede abortus	8	38,1
Kardeş ölüm öyküsü	5	23,8
Annede İU ölüm öyküsü	4	19,0
Kardeşlerde epilepsi öyküsü	2	9,5
Febril kovulziyon öyküsü	2	9,5
Akrabalık öyküsü	**Hasta sayısı(n=69)**	**%**
Var (1.-2.Derece)	29	42,0
Yok	40	58,0
Ailede epilepsi öyküsü	**Hasta sayısı(n=69)**	**%**
Var	12	17,4
Yok	57	82,6

4.3. Nöbet Özellikleri

Hastaların 60'ında (%87) nöbetler 12 aydan önce, 9'unda (%13) 12 aydan sonra başlamıştı (Tablo 4.4). Nöbet başlangıç yaş ortalaması 6,8±4,9 ay idi. En erken nöbet başlangıç yaşı 15 gün, en geç 36 ay idi. Nöbetlerinin başlaması ile tedavi başlanması arasında geçen süre ortalama 3,9±6,09 ay idi. En küçük başvuru yaşı 15 gün en büyük başvuru yaşı 48 aydı.

Tablo 4.4. Hastalarda nöbetlerin başlangıç yaşı ve cinsiyetlere göre dağılımı

		Erkek	**Kız**
		n=48 (%)	**n=21 (%)**
Nöbet başlama yaşı	**1-3 ay**	14 (%77,8)	4 (%22,2)
	4-12 ay	26 (%61,9)	16 (%38,1)
	12 ay üzeri	8 (%88,9)	1 (%11,1)

West sendromu nöbetleri tek ve ya küme olarak ortaya çıkmaktaydı. Hastaların %27,5'inde (19/69) tek, %72,5'inde (50/69) küme nöbetleri şeklinde ortaya çıktığı gözlendi. Spazm sayısı en az 2/gün, en çok 35/gün idi. Hastaların %62,3'ünde

(43/69) spazmlar flexör tipte, %27,5'inde (19/69) miks tipte, %8,7'sinde (6/69) extensör tipteydi. (Tablo 4.5). Bir hastada baş düşmesi ve gözlerde sabit bakma şeklinde nöbet tanımlanmaktaydı. Hastaların büyük çoğunluğunda nöbetler uyandığı sırada veya uyanıkken görülmekteydi.

Tablo.4.5 Hastaların nöbet özellikleri

Nöbet sayısı	**n=69**	**%**
Günde 1-5 arası nöbet	37	53,6
Günde 5' ten fazla nöbet	13	18,8
Aralıklı birer defa nöbet	19	27,5
Nöbet sayısı	**n=69**	**%**
Üst, alt extremite flexiyonu	43	62,3
Flexiyon, extansiyon şeklinde (mikst)	19	27,5
Üst alt extremite extansiyonu	6	8,7
Diğer tip spazmlar	1	1,4
Nöbet özellikleri	**n=69**	**%**
Uyanıkken	25	36,2
Uykuda	5	7,2
Uyandığı sırada	28	40,6
Uykuda + uyanıkken	11	15,9

Hastaların %95,7'sinde (66/69) tipik nöbetlere diğer bulgular eşlik etmekteydi. En sık anormal göz hareketleri ve titreme gözlendi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. West sendromu nöbetlerine eşlik eden diğer bulgular*

Bulgular	**Hasta sayısı**	**%**
Anormal göz hareketleri	29	42,0
Titreme	24	34,8

Gözün fiksasyonu	6	8,7
Morarma	4	5,8
Ağlama	2	2,9
Yalanma	1	1,4

West sendromu tanısı 17 (%24,6) hastada tipik spazmlar, psikomotor retardasyon ve EEG'de hipsaritmi bulgusuyla, 21 (%30,4) hastada tipik spazmlar ve EEG'de hipsaritmi bulgusuyla, 21 (%30,4) hastada ise tipik spazmlar ve psikomotor retardasyon, 10 (%14,5) yalnızca tipik spazm özellikleri ve hipsaritmi varyasyonları ile kondu.

Tablo 4.7 West sendromunda tanı parametreleri

Tanı parametresi	n=69	%
EEG de hipsaritmi+ tipik spazmlar	21	30,4
Tipik spazm+ psikomotor retardasyon	21	30,4
EEG'de hipsaritmi + tipik spazm + psikomotor retardasyon	17	24,6
Tipik spazm özellikleri + diğer hipsaritmi varyantları	10	14,5

West sendromunda spazmlar başlamadan önce hastaların 28'in de (%40,6) nöbet geçirme öyküsü vardı. Hastaların 13'ünde (%18,8) görülen nöbet tipi yenidoğan klonik epileptik nöbet, 10 (%14,5) hastada jeneralize tonik klonik ve tonik, 3'ünde (%4,3) erken myoklonik ensefalopati, 2'sinde (%2,9) myoklonik konvulziyon ve bazı hastalarda birden fazla nöbet tipi vardı (Tablo 4.8)

Tablo 4.8 West sendromlu hastalarda spazm başlangıcından önce görülen nöbet tipleri

Spazm öncesi görülen nöbet tipi	n=28	%
Klonik nöbet	13	18,8
Jeneralize tonik klonik-tonik	10	14,5
Erken myoklonik ensefalopati	3	4,3
Myoklonik nöbet	2	2,9

4.4. Nörolojik Muayene Bulguları

Hastaların 19'unda nörolojik muayene normaldi. Tablo 4.9'da fizik ve nörolojik muayenedeki anormal bulgular gösterildi.

Tablo 4.9 West sendromlu hastalarda nörolojik muayene bulguları*.

Başvuru anında nörolojik muayene	n=50	%
Psikomotor gerilik	14	28
Hipotonisite	15	30
Hipertonisite	4	8
Artmış DTR	4	8
Babinski pozitifliği	2	4
Emme-yutmada zorluk	1	2
Hemiparezi-pleji	1	2
Pitozis	1	2
Mikrosefali	8	16

*Bazı hastalarda birden fazla bulgu mevcut.

4.5. Laboratuvar Bulguları

4.5.1 Metabolik Tarama ve Diğer Laboratuvar Bulguları

Hastaların 3'ünden idrar ve kan aminoasit analizi, tüm hastalardan serum elektrolitleri, laktat ve plazma amonyak, troid hormonları, kangazları, tüm hastalarda tandem MAS, 3 (%13,8) hastada idrarda organik asit, 26 (%23,9) hastada TORCH analizi, 5 hastada BOS incelemesi yapılmış olup bir hastada fenilketonüri tespit edildi ve diyet başlandı. Hastaların 3'ünde CMV IgM pozitifliği vardı. Tandem MAS bir

hastada pozitif (G6P Dehidrogenaz eksikliği) olarak saptandı. Birer hastada uygunsuz ADH sendromu, semptomatik hipoglisemi, hiponatremi, laktik asit yüksekliği saptandı.

4.5.2 Elektroensefalografi Bulguları: Tüm hastaların ilki başvuru anında diğeri tedavinin 1. ayında en az iki kez EEG'si çekilmişti. EEG bulguları Tablo 4.10'da gösterildi.

Tablo 4.10 Hastaların EEG bulguları

EEG bulguları	**n=69**	**%**
Hipsaritmi	32	46,4
Modifiye hipsaritmi	12	17,4
Diğer + Normal	25	36,2
Simetri özelliği	**n=69**	**%**
Simetrik	60	86,9
Asimetrik	9	15,1

4.5.3. Beyin Görüntüleme Bulguları: Hastaların tamamında en az bir kez kranial görüntüleme çalışması yapıldı. Hastaların %80'inde MRG yapldı. Bunların 51'inde (%75,4) patoloji saptanırken, 17'si (%24,6) ise normal olarak değerlendirildi. Hastaların kranial görüntüleme bulguları Tablo 4.11'de gösterildi.

Tablo 4.11 West sendromlu hastaların BBT / beyin MRG bulguları

BBT / beyin MRG bulguları	**n=69**	**%**
Normal	17	24,6
Kortikal atrofi	12	17,4
Subdural effüzyon	5	7,2
Myelinizasyonda gecikme	4	5,8
Lizensefali	4	5,8
Kistik ensefalomalazi	4	5,8
Periventriküler lökomalazi	3	4,3
Hipoglisemiye sekonder değişiklikler	2	2,9
Subdural higroma	2	2,9

Araknoid kist	2	2,9
Serebral, laküner enfarkt	2	2,9
Geçirilmiş intrakranial hemoraji	2	2,9
Bant heterotopi	1	1,4
Korpus kallozum agenezi/disgenezisi	1	1,4
Kortikal tuber	1	1,4
Dismiyelinizan hastalık	1	1,4
Bazal ganglion lezyonları	1	1,4
Hipoksik iskemik esefalopati	1	1,4
Serebral ödem	1	1,4
Chiari malformasyonu	1	1,4
Hidrosefali	1	1,4

*Bazı hastalarda birden fazla bulgu vardır.

4.6 Etiyolojik faktörler

West sendromu etiyolojisi değerlendirilirken çalışmamızda 2 grup ele alındı. Hastaların 59'i (%85,51) semptomatik grup, 10'u (%14,49) idiyopatik grupta idi. Semptomatik grupta konjenital SSS malformasyonları (%45,7), HİE sekeli (%28,8) en sık nedenlerdi. Konjenital santral sinir sistemi gelişim defekti olan 27 hastanın 13'ünde kortikal displazi, 4'ünde lizansefali, 4'ünde myelinizasyon da gecikme, ikisinde araknoid kist, ikisinde subdural higroma, birer adet de Chiari malformasyonu, bant heterotopi, korpus kallozum agenezi-disgenezisi vardı. Tablo 4.12 de semptomatik grupta yer alan etiyolojik nedenler yer almaktadır.

Tablo 4.12. West sendromunda semptomatik grupta yer alan hastaların etiyolojik nedenleri

Etiyoloji	n=59	%
HİE sekeli	17	28,80
SSS malformasyonları	27	45,7
İntrakranial hemoraji, effüzyon	7	11,8
SSS enfeksiyonları	6	10,16
Perinatal faktörler	6	10,16
Nörokutanoz hastalıklar	3	5,08

Konjenital enfeksiyonlar	3	5,08
Bilirubin ensefalopatisi	2	3,389
İntrakranial kist, tümor (glial tümör)	2	3,389
Hipoglisemiye sekonder serebral hasar	2	3,389

Nöbet tipleri: Hastaların ekstansör, fleksör ve mikst nöbet tipleri değerlendirildiğinde idiyopatik ve semptomatik gruplar arasında nöbet tipi dağılımı açısından fark yoktu **(p=0,721).** (Tablo 4.13).

Tablo 4.13 Etiyolojiye Göre Nöbet Tiplerinin Dağılımı			GRUP		Total
			İdiyopatik	Semptomatik	
Nöbet tipi	Fleksiyon	Vaka sayısı/ %	6 (%14,6)	35 (%85,4)	41
	Ekstansiyon	Vaka sayısı/ %	0 (%0,0)	5 (%100)	5
	Mikst tip + asimetrik	Vaka sayısı/ %	4 (%17,4)	19 (%82,6)	23
Total		Vaka sayısı/%	10(%14,5)	59 (%85,5)	69

10 hastanın olduğu idiyopatik grupta EEG düzelme zamanı ortalama 2±2,88 ay, semptomatik grupda 51 hastanın 1,17±1,43 ay idi. İdiyopatik ve semptomatik grupda en erken 15 gün (4. dozdan sonra), yanıtsız vakalarda en geç 10. ayda (idiyopatik grupta) EEG'de düzelme gözlendi.

İdiyopatik ve semptomatik gruplar arasında EEG tiplerinin görülme oranları açısından anlamlı fark yoktu **(p=0,308).** (EEG bulguları Tablo 4.14).

Tablo 4.14 İdiyopatik ve semptomatik gruplar EEG bulguları		İdiyopatik	Semptomatik
		Hasta sayısı	Hasta sayısı
EEG Bulguları	Hipsaritmi	6(%18,8)	26(%81,3)
	Modifiye hipsaritmi	2(%16,7)	10(%83,3)
	Normal	1(%14,3)	6(85,7)
	Diğer	1(%14,3)	17(%94,4)

4.7 Hastalara uygulanan tedaviler: Hastalar başvuru sırasında dış merkezlerde başlanan antiepileptik tedaviler mevcuttu. Kullanılan anti-epileptiklerden fenobarbital 18 hastada (%26,1) en sık kullanılan AEİ idi. Diğer AEİ'lar valproikasit 10 hastada (%14,5), klonazepam 5 hastada (%7,2), karbamezapin 3 hastada (%4,3) kullanılmakta idi. 33 (%47,8) hasta herhangi bir tedavi almıyordu**.** West sendromlu hastalar, ACTH, ACTH ve vigabatrin, ACTH ve diğer antiepiletik ilaçlar ve ACTH olmadan AEİ (dış merkezlerde başlanan) tedavi modeliteleri ile araştırmamızda incelendi. ACTH tedavisi alan hastaların %83'ünde tedaviye yanıt alındı. Grup bazında semptomatik grupta 55 hastadan 30'unda (%54,55), idiyopatik grupta 10 hastanın 9'unda (%90) tedaviye yanıt alındı. Hastalara uygulanan tedaviler ACTH 46 (%66,7) hastaya, vigabatrin 2 (%2,9) hastaya, ACTH ve vigabatrin 15 (%21,7) hastaya, ACTH ve diğer AEİ ilaçları kullanan 3 (%4,3) hastaydı. Dış merkezde başlanan kliniğimizde ilaç değişikliğine gidilmeyen yalnızca antiepileptik ilaç kullanan 3 hasta vardı.

Tablo 4.15 West sendromlu hastalarda uygulanan tedavi modeliteleri

Teadavi	n=69	%
ACTH	46	66,7
Vigabatrin	2	2,9
ACTH ve vigabatrin	15	21,7
ACTH ve diğer AEİ	3	4,3
Diğer tedaviler	3	4,3

West sendromlu hastalara kliniğimizde uygulanan ACTH protokolü; 10 kg altındaki çocuklara (0,5 mg) ½ ampul Synacthen, 10 kg üzerine (1mg) 1 ampul Synacthen İM olarak uygulanmaktadır. Hastalara ilk ay haftada iki, 2. Ay haftada bir, 3. Ay 15 günde bir defa olmak üzere toplam 14 doz ACTH uygulanmaktadır. Yan etkiler açısından hastalar kontrollere ayda 1 defa gelmektedir.

ACTH tedavisi uygulanan 64 hastanın tamamında çeşitli klinik şekillerde yan etkiler gelişti. Hastaların 15'inde (uzun süren enfeksiyon tablosu, başka bir etiyolojik sebep bulunamayan hipertansiyon, takiplerde tuberozskleroz tanısı konan ve ACTH'ya klinik yanıt alınamayan hastalar) tedaviye ACTH kesilerek vigabatrin tedavisi ile devam edildi. (Tablo 4.15).

Tablo 4.16 ACTH uygulanan hastalarda görülen yan etki profili

ACTH tedavisi yan etkisi	n= 64	%
Huzursuzluk	28	40,6
Enfeksiyonlar	14	20,3
Aşırı kilo alımı	12	17,4
Hipertansiyon	6	8,7
Sıvı elektrolit imbalansı	1	1,4
Hisitusmus	1	1,4
Uykusuzluk	1	1,4

*Bazı hastalarda birden fazla yan etki görülmüştür.

Tedavi seçeneği olarak tek başına ACTH kullanılan ve ACTH tedavisi başlanıp çeşitli nedenlerle tedaviye devam edilemeyen, tuberoskleroz tespit edilen ve vigabatrin tedavisi başlanan hastaların tedaviye yanıtları karşılaştırıldı. Tedaviye yanıt oranları açısından anlamlı fark bulunmadı **(p=0,093)** (Tablo 4.17).

Tablo 4.17 ACTH ile ACTH tedavisi kesilip vigabatrin uygulanan hasta grupları arasında tedavi yanıtı oranları					
			Tedavi yanıtı		Total
			Var	Yok	
Tedavi	ACTH	Hasta sayısı/ %	42 (%91,3)	4 (%8,7)	46 (%100)
		Tedaviye yanıtı %	% 79,2	% 50,0	% 75,4
	ACTH ve Vigabatrin	Hasta sayısı/ %	11 (%73,3)	4 (%26,7)	15 (%100)
		Tedaviye yanıt %	% 20,8	% 50,0	% 24,6
Total		Hasta sayısı	53 (%86,9)	8 (%13,1)	61 (%100)

Hastaların ACTH tedavisine yanıtı değerlendirildi. Spazmların başlaması ile tedavinin başlangıcı arasında geçen süre iki aydan kısa ise erken, 2 ay ve üzerinde ise geç başlangıç olarak kabul edildi. Erken yanıt ACTH tedavisi sonrası nöbetlerin 1 hafta sonunda kısmen ya da tamamen kaybolması olarak değerlendirildi. Hastaların 44'ünde (%63,8) ACTH tedavisine erken yanıt alındı. Hastaların %83'ünde yanıt olumlu iken %17 oranında yanıtsızdı. ACTH tedavisine klinik yanıt bakımından idiyopatik ve semptomatik West sendromlu hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı **(p>0.05).** ACTH, ACTH + vigabatarin, ACTH + diğer AED tedavilerine erken başlanan grupta tedaviye yanıt veren hasta sayısı(n=28) 26/28 (%89,6) idi. Tedaviye geç başlanılan grupta tedaviye yanıt veren hasta sayısı(n=36) 29/36 (% 80,5) idi.

Tedavi sonrası nöbet tekrarı (relaps) 69 hastanın 30'unda (%43,5) saptandı. ACTH tedavisi sonrası idiyopatik West sendromlu hastaların %10'unda (1/9), semptomatik West sendromlu hastaların ise %49,2'sinde (29/59) nöbetlerin tekrar başladığı görüldü, iki grup arasında ACTH tedavisi sonrasında nöbetlerin tekrarı bakımından fark anlamlı idi **(p=0,035).** West sendromlu hastalarda relaps oranları Tablo 4.18'de görülmektedir.

Tablo 4.18 İdiyopatik, semptomatik West sendromlu gruplarda relaps oranları					
			Grup		Total
			İdiyopatik	Semptomatik	
Relaps	Var	Hasta sayısı / relaps %	1 (%3,3)	29 (%96,7)	30(%100)
		Grup %	10,0	49,2	43,5
	Yok	Hasta sayısı/ Relaps %	9 (%23,1)	30 (%76,9)	39(%100)
		Grup %	90,0	50,8	56,5
Total		Hasta sayısı / Relaps %	10 (%14,5)	59 (85,5)	69(%100)

4.8 Prognoz bulguları: Tedavi yanıtı bakımından; prognoz ile ilgili değerlendirmeler en az bir yıl boyunca izlenen (2001-2012 tarihleri) hastalar dikkate alınarak yapıldı. Değerlendirmeye alınan 69 hastanın 55 (%79,7)'inde çeşitli nörolojik sekeller saptandı. ACTH tedavisine erken başlananlarda tedaviye yanıt alınan grup ile alınmayan grup arasında relaps görülme oranları açısından anlamlı fark yoktu **(p=0,565).** Geç başlananlarda tedaviye yanıt alınan grup ile alınmayan grup arasında relaps açısından anlamlı fark yoktu **(p=0,565).**

Tablo 4.19. Semptomatik ve idiyopatik grupta görülen nörolojik sekeller

Semptomatik grup nörolojik sekel	**n=59**	**%**
Serebral palsi	23	37,2
Spastik teraparezi	13	22,0
mental retardasyon	39	66
Epileptik dönüşüm	34	49,2
Nöromotor gerilik	52	89
Görme kaybı	2	3,4
Hemiparezi	1	1,7
Yok	6	10
İdiyopatik grupta nörolojik sekel	**n=10**	**%**

Görme kaybı	2	20,0
Serebral palsi	1	10,0
Yok	7	70,0

Mental retardasyon ve epileptik dönüşüm açısından incelenen hastaların %49,27'sinde (34/69) dirençli epilepsi gelişti. Epileptik dönüşümü olan 16 (%23,2) hastanın nöbetleri AEİ ile kontrol altına alındı. ACTH tedavisi erken başlanan semptomatik grupta 24 hastanın 13'ünde (%54,2) mental retardasyon varken 11'inde (%45,8) yoktu. Tedaviye geç başlanan semptomatik guptaki 35 hastanın 26'sında (%74,28) mental retardasyon tespit edilirken, hastaların 9'unda(%25,72) tespit edilmedi. Yine ACTH tedavisi erken başlanan idiyopatik grupta izlem süresi içinde 6 hastanın tamamı mental açıdan normalken, tedaviye geç başlanan idiyopatik grupta 2 hastada mental retardasyon saptandı. İdiyopatik ve semptomatik gruplar arasında ACTH tedavisi erken başlananlarda psikomotor retardasyon görülme oranları açısından anlamlı fark vardı **(p<0,001).**

ACTH tedavisine erken başlananlarda diğer epilepsi türlerine dönüşüm oranları bakımından incelendiğinde idiopatik ve semptomatik gruplar arasında anlamlı fark vardı **(p=0,007).** Semptomatik grupta yüksek oranda epileptik dönüşüm mevcuttu. ACTH tedavisine geç başlananlarda diğer epilepsi türlerine dönüşüm oranları idiopatik ve semtomatik gruplar arasında farklı değildi **(p=0,586).** Hasta gruplarında tedavi sonrası relaps görülmesi ile hastalarda epileptik dönüşüm oranları açısından anlamlı fark vardır **(p=0,029)**

Mental gelişimi değerlendirmek için 55 hastaya Ankara gelişim ve tarama envanteri, Denver II gelişimsel testi uygulandı uygulandı, 46'sı (%83,6) yaşıtlarından geri olarak saptandı. Motor bozuklukluk 55 (%79,7) hastada (n=69); serebral palsi (SP) 23 (%33,3) hastada saptandı (n=69). Serebral palsi saptanan hastaların 18'i spastik, 5'i mikst tipte idi. Spastik tip SP'li hastaların 13'ünde (%56,5) kuadriparezi, 1'inde (%4,34) hemiparezi vardı. Görme sorunları 4 hastada saptandı. Bazı hastalarda epilepsi, motor bozukluk ve metal retardasyon birlikte bulunmaktaydı.

4.8.1 Prognoz Üzerine Etkili Faktörlerin Değerlendirilmesi

Genel Prognoz

Etiyolojik nedenlerden prenatal/perinatal/postnatal risk faktörlerinin tedavi yanıtı üzerine etkileri kıyaslandığında aralarında anlamlı fark olmadığı görüldü **(p=0,082)/(p=0,387)/(p=0,782).** Diğer epilepsi türleri gelişmesi bakımından kıyaslandığında aralarında fark bulunmadı **(p>0,900)/(p=0,398)/(p=0,711).** Mental retardasyon gelişimi açısından aralarında fark yoktu **(p= 0,639)/(p=0,162)/(p=0,829).**

İdiyopatik ve semptomatik gruplar arasında relaps oranları, radyolojik bulgu görülmesi ve prognoz oranları açısından anlamlı fark vardı **(p=0,035/p<0,001/ p<0,001).** İdiyopatik grupda prognoz daha iyi, relaps oranları düşük, radyolojik bulgu daha az oranda idi. ACTH tedavisi erken başlananlarda diğer epilepsilere dönüşüm, nörolojik defisit oranları idiopatik ve semptomatik gruplar arasında anlamlı olarak farklıydı **(p=0,007/p<0,001).** Tedaviye geç başlananlarda anlamlı fark olmadığı görüldü **(p=0,586)/p=0,134).**

Tedavi yöntemleri incelenen hasta gruplarında ACTH ve ACTH ile vigabatrin tedavilerinin tedaviye yanıt, relaps, epileptik dönüşüm ve mental retardasyon üzerine etkilerinin olmadığı görüldü **(p=0,093/p=0,553/p=0,146/p>0,05).** Tedavi erken başlanan olsun geç başlananlar olsun tedaviye yanıt alınan grupla alınmayan gruplar arasında relaps açısından anlamlı fark yoktu **(p=0,565/p=0,465).**

Radyolojik bulgusu olan grupta prognoz daha kötüydü **(p<0,001).** Spazm öncesi nöbet varlığının prognoz üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi **(p=0,159).** Tedavi sonrasında EEG bulguları normal olan grupta prognoz ileri derecede iyi idi **(p<0,001).**

Bunların dışında tek başına bazı durumlarda bağımsız bir risk faktörü olan mikrosefali, çalışmamızda West sendromlu hastaların %21'inde tespit edildi. Nöbetlerin sonlanması üzerinde etkisi bulunmadı ancak genel prognoz üzerine anlamlı şekilde etkisinin olduğu gözlendi **(p=0.008**).

5.TARTIŞMA

West sendromu; spazmlar, psikomotor retardasyon ve hipsaritmi ile karekterize bir sendromdur. Süt çocukluğu döneminin en sık karşılaşılan epileptik sendromudur. Literatürde yaşamın ilk günlerinde spazmları başlayan olgular bildirilmiştir (12). Çalışma grubumuzda en küçük hasta 15 günlüktü ve literatür ile uyumlu idi. Bununla birlikte bu dönemde spazmlarla gelen refleks myoklonuslar ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır (109). Süt çocukluğu epilepsilerinin %25'ini oluşturan West sendromunun ortalama başlangıç yaşı altı ay olup olguların %90'ı hayatın ilk bir yılında görülürken, en sık 3-7 aylar arasında görülür. On sekiz aydan sonra nadir görülmekle birlikte 4 yaşa kadar bildirilen olgular vardır. Çalışmamızda West sendromu başlangıç yaşı hastaların %67,9'unda 3 ay ile 12 ay arasında idi. Bu durum literatür ile uyumlu idi. Lombroso (25)'nun 277 vakadan oluşan serisinde West sendromu başlangıç yaşı 12 ayın üzerinde olan vakaların oranı % 10 olarak bildirilmiştir. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda spazmların 12 aydan sonra başlama oranı %12,5 idi. Yine Dulac ve ark.(109) çalışması bizim çalışmayı destekler nitelikteydi. Onlar, olguların yarısında spazmların 3-7 ay arasında ortaya çıktığını gösterdiler. Bizim çalışmamızda hastaların spazmlar başladıktan sonra ortalama 3,9 ay sonra bir sağlık kuruluşuna müracaat etmişlerdir. Literatürde bu süre ortalama 2 aydır. Bizim hastaların müracaatındaki bu gecikme ailelerin spazmları; gaz sancısı, kulak ağrısı, uykusunda titreme, aşırı sinirlilik ve açlık gibi gerekçelerle normal olarak değerlendirmeleri olabilir. Bazı hastalarda ise hekimlerin spazmlar hakkında farkındalıkları yeterli olmadığından dolayı infantil kolik tanısı koyma veya farklı nöbet biçimleri olarak değerlendirme olabilir. Bu yüzden infantil kolik teşhisi koymadan önce psikomotor retardasyonu olan bebeklerde mutlaka West sendromu düşünülmelidir.

Literatürde erkek/kız oranı genellikle 1,4 ila 2,8 arasında değişmektedir (168). Lambrosso(25)'nun çalışmasında hastaların %60'ı erkekti. Bizim çalışmamızda ise bu oran 2,2 ile Lambrosso'nun çalışmasına göre biraz daha fazla idi. Bilindiği gibi West sendromu etiyolojisinde birçok genetik sendrom sorumlu tutulmaktadır (116). Erkeklerde sık görülmesinin sebebi etiyolojide X- bağlı geçiş gösteren genetik bozuklukların daha sık görülmesi ile ilişkili olabilir. Bu hipotezin açıklığa

kavuşturulması West sendromu etiyolojisinde daha detaylı genetik değerlendirmelerle mümkün olabilir.

Klasik olarak epileptik bir sendromu olan çocukların akrabalarında başka bir epileptik sendromun normal toplumdan daha sık görüldüğü bilinmektedir. Yine Fusco ve Vigevano(95) West sendromlu hastalarda yaptıkları bir çalışmada ailede epilepsi öyküsü oranını %40 olarak bildirilmişlerdir. Bizim çalışmamızda bu rakam %17,2 idi. Hrachovay ve ark.(20) ise çalışmasında ailesinde epilepsi öyküsü olanların oranını %1-7 olarak bildirmiştir. Genel olarak bilinen West sendromunun etiyolojisinde prenatal ve natal risk faktörleri daha sık rol oynar (164). Ohtahara ve ark.(164) Japonya'da 180 West sendromlu hastada yaptığı çalışmada da prenatal risk faktörleri %42,8 ile daha sıktı. Bu çalışmada biz hastaların %47,8'inde prenatal, %49,27 natal ve %53,62 postnatal risk faktörü saptadık. Görüldüğü gibi literatürün aksine bizim çalışmamızda postnatal nedenler daha sık gözlendi. Bunun sebebi bizim hastalarda birden fazla risk faktörü vardı prenatal riski olan çocukların büyük kısmında postnatal problemler olması nedeni ile hastanede yatmış olmalarıdır. Zira biz hastanede yatmış olmayı post natal risk faktörü olarak kabul ettik. Hastalarımızda en sık prenatal risk faktörü olarak tokoliz, abortus imminens ve konjenital enfeksiyonları gözledik**.** Natal risk faktörlerinden ise perinatal asfiksi ve erken doğum dikkat çekiciydi. Singhi ve Ray (57) Hindistan'da yaptıkları bir çalışmada hastaların %26'sında prenatal risk faktörlerinin, yarısından fazlasında ise perinatal asfiksi, yenidoğan nöbetleri ve sepsis gibi perinatal risk faktörlerinin bulunduğunu bildirmişlerdir. Postnatal risk faktörü olarak en sık hastanede yatış öyküsü, hiperbilirübinemi ve menenjit tespit edildi. Ohtahara ve ark.(164) Japonya'da 180 West sendromlu hastada yaptığı çalışmada ise prenatal risk faktörleri %42,8 ile en sık nedeni oluştururken, bunu sırasıyla 26,7 ile postnatal, %13,9 ile de perinatal risk faktörleri izlemekteydi. Gelişmekte olan ülkelerde perinatal ve postnatal nedenler ön plana çıkabilmektedir. Doğum özelliklerine bakıldığında hastalarımızın büyük bir kısmı NSVY ile doğan term ve AGA bebeklerdi. SGA'lı doğum oranı %26 idi.

West sendromu spazmları fleksör, ekstansör ve mikst olmak üzere üç tip olarak görülmekte olup en sık görülen mikst tiptir. Kellaway ve ark.(34) çalışmalarında mikst tip nöbetler %42, fleksör nöbetler %34 ve ekstansör nöbetler %23 oranında bulunmuştur. Dulac ve ark.(109) fleksör spazm oranını %34-42 olarak

belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızın sonuçları en sık fleksör nöbetlerin görülmesi ile Dulac ve ark'ların çalışması ile benzerdi. Bununla birlikte Kellavay ve ark.(20) çalışması ile bizim çalışmamız benzer değildi. Bunun sebebi bizim çalışmamızın retrospektif klinik bir çalışma olması ve nöbetleri detaylı olarak vidio-EEG monitorizasyonu ile ortaya koymamamızdan olabilir. Spazmların başlaması ile tedavi arasındaki süre prognoz açısından önem arzetmektedir. Literatürde spazmların başlaması ile tedavi arasında 2 aydan fazla süre geçmesi geç başvuru olarak değerlendirilmektedir bu da prognozla ilişkilidir (169). Çalışmamızda, spazmların başlaması ve tedavi başlanması arasında geçen bu süre yaklaşık 3,9 ay idi. Bununla birlikte genel prognoz açısından literatürle bizim çalışmamız büyük bir benzerlik içinde idi (169). Bu sonuçlara göre spazmlardan 3-4 ay sonra başlanan tedavilerin bile prognozda belirgin sapmalara yol açmayacağı savunulabilir. Bazı çalışmalarda da bizimki gibi spazmların başlaması ile tedavi başlanması arasında geçen süreyi ortalama 3,5 ay olarak bildirmişlerdir (169).

West sendromunda spazmlar uyanırken veya uykuya geçmeden hemen önce aktive olurlar. Uykuda spazmlar izlenmese de, uykudan uyanma evresinde ve hemen sonrasında sıklaşmaktadır. Bizim hastalarımızda spazmlar en çok uykudan uyandığı sırada (%40,6) ve uyanıkken (%36,2) görülmekteydi bu da literatürle uymlu idi. West sendromunda bu spazmların en sık uykudan uyanma sırasında görülmesini Watanabe ve ark.(93) spazmların subklinik olarak REM uykusu sırasında başlamasıyla açıklamışlardır. Literatürde taktil uyarı, gürültü, beslenme, heyecan, korku, ateş, açlık ve aşırı sıcaklık spazmları tetiklediği bildirilmiştir (173). Biz çalışmamızda bu tetikleyici faktörleri değerlendirmedik. West sendromundaki spazmlar genellikle simetriktir, ancak asimetrik tarzda da olabilir izole spazmlar şeklinde veya kümeler halinde spazmlar topluluğu şeklinde de görülebilir (27). Bizim hastalarımızda da en çok simetrik spazmlar izlendi. Spazmlar asimetrik olduğu zaman fokal nöbetlerden ayırt etmek güç olabilir (57). Bu yüzden klinisyenler özellikle psikomotor retardasyonu olan infantlarda her zaman West sendromunu akılda tutmaları uygun olacaktır.

Spazmlara birçok otonomik (yüzde ani kızarma, terleme, lakrimasyon, kalp hızı değişiklikleri), oküler (gözlerde deviasyon, pupiller dilatasyon, nistagmus) ve solunum hızı değişiklikleri, gülme, ağlama, yüzünü buruşturma gibi semptomlar eşlik

edebilmektedir (27). Hrachovy ve Glaze (27) çalışmalarında değişik oranlarda spazmlara, otonomik ve spazm dışı bulguların eşlik ettiğini bildirmiştir. Çalışmamızda %42 oranında anormal göz hareketleri, %34,8 oranında nöbet öncesi titreme en sık eşlik eden bulgulardı. Paroksizmal bir bozuklukla müracaat eden bir infant da anormal göz hareketleri nöbeti desteklemektedir. Bu ipucu en azından bazı hastalarda West sendromu tanısında klinisyenlere ek katkı sağlayabilir.

West sendromu tanı kriterlerinden birisi olan EEG'de hipsaritmi olması başvuru sırasında tanıya götüren en hızlı parametrelerden birisidir. West sendromunda EEG bulgusu, hastaların büyük çoğunluğunda klasik hipsaritmi ve modifiye hipsaritmi şeklinde ortaya çıkabilir. Spazmlar başlamadan önce de EEG bulguları ortaya çıkabilmektedir. Fusco ve Vigevano (95) elektrodekremental deşarjlardan önce ortaya çıkan verteks-santral bölgeden kaynaklı fokal yüksek amplitüdlü pozitif yavaş dalganın, spazmların iktal EEG özelliği olduğunu spazmların klinik başlangıcıyla tam anlamıyla ilişkili olduğunu bildirmiştir. Singhi ve Ray (57) 165 West sendromlu hastanın %44'ünde EEG'de hipsaritmi bildirmişlerdir. Çalışmamızda EEG'de %43,6 klasik hipsaritmi, %11,6 modifiye hipsaritmi mevcuttu. Singhi ve Ray'ın çalışmasını destekler nitelikte idi. Görüldüğü üzere ilk tarif edildiğinde hipsaritmi West sendromu için olmazsa olmaz tanı kriteri iken zaman içinde spazmlarla birlikte psikomotor retardasyonlu hastalarda tespit edilmiştir. EEG'de hipsaritmi veya modifiye hipsaritmiyi (Sıra ile %81,3, %83,3) yüksek oranda semptomatik grupta izledik. Literatürde bazı idyopatik vakalarda ilk EEG normal ya da sınırda anormal olabilir. Bu durumda EEG'nin 7-10 gün sonra tekrarı gereklidir (97). Semptomatik grupta daha yüksek oranda EEG patolojisi görülmesi idiyopatik vakalarda EEG bulgularının geç ortaya çıkması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda West sendromu hastalarında spazmlar başlamadan önce başka nöbet tipleri mevcuttu. Çalışmamızda %40 oranında başka nöbet tiplerinin olduğu gözlendi. En sık görülen %20,3 ile yenidoğan döneminin klonik nöbetleri idi. Literatürde hastaların %20-29'unda West sendromu nöbetlerinden öncesinde farklı nöbet tipleri görülebileceği belirtilmektedir (57). Yenidoğan dönemi konvulziyonları etiyolojide önemli yer tutmaktadır. Çalışmamızda da semptomatik grupta yenidoğan döneminde konvulziyon öyküsü %18,4'tü. Yine hastalar kliniğimize başvurmadan önce çeşitli ilaç tedavileri almaktaydılar. İlaç kullananların oranı %52 idi.

West sendromunda mental retardasyon sık olarak görülmekle birlikte ve altta yatan etiyolojik faktör ile yakından ilişkilidir. Spazmlar başlamadan önce hastaların ortalama %70'inde mental retardasyon bulunur. Spazmların başlaması ile bu oran %90-95'e çıkar. Spazmlar başlamadan önce psikomotor geriliği olan vakalarda nöbetlerin ortaya çıkışı ile belirgin progresyon gözlenir. Spazmlar durduktan sonra psikomotor gerilikte düzelme görülebilir. Çalışmamızda başvuru anında psikomotor gerilik hastaların %72,5'inde, mental retardasyon ise %63,7'sinde mevcuttu. En sık görülen anormal nörolojik muayene bulgusu tonus değişiklikleri, mental retardasyon, artmış DTR ve spastisite idi. Başvuru anında serebral palsi oranı %47,3 idi. Literatür de %44 ile %66 arasında bildirilmiştir (57). Gestasyonel yaşına göre çok düşük doğum ağırlığı serebral palsi için olduğu gibi West sendromu için de risk faktörü olarak kabul edilmektedir (165), çalışmamızda SGA'lı bebeklerle serebral palsi görülmesi arasında pozitif korelasyon vardı.

Hastalarımızın etiyolojisine yönelik metabolik ve geçirilmiş enfeksiyon açısından yapılan taramalarla 3'ünün CMV enfeksiyonu geçirdiği görüldü ve bir tanesinde de fenil ketonüri teşhisi kondu. West sendromu etiyolojisinde TORCH enfeksiyonları görülür (15). Literatürde West sendromuna yol açan en önemli metebolik hastalığın fenilketonüri olduğu bildirilmektedir (33). Diğer taraftan fenilketonürili hasta popülasyonunda da yine West sendromunun sık görüldüğü bildirilmiştir.

Görüntüleme çalışmaları West sendromunun etiyolojisini aydınlatmada büyük oranda katkı sağlamıştır. Kranial görüntüleme öncesinde vakaların %60'ında semptomatik nedenler düşünülürken kranial görüntüleme kalitesindeki artışla birlikte semptomatik vaka sayısında artış gözlendi. Desguerre ve Pinton serebral MRG'nin fokal kortikal, subkortikal lezyonları ve beyaz cevher lezyonlarını BBT'ye göre daha iyi gösterdiğini ve West sendromlu hastaların motor gelişimlerinin prognozu hakkında daha fazla bilgi verdiğini belirtmişlerdir (104). Çalışma grubumuzda görüntüleme yöntemi olarak %80 oranında MRG kullanıldı. West sendromlu hastalarının %80'inde anormal görüntüleme bulguları eşlik etmektedir. Singhi ve Ray (57) West sendromlu hastalarda en sık saptanan nöroradyolojik anomaliler olarak serebral atrofi, gelişimsel malformasyonlar ve tuber görünümünü bildirmişlerdir. Literatürde serebral atrofi en sık tanımlanan patolojik bulgu idi. Bizim çalışmamızda bu oran %74,6 olup literatür ile

benzerdi. Bizimde en sık karşılaştığımız nöroradyolojik bulgu serebral atrofi idi. Bilindiği gibi semptomatik West sendromu olgularında prognoz kötüdür. Yapısal serebral anomalilerin prognozu belirgin olarak olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir (113). Anormal nöroradyolojik bulgu varlığı vakaların semptomatik olduğunu gösterdiğinden dolayı bu grupda prognozun kötü olması şaşırtıcı değildir. Bizim sonuçlarımız da literatür ile uyumlu idi. Etiyolojiye yönelik çalışmalarda tuberozskleroz ve epilepsi birlikteliği sıkça karşımıza çıkmaktadır. Bu konuda Chandra ve Salamon (48) yaptıkları çalışmada tuberozsklerozlu hastaların %50'sin de West sendromu öyküsü olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda tuberozskleroz %3,89 oranında görüldü.

West sendromunda semptomatik ve idiyopatik ayırımının pratik önemi vardır. Bu sınıflama prognozun önceden tahmin edilmesinde fayda sağlar. İdiyopatik grupta yer alan hastalar tedaviye çok iyi yanıt vermekte ve ileri dönem prognozları çok daha iyi olmaktadır. Hrachovy ve ark.(20) yaptığı çalışmada West sendromlu hastalar arasında en düşük idiyopatik tip görülme oranı %9 iken, en yüksek oran %42 ile Dreifuss ve ark.(5) aittir. Çalışmamız Hrachovy ve ark.(20) çalışması ile uyumlu idi idiyopatik tip West sendromu oranı %14,5. Çalışmamızda semptomatik grup oranı fazlaydı ve semptomatik grupta prenatal, natal, postnatal özelliklerine bakılmaksızın en sık karşımıza çıkan risk faktörü konjenital SSS malformasyonları (%45,7), HİE (%28,8) idi. West sendromunda ebeveynler arasında akrabalık ilişkisi semptomatik grupta ve idiyopatik gruplar arasında değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunmadı. Akrabalık derecesinin etiyolojik faktörler üzerine etkisinin olmadığı görüldü. Semptomatik ve idiyopatik gruptaki hastalar ekstansor, fleksor ve mikst nöbet tipleri ve dağılımları bakımından değerlendirildiğinde aralarında anlamlı fark bulunmadı. Yine bu iki grup arasında başvuru sırasında EEG bozukluklarının görülme oranları aynı idi. Tedavi sonrası EEG düzelme zamanları arasında da anlamlı fark yoktu. İdiyopatik ve ya semptomatik gruba dâhil olmak prognoza etki eden önemli faktörlerdendir. Kurokawa ve ark.(14) yaptıkları çalışmada idiyopatik grupda prognozun daha iyi olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda semptomatik grupta prognoz, idiyopatik gruba göre oldukça kötü idi. EEG düzelme zamanı idiyopatik grupta ortalama 2 ay, semptomatik grupta 1,17 ay idi. EEGdüzelme zamanının prognoz üzerine etkisi bilinmekle beraber gruplar arasında düzelme zamanı birbirine yakındı.

West sendromu kötü prognozlu bir hastalık olması ve ağır psikomotor retardasyona sebebiyet vermesi nedeniyle tanısının erken konularak tedavisinin başlanması ve etkin tedavi türünün seçilmesi önemlidir (116). West sendromunda nöbetler antiepileptik ilaçlara genellikle dirençlidir. Tedavinin amacı spazmların kesilmesi ve mental geriliğin iyileşmesidir. Tedavideki zorlukların en önemli nedeni etyolojinin çok farklı olmasıdır. Tedavide etkinliği kanıtlanmış en iyi ilaç ACTH'dır. Kliniğimizde genellikle ilk tercih olarak ACTH kullanılmaktadır. Tuberozskleroza bağlı olgularda ve ACTH'a yanıt alınamayan olgularda ise vigabatrin tercih edilmektedir. Bu iki tedavi modalitesini karşılaştırdığımızda yanıt açısından fark bulamadık. Literatürde İbrahim ve ark.(175) yaptıkları çalışmada ACTH ve vigabatrin tedavileri arasında fark olmadığını belirtmişlerdir.

Lux ve ark.(160) 107 West sendromlu hastayı kapsayan sentetik ACTH veya prednizolondan oluşan hormonal tedavi ile vigabatrin tedavisininin 14. gündeki etkinliklerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, ACTH verilen hastaların %76'sında, prednizolon verilen hastaların %70'inde nöbetlerin kesildiğini bildirmişler, tedavinin başlangıcında West sendromu nöbetlerinin kontrol altına alınmasında ACTH ve prednizolonun etkili olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda ACTH tedavisi alan hastaların tedaviye yanıt oranları semptomatik grupta daha düşük idiyopatik grupta daha fazla olmak üzere her iki grup baz alındığında %83'tü. Bizim çalışma ACTH'a yanıt bakımından literatürü destekler nitelikte idi.

West dendromunda öncelikli tedavi seçeneği olarak kullanılan ACTH'ın etki mekanizması tam bilinmemekle birlikte periferik nörosteroidlerin üretimini artırarak olduğu tahmin edilmektedir. Bu nörosteroid deoksikortikosterondur. Bu steroid allotetrahidrodeoksikortikosterona dönüşür bu nörosteroidinde GABA üzerinden etki gösteren güçlü bir antikonvülzan etkisi olduğu düşünülmektedir. Diğer bir hipotez yaş spesifik bir sendrom olan bu epileptik sendromda kortikotropin relasing hormon resptör dansitesinin bu dönemde arttığı ve bu hormona bağlı konvulziyonların ortaya çıktığı bildirilmiştir. ACTH veya steroid ile bu hormon suprese edilerek nöbetlerin durdurulduğu ileri sürülmektedir (172).

Sorel ACTH tedavisinin faydalı etkilerini ilk olarak 1958'de rapor etmiştir (118). Ancak tedavi sırasında ve sonrasında bazı yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bu yan etkiler kilo alma, hipertansiyon, fırsatçı organizma enfeksiyonları,

hiperglisemi, elektrolit bozuklukları, cushingoid görünüm, uyku ve davranış bozuklukları, kemik dansitesinde azalma, kemik kırıkları, intravasküler pıhtılaşma, cilt döküntüsü gibi yan etkilerdir. Çalışmamızda ACTH tedavisi alan hastaların tamamına yakınında (%95) çeşitli yan etkiler gelişti. Bu yan etkilerden en sık görülen huzursuzluk ilaç dozu uygulamasından kısa bir süre sonra başladı. Riikonen ve Donner (9) ACTH'ya bağlı gelişen yan etki oranını %37 olarak vermişlerdir. Ancak randomize kontrollü bir çalışmada hipertansiyon %0-37, huzursuzluk %37-100, enfeksiyon %14, serebral atrofi %62 olarak bulunmuştur (171).

ACTH'nin dozu çoğunlukla 150 IU/m2/gün kullanımda etkin bulunmuştur (119,120). Riikonen tarafından 3-6 IU/kg/gün doz önerilmiştir (121). Beyin hacim kaybının ağırlığı günlük dozla ve toplam ACTH dozu ile ilişkilidir (123). Özellikle idiyopatik vakalardaki olumlu sonuçlar ciddi yan etkiler olmadan 0,1 IU/kg gibi daha düşük dozlarla da elde edilebilir (124). Bizim uygulamamızda 10 kg altındaki çocuklara 25 IU (2,5-6 IU/kg),10 kg üstüne 50 IU (2,5-6 IU/kg) ACTH (tetrakosaktid) yapıldı. Yan etkilerin fazla olması yüksek doz ACTH ile ilişkili olabilir. Bu yüzden en azından idiyopatik olgularda literatürün önerdiği daha düşük dozlarda ACTH vererek yan etkiler azaltılabilir. West sendromu olgularında ACTH ile en yüksek başarı oranlarını Snead ve ark. %90, Hrachovy ve ark.(20) %58 olarak saptamıştır. Hrachovy ve ark.(20) yaptığı çalışmada ACTH kullanan hastaların %75'inde ilk 2 hafta içinde yanıt alındığını, uzun süreli takiplerinde ise %31'inde relaps olduğu belirtilmiştir. Çalışmamız Hrachovy ve ark.(20) yaptığı çalışma ile benzer oranda nöbet kontrolü sağlandığını gösterdi. Hastaların %63,8'inde ACTH tedavisine erken yanıt alındı, tedavi sürecinde hastaların %83'ü tedaviye yanıt verdi relaps oranı %40 idi.

İdiyopatik ve semptomatik gruplar ACTH tedavisine yanıtları benzerdi. Her iki grupta da spazmlar benzer oranlarda azaldı veya kayboldu (20). Tedaviye erken başlanan grupta yanıt oranı %90 idi. Tedaviye geç başlanan grupta % 75,6 idi. Çalışmamızda ACTH tedavisine erken başlananlarda tedaviye yanıt oranı yüksekti**.** ACTH tedavisi sonrası nöbetleri kesilen hastaların, tedavi yanıtları ve bilişsel fonksiyonlarında düzelmenin daha fazla olduğu bildiren yayınlar mevcuttur (113). İdiyopatik West sendromlu hastalarda nöbetlerin kesilmesi ve %80'ine yakın bir kısmında gelişimin normal olması beklenirken (113), Granström ve ark.(167)

çalışmasında semptomatik West sendromlu hastaların %50'sinde nöbetlerin devam ettiğini ve yaklaşık %20'sinde normal gelişim olduğu bildirilmiştir. Çalışmamız Granström (167)'ün çalışmasını destekler nitelikte olup semptomatik grupta tedavi sonrası görülen nöbet tekrarının prognoz üzerine etkisinin olmadığı görülmüştür.

Partikian ve Mitchell(119) en az 12 ay izledikleri 159 West sendromlu hastanın, %53,2'sinde dirençli epilepsi geliştiğini, %21,1'inde ise nöbetlerin sonlandığını bildirmişlerdir. Çalışmamız Partikian ve ark(119) çalışmasını destekler nitelikte olup en az bir yıl süre ile izlenen 69 hastanın %49,2'sinde dirençli epilepsi gelişti, %16,9'sının ise nöbetleri sonlandı. Koo ve ark.(157) idiyopatik grupta nörolojik sekel, diğer epilepsilere dönüşüm oranlarının semptomatik gruptan daha düşük düzeyde olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda tedaviye (ACTH'a) erken başlanan (spazmlardan sonra ilk 2 ay) semptomatik grupta prognoz (dirençli epilepsilere dönüşüm, psikomotor retardasyon, nörolojik defisit oranları), relaps oranları idiopatik gruptan anlamlı derecede fazla idi. Koo ve ark.(157) çalışmasını desteklemekteydi. Tedaviye geç başlananlarda bu oran benzerdi. Bu yüzden spazmlardan sonra tedaviye erken başlamanın önemi aşikardır.

İlk başlanan AEİ ya da ACTH tedavisi sonrası spazmları relaps gösteren hastalarımızda epilepsi prognozu daha kötüydü (***p=0,029***)**.** Singhi ve Ray (57) West sendromu tedavisi ile nöromotor gelişiminde düzelme olan hastalarda nöbet kontrolünün anlamlı olarak daha iyi olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde çalışmamızda ACTH tedavisi sonrası nöromotor gelişiminde iyileşme olan hastalarda nöbet kontrolü ve epilepsi prognozu daha iyi idi. Çalışmamızda tedavi yanıtının relaps ve epileptik dönüşüm üzerine etkisinin olmadığı görüldü. Yani tedaviye hızlı yanıt veya direnç gösteren hastalarda aynı oranda relaps ve epileptik dönüşümler izlendi.

West sendromunda ilk başvuruda psikomotor geriliğin varlığı kötü prognoz kriteridir. Spazm başlangıç yaşı küçük olanlarda bu gerilik daha ön plandadır. Matsumoto ve ark.(7) hastaların sadece %10'unda motor ve mental gelişimi normal olarak belirtmişlerdir. Çalışmamızda bu oran %23,1 idi. Bu fark bizim sadece nörolojik muayene ile kabaca değerlendirmemizden ileri gelebilir. Tedavi başlangıç zamanının mental fonksiyonlara etkisi incelendiğinde çalışmamızda ACTH tedavisi erken başlanan semptomatik grupdaki hastaların %54,2'sinde, tedaviye geç

başlananların %74,2'sinde mental retardasyon tespit edildi. Dulac ve ark.(110) yaptığı bir çalışmada semptomların başlangıcından itibaren bir ay içinde tedavi edilen 37 hastadan oluşan bir West sendromlu hasta grubunda, yüksek dozda depo tetrakosaktid uygulaması ile kriptojenik vakaların % 100 ün de normal zihinsel gelişim gözlenmiştir. Bu da spazmların erken kontrol altına alınmasının mental gelişim üzerine olumlu etkisini gösterir. Tedaviye erken başlanan idiyopatik grupta 6 hastanın tamamı mental gelişim açısından normalken, tedaviye geç başlanan idiyopatik grupta 2 hastada mental retardasyon saptandı 2 hasta normaldi. Tedaviye erken başlamanın özellikle mental retardasyon açısından önemli olabileceğini öngörebiliriz.

West sendromulu hastalarda psikomotor retardasyon varlığı kötü prognoz göstergesi olup sıklıkla serebral palsiyi barındırmaktadır. Özellikle mental retardasyonun eşlik ettiği serebral palsili hastalarda epilepsi riskinin arttığı bildirilmektedir (130). Singhi ve Ray(57) 165 West sendromlu hastanın 77'sinde (%46,7) serebral palsi tespit etmişlerdir. Çalışmamızda nörolojik sekel gelişen olgularda serebral palsi görülme oranı %37,2 idi. Bu fark bizim çalışmamızın retrospektif ve kayıtlarımızın özellikle serebral palsi açısından iyi tutulmamasından kaynaklanabilir. Serebral palsi etiyolojisindeki risk faktörleri semptomatik West sendromu etiyolojisi ile örtüşmekte olup birçok prenatal/natal ve post natal patolojiler serebral palsi etiyolojisinde rol oynamaktadır.

Sonuç olarak; West sendromu sadece dirençli nöbetler değil, aynı zamanda hastaların mental, motor, psikolojik ve duyusal gelişimini de etkileyerek ağır nörolojik sekellere neden olabilmektedir. Spazmlar gelişmekte olan santral sinir sisteminde daha fazla zedelenmeye neden olabilmekte ve tedavi ile psikomotor gerileme azaltılabilmektedir. Bununla birlikte halen West sendromu için optimal tedavi mevcut değildir. En azından günümüzde mevcut tedavi protokolleri ile optimal tedavi yapılmaya çalışılmalıdır. Bu nedenle erken tanı, uygun ve yeterli tedavi prognoza olumlu katkıda bulunabilir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda erkek/kız oranı: 2,2/ 1 bulundu.
2. Hastalarımızda ortalama başvuru yaşı 8,6±7,2 ay idi.
3. Hastaların %47,9'unda prenatal; 49,2'sinde natal ve %53,2'sinde postnatal risk faktörü saptandı.
4. Hastaların %87'sinde nöbetler 12. aydan önce başlamıştı. Nöbet başlangıç yaş ortalaması 6,8±4,9 ay idi.
5. En küçük tanı alan hasta 15 günlük, en büyük tanı alan hasta ise 48 aylıktı. Spazmların başlaması ile tanı arasındaki süre ortalama 3,9 ay idi.
6. Hastalarda en sık fleksör tip (%62,3) nöbet görüldü.
7. West sendromlu hastaların %72,5'inde küme tarzında nöbet görüldü.
8. Spazm sayısı en az 2/gün, en çok 35/gün idi.
9. Nöbetler en sık uyandığı sırada (%40,6) ve uyanık haldeyken (%36,2) ortaya çıkmaktaydı.
10. Hastaların %95'inde West sendromu nöbetlerine diğer bulgular eşlik etmekte idi.
11. Hastaların %40,6'sında spazmlar başlamadan önce nöbet geçirme öyküsü vardı ve en sık görülen nöbet neonatal konvulziyonlardı.
12. West sendromu tanısı konan hastaların %72,4'ünde nöromotor problemler vardı.
13. Hastaların %46,4'ünde EEG'de klasik hipsaritmi, %17,4'ünde modifiye hipsaritmi vardı.
14. MRG'de en sık görülen radyolojik bulgu kortikal atrofi atrofi idi.
15. West sendromu etiyolojisi; 59 (%85,5) hasta semptomatik, 9 (%14,5) hastada ise idiyopatik olarak değerlendirildi.
16. En sık etiyolojik nedenler; konjenital santral sinir sistemi malformasyonları (%45,7) ve perinatal ensefalopati (%28,8) idi.
17. ACTH tedavisi alan hastaların %83'ünde tedaviye yanıt alınırken, %17'sinde nöbetler dirençli idi.
18. ACTH tedavisi başlanmadan önce hastaların %52'si AEİ kullanmakta idi.
19. ACTH tedavisi uygulanan hastaların tamamında değişik klinik şekillerde yan etkiler gelişti.
20. Tedavi sonrası relaps hastaların %43,5'inde saptandı.

21. ACTH tedavisine klinik yanıt etiyolojiye bakılmaksızın etkili bulundu.

22. İdiyopatik grupta EEG düzelme zamanı ortalama 2 ± (2,88) ay, semptomatik grupda 1,17 ± (1,43) ay idi.

23. Semptomatik grupda relaps daha fazla oranda idi.

24. Semptomatik grupta relaps görülmesi ile epileptik dönüşüm daha sık görülmekteydi.

25. Etiyolojiye bakmaksızın ACTH tedavisi erken başlananlarda psikomotor retardasyon daha azdı **(p<0,001).**

26. Semptomatik grupta relaps ve radyolojik patoloji daha sık ve prognoz daha kötüydü **(p<0,001/p=0,035/p<0,001).**

27. Tedavi sonrasında EEG bulguları düzelen grupta prognoz ileri derecede iyi idi **(p<0,001).**

REFERANSLAR:

1- West WS: On a particular form of infantile convulsions. Lancet 1841, 1:724-725.)

2- Gibbs FA, Gibbs EL: Atlas of Electroencephalography. Epilepsy Cambridge, MA: Addison Wesley 1952

3- Eling P, Renier WO, Pomper J, Baram TZ: The mystery of Doctor's son, or the riddle of West syndrome. Neurology 2002, 58:953-955.

4- Shields WD: Infantile spasms: little seizures, BIG consequence. Epilepsy Curr 2006, 6:63-69

5- Dreifuss FE: Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia 1981, 22:249-260.

6- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 1989;30:389-99.

7-Commission on Pediatric Epilepsy of the International League Against Epilepsy. Workshop on infantile spasms. Epilepsia 1992;33:195.

8-Nelson K: Discussion in alter M and Hauser W.A The epidemiology of epilepsy: a workshop. Minds monograph n°14-Washingthon:Us Government printing office 1972, 78.

9- Riikonen , Donner M: Incidence and etiology of infantile spasms from 1960 to 1976: a population study in Finland. Dev Med Child Neurology 1979, 21:333-343.

10- Brna PM, Gordon KE, Dooley JM, Wood EP: The epidemiology of infantile spasms. Can J Neurol Sci 2001, 28:309-12.

11-Cowan LD, Hudson LS. The epidemiology and natural history of infantile spasms. J Child Neurol 1991;6:355-64.

12-Sidenvall R, Eeg-Olofsson O. Epidemiology of infantile spasms in Sweden. Epilepsia 1995;36:572-4.

13-Cowan LD, Hudson LS. The epidemiology and natural history of infantile spasms. J Child Neurol 1991;6:355-64.

14- Kurokawa T, Goya N, Fukuyama Y, Suzuki M, Seki T, Ohtahara S. West syndrome and Lennox-Gastaut syndrome: A survey of natural history. Pediatrics 1980;65:81-8.,

15- Riikonen R, Donner M. Incidence and aetiology of infantile spasms from 1960 to 1976: A population study in Finland. Dev Med Child Neurol 1979;21:333-43.

16- Trevathan E, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M. The descriptive epidemiology of infantile spasms among Atlanta children. Epilepsia 1999;40:748-51.,

17- Rantala H, Putkonen T. Occurrence, outcome, and prognostic factors of infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. Epilepsia 1999;40:286-9.

18-Donat JF, Wright FS: Seizures in series of West and Lennox- Gastaut Syndromes. Epilepsia 1991, 32:504-509.

19 - Chugani HT: Pathophysiology of infantile spasms. Adv Exp Med Biol 2002, 497:111- 121.

20- Hrachovy RA, Frost Jr JD. Severe encephalopathic epilepsy infants: infantile spasms (West syndrome). In:Pellock JM, Bourgeois BFD, Dodson WE, editors. Pediatric epilepsy:diagnosis and therapy. 3rd ed. New York:Demos;2008.p.249-68.

21- King DW, Dyken PR, Spinks IL Jr, Murvin AJ. Infantile spasms: ictal phenomena. Pediatr Neurol. 1985;1:213-8.

22- Glaze DG, Zion TE. İnfantile spasms.Curr Probl Pediatr. 1985;15:1-39.

23- Horita H. Epileptic seizures and sleep-wake rhythm. Psychiatr Clin Neurosci. 2001;55:171–2.

24- Kellaway P, Hrachovy RA, Frost JD Jr, Zion T. Precise characterization and quantification of infantile spasms. Ann Neurol. 1979;6:214–8.

25- Lombroso CT: A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeuthic consideration. Epilepsia 1983, 24:135-158.

26- Current Management in Child Neurology, Third Edition © 2005 Bernard L. Maria, All Rights Reserved Infantile Spasms (West's Syndrome) BC Decker Inc Pages 135

27- Hrachovy RA, Glaze DG, Frost JD Jr. A retrospective study of spontaneous remission and long-term outcome in patients with infantile spasms. Epilepsia. 1991;32:212–4.

28- Topcu M, Saatci I, Haliloglu G, et al: D-glyceric aciduria in a six month old boy presenting with West syndrome and autistic behaviour. Neuropediatrics 2002, 33:47-50.

29- Venta-Sobero JA, Porras-Kattz E, Gutiérrez-Moctezuma J: West syndrome as an epileptic presentation in Menkes' disease. Two cases report. Rev Neurol 2004, 39:133-136.

30- Blanco-Barca O, Pintos-Martìnez E, Alonso-Martìn A, et al: Mitochondrial encephalomyopathies and West syndrome: A frequently underdiagnosed association. Rev Neurol 2004, 39:618-623.

31- Shah NS, Mitchell WG, Boles RGJ: Mitochondrial disorders a potentially under- recognized etiology of infantile spasms. Child Neurology 2002, 17:369-372.

32- Naito E, Ito M, Yokota I, et al: Gender-specific occurrence of West syndrome in patients with pyruvate dehydrogenase complex deficiency. Neuropediatrics 2001, 32:295-298.

33- Campistol J, Garcìa-Casoria A: West syndrome Analysis, etiological factors and therapeutic options. Rev Neurol 2003, 37:345-352.

34- Camurdan MO, Cinaz P, Serdaroglu A, et al: Persistent hypoglycemia presenting with a rare complication: West syndrome. J Pediat Endocrinol and Metab 2004, 17:1465-1468.

35- Lee JM, Kim SJ, Lee SJ, et al: A case of infantile spasms Alexander disease accompanied by infantile spasms diagnosed by DNA analysis. J Korean Med Sci 2006, 21:954-957.

36- Mikati MA, Zalloua P, Karam P, et al: Novel mutation causing partial biotinidase deficiency in a Syrian boy with infantile spasms and retardation. J Child Neurol 2006, 21:978-981.

37- Tsuji M, Kuroki S, Maeda H, et al: Leigh syndrome associated with West syndrome. Brain Dev 2003, 25:245-250.

38- Guevara-Campos J, Gonzales-de-Guevara L, Medina-Atopo : Methylmalonic aciduria associated with myoclonic convulsions, psychomotor retardation and hypsarrhythmia. Rev Neurol 2003, 36:735-737.

39- Aldamiz-Echevarrìa Azuar L, Prats Viñas JM, et al: Infantile spasms as the first manifestation of propionic acidemia. An Pediatr 2005, 63:548-550.

40- Erol I, Alehan F, Gümüs A: West syndrome in an infant with vitamin B12 deficiency in the absence of macrocytic anaemia. Dev Med Child Neurol 2007, 49:774-776.],

41- Buoni S, Zannolli R, Waterham H, et al: D-bifunctional protein deficiency associated with drug resistant infantile spasms. Brain Dev 2007, 29:51-54.],

42- Mikati MA, Chaaban HR, Karam PE, Krishnamoorthy KS: Brain malformation and infantile spasms in a SCAD deficiency patient. Pediat Neurol 2007, 36:48-50.) ,

43- Gudino MA, Campistol J, Chavez B, et al: Hurler's syndrome, West syndrome, and vitamin D-dependent rickets. J Child Neurol 2002, 17:149-151.].

44- Tanteles GA, Kurup B, Rauch A, Splitt MP: Microcephaly, lissencepaly, Hirschsprung disease and tetralogy of Fallot: A new syndrome?. Clin Dismorphol 2006, 15:107-110.)

45- Kang HC, Hwang YS, Park JC, et al: Clinical and electroencephalographic features of infantile spasms associated with malformations of cortical development. J Pediatric Neurosurgery 2006, 42:20-27.

46- Masruha MR, Caboclo , Carrete H Jr, et al: Mutation in filamin A causes periventricular heterotopia, developmental regression and West syndrome in males. Epilepsia 2006, 47:211- 214. ,

47- Grosso S, Fichera M, Galesi O, et al: Bilateral periventricular nodular heterotopia and lissencephaly in an infant with unbalanced t(12;17) (q 24.31; p 13.3) translocation. Dev Med Child Neurol 2008.

48- Chandra PS, Salamon N, Nguyen ST, et al: Infantile spasm-associated microencephaly in tuberous sclerosis complex and cortical dysplasia. Neurology 2007, 68:438-445.

49- Saito Y, Yokoyama A, Shirashi H, et al: Frontotemporal abnormal gyration with infantile spasms in identical twins. Brain Develop 2007, 29:595-599.

50- Ohtsuka Y, Tanaka A, Kobayashy K, et al: Childhood-onset epilepsy associated with polymicrogyria. Brain Develop 2002, 24:758-765.

51- Ciardo F, Zamponi N, Specchio N, et al: Autosomal recessive polymicrogyria with infantile spasms and limb deformities. Neuropediatrics 2001, 32:325-329.

52- Aicardi J: Aicardi syndrome. Brain Develop 2005, 27:164-171,

53- Rosser TL, Acosta MT, Packer RJ: Aicardi syndrome: spectrum of disease and long-term prognosis in 77 females. Pediatr Neuro 2002, 27:343-346.

54- Ito H, Mori K, Inoue N, Kagami S: A case of Kabuki syndrome presenting West syndrome. Brain Dev 2007, 29:380-382.].

55- Lev D, Weigl Y, Hasan M, et al: A novel missense mutation in NDP gene in a child with Norrie disease and severe neurological involvement including infantile spasms. Am J Med Genet 2007, 143:921-924.

56- Minn D, Christmann D, De Saint-Martin A, et al: Further Clinical and sensorial delineation of Schinzel-Giedion syndrome: report of two cases. AM J Med Genet 2002, 109:211-217

57- Singhi P, Ray M. Profile of west syndrome in North Indian children. Brain Dev.2005;27:135-140.

58- Morimoto M, An B, Ogami A, et al: Infantile spasms in a patient with williams syndrome and craniosynostosis. Epilepsia 2003, 44:1459-1462.

59- Klein A, Schmitt B, Boltshauser E: Progressive encephalopathy with edema, hypsarrhithmia and optic atrophy (PEHO) syndrome in a Swiss child. Eur J Pediat Neurol 2004, 8:317-321.

60- D'arrigo S, Grazia BM, Faranelli F, et al: Progressive encephalopathy with edema, hypsarrhythmia and optic atrophy (PEHO) like syndrome: What diagnostic characteristic are defining?. J Child Neurol 2005, 20:454-456.

61- Bahi-Buisson N, Eisermann M, Nivot S, et al: Infantile spasms as an epileptic feature of DEND syndrome associated with an activating mutation in the potassium adenosine triphosphate (ATP) channel. KIR 6.2. J Child Neurol 2007, 22:1147-1150.

62- Dunin-Wasowicz D, Kasprzyk-Obara J, Jurkiewicz E, et al: Infantile spasms and cytomegalovirus infection: antiviral and antiepileptic treatment. Dev Med Child Neurol 2007, 49:684-692.,

63- Hattori H: Spontaneous remission of spasms in West Syndrome. Implications of viral infection. Brain Dev 2001, 23:705-707.

64- Martins CL, Monteiero JP, Sarafana S, et al: Cerebral tuberculoma presenting as flexion spasms. Ped Infect Dis J 2007, 26:83-84. ,

65- Zorn-Olexa C, Laugel V, De Saint Martin A, et al: Multiple intracranical tuberculomas associated with partial status epilepticus and refractory infantile spasms. J Child Neurol 2008, 23:459-462.

66- Montelli TC, Soares AM, Peracoli MT: Immunologic aspects of West syndrome and evidence of plasma inhibitory effects on T cell function. Arq Neuropsiquiatr 2003, 61:731- 737.

67- Tekgul H, Polat M, Tosun A: Cerebrospinal fluid interleukin-6 levels in patients with West syndrome. Brain Dev 2006, 28:19-23.

68- Shorvon S, Berg A: Pertussis vaccination and epilepsy- en erratic history, new research an the mismatch between science and social policy. Epilepsia 2008, 49:219-225.

69- Miyama S, Goto T: Leptomeningeal angiomatosis and infantile spasms. Pediatr Neurol 2004, 31:353-356.

70- RamachandranNair , Ochi A, Akiyama T, et al: Partial seizures triggering infantile spasms in the presence of a basal ganglia glioma. Epileptic Disord 2005, 7:378-382.

71- Vinters HV: Histopathology of brain tissue from patients with infantile spasms. Int Rev Neurobiol 2002, 49:63-76.

72- Guggenehim MA, Frost JD Jr, Hrachovy RA: Time interval from a brain insult to the onset of infantile spasms. J Pediat Neurol 2008, 38:34-37.

73- Nabbout R, Melki I, Gerbaka B, et al: Infantile spasms in Down's syndrome: good response to a short course of Vigabatrin. Epilepsia 2001, 42:1580-1583.

74- Gerard-Blanluet M, Romana S, Munier C, et al: Classical West syndrome phenotype with a subtelomeric 4 p trisomy. Am J Med Genet 2004, 15:299-302.

75- Tsao CY, Wenger GD, Bartholomew DW: Cri Du Chat syndrome and complex karyotype in a patient with infantile spasms, hypsarrhytmia, nonketotic hyperglycinemia and heterotopia. Am J Med Genet 2005, 15:198-201.

76- Bahi-Buisson N, Gutierrez-Delicado E, Soufflet C, et al: Spectrum of epilepsy in terminal 1p36 delection syndrome. Epilepsia 2008, 49:509-515.)

77- Wallace RH, Hodgson BL, Grinton BE, et al: Sodium channel alpha1-subunit mutation in severe myoclonic epilepsy of infancy and infantile spasms. Neurology 2003, 61:765-769.

78- Ohira R, Zhang YH, Gou W, et al: Human ARX gene: genomic characterization and expression. Mol Genet Metab 2002, 77:179-188.

79- Strømme P, Mangelsdorf ME, Scheffer IE, et al: Infantile spasms, distonia and other x- linked phenotypes caused by mutations in Aristaless related homebox gene. Brain Dev 2002, 24:266-268.

80- Scheffer IE, Wallace RH, Phillips FL, et al: X-linked myoclonic epilepsy with spasticity and intellectual disability: mutation in the homebox gene ARX. Neurology 2002, 13:348- 353.

81- Hirose S, Mitsudome A: X-linked mental retardation and epilepsy: pathogenetic significance of ARX mutation. Brain Dev 2003, 25:161-165.

82- Sherr EH: The ARX story (epilepsy, mental retardation, autism and cerebral malformations). One gene leads to many phenotypes. Curr Opin Pediatric 2003, 15:567-571.

83- Gutierrez-Delicado E, Serratosa JM: Genetics of the epilepsies. Curr Opin Neurol 2004, 17:147-53.

84- Kato M, Das S, Petras K, et al: Mutation of ARX are associated with striking pleiotropy and consistent genotype-phenotype correlation. Hum Mutat 2004, 23:147-159.

85- Kalscheurer VM, Tao S, Donnelly A, et al: Disruption of the seroine/ thronine kinase 9 gene causes severe X-linked infantile spasms and mental retardation. Am J Hum Genet 2003, 72:1401-1411.

86- Nasrallah IM, Minarcik JC, Golden JA: A polyalanine tract expansion in a ARX forms intranuclear inclusions and results in increased cell death. J Cell Biol 2004, 167:411-416.

87- Kato M, Saitoh S, Kamei A, et al: A longer polyalanine expansion mutation in the ARX gene causes early infantile epileptic encephalopathy with suppression burst pattern (Ohtahara syndrome). Am J Hum Genet 2007, 81:361-366.

88- Guerrini R, Moro F, Kato M, et al: Expansion of the first poly a tract of ARX causes infantile spasms and status dystonicus. Neurology 2007, 69:427-433.

89- Frost JD Jr, Hrachovy RA: Pathogenesis of infantile spasms: a model based on developmental desynchronization. J Clin Neurophysiol 2005, 22:25-36.

90- Donat JF, Wright FS. Seizures in series: Similarities between seizures of the West and Lennox-Gastaut syndromes. Epilepsia 1991;32: 504-9

91- Friedman E, Pampiglione G. Prognostic implications of electroencephalographic findings of hypsarrhythmia in first year of life. Br Med J 1971;4:323-5.

92- Hrachovy RA, Frost JD, Kellaway P. Hypsarrhythmia: variations on the theme. Epilepsia 1984;25:317-25.

93- Watanabe K, Negoro T, Aso K, Matsumoto A. Reappraisal of interictal electroencephalograms in infantile spasms. Epilepsia 1993;34:679-85.

94- Kramer U, Sue WC, Mikati MA. Hypsarrhythmia: Frequency of variant patterns and correlation with etiology and outcome. Neurology 1997;48:197-203.

95- Fusco L, Vigevano F. Ictal clinical electroencephalographic findings of spasms in West syndrome. Epilepsia 1993;34:671-8.-155 King DW, Dyken PR, Spinks IL, Murvin AJ. Infantile spasms: ictal phenomena. Pediatr Neurol 1985;1:213-8.

96- Kellaway P, Hrachovy RA, Frost JD, Zion T. Precise characterization and quantification of infantile spasms. Ann Neurol 1979;6: 214-8.

97- Gibbs FA, Gibbs EL: Atlas of Electroencephalography. Epilepsy, Reading Press. Addison-Wesley 1952, 2.

98- Donat JF, Wright FS. Clinical imitators of infantile spasms.J Child Neurol 1992;7:395-9.

99- Caraballo RH, Fejerman R, Bernardina BD: Epileptic spasms in clusters without hypsarrhythmia. Epileptic disorders 2003, 5:109-113.

100- Dravet C, Giraud N, Bureaum , et al: Benign myoclonus of early infancy or benign nonepileptic infantile spasms. Neuropediatrics 1986, 17:33-38.

101- Yamatogi Y, Ohtahara S: Early infantile epileptic encephalopathies withsuppression burst, Othahra Syndrome: its overview referring to our 16 cases. Brain Dev 2002, 24:13-23.

102- Saltik S, Kocer N, Dervent A: Magnetic Resonance Imaging findings in infantile spasms. Etiologic and pathophysiologic aspects. J Chid Neurol 2003, 18:241-246.

103- Takanoi , Hayashi A, Sokoda T, et al: Delayed myelination at the omset of cryptogenic West sindrome. Ped Neurol 2007, 37:417-420.

104- Desguerre I, Pinton F, Nabbout R, et al: Infantile spasms with basal ganglia hypersignal may reveal mitochondrial disorder due to T 8993 MTDNA mutation. Neuropediatrics 2003, 34:265-269.

105- Tohyama J, Akasaka N, Osaka H, et al: Early onset West syndrome with cerebral hypomyelination and rduced cerebral white matter. Brain Dev 2008, 30:349-355.

106- Juhàsz C, Chugani HT, Muzic O, Chugani DC: Neuroradiological assessment of brain structure and function and its implication in the patogenesis of West syndrome. Brain Dev 2001, 23:488-495.

107- Ito K, Okumura A, Negoro T, et al: Prognostic value of positron emission tomography in cryptogenic West syndrome. Dev Med Child Neurol 2002, 44:107-111.

108- Metsahnokala L, Gaily R, Rantala H, et al: Focal and global cortical hypometabolism in patients with newly diagnosed infantile spasms. Neurology 2002, 58:1646-1651.

109- Ducal O, Plouen P, Jambaque I: Predicting favourable outcome in idiopatic West syndrome. Epilepsia 1993, 34:747-756.

110- Dulac O, Tuxhorn I. Infantile spasms and West syndrome. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence. 4th ed. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2005. p. 53-72.

111- Kivity S, Lerman P, Ariel R, et al: Long-term cognitive outcomes of a cohort of children with cryptogenic infantile spasms treated with high- dose adrenocorticotropic hormone. Epilepsia 2004, 45:255-262.

112- Hamano S, Yoshinari S, Higurashi N, et al: Developmental outcomes of cryptogenic West syndrome. J Pediatr 2007, 150:295-299.

113- Riikonen R: Long-term outcome in patients with West syndrome. Brain Dev 2001, 23:683-687.

114- Camfield P, Camfield C, Lortie A, Darwish H: Infantile spasms in remission may reemerge as intractable epileptic spasms. Epilepsia 2003, 44:1592-1595.

115- Primec ZR, Stare J, Neubauer D: The risk of lower mental outcome in infantile spasms increased after thee weeks of hypsarrhytmia duration. Epilepsia 2006, 47:2202-2205.

116- Fois A.Ital J Pediatr. 2010 Feb 8;36:15. doi: 10.1186/1824-7288-36-15. Review.
PMID: 20181122

117- Osborne JP, Lux A: Towards an international consensus on definitions and standardized outcome measures for therapeutic trials (and epidemiological studies) in West syndrome. Brain Dev 2001, 23:677-682.

118- Sorel L, Dusaucy-Bauloy E: A propos der cass d'hypsarrhytmia de Gibbs: son trattament spectaculaire par l'ACTH. Acta Neurol Belg 1958, 58:130-134.

119- Partikian A, Mitchell WG: Mayor adverse events associated with treatment of Infantile spasms. J Child Neurol 2007, 22:1360-1366.

120- Bonkowsky JL, Filloux FM, Byington CL: Herpes simplex virus central nervous system relapse during treatment of infantile spasms with corticotrophin. Pediatrics 2006, 117:1045- 1048.

121- Riikonen R: ACTH therapy for West syndrome: Finnish views. Brain Dev 2001, 23:642- 660.

122- Ito M: Extremely low-dose ACTH therapy for West syndrome in Japan. Brain Dev 2001, 23:635-641.

123- Ito M, Hashimoto K, Koroki S, et al: Low dose ACTH therapy for West syndrome. Initial effect and long term outcome. Neurology 2002, 58:110-114.

124- Oguni H, Yanagaki S, Hayashi K, Imai K, et al: Extremely low dose ACTH step-up protocol for West syndrome: maximum therapeutic effect with minimal side effects. Brain Dev 2006, 28:8-13.

125- Lin HC, Young C, Wang PJ, et al: ACTH therapy for Taiwanese children with West syndrome - efficacy and impact on long term prognosis. Brain Dev 2006, 28:196-201.

126- Hattori A, Ando N, Hamaguchi K, et al: Short duration ACTH therapy for cryptogenic West syndrome with better outcome. Pediatr Neurol 2006, 35:415-418.

127- Lux Al, Edwards SW, Hancock E, Johnson Al, et al: The United Kingdom Infantile spasms study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicenter randomized controlled trial. Lancet 2004, 364:1773-1778.

128- Kubek MJ, Garg BP: Thyrotropin-releasing hormone in the treatment of intractable epilepsy. Pediatr Neurol 2002, 26:9-17.

129- Huvichayapat N, Tassniyoms , Treerotphon S, et al: Treatment of infantile spasm with sodium valproate followed by benzodiazepines. J Med Ass Thai 2007, 90:1809- 1814.

130- Curatolo P, Verdecchia M, Bombardieri R: Vigabatrin for tuberous sclerosis colmplex. Brain Dev 2001, 23:649-653.

131- Parisi P, Bombardieri R, Curatolo P: Current role of vigabatrin in Infantile Spasms. Pediatr Neurol 2007, 11:331-336.

132- Mitchell WG, Shah NS: Vigabatrin for infantile spasms. Pediatr Neurol 2002, 27:161-164.

133- Kroll-Seger J, Kaminska A, Moutard ML: Severe relapse of epilepsy after vigabatrin withdrawal: for how long should we treat symptomatic infantile spasms?. Epilepsia 2007, 48:612-613.

134- Hammoudi DS, Lee SS, Madison A, et al: Reduced visual function associated with Infantile Spasms in children with vigabatrin therapy. Invest Ophtalmol Vis Sci 2005, 46:514-520.

135- Suzuki Y, Imai K, Toribe Y: Long term response to zonisamide in patients with West syndrome. Neurology 2002, 58:1556-1559.

136- Lotze TE, Wilfong AA: Zonisamide treatment for symptomatic Infantile spasms. Neurology 2004, 62:296-298.

137- Yanagaki S, Oguni H, Yoshii K, et al: Zonisamide for West syndrome. A comparison of clinical responses among different titration rate. Brain Dev 2005, 27:286-290.

138- Reddy DS: Newer Gabaergic agents for farmacotherapy of Infantile Spasms. Drugs Today 2002, 38:657-675.

139- Nhoria V, Giller E: Ganaxolone. Neurotherapeutics 2007, 4:102-105.

140- Ciancetti C, Pruna D, Coppola G, et al: Low dose Lamotrigine in West sindrome. Epilepsy Res 2002, 51:199-200.

141- Gumus H, Kumandas S, Per H: Levetiracetam monotherapy in newly diagnosed cryptogenic West Syndrome. Pediatr Neurol 2007, 37:350-353.

142- Lawlor KM, Devlin AM: Levetiracetam in the treatment of Infantile spasms. Eur J Pediatr Neurol 2005, 9:19-22.

143- Mikati MA, El Banna D, Sinno D, Mrouehs : Response of infantile spasm to levetiracetam. Neurology 2008, 70:574-575.

144- Zoul LP, Lin Q, et al: Evaluation of open-label topiramate as primary or adjunctive therapy in infantile spasms. Clin Neuropharmacol 2008, 31:86-92.

145- Korintenberg R, Shreiner A: Topiramate in children with West syndrome: a retrospective multicenter evaluation of 100 patients. J Child Neurol 2007, 22:302-306.

146- Kwon YS, Jun YH, Hongys , Son BK: Topiramate monotherapy in infantile spasms. Yonsei Med J 2006, 47:498-504.

147- Hsieh MY, Lin KL, Wang HS, et al: Low dose topiramate is effective in the treatment of infantile Spasms. Chang Gung Med J 2006, 29:291-296.

148- Buoni S, Zannolli R, Strambi M, Fois A: Combined treatment with Vigabatrin and Topiramate in West syndrome. J Child Neurol 2004, 19:385-386.

149- Kossof EH, Pyzyk PL, Mc Grogan JR, et al: Efficacy of the ketogenic diet for infantile spasms. Pediatrics 2002, 109:780-783.

150- Galicchio S, Cersimo R, Caraballo R, Yepez I, Medina C, Fejerman N. Cerebral magnetic resonance study in the study of West syndrome. Rev Neurol.1999;28:685–7.

151- Asano E, Chugani DC, Juhasz , et al: Surgical treatment of West syndrome. Brain Dev 2001, 23:668-676.

152- Kang Hc, Jung E, Kim KM, et al: Surgical treatment of two patients with Infantile spasms in early infancy. Brain Dev 2006, 28:453-457.

153- Espinosa Zarias J, Gutierrez Moctezuma J, Villegas Pena, et al: Intravenous treatment with immunoglobulins in epileptic syndomes which are difficult to control. Rev Neurol 2002, 34:816-819.

154- Bingel U, Pinter JD, Rho LM, et al: Intravenous immunoglobulin as adjunctive therapyfor juvenile spasms. Child Neural 2003, 18:379-82.

155- Chang MF, Harnod T, Wang PJ, et al: Effect of multiple subpial transaction patients with uncontrolled atypical infantile spasms. Epilepsia 2006, 47:659-660.

156- Toribe Y: High dose Vitamin B(6) treatment in West syndrome. Brain Dev 2001, 23:654-657.

157- Koo B, Hwang PA, Logan WJ. Infantile spasms:outcome and prognostic factors of cryptogenic and symptomatic groups. Neurology. 1993;43:2322-7.

158- Yamamoto H, Sasamoto Y, Myamoto Y, et al: A successful treatment with pyridoxal phosphate for West syndrome in hypophosphatasia. Pediatr Neurol 2004, 30:216- 218.

159- Tütüncüoğlu S. İnfantil spazm/West sendromu. Türkiye Klinikleri Pediatri Özel sayısı. 2003;1(2):128-35.

160- Lux AL, Osborne JP. A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi Group. Epilepsia. 2004;45:1416-28.

161- Yakut A. Serebral palsi. İç:Çocuk Nörolojisi. Ankara:Alp Ofset Matbaacılık Makine Sanayi ve Ticaret Ltd.Şti;2006.s.420-65.

162- Krageloh-Mann I, Petruch U, Weber PM. Avrupa Serebral Palsi İzlem (SCPE) Grubu Eğitim Dosyası. Türkçe Çevirisi (Hazırlayanlar Sabiha Aysun, Ayten Yakut) 2008 (CD).

163- Aicardi J. Lennox-Gastaut syndrome in Wallace and Farrell (eds), Epilepsy in children 2004;169-177

164- Ohtahara S, Ohtsuka Y, Yamatogi Y, Oka E, Yoshinaga H, Sato M. Prenatal etiologies of West syndrome. Epilepsia.1993;34:716–22.

165- Galicchio S, Cersimo R, Caraballo R, Yepez I, Medina C, Fejerman N. Cerebral magnetic resonance study in the study of West syndrome. Rev Neurol.1999;28:685–7.

166- Koul R, Chacko A, Cherian E. West syndrome: a university hospital based study from Oman. Brain Dev. 2001;23:586-92.

167- Granström M-L, Gaily E, Liukkonen E. Treatment of infantile spasms: results of a population-based study with vigabatrin as the first drug for infantile spasms. Epilepsia. 1999;40:950-7.

168- Infantile spasms and related syndromes. In: Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J, editors. Aicardi's epilepsy in children. 3rd ed. Philadelphia:Lippincott Williams&Wilkins;2004.p14-37.

169- Bobele GB, Bodensteiner JB. Infantile spasms. Neurol Clin. 1990;8:633-45.

170- Zvonka Rener-Primec, Janez Stare, and, David NeubauerThe Risk of Lower Mental Outcome in Infantile Spasms Increases after Three Weeks of Hypsarrhythmia Duration. Epilepsia, 47(12):2202–2205, 2006 Blackwell Publishing, International League Against Epilepsy 2006

171- Mackay MT, Weiss SK, Adams-Webber T, et al. Practice param- eter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. Neurology. 2004;62:1668–1681.

172- Kokate TG, Svensson BE, Rogawski MA. Anticonvulsant activity of neurosteroids: correlation with gamma-aminobutyric acid-evoked chloride current potentiation. J Pharmacol Exp Ther 1994; 270:1223-1229

173- Korff CM, Nordli RD. West Syndrome. In Panayiotopoulos CP.ed. Atlas of Epilepsies.Oxford. Springer-Verlag London Limited 2010.pp.885-9.

174- Akgün M. İnfantil Spazm Olgularının Retrospektif Değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı T ıpta Uzmanlık Tezi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,Samsun,2009.

175- İbrahim S, Gulab S, İshaque S and Saleem T Clinical profile and treatment of infantile spasm using vigabatrin and ACTH – a developing country perspective BMC Pediatrics 2010;10;1.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

WEST SENDROMLU HASTALARIN ETİYOLOJİSİ PROGNOZU VE EPİLEPTİK DÖNÜŞÜMÜ

Dr. Kemal KARATAŞ

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 11.08.2009
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 20.01.2014
Uzmanlık Sınavı Tarihi : 20.01.2014
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Hüseyin TAN
Jüri üyesi : Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU
Jüri üyesi : Prof. Dr. Handan ALP
Jüri üyesi : Prof. Dr. Zerrin ORBAK
Jüri üyesi : Prof. Dr. Naci CEVİZ
Jüri üyesi : Prof. Dr. Hüseyin TAN

Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

OCAK-2014
ERZURUM