



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



JUVENİL MİYOKLONİK EPİLEPSİLİ OLGULARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ ve TEDAVİ YANITLARI

Vusala YUSUFOVA

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Ömer BEKTAŞ**

**ANKARA
2021**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**JUVENİL MİYOKLONİK EPİLEPSİLİ OLGULARIN
KLİNİK ÖZELLİKLERİ ve TEDAVİ YANITLARI**

Vusala YUSUFOVA

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Ömer BEKTAŞ**

**ANKARA
2021**

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Juvenil Miyoklonik Epilepsili Olguların Klinik Özellikleri ve Tedavi Yanıtları” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerkere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 13.08.2020 tarihinde, İ7-455-20 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Vusala YUSUFOVA

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme künü: 20-May-2021 14:37 +03

NUMARA: 1590255848

Kelime Sayısı: 12417

Gonderildi: 1

juvenil miyoklonik epilepsi Vusale Yusufova tarafından

Benzerlik Endeksi		Kaynağa göre Benzerlik	
%5		Internet Sources:	%5
		Yayınlar:	%1
		Öğrenci Ödevleri:	%3



KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Vusala Yusufova	Sınav tarihi: 03/06 / 2021
Anabilim/Bilim Dalı	: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı	: Doç. Dr. Ömer BEKTAŞ	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Juvenil Miyoklonik Epilepsi olguların klinik özellikleri ve tedavi yanıtları	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Jüri Başkanı
Unvanı, Adı, Soyadı
Doç. Dr. Ömer BEKTAŞ
Nöroloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Taner SEZER Başkent Üniversitesi
Nöroloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Doç. Dr. Zehra Şule HASKOLOĞLU
İmmünoloji - Allerji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca engin mesleki bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım bütün Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Öğretim Üyelerine,

Tezimin oluşmasında büyük emeği geçen, bana zaman ayıran ve sabır gösteren, her konuda desteğini gördüğüm değerli danışman hocam Doç.Dr. Ömer BEKTAŞ'a,

Asistanlık yıllarım süresince bilgileri, yetenekleri ve tecrübelerinden her an faydalanma şansı bulduğum sayın uzman abla ve abilerime,

Asistanlığım boyunca, beraber olmaktan ve çalışmaktan keyif duyduğum unutulmaz anları paylaştığım, sevgili asistan ve hemşire arkadaşlarım ile sevgili personelimize,

Hekimlik gibi onurlu ve zorlu bir mesleğin üyesi olabilmek için çıktığım yolda beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, sahip olduğum ve olacağım her başarıda imzaları olan, evlatları olmaktan hep gurur ve mutluluk duyduğum sevgili annem ve babama

Sevgi ve destekleriyle her zaman bana güç veren kız kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Vusala YUSUFOVA

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul Onay Sayfası	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Kısaltmalar	ix
Şekiller Dizini	xi
Tablolar Dizini	xii

1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	8
4.1. Epilepsi Tanımı	8
4.2. Epilepsinin Tarihsel Gelişimi	8
4.3. Epilepsinin Epidemiyoloji	8
4.4. Epilepsi Patofizyolojisi	9
4.5. Epilepsi Etiyolojisi	10
4.6. Epilepsi Sınıflandırması	10
4.7. İdiyopatik Jeneralize Epilepsiler	13
4.7.1. IGE Sendromlarında Görülen Ana Nöbet Tipleri	14
4.8. Juvenil Miyoklonik Epilepsi (JME)	14
4.8.1. Epidemiyoloji	15
4.8.2. Nöbet Semiyolojisi	15
4.8.2.1. Miyoklonik atımlar	15
4.8.2.2. Jeneralize tonik klonik nöbetler	16
4.8.2.3. Absans nöbetler	16
4.9. JME Alt Grupları	17
4.10. Nöbetleri Tetikleyen Faktörler	17
4.11. Etiyoloji	18
4.12. Patogenez	18
4.13. Tanı	20
4.14. Ayırıcı Tanı	22

4.15. Prognoz	23
4.16. Tedavi	24
5. GEREÇ VE YÖNTEM	26
5.1. Araştırma Türü	26
5.2. Hasta Seçimi	26
5.3. Etik Kurul Onayı ve Çalışma Bütçesi	27
5.4. Yöntem	27
5.5. İstatistiksel Analiz	28
6. BULGULAR	29
6.1. Olguların Dermografik Özellikleri	29
6.2. Olguların İlk Başvuru Nöbet Tipine Göre Değerlendirilmesi	32
6.3. Olgularda Görülen Nöbet Tipleri	33
6.4. Olguların Nörogörüntüleme Bulguları	33
6.5. Olguların Elektroensefalografi Bulguları	34
6.6. Olguların Takipde Çekilen Elektroensefalografi Bulguları	35
6.7. Hastaların İlaç Tedavilerine Göre Değerlendirilmesi	36
6.7.1. Hastaların İlk İlaç Tedavilerinin Değerlendirilmesi	36
6.7.2. Hastaların İlaç Tedavilerindeki Değişikliklerin Değerlendirilmesi	36
6.8. Hastaların İlaç Yan Etkileri Açısından Değerlendirilmesi	37
6.9. Hastaların Antiepileptik Tedaviye Uyumu	37
6.10. Hastaların Tedavi Kesimi ve Relaps Durumunun Değerlendirilmesi	38
6.11. Hastaların Son Kontrollerinde Nöbet Durumlarının Değerlendirilmesi	38
6.12. Tanı Anındaki İlk Başvuru Nöbet Tipine Göre Olguların Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi	39
6.13. Tanı Anındaki Nöbet Tipine Göre Ailede Epilepsi Öyküsü Değerlendirilmesi	40
6.14. Tanı Anı İlk Başvuru Nöbet Tipine Göre Hastaların Özgeçmişlerinin Değerlendirilmesi	41
6.15. Tanı Anı İlk Başvuru Nöbet Tipine Göre İlaç Tedavisinin Karşılaştırılması	41
6.16. Tanı Anındaki Nöbet Tipine Göre İlaç Değişimlerinin Değerlendirilmesi	42

6.17. Başlangıç İlaç Tedavisi ile İlaç Eklenme Durumunun Karşılaştırılması	43
6.18. Başlangıç ilaç tedavisi ve tedavi kesiminin değerlendirilmesi	43
6.19. Nöbet Tipleri ve Tedavi Kesiminin Değerlendirilmesi	44
6.20. JTK Olup Olmamasına Göre Tedavi Kesiminin Değerlendirilmesi	44
6.21. Absans Olup Olmamasıyla Tedavi Kesiminin Değerlendirilmesi	45
6.22. JTK'sı bulunan monoterapi alan hastalarda ilaçların tedavi kesim üzerine etkisi	45
6.23. Absansı Olup Monoterapi Alan Hastaların İlaçlarının Tedavi Kesimi Üzerine Etkisi	46
6.24. İlk İlaç ve EEG Seyrinin Değerlendirilmesi	46
6.25. JTK'sı Bulunan Monoterapi Alan Hastalarda İlaçların EEG Üzerine Etkisi	47
6.26. Absansı Bulunan Monoterapi Alan Hastalarda İlaçların EEG Üzerine Etkisi	48
7. TARTIŞMA	49
8. SONUÇ	56
9. KAYNAKÇA	58

KISALTMALAR

AEİ	: Antiepileptik İlaç
CACNB4	: Calcium Voltage-gated Channel Auxiliary Subunit Beta 4
cBZ/GABA	: Santral Benzodiazepin Gamma Amino Bütirik Asit
CLCN2	: Chloride Voltage-Gated Channel 2
ÇÇAE	: Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi
EEG	: Elektroensefalografi
EFHC1	: EF-Hand Domain Containing Proten 1
EJM	: Epilepsy Juvenile Myoclonic
FDG PET	: Florodeoksiglikoz Pozitron Emisyon Tomografisi
FMZ	: Flumazenil
FNJE	: Febril nöbet artı jeneralize epilepsi
GABA	: Gamma Amino Bütirik Asit
HLA	: Human Leucocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijen)
HV	: Hiperventilasyon
Hz	: Hertz
İFS	: İntermittan Fotik Stimulasyon
İJE	: İdiopatik Jeneralize Epilepsi
JAE	: Juvenil Absans Epilepsi
JİE	: Jeneralize İdiopatik Epilepsi
JME	: Juvenil Miyoklonik Epilepsi
JTKN	: Jeneralize Tonik Klonik Nöbet
Kg	: Kilogram
KCNJ 10	: Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily J Member 10
MA	: Miyoklonik atımlar
MAE	: Miyoklonik Absans Epilepsi
MJ	: Miyoklonik Jerk
M.Ö.	: Milattan Önce
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS	: Manyetik Rezonans Spektroskopi
MSS	: Sinir Sistemi
NAA	: N-Asetil Aspartat
NMDA	: N- Metil-D-Aspartat
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi

PME : Progressif Miyoklonik Epilepsi
SPECT : Single Photon Emission Computed Tomography
VPA : Valproik Asit



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Epilepsi Sınıflanması-Temel Versiyon	11
Şekil 4.2. Epilepsi Sınıflandırılması-Genişletilmiş Versiyon	12
Şekil 4.3. Epilepsi Sendromları	12
Şekil 4.4. JME alt grupları	17
Şekil 4.5. JME'nin tipik EEG bulgusu, jeneralize çoklu diken yavaş dalga deşarjlar	21
Şekil 6.1. İlk başvuru anındaki nöbet yüzdesi	32



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1.	Epilepsinin etiyolojik sınıflandırılması	10
Tablo 6.1.	Juvenil miyoklonik epilepsili hastaların demografik özellikleri-1	29
Tablo 6.2.	Juvenil miyoklonik epilepsili hastaların cinsiyet ve tanı yaşlarının karşılaştırılması	30
Tablo 6.3.	Juvenil miyoklonik epilepsili hastaların demografik özellikleri-2	30
Tablo 6.4.	Juvenil miyoklonik epilepsili hastaların soygeçmiş özellikleri	30
Tablo 6.5.	Juvenil miyoklonik epilepsili hastaların özgeçmişinde nöbet varlığı	31
Tablo 6.6.	Hastaların eşlik eden hastalıklarının dağılımları	31
Tablo 6.7.	Hastalarının nörolojik muayenesi	32
Tablo 6.8.	İlk başvuru nöbet tipi	32
Tablo 6.9.	Olgularda Görülen Nöbet Tipleri	33
Tablo 6.10.	Olgularda görülen nöbet birliktelikleri	33
Tablo 6.11.	Hastaların MRI dağılımları	34
Tablo 6.12.	Tanı anındaki EEG özellikleri	34
Tablo 6.13.	EEG’de HPV ve İFS’nin değerlendirilmesi	34
Tablo 6.14.	Hastaların EEG kontrolleri	35
Tablo 6.15.	Hastaların EEG seyri.	35
Tablo 6.16.	İlk ilaç tedavisinde kullanılan ilaç ve tedaviye yanıt	36
Tablo 6.17.	İlaç değişim nedenleri ve tedavide yapılan değişiklikler -1	36
Tablo 6.17.	İlaç değişim nedenleri ve tedavide yapılan değişiklikler -2	37
Tablo 6.18.	İlaç yan etkileri	37
Tablo 6.19.	Tedavi uyumu	38
Tablo 6.20.	Relaps ve relaps sonrası tedavi durumu	38
Tablo 6.21.	Son kontrolde nöbet durumu ve ilaç sayısı	39
Tablo 6.22.	Tanı anı nöbet tipine göre demografik özellikler	40
Tablo 6.23.	Tanı anı ilk nöbet tipine göre ailede epilepsi öyküsü	40
Tablo 6.24.	Tanı anı ilk başvuru nöbet tipine göre özgeçmiş değerlendirmesi	41
Tablo 6.25.	Tanı anı nöbet tipine göre ilk tedavi ve tedaviye yanıt	42
Tablo 6.26.	Tanı anındaki nöbet tipine göre ilaç değişim oranları	42
Tablo 6.27.	Başlangıç ilaç tedavisi ile ilaç eklenme durumunun karşılaştırılması	43
Tablo 6.28.	Başlangıç ilaç tedavisi ve tedavi kesiminin değerlendirilmesi	44

Tablo 6.29. Nöbet Tipleri ve İlaç Kesimi Arasındaki İlişki	44
Tablo 6.30. JTK olup olmamasıyla tedavi kesimi arasındaki ilişki	45
Tablo 6.31. Absans olup olmamasının tedavi kesimi üzerine etkisi	45
Tablo 6.32. JTK'sı bulunan monoterapi alan hastalarda ilaçların tedavi kesim üzerine etkisi	46
Tablo 6.33. Absansı bulunup monoterapi alan hastalarda antiepileptiklerin ilaç kesimi üzerine etkisi	46
Tablo 6.34. İlk ilaç ve EEG seyrinin değerlendirilmesi	47
Tablo 6.35. JTK'sı bulunan monoterapi alan hastalarda ilaçların EEG üzerine etkisi	48
Tablo 6.36. Absansı bulunan monoterapi alan hastalarda ilaçların EEG üzerine etkisi	48

1. ÖZET

Amaç: Juvenil miyoklonik epilepsi (JME) idiopatik jeneralize epilepsiler (İGE) grubunda yer alan, ergenlik yaşlarında başlayan, iki taraflı, tekli ya da tekrarlayan, aritmik, düzensiz miyoklonik atımlarla tanımlanır. Sıklıkla jeneralize tonik klonik nöbetlerin (JTKN), daha az sıklıkta da absansların eşlik ettiği bir epilepsi türüdür. Juvenil miyoklonik epilepsi, üzerinde çalışılmış ve iyi bilinen bir jeneralize epilepsi türü olmakla birlikte; EEG’de fokal dikenler veya keskin dalgaların görülmesi, nöbet semiyolojisinin tarifindeki yetersizlikler, miyokloni varlığının ayrıntılı sorgulanmaması, yanlış konulmuş olan tanı ve tedavinin sürdürülmesi gibi nedenlerden dolayı bu epilepsi türünde tanıda geç kalınmakta ve uygun olmayan tedaviler uygulanabilmektedir. Bu çalışmada, JME’li hastaların klinik, elektrofizyolojik ve sosyodemografik özelliklerinin literatür verileri eşliğinde değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada, Ankara Üniversitesi Cebeci Çocuk Hastanesi, Çocuk Nöroloji Polikliniğinde Ocak 2002-Ocak 2021 tarihleri arasında Juvenil Miyoklonik Epilepsi tanısı konularak takibe alınan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS version 20.0 programı kullanıldı.

Bulgular: JME tanılı 34 olgunun 8’ i (%23.5) erkek, 26’sı (%76.5) kız idi. Hastaların 7’sinin (%20.1) ailesinde epilepsi öyküsü vardı. Hastalardan 19’unun (%55.9) ilk başvuru şikayeti JTKN, 14’ünün (%41.2) miyoklonik nöbet, 1’nin (%2.9) başağrısı idi. Hastaların 25’nin (%73.5) nörogörüntülemesine ulaşıldı ve 15 hastanın (%64) görüntülemesi normal sonuçlanmıştı. Tüm hastaların (34 hasta,%100) başlangıç EEG’sinde jeneralize epileptik anomali mevcuttu. Hastaların hepsinin nörolojik muayeneleri normal idi. Hastaların 20’sine (%58.8) ilk ilaç tedavisi olarak valproik asit başlanmışken, 12 hastaya ilk tedavi olarak levetirasetam (%35.3), 2 hastaya ilk tedavi olarak klonazepam (%5.9) başlanmıştı. Hastaların 26’sında (%76.4) ilk ilaç tedavisine tam yanıt alınmıştı. Hastaların 26’sı (%76.5) monoterapi şeklinde ilaç tedavisi almaktayken, 8’i (%23.5) politerapi şeklinde tedavi almakta idi. Tüm hastalar (34 hasta,%100) tedaviye uyum gösterdi. Alternatif tıp yöntemi kullanan hasta yoktu. Hastalardan 11’nin (%41.4) tedavisi kesildi ve 9 hastada (%81.8) relaps gelişti.

Sonuç: Juvenil miyoklonik epilepsi zamanında doğru tanı konulduğunda uygun ilaç tedavisine iyi yanıt veren bir epilepsi tablosudur. Buna karşın ilaç kesimi yapılırsa relaps oranının yüksek ve relapsın erken dönemde olduğu gözlenmiştir. Bu sendromun başağrısı gibi nonspesifik semptomlarla gelebildiği ve absans öyküsünün iyi

sorgulanması tanı gecikmelerinin önüne geçebilir. Tedavide en etkin ilacın hala valproat olduğu gözlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk; Epilepsi; Juvenil miyoklonik epilepsi, miyokloni; Absans.



2. ABSTRACT

Clinical Parameters and Therapy Effectiveness of Children with Juvenile Myoclonic Epilepsy

Aim: Juvenile myoclonic epilepsy (JME) is defined by arrhythmic, irregular myoclonic jerks by bilateral, unilateral, or repetitive. It is a type of epilepsy that usually starts in adolescence and member of the idiopathic generalized epilepsies group (IGE). There are three kinds of seizures for Juvenile myoclonic epilepsy (JME); tonic-clonic, myoclonic, and less frequent absence. Although JME is a well-known type of generalized epilepsy, it might be shown focal spikes or sharp waves on the EEG. Silent myoclonus and insidious absence previously unquestioned is one of the most important problems for a diagnostic delay. Those problems might be responsible for inappropriate or delay of treatment and bad outcomes. Our study was aimed to evaluate the clinical electrophysiological and sociodemographic characteristics of JME patients in the light of literature data.

Methods: In the study, the data of the patients who were diagnosed with Juvenile Myoclonic Epilepsy in Ankara University Cebeci Children's Hospital Pediatric Neurology Clinic between January 2002 and January 2021 were retrospectively analyzed. SPSS version 20.0 program was used for statistical analysis of the data.

Results: The study was performed with a total of 34 JME patients, 8 of which were male (23.5%) and 26 were female (76.5%). Five of the patients (14.7%) had a family history of epilepsy. The initial presentations of patients were generalized tonic-clonic seizures in 19 (55.9%), myoclonic seizures in 14 (41.2%), and headache in one. Neuroimaging was performed in 25 (73.5%) of the patients and the imaging of 15 patients (64%) was normal. There is a generalized abnormality on the initial EEG of all patients (34 weeks, 100%). All of the patients had normal neurological examinations. Valproic acid was started as the first drug in 20 patients (58.8%), levetiracetam was started in 12 (35.3%) patients and clonazepam was started in 2 (5.9%) patients. 26 patients (76.4%) had a complete response to first-line drug treatment. While 26 (76.5%) of the patients were receiving drug therapy in the form of monotherapy, 8 patients (23.5%) were receiving treatment in the form of polytherapy. All patients (34 patients, 100%) complied with the treatment. There were no patients using alternative medicine methods. Treatment was discontinued in 11 (41.4%) patients and relapse developed in 9 patients (81.8%).

Conclusion: Juvenile myoclonic epilepsy is a subtype of epilepsy that responds well to appropriate treatment when timely diagnosis is made. On the other hand, it was observed that the relapse rate was high and the relapse was in the early period if the drug was discontinued. This syndrome may present with nonspecific symptoms such as headache and thorough questioning of absence history can prevent delays in diagnosis. It is observed that the most effective drug in treatment is still valproate.

Key words: Child; Epilepsy; Juvenile myoclonic epilepsy, Myoclonus; Absance.



3. GİRİŞ VE AMAÇ

JME ilk kez 1867 yılında Herpin tarafından tanımlanmıştır. İlk detaylı tanımlama ise 1957 yılında Janz ve Cristian tarafından yapılmış ve impulsif petit mal olarak isimlendirilmiştir (1). Juvenil miyoklonik epilepsi (JME) adını ilk kez Lund 1975’de kullanmıştır (2). 1989 yılında Uluslararası epilepsiler ve epileptik sendromlar sınıflamasında idiyopatik jeneralize epilepsilerin (IGE) arasında yer almıştır. Bu sınıflamadaki kesin tanımı şu şekilde yapılmıştır: JME puberte civarında ortaya çıkar ve JME’de özellikle üst ekstremitelerde belirgin olan, bilateral, tek veya tekrarlayan, aritmik, düzensiz miyoklonik atımlar (MA) karakteristik nöbet tipidir. Hastalık kalıtsaldır ve her iki cinste eşit olarak görülür (3). Sıklıkla jeneralize tonik klonik nöbetler (JTKN), daha az sıklıkla absanslar eşlik eder. Nöbetler genelde uyandıktan kısa bir süre sonra ve uyku deprivasyonu ile presipite olur (4). İktal ve interiktal EEG’lerde, hızlı jeneralize, sıklıkla düzensiz diken dalga ve çoklu diken-dalga aktiviteleri izlenir (5). Fotosensitivite sıktır ve ilaç tedavisine yanıt iyidir (6).

Juvenil miyoklonik epilepsi tüm IGE’lerin %20-27’sini, tüm epilepsilerin ise yaklaşık %5-11’ini oluşturur ve gerçek sıklığını tespit etmek güçtür, çünkü tanı sıklıkla geç konulur ve genellikle hastalık JTKN geçirildikten sonra retrospektif olarak doğrulanır. Genel popülasyondaki insidansı 1/100.000 civarındadır. Prevalansı ise 1/10.000 ile 2/10.000 arasında bildirilmiştir. Her ne kadar bazı çalışmalarda kadınlarda daha sık görüldüğü belirtilmiş olsa da genelde her iki cinste eşit sıklıkta görülür (7).

JME’nin başlangıcı 6 ile 22 yaşlar arasında olabilir, fakat olguların %75’inden fazlasında başlangıç nöbetleri 12-18 yaşları arasında olur (8). Miyoklonik atımlar, JTKN’ler ve absans nöbetler görülebilir (9).

JME kalıtsal bir epilepsi sendromu olup hastaların %50-%60’ında aile öyküsü bulunmaktadır. Kalıtımı kompleks olup kalıtım paterni değişkendir. Otozomal resesif, otozomal dominant, mendelyen geçiş gösteren, iki lokuslu ve multifaktöryel geçişin tanımlandığı aileler yayınlanmıştır (9).

Miyoklonik atımlar tüm hastalarda görülür ve tanı koydurucu nöbet tipidir (7). Miyoklonik atımlar genellikle üst ekstremiteleri etkiler, nadiren bacaklar, baş, abdominal ve paraspinal bölge etkilenir. Bazen distal bazen de proksimal kaslarda daha belirgin olabilir. Miyoklonik atımlar spontan, kısa, istemsiz, ani, senkron, simetriktrir. Genelde uykusuzluk, ilaçların ani kesilmesi ya da doz atlanması, alkol alımı gibi presipitan faktörlerin varlığında ortaya çıkar. Miyoklonik atımlar sırasında bilinç

değişiklikleri olmaz. Çoğunlukla sabah uyandıktan sonra yarım saat içinde bu atımlar görülür (10). Miyoklonik atımların şiddeti değişken olabilir. Sadece hastanın titreşim biçiminde hissedebileceği kadar ya da beceriksizlik yaratabilecek kadar olabilir ve hem hasta hem de ailesi tarafından sakarlık olarak tarif edilebilir (11).

Çok nadiren de olsa atipik absans nöbetler görülebilir (12).

Jeneralize tonik klonik nöbetler genellikle hastaların hekime ilk başvuru sebebidir, hastaların %80- 95'inde görülebilir (13).

JME hastalarının %92'sinde nöbetleri tetikleyen bir faktör bulunmaktadır. Nöbetleri tetikleyen en önemli neden uyku siklusunun bozulmasıdır. Uykusuzluk, sabah erken uyandırılma miyoklonik atımları ortaya çıkaran nedenlerdir (14).

JME'de klinik özellikler dışında tanı koydurucu yardımcı tanı yöntemi EEG'dir (9). Rutin EEG kaydı sırasında, hastaların %44-58'inde interiktal epileptiform deşarjlar kaydedilebilmektedir. JME hastalarında, tipik EEG bulgusu normal zemin ritminde 4-6 Hz frekansında jeneralize diken, diken yavaş dalga deşarjları bilateral ve senkron olarak görülür (13,15).

Tedavide öncelikle hasta hastalığı hakkında bilgilendirilmeli ve nöbeti tetikleyen etkenlerden uzak durmaları önerilmeli, hayat tarzları ile ilgili tavsiyeler verilmelidir. Uyku uyanıklık siklusunun düzenli olması, akşamları uykuyu kaçırabilecek çay, kahve gibi kafeinli içeceklerin alınmaması, yüksek doz alkollü içecekler tüketilmemesi, ilaç dozlarını atlamaması tavsiye edilmelidir (16).

Tedavide tercih edilecek ilk ve en etkin ilaç valproattır. Nöbetler %85-90 kontrol altına alınır (17).

Lamotrijin, nadiren miyoklonik atımları arttırabilmekle birlikte, polikistik over sendromuna yol açmaması ve teratojenite açısından daha güvenilir olması nedeniyle, özellikle doğurganlık çağındaki bayan hastalarda giderek daha çok tercih edilmektedir (18-20).

Klonazepam tek başına önerilmemekle birlikte eğer kontrol altına alınamayan nöbet tipi miyokloniler ise ek tedavi olarak başlanabilir (21).

Bu çalışmanın amacı yaklaşık 16 yılda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji polikliniğine başvuran juvenil miyoklonik epilepsi tanılı hastaları tanıyarak, onların tedavilerini, prognozunu ve sonuçlarını değerlendirmek, böylece bu kendine

özgün klinik durum hakkında ileriki çalışmalara ışık tutmak ve hasta takiplerinde bu sonuçlardan yararlanmaktır.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. Epilepsi Tanımı

Nöbet beyindeki bir grup nöronların anormal, aşırı ve/veya senkronize aktivitesi sonucu oluşan geçici semptom ve bulgulardır. Bu tanımlamaya göre, nöbet zamansal olarak kesin bir başlangıcı ve bitişi olan geçici bir durumdur. Nöbet sırasında görülebilen bilinç kaybı, anormal duysal veya motor aktivite (tonik ve/veya klonik kasılma), vejetatif ve entellektüel davranış bozukluğu, tekrarlayıcı nitelikte (paroksizmal) ise bu durum için ‘epilepsi’ tanımı kullanılır. Bu tanıma göre tek bir nöbet epilepsi oluşturmaz (22).

Bir diğer tanımla epilepsi herhangi bir etken tarafından uyarılmadan ortaya çıkan iki ve daha fazla nöbet ve bunlar arasında 24 saatten uzun zaman olması şeklinde veya bir provoke edilmemiş nöbet ile birlikte yüksek tekrarlama riski (EEG, MR veya fizik muayene ile) veya bir epilepsi sendromu bulunması olarak tanımlanmıştır (23).

4.2. Epilepsinin Tarihsel Gelişimi

Epilepsi, ilk çağlardan beri bilinmekle birlikte ilk kez M.Ö. 460 yılında Hipokrat epilepsiyi bir beyin hastalığı olarak tanımlamıştır. M.Ö.400 yılında “On the Sacred Disease” (“Kutsal Hastalık Üzerine”) adıyla epilepsi üzerine ilk kitabı yazmıştır.

“Epi” üstünden, “lipsis” tutmak, tutup sarsmak sözcüklerinden türemiştir. Buna karşın nöbet kelimesinin karşılığı olarak kullanılan “seizure” kelimesi yakalamak, tutmak, ele geçirmek anlamındaki “to seizure” fiilinden gelişmiştir (24). Günümüzde kullandığımız “sara” kelimesi ise Arapça kökenlidir ve “yere serme” anlamına gelmektedir (25).

XIX. yüzyılın sonlarında John Hughlings Jackson, çalışmaları ile yeni bir dönem açarak epilepsinin ilk bilimsel tanımını yapmış ve epilepsiyi “beynin özellikle gri cevherinin akut ve lokal deşarjları” olarak tanımlamıştır (25).

4.3. Epilepsinin Epidemiyoloji

Epilepsi, tekrarlayan nöbetlerle karakterize, toplumda sık görülen nörolojik hastalıktır. Görülme sıklığı çocuk ve adolesanda yaklaşık olarak 20-124/100.000 civarındadır (26). Epilepsi ile ilgili yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalar hastalığın

tüm dünyada yaygın bir şekilde görüldüğünü ve hiçbir etnik fark, cinsiyet ayrımı ve yaş sınırı tanımadığını göstermektedir (27). Epilepsi insidansı gelişmiş ülkelerde 20-70/100 000 olup, gelişmekte olan ülkelerde 64-122/100 000 oranındadır (28). Epilepsinin en yüksek insidansı 10 yaş altında izlenir. Epilepsiye neden olan faktörler göz önüne alındığında epilepsi insidansı ve prevalansı gelişmekte olan ülkelerde daha yüksektir (29).

Türkiye’de 2004 yılında yapılan bir çalışmada 0-16 yaş grubunda epilepsi prevalansı 8/1000 bulunmuş olup cinsiyete göre ayrı değerlendirildiğinde erkeklerde 9.5/1000, kızlarda 6.5/1000 olduğu görülmüştür (30).

4.4. Epilepsi Patofizyolojisi

Epilepsinin patofizyolojisi ve altta yatan histolojik ve nörokimyasal değişikliklere dair bilgiler, yeni antiepileptik ilaçların rasyonel gelişim stratejilerine katkıda bulunması açısından önem taşımaktadır. Deneysel ve klinik çalışmalar epilepsinin altta yatan mekanizmaların kısmi anlaşılmasına katkıda bulunmuştur, ancak epilepsi patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır (31). Tüm nöbetlerin patofizyolojisinde ortak özellik eksitator ve inhibitör nörotransmisyon dengesinin disregülasyonu ve bir grup nöronun nöronal uyarılabilirliğin sürekli olarak artmasıdır. Anormal hücrel deşarjlar, travma, hipoksi, beyin tümörü, enfeksiyon ve metabolik bozukluklar gibi çeşitli nedenlerle ilişkili olabilir (1).

İki önemli iyon kanalı inhibitör ve eksitator aktiviteye sahiptir. Voltaja bağlı Na ve Ca kanalları hücre zarının depolarizasyonunu sağlarken voltaja bağlı K kanalları repolarizasyonu sağlar. Voltaja bağlı Na ve Ca kanallarının sodyum ve kalsiyumun içeri girişini sağlamaları ile depolarizasyon oluşumu sonrasında, nöronlardan eksitator nörotransmitter salınımı başlar. Böylece nöbet oluşumu için gerekli olan nöron uyarımı ve gen ekspresyonu sağlanır. Voltaja bağlı Na ve Ca kanalları ile oluşan depolarizasyon sistemi voltaja bağlı K kanallarının inhibitör etkisi ile dengelenmektedir. Repolarizasyonun başlaması nöbet için gerekli olan nöronal deşarjın durdurulmasını sağlar (32).

Nöbet patofizyolojisinde GABA reseptör aracılıklı inhibitör iletimi ile NMDA reseptör aracılıklı eksitator iletim arasında denge değişikliği de söz konusudur (33). Glutamat, aspartat, asetilkolin eksitator nörotransmitterler; gama aminobütirik asit (GABA), glisin, taurin, dopamin, noradrenalin inhibitör nörotransmitterlerdir. Glial

hücrelerin de hücre dışındaki eksitatör iyon ve nörotransmitterler üzerinden epilepside rol oynadığı düşünülmektedir (34).

4.5. Epilepsi Etiyolojisi

Epilepsi etiyolojisinde genetik bozukluklar, korteks malformasyonları, akut beyin travması, metabolik hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, MSS'nin enfeksiyöz hastalıkları, nörokutanöz hastalıklar, ilaç yoksunluk durumları ve febril konvulsiyonlar düşünülmelidir. Her ne kadar günümüzde epilepsi etiyolojisi büyük oranda aydınlatılmış olsa da halen daha epilepsi tanısı ile takip ettiğimiz olguların yaklaşık olarak %50'sinde herhangi bir neden bulamamaktayız (35).

Epileptik bir nöbetin etiyolojisi değerlendirilirken ILAE 2017 sınıflamasına göre Tablo 1'de verilen etiyolojik nedenler göz önünde bulundurulmalıdır (36).

Tablo 4.1. Epilepsinin etiyolojik sınıflandırılması

Etiyolojik neden	Örnekler
Yapısal	Serebral displazi, polmikrogri
Genetik	Dravet sendromu, iyon kanal bozuklukları, tuberoskleroz
Metabolik	GLUT-1 eksikliği, Biotidinaz eksikliği, Üremi, Pridoksin bağımlı nöbetler
Enfeksiyöz	HIV, Tüberküloz, Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar
İmmun	Anti-NMDA, Anti-LGI1 ensefaliti
Etiyolojisi bilinmeyen	Çocukluk çağı absans apilepsisi, Frontal lob epilepsisi

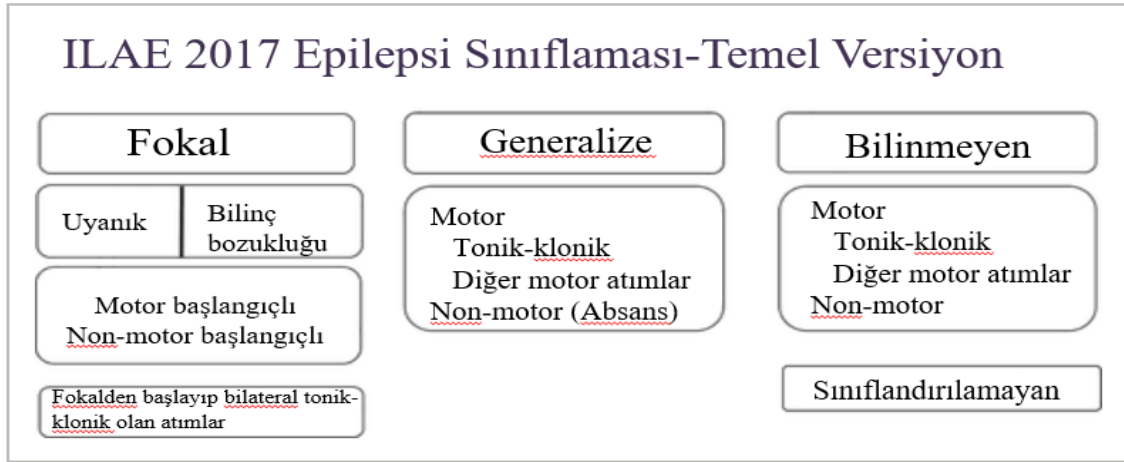
4.6. Epilepsi Sınıflandırması

Epileptik nöbetlerin ilk sınıflandırması Uluslararası Epilepsiyle Savaş Derneği (ILAE) tarafından 1969 yılında kabul edilmiştir. 1969 ILAE sınıflaması altı kritere dayanır. Bunlar; nöbetin klinik tipi, EEG'nin nöbet sırasındaki ve nöbetsiz dönemdeki özellikleri, anatomik durum, etyoloji ve yaşıdır. Bu sınıflandırma 1981 yılında yeniden düzenlenmiş olup halen kullanılmaktadır. Bu sınıflandırmada klinik nöbet tipi, EEG'nin iktal ve interiktal bulguları kriter olarak alınmıştır (37,3).

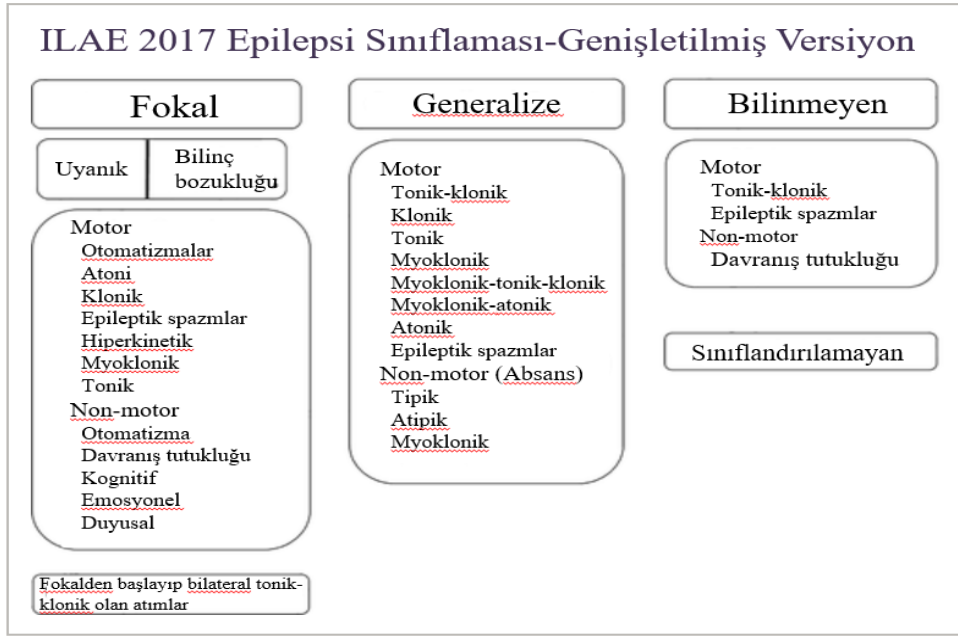
Tanıda kullanılmak adına en güncel sınıflandırma 2017’de yayınlanmıştır. Bu sınıflamada amaç epilepsi ile uğraşmayanlar dahil geniş kitlelerin anlamasını sağlayabilecek bir sınıflandırma şemasını oluşturmaktır (38).

Daha önce generalize nöbet kategorisinde olan bazı nöbetler yeni nöbet sınıflamasında fokal nöbet tipleri olarak değiştirildi. Bir hemisferde sınırlı nöronal ağlardan kaynaklanan nöbetler için “parsiyel” yerine “fokal” terimi ILAE’in 2010 önerilerindeki gibi kullanılırken, şuur yerine farkındalık kelimesi kullanılmıştır (22). Bunlara ek olarak; fokal nöbetler için bilinç değişiklikleri temel alınarak yapılan basit ve kompleks ayrımının yapılmaması ve bir kişide iki taraflı motor bulgular olsa bile; eğer fokal bulgu ve işaretler varsa fokal nöbet tanısının önce değerlendirilmesi gerektiği savunulmuştur. Generalize nöbetlerin spesifik bir odak olmadan iki taraflı kortikal ve subkortikal ağlar aracılığı ile çok hızlı bir şekilde yayılarak ortaya çıktığı, tüm kortekse yayılımına gerek olmadığı ileri sürülmüştür (22,38).

ILAE 2017 sınıflamasında hem temel versiyonu hem de genişletilmiş versiyonu yayınlanmıştır. Hangi versiyonun kullanılacağı, istenen ayrıntının derecesine bağlıdır (39) (Şekil 4.1;4.2).

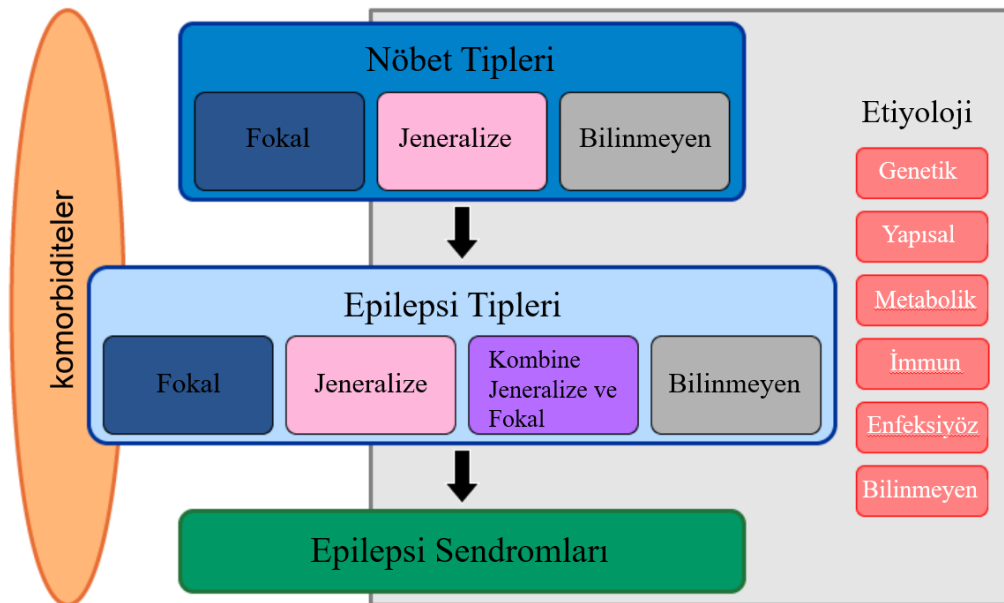


Şekil 4.1. Epilepsi Sınıflanması-Temel Versiyon



Şekil 4.2. Epilepsi Sınıflandırılması-Genişletilmiş Versiyon

Epilepsi hastalarında klinik seyir, prognoz, etiyoloji ve dolayısıyla tedavi yaklaşımı çok farklı özellikler gösterebilir, bu nedenle yalnızca nöbetlerin sınıflandırılması yetersiz kalmaktadır. Aynı zamanda yeni belirlenen ve iyi tanımlanmış epilepsi sendromlarının sayıları da giderek artmaktadır. Bu nedenle yıllar içinde çabalar epilepsileri ve epileptik sendromları sınıflama yönünde yoğunlaşmıştır ve son halini 2017 yılında almıştır (22) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Epilepsi Sendromları

4.7. İdiyopatik Jeneralize Epilepsiler

İdiyopatik jeneralize epilepsiler (IGE), tüm epilepsilerin neredeyse üçte birini oluşturur (40). IGE'ler altta yatan yapısal bir beyin lezyonu olmayan, genellikle nörolojik muayenesi normal olan bireylerde, genetik kökeni olduğu öngörülen epilepsilerdir (41). Genetik olarak belirlenirler ve her iki cinsiyetten ve tüm ırklardan sağlıklı insanları etkilerler (42). IGE'ler tipik absans, miyoklonik jerkler ve jeneralize tonik-klonik nöbetler (JTKN) ile tek başına veya çeşitli kombinasyonlarda ve ciddiyette ortaya çıkar (43).

Epileptik nöbetler çoğunlukla çocukluk ve ergenlik döneminde ortaya çıkma eğilimindedir. Bir kısmı yaş ile kaybolma eğilimi gösterebilir ancak nöbetler genellikle yaşam boyu sürer (44). Çoğu zaman IGE'lerin deneyimsiz klinisyenler tarafından non-epileptik fenomenler ya da diğer epilepsiler ile karıştırılabilmesine rağmen, IGE'lerin teşhisi genellikle kolaydır (45,46). EEG, IGE'nin teşhisinde ve doğrulanmasında en hassas testtir (47).

EEG, iktal veya interiktal olmak üzere genelleştirilmiş çoklu diken-dalga deşarjları ve/veya jeneralize diken-dalga deşarjları gösterir. Bu deşarjlar sıklıkla hiperventilasyon, uyku yoksunluğu ve aralıklı fotik stimülasyon ile provake olur. Göze çarpmayan klinik belirtiler video-EEG'de ve hiperventilasyon sırasında belirgin hale gelir. Normal, rutin uyanık EEG ile şüpheli durumlarda uyku ve uyanma sırasında EEG'lerle ortaya çıkabilir. Ayrıca uyku deprivasyonlu EEG bazı nöbet tiplerinde kullanılabilir (48).

IGE'lerin eski ve daha yeni antiepileptik ilaçlarla tedavisi zordur (49). Bunun iki ana nedeni var. Öncelikle, fokal epilepsilerde faydalı bazı AEİ'ler IGE'lerde kontrendikedir (50). İkincisi, AEİ'lerin etkinliği IGE'lerin nöbet tipleri içinde bile farklıdır. IGE'ler genellikle uygun AEİ'lere iyi yanıt verir, ancak tedavi genellikle ömür boyu sürer. Sirkadiyen dağıtım yaşam tarzı ve nöbet tetikleyicileriyle ilgili tavsiyeler, ilaç tedavisi kadar önemlidir (51). Nöbetleri tetikleyen faktörlerden kaçınma ve nöbetleri önlemek için uzun süreli ilaç tedavisi şarttır. IGE'lere sahip çocuklar ve kadınlar özel ilgi ve yönetimi hak eder. IGE'li hastaların yaklaşık yarısının halihazırda "kötü tavsiye edilen AEİ" ilaçları alıyor olması, ele alınması gereken ciddi bir sorundur (52,53).

4.7.1. IGE Sendromlarında Görülen Ana Nöbet Tipleri

- a) Tipik absans nöbetleri, ani başlayan ve sonlanan, genellikle 5-15 saniye arasında süren, dalma ile karakterizedir. Göz kırpması ve otomatizmalar eşlik edebilir. Postiktal konfüzyon ya bulunmaz ya da çok kısa sürelidir (54).
- b) Miyokloniler, bilateral, tek veya tekrarlayıcı, aritmik, düzensiz 1 saniye veya daha kısa süreli atımlar olarak tarif edilir. Hastalar tarafından şok benzeri kas kontraksiyonları olarak tanımlanırlar ve genellikle sabahları belirgindirler. Tipik olarak bilinç kaybı bulunmaz, genellikle ortaya çıktıklarında elde tutulan objelerin düşürülmesi ile fark edilirler. Jeneralize miyokloniler hastaların aniden düşmelerine bile neden olabilir (55).
- c) JTKN ise genellikle 1-3 dakika süren şiddetli kas kontraksiyonları ve bilinç kaybı ile karakterize nöbetlerdir. Beş dakika ile saatler sürebilen postiktal konfüzyon gözlenir (56).

Bu 3 ana nöbet tipi tek tek veya çeşitli bağımsız kombinasyonlarda görülebilir (57).

2010 İLAE sınıflamasına göre IGE'ler başlığı altında incelenen sendromların başlıcaları şunlardır (58):

- 1) İyi huylu ailesel yenidoğan konvülsiyonları
- 2) İyi huylu yenidoğan konvülsiyonları
- 3) Çocukluk çağıının iyi huylu miyoklonik epilepsisi
- 4) Çocukluk çağı absans epilepsisi (ÇÇAE)
- 5) Juvenil absans epilepsi (JAE)
- 6) Juvenil miyoklonik epilepsi (JME)
- 7) Uyanırken meydana gelen JTK nöbetleri (UGJTK)
- 8) Miyoklonik absans epilepsi (MAE)
- 9) Febril nöbet artı jeneralize epilepsi (FNJE)

4.8. Juvenil Miyoklonik Epilepsi (JME)

İlk kez 1867 yılında Herpin tarafından Miyoklonik jerk (MJ) tanımlanmıştır. Janz ve Christian 1957 senesinde sendromun ilk ayrıntılı tanımlamasını yapmışlar ve

‘impulsif petit mal’ olarak adlandırılmıştır (1). Juvenil miyoklonik epilepsi adını ilk defa Lund 1975 yılında kullanmıştır (2).

ILAE (International League Against Epilepsy) tarafından 1989 yılında yapılan Uluslararası epilepsiler ve epileptik sendromlar sınıflamasında IGE (İdiopatik jeneralize epilepsiler) grubunda yer almıştır. Bu sınıflamadaki kesin tanımı şöyle yapılmıştır; ergenlik yaşlarında başlayan, iki taraflı, tekli ya da tekrarlayan, aritmik, düzensiz miyoklonik atımlarla tanımlanır. Atımlar bazen hastalarda düşmelere neden olur. Bilinçte belirgin bir etkilenme olmaz. Kalıtsal olabilir ve cinsiyet farkı göstermez (3). JME’de miyoklonik atımlar, JTKN’ler ve absans nöbetler görülebilir, genellikle çoğu hastada da sadece miyoklonik atımlar görülür (4).

Bunun yanı sıra 2011 yılında Avignon’da, 2012 yılında Lahey’de JME üzerine yapılan toplantılarda JME tanı kriterleri tartışılmış ve bir konsensus yayınlanmıştır. Bu konsensusa göre JME idiyopatik jeneralize epilepsilerin bir subgrubudur ve uykudan uyandıktan sonra meydana gelen ve ağırlıklı olarak bilinç kaybı olmaksızın gözlenen miyoklonik nöbet JME tanısı için olmazsa olmaz semptomudur (59).

4.8.1. Epidemiyoloji

JME tüm idiyopatik jeneralize epilepsilerin %20-27’ini, tüm epilepsilerin ise yaklaşık %5-11’ini içermektedir (7). Ancak son zamanlarda da daha fazla ele alınan JME subtiplerinin tanımlanması da göstermiştir ki JME’nin tanısı zordur, yanılgılar ve gecikmeler ortaya çıkabilmektedir (60). İnsidansı 1/100.000 civarında olarak bildirilmiştir (7).

4.8.2. Nöbet Semiyolojisi

JME’de izlenen nöbet tipleri; miyoklonik nöbetler, jeneralize tonik klonik nöbetler, absans tipi nöbetlerdir (4).

4.8.2.1. Miyoklonik atımlar

Miyoklonik atımlar tanı koydurucu nöbet tipidir ve tüm hastalarda görülmektedir. Karakteristik miyoklonik sızramalar başlıca üst ekstremiteleri etkileyen, proksimal ve distal kasların kısa süreli, tek, eşzamanlı ve şok benzeri klonik hareketleridir. Genellikle iki taraflı oluşur, üst ya da alt ekstremiteleri tek başına tutabilir. Sızramalar tek ya da

tekrarlayıcı olabilir (61). Sıçramalar hafif olabilir ve yalnızca üst ekstremitenin distal kaslarını etkileyebilir, bu nedenle de yalnızca beceriksizlik ya da titreme olarak yorumlanabilir (11). Üst ekstremitedeki miyoklonik sıçramalar sıklıkla hastanın elindeki eşyaları düşürmesine neden olup, yemek yeme, diş fırçalama gibi aktiviteleri yerine getirememesine neden olur (61). Miyoklonik sıçramalar süresince bilinc değişikliği olmaz. Bazı hastalarda miyoklonik sıçramalar hastalığın tek belirtisi olabilir (10).

Bazen miyoklonik sıçramalar 2-3 dakikada bir saatlerce meydana gelebilir ve bu durum miyoklonik status olarak adlandırılır (62).

4.8.2.2. Jeneralize tonik klonik nöbetler

JTKN'ler genelde hastanın hastaneye başvurmasına neden olan ilk şikayettir, hastaların %90-95'inde görülür. JTKN'ler genellikle miyoklonik atımların ortaya çıkmasından birkaç ay sonra başlar (13). JTKN'ler miyoklonik nöbetler gibi, sıklıkla uykudan uyandıktan sonra görülme eğilimindedir. Genellikle bir seri miyoklonik sıçramayı izler (61). Miyoklonik sıçramaların şiddeti ve sıklığı arttığında, bir tonik – klonik nöbet meydana gelir ve bu da JTKN'e ilerler. Miyoklonik sıçramalar süresince bilinç korunduğundan hasta JTKN öncesi kendini koruyacak bir pozisyon alır. Tonik faz 10-20 saniye sürer ve gövdede klonusun ve ekstremitelerde sıçramaların oluşturduğu bir evre ile sona erer (63).

4.8.2.3. Absans nöbetler

Juvenil miyoklonik epilepside absans nöbetleri çok belirgin olmasa da, hastaların %10-30'ünde görülür (15). Bu nöbetler genelde miyoklonik sıçramalardan ortalama 4-5 yıl önce gelerek JME'nin ilk klinik bulgusunu oluşturabilirler. Günde birkaç kez meydana gelir ve şiddeti yaşa bağlıdır (63,64).

On yaşından önce başlayan absanslar, daha şiddetli olabilir, fakat bilinç bozukluğu o kadar şiddetli değildir, sık olarak nöbetin bir kısmı hatırlanır (59). Geç başlayan hastalarda ise absans nöbetlerinin sıklığı daha az olabilir. Bu nöbetler sadece kısa bir konsantrasyon bozukluğu olarak tanımlanabilir ve yalnızca video EEG ile görünür hale gelebilirler (65).

4.9. JME Alt Grupları

Son senelerde JME'nin alt grupları tartışılmaktadır. Farklı nöbet birliktelikleri, başlangıç yaşları, aile öyküleri ve prognozları ile bu alt gruplar tanımlanmaktadır (66). MartínezJuárez ve diğerlerine göre JME' nin dört alt grubu vardır: 1) Klasik JME; 2) JME'ye ilerleyen çocukluk çağı absans epilepsi; 3) Juvenil Absanslı JME; 4) Astatik JME (64) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. JME alt grupları

4.10. Nöbetleri Tetikleyen Faktörler

Özellikle aşırı alkol alımından sonra uyku yoksunluğu ve yorgunluk, JME'deki miyoklonilerin ve JTKN'lerin en güçlü tetikleyicileridir. Uykusuzluk JME'nin ilk tanılmal kriterleri arasında da kullanılmıştır. Hastaların %30'undan fazlasında fotik stümülasyonlu EEG ile doğrulanır, ancak bunun klinik önemi olmayabilir. Muhtemelen hastaların onda birinden daha azı günlük yaşamda fotik uyarımla indüklenen nöbetler geçiriyor olabilir. Diğer yaygın ve belirgin nöbeti hızlandıran faktörler arasında zihinsel stres ve duygular, özellikle heyecan, konsantrasyon, zihinsel ve psikolojik uyarılma, başarısız beklentiler veya hayal kırıklığı yer alır. JME'li hastalarda kişilik, davranışsal, bilişsel ve psikolojik sapmalar sıklıkla bildirilmiştir (67-69).

Ayrıca gebeliğin de JME nöbetlerini etkilediğı biliniyor. Castells ve Mendilaharsu, 1958'deki çalışmalarında nöbetlerin kaybolduğunu ya da azaldığını, doğumdan sonra ise kötüleştiğini bildirmişlerdir (66). EEG'de sendromun tanılmasına yardımcı olarak kullanılan hiperventilasyon da bir diğer uyarıcı faktördür (61).

JME'li hastalarda absans nöbetleri bazen heyecan ve dikkatin bir konuda yoğunlaştırılması ile tetiklenebilir, ancak genelde absans nöbetleri miyoklonik sıçramaları ve JTKN'leri kolaylaştıran faktörlerle tetiklenmez (5).

4.11. Etiyoloji

Juvenil miyoklonik epilepsi kalıtsal bir epilepsi sendromu olup, hastaların %50-60'ında aile öyküsü bulunur (9). Bu konuda yapılan bir çok çalışma göz önüne alındığında, JME hastalarının ailelerinde epilepsi insidansının genel popülasyondan daha yüksek olduğu kesindir, ama bu birebir mendelian monozigotik bir geçiş olmayıp, daha kompleks bir tablodur. İlk çalışma 1988 yılında Greenberg ve ark. tarafından yapılmış ve EEG anomalisi olan asemptomatik bireyleri de çalışmaya dahil ederek, klasik protein polimorfizm belirteçlerini (HLA ve B properdin) kullanarak 6p kromozomun kısa kolunda EJM-1 olarak adlandırılan lokusu saptamışlardır (63, 71). Daha sonra Weissbecker ve Durner (72) aynı sonuçları elde etmişlerdir. Whitehouse ve ark. ise 6p ile bir ilişki bulamamış ve genetik bir heterojenite olduğunu düşünmüşlerdir. Daha sonra Delgado-Escuta ve ark. da tüm JME ailelerinde 6p kromozomunda genetik lokus olmadığını bulmuşlar ve genetik heterojenite fikrini desteklemişlerdir (73). Son 10 yılda yapılan çalışmalarla 6q21.3, 6p11-12, 6q24, 15q' 14 ve 15q.37 bölgelerinde yatkınlık genleri saptanmıştır (74).

JME için şüpheli major genetik lokus ise, EJM1 (epilepsy juvenile myoclonic 1), EJM2 (epilepsy, juvenile myoclonic 2) ve EJM3 (epilepsy, juvenile myoclonic 3) olarak tanımlanmıştır (75). Bu genlerin özellikle JME'nin uyanma durumunda ortaya çıkmasından, kortikal hipereksitabiliteden, fotosensitiviteden sorumlu olduğu düşünülmektedir (76). Ayrıca Malic enzim-2 ve CACNB4 (2q22-q23) gen mutasyonları da JME ile ilişkilendirilmiştir (77,78). Sonuç olarak; JME kompleks katılımla geçtiği düşünülen bir etyolojiye sahiptir ve genetik heterojenite göstermektedir (75).

4.12. Patogenez

Juvenil miyoklonik epilepside beyindeki fiziksel ve biyokimyasal anormallikler hakkında çok az şey bilinmektedir. JME'nin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Klinik ve radyolojik incelemeler tipik olarak normal bulunur (61).

Son yıllarda gelişen EEG ve yeni MR teknikleri, SPECT ve PET gibi nükleer tıp çalışmaları ile yeni bakış açıları getirilmiştir. JME jeneralize epilepsi sendromları içinde

kabul edilmekle beraber, bazı klinik ve EEG özellikleri korteksin lokal hipereksitabilitesini desteklemektedir. Kortikal inhibitör internöronal şebekelerin bozulması sonucu motor sistemin hipereksitabilitesi JME’de sorumlu tutulmaktadır (79)

JME için önerilen çeşitli mutasyonların nöronal eksitabiliteyi farklı mekanizmalarla etkileyebileceğine inanılmaktadır. Hem direkt iyon kanal mekanizmaları hem de iyonik olmayan mekanizmalar önerilmiştir. Bir potasyum kanal gen polimorfizminin kişiyi JME’ye yatkın hale getirebileceği iddea edilmiştir. KCNJ10’daki diğer bir potasyum kanal gen polimorfizminin de bazı sık nöbet tiplerine hassasiyet sağlayabileceği belirtilmiştir. Bazı çalışmalarda, inhibisyonu etkileyebilen klor akımları da sorumlu tutulmuştur (80,81).

Bazı ailelerde kromozom 3q ile bağlantılı ve ClC-2 voltaj bağımlı klor kanalını kodlayan C1CN2 geninde mutasyon bulunması, GABA aracılı inhibisyonda mevcut olası bir defekti akla getirmektedir (82).

Bağlantı çalışmalarını kullanan diğer araştırmacılar, JME yatkınlık lokusunun 6p11-12’de, HLA 6p21.3 bölgesinde, 15q14’de ve 5q34’de var olduğunu iddea etmişlerdir. Hollanda’lı ailelerle yapılan EJM 1 olarak bilinen 6p11-12’e bölgesine yönelik son çalışmalarda, bu bölgede EFHC1 adında yeni bir gen tanımlanmıştır (83).

Juvenil miyoklonik epilepsili hastalarda beyin MR bulguları normaldir. Ancak son yıllarda geliştirilen yeni MR teknikleri ile bazı patolojik bulgular saptanmıştır. Her ne kadar idiyopatik jeneralize epilepsilerde rutin MR çalışmaları normal sonuçlar verse de otopsi serilerinde ve nöropatolojik çalışmalarda mikrodisejenezi bulguları saptanmıştır (84).

MR spektroskopisi (MRS) spesifik beyin metabolitlerinin invivo noninvazif olarak tespit edilmelerine olanak sağlayan spesifik bir incelemedir. Konvansiyonel MR ile saptanabilen bir lezyon mevcut değilken bile MR spektroskopisi ile N-asetil-aspartat (NAA) düzeyindeki azalma ile nöronal hasar varlığı anlaşılabilmektedir (83).

JME’li hastalarda proton MRS ile bilateral talamusta azalmış NAA düzeyi saptanmış ve jeneralize nöbetlerin altında yatan mekanizmada talamokortikal döngü bozukluklarının da yattığı düşüncesi ifade edilmiştir (83).

MRS ile yapılan diğer çalışmalarda idiyopatik jeneralize epilepsi hastalarında bilateral frontal ve prefrontal NAA düzeyleri düşük miktarda bulunmuş ve JME grubunda frontal bölgedeki NAA düşüklüğünün daha da belirgin olduğu saptanmıştır (85,86).

PET beyinde lokal glukoz tüketimini, oksijen tüketimini, kan akımını, protein sentezini, nörotransmitter tutulumunu değerlendirmek için kullanılmaktadır. Epileptik nöbetler esnasında ilgili kortikal bölgede kan akımına ve metabolik substratlara ihtiyaç artar. Beyinde epileptik odakta nöbet sırasında hipermetabolizma ve hiperperfüzyon olurken, interiktal dönemde glukoz hipometabolizması saptanmaktadır. Epilepsilerin değerlendirmesinde iktal SPECT ve interiktal PET çalışmaları yapılabilmektedir (87).

C-11 ile işaretli flumazenil (FMZ) kullanılarak yapılan bir PET'te flumazenilin beyindeki dağılımına bakılmış; idiyopatik jeneralize epilepsilerde ve JME'de bütün serebral kortekste cBZ /GABA (santral benzodiazepin / γ - aminobutirik asit reseptor kompleksi) bağlanmayı arttırıcı gösterilmiştir. JME hastalarında diğer idiyopatik jeneralize epilepsilerden farklı olarak özellikle frontal lobda cBZ /GABA bağlanmanın daha belirgin olduğu tespit edilmiştir (88).

Bir başka çalışmada da görsel hafıza testi ile beraber 18 FDG – PET frontal lob epilepsisi olan hastalara uygulanmış ve tıpkı JME'li hastalarda olduğu gibi frontal ve prefrontal kortekste düşük metabolizma saptanmıştır, bu da juvenil miyoklonik epilepsi ve frontal lob epilepsisinde etkilenen bölgelerin benzer olduğunu düşündürmüştür (89).

Ciomas ve arkadaşlarının çalışmasında ise, JME hastalarına ve sağlıklı kontrol grubuna uygulanan PET ile dopaminerjik nöronların verilen dopamin taşıyıcısına ([11C]PE 21) bölgesel bağlanma potansiyeli değerlendirilmiş, JME hastalarında kontrol grubuna göre frontal lob ve striatum bölgelerinde dopamin bağlama potansiyelinin daha düşük olduğu görülmüştür. Dopamin transmisyonundaki bu bozukluğun JME'deki davranışsal ve kognitif sorunlarla ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır (90).

JME hastalarında, tipik EEG bulgusu olan bilateral ve senkron jeneralize epileptiform deşarjlar görülür. JME fokal EEG özellikleri de gösterebilmektedir ve frontal, temporal veya oksipital yerleşimli deşarjlar görülebilmektedir (91).

JME'de diken dalga boşalımının frontosantral alanlarda daha yüksek amplitüdde görülmesi ve nöbetlerin yoğun düşünce ile tetiklenmesi frontal bölgelerin daha fazla etkilendiğine işaret eder (84).

4.13. Tanı

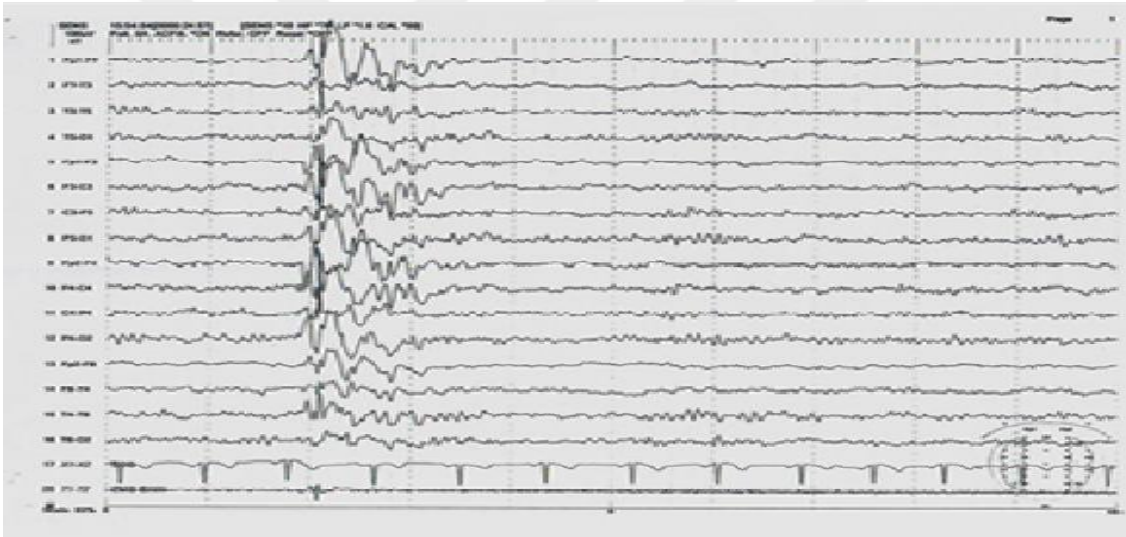
JME'de klinik özellikler dışında tanı koydurucu yardımcı tanı yöntemi EEG'dir (84). Uyku ve uyanıklıkta zemin aktivitesi tipik olarak normal sınırlar içinde kabul

edilse de Panayitopoulos ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada %42.4 hastada artmış teta aktivitesi bulunmuştur (13).

Karakteristik EEG görüntüsü frontosantral bölgelerde daha belirgin olan bilateral, senkron, simetrik çoklu diken yavaş dalga deşarjlarıdır. Zemin aktivitesi ise, yüksek amplitüdlü alfa ritminden oluşmaktadır (13,15).

Fotosensitivite izlenebilmektedir ve vakaların 1/3'ünde fotoparoksizmal yanıt bulunmaktadır. Ayrıca JME'lilerin 1/3'ünde, fokal EEG anormallikleri de saptanabilmektedir (13).

Karakteristik iktal EEG görüntüsü bilateral senkron, simetrik, çoklu diken yavaş dalga deşarjlarıdır. Dikenlerin sayısı ile miyoklonilerin şiddeti paralellik gösterir (13) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. JME'nin tipik EEG bulgusu, jeneralize çoklu diken yavaş dalga deşarjlar

Sabahları çekilen rutin EEG öğleden sonra çekilen rutin EEG'ye göre epileptiform deşarjları daha iyi meydana çıkarmaktadır. Bu durum, hasta uykusuz kaldıktan sonra yapıldığında uyku deprivasyonlu EEG ile %92'ye kadar çıkabilmektedir. Uyku deprivasyonlu EEG'nin kötü yanı ise rutin EEG'den uzun sürmektedir ve uykusuzluğun tetiklediği nöbetleri ortaya çıkarabilmektedir (92,93).

Aktivasyon yöntemleri (hiperventilasyon, fotik stimülasyon, uyku deprivasyonu) anormal EEG paternlerini ortaya çıkarmak, güçlendirmek veya daha iyi tanımlamak için kullanılmaktadır (94).

Hiperventilasyon etkisi, EEG’ de hem iktal ve hem de interiktal deşarjları provake edebilir. JME epileptik sendromlar arasında fotosensitivite ile ilişkisi en aşık olanlardan birisidir. Kadınlar erkeklere göre 2 kat daha fotosensetiftirler. Fotosensitif hastalarda fotik stimulyasyonla miyokloniler kolaylıkla ortaya çıkabilir (95,97).

Fotosensitivite yaşla birlikte azalmaktadır ve erişkinlerde genetik anormallik devam etmesine rağmen bazen EEG’de saptanmamaktadır. Fotosensitivite yanıtının ortaya çıkmasında uyaran özellikleri çok önem taşımaktadır (96).

EEG dışındaki tüm testler normaldir. Yeni MRI teknolojileri kullanılarak, bazı JME hastalarında meziyo-frontal kortikal yapıları içeren anormallikler bildirilmiştir (98).

4.14. Ayırıcı Tanı

Juvenil miyoklonik epilepsi en çok yanlış tanı konulan epilepsidir. Kesin profil gösterse de, sıklıkla yanlış tanı alır. Tanıda ayları yılları bulan bir gecikme olabilir (98). Geç tanı alma nedenleri arasında miyoklonik atımların öyküsünün alınmamış olması, özellikle atımları fark edemeyen hastalarda sabahları ellerindekileri düşürmeleri, sabahları olan beceriksizlikler sorgulanarak ipucu elde edilebilmelidir (84).

Miyoklonik atımlar, bu atımların sirkadyen ritm ile ilişkili olması, nöbetleri tetikleyen sebepler ve EEG bulguları ile JME kolaylıkla tanınabilmektedir (84). JME için ayrıca tanı bazı sendromlar ile yapılmalıdır. Çünkü bu sendromlar yalnızca bazı JME özelliklerini paylaşmaz, aynı zamanda çakışan özellikler gösterip, bu bozukluğun parçası da olabilir (99).

Çocukluk çağı absans epilepsisi (ÇÇA); orta yaş çocukluk çağında meydana gelen absans nöbetleri ile karakterizedir. Bu nöbetler küme halinde gelir. Yaş ilerledikçe genelde nöbetlerin sıklığı azalır veya kaybolur. ÇAE’lerin JME’ye dönüştüğü düşünülse de, bu hastalarda JME’nin erken yaşta başlayan absans nöbetleri olabileceği unutulmamalıdır (100).

Doose sendromu (Miyoklonik astatik epilepsi); erken çocukluk çağında başlayan, düşmelerin sık olduğu bir tablo iken JME genel olarak adolesan çağda başlar, düşmeler oldukça nadirdir ve miyokloniler üst ekstremitelerde belirgindir (13).

JME’nin sendrom olarak tanımlandığı ilk yıllarda ayırıcı tanısında esas olarak Progressif Miyoklonik Epilepsiler göz önüne alınmıştır (100). Progressif Miyoklonik

Epilepsiler nadir olarak görülen, sıklıkla otozomal resessif olarak kalıtılan heterojen bir hastalık grubudur. Klinik olarak değişik tipte nöbetler ve progressif nörokognitif etkilenme izlenir. Lafora hastalığı, Unverricht-Lundborg hastalığı, Nöronal Seroid Lipofuksinoz ve Sialidozlar en sık izlenen PME'lerdir. Bu hastalarda JME'den farklı olarak demans, ataksi, progresif nörolojik bozulmada da meydana gelir. Hastalığın erken dönemlerinde zeka ve nörolojik durum normalken, klinik tablo JME'ye benzeyebilir. PME 'den yalnızca nörolojik bozulma ve tedaviye dirençli nöbetler geliştiğinde şüphelenilir (99).

Miyoklonik absans epilepside (perioral miyoklonili absans, göz kapağı miyoklonili absans); JME'den farklı olarak miyokloniler yüz kaslarını da etkilemektedir, daha sık nöbet gözlenmektedir ve ilaç tedavisine yanıt daha kötüdür. Miyoklonik atımlar 3 Hz diken dalga boşalımı ile birlikte olmaktadır ve şuur kaybı eşlik etmektedir (100).

Uyanma sırasında olan jeneralize tonik-klonik nöbetler ile karakterli idiyopatik jeneralize epilepsiler uyku-uyanıklık siklusu ile olan ilişkisi nedeniyle, JME ile karışabilmektedir. JME'de JTKN öncesi miyoklonik atımların görülmesi ayırıcı bir özellik olabilmektedir (100).

Normal fizyolojik bir durum olan uykuya geçerken görülen hipnagogik miyoklonustan da ayırt edilmesi gerekmektedir. Bu sık karşılaşılan bir sorundur. Nöbet gibi algılanarak ilaca karşı nöbet devam ediyor izlenimi verebilmektedir. Bazen de sabah kalktıktan sonra olan atımlar normal sanılmakta ve hasta tarafından nöbet olarak belirtilmemektedir (13).

4.15. Prognoz

Juvenil miyoklonik epilepside nöbetler genelde ömür boyu devam etmekte. JME, uygun şekilde teşhis edilmemiş ve tedavi edilmemişse, hafif miyoklonik jerklerden sık ve şiddetli düşmelere ve JTKN'ye kadar değişik tarzda ve şiddette nöbetler gözlenebilmektedir.

Nöbetler genellikle hastaların %90'ına varan oranda uygun ilaçlarla iyi kontrol edilir. Ancak JME'de tedavinin sonlandırılması önerilmez, çünkü tedavi uzun süren nöbetsiz bir dönemden sonra kesilse bile, nöbetler tekrar ortaya çıkar. Bu nedenle JME genellikle yaşam boyu süren hastalıktır (101).

JME'lerin iyi huylu olduğu düşünülmesine karşın, nöbetlerin 12 yaş ve sonrasında başladığı grupta prognoz daha iyi olduğu gözlenmiştir. Ayrıca farklı nöbet tiplerinin birlikteliği ve kullanılan antiepileptik ilaçların sayısı da prognozu etkilemektedir. Her üç tip nöbeti geçiren hastaların tedaviye dirençli olma olasılığı daha yüksektir (102).

Antiepileptik ilaçlara dirençli JME, hastaların %10-15'inde görülmektedir. Her üç nöbet tipinin birlikte olduğu ve psikiyatrik sorunları olan JME hastalarında ilaçlara direnç daha sık izlenmektedir (103).

Nöbet epileptik sendromun yalnızca bir semptomu olduğu için, sendromun doğru olarak tanınması ve sınıflandırılması gereklidir. Sendrom tanısı ise tedaviye yanıtı ve prognozu belirler. Bu nedenle JME tanısı için EEG ve klinik tanımlamaların ötesine geçip, aile öyküsü, nöbetin şiddeti, süreğenliği, nöbeti kolaylaştıran etkenler ve hastalığın doğal öyküsü gibi faktörler göz önüne alınmalıdır (99).

4.16. Tedavi

Tedavinin ilk adımını hastanın hastalığı ile ilgili bilgilendirilmesi oluşturmaktadır. Uyku deprivasyonu ve erken uyanmanın nöbetleri tetiklediği göz önüne alınarak öncelikle, hastanın uyku, uyanıklık siklusunun düzenli olması önerilmelidir. Uykuyu kaçırabilecek, çay, kahve gibi içecekler geceleri içilmemelidir. Eğer hasta fotosensitif ise visuel uyaranlardan kaçınmalıdır (61).

Epilepside genel kural olarak ilk JTKN sonrası ilaca başlamamak ve nöbetler ilaçla kontrol altına alındıktan 2-3 yıl sonrasında ilacın kesilmesinin uygun olacağı düşüncesi JME için geçerli değildir. Tekrarlama riskinin çok yüksek olmasından dolayı tedaviye erken başlanması önerilmektedir (13).

Tedavide tercih edilecek ilk ve en etkin ilaç sodyum valproat (VPA)'dır. Nöbetler %85-90 VPA ile kontrol altına alınmaktadır (90). VPA'nın tedavi edici dozları 20-30 mg/kg/g arasındadır. Çoğu hasta VPA'nın 40-100 mg/l serum seviyesi ile kontrol edilir, fakat dirençli olgularda VPA serum seviyesinin 150 mg/l' ye dek artırılması gerekebilir (13).

Panagariya ve arkadaşları, 2 yıllık nöbetsiz bir dönemden sonra VPA'nın çok küçük dozları ile idame tedavisinin sürdürülebileceğini bildirmişler. VPA'nın 15 mg/kg/g verilmesi ile, nöbetleri %63,1 oranında kontrol edildiği bildirilmiş ve 2 yıllık nöbetsiz bir dönemden sonra ise, VPA'nın çok küçük dozları ile (3-5 mg/kg/g ile 6-8 mg/kg/g) idame tedavisi önermişlerdir (104).

Kilo artışı, saç dökülmesi, teratojenite, polikistik over sendromu gibi yan etkileri nedeniyle gençlerde ve kadınlarda kullanımı kısıtlanabilmektedir (2).

Yeni antiepileptik ilaçlardan levetirasetam, zonisamid ve topiramatin da etkin olduğu ve iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir (105,106). Levetirasetam 12 yaş ve üzerindeki JME'li hastalarda miyoklonik nöbetler için ek tedavi olarak onaylanmış durumdadır. Halen JME'de en etkili ilaç valproik asit olmakla birlikte levetirasetam en azından kadınlarda valproik asitin yerini alması en muhtemel ilaç olarak görülmektedir (15).

JME tedavisinde ve prognozunda psikopatolojinin etkisinin yaygın olarak tanımlanmıştır. JME'deki psikoterapi sonuçları şaşırtıcı derecede iyidir. Yapılan bir çalışmada psikoterapi, ilaca dirençli nöbet geçiren hastaların %50'sinde nöbetlerin azalmasına yol açmıştır (107).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Araştırma Türü

Bu çalışma juvenil miyoklonik epilepsi tanısı alan hastaların tedavilerini, prognozunu ve sonuçlarını değerlendirmek amacı ile yapılan geriye dönük tanımlayıcı bir araştırmadır.

5.2. Hasta Seçimi

Çalışmaya Ocak 2002-Ocak 2021 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nöroloji Bilim Dalı Polikliniği'nde takipli hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların özellikleri:

- 2 - 18 yaş arası olan hastalar
- Nörolojik muayenesi ve gelişim basamakları normal olan çocuklar
- Nöbet semiyolojisi, klinik bulguları ve EEG bulguları juvenil miyoklonik epilepsi ile uyumlu hastalar
- MR görüntülemelerinde nöbete neden olacak herhangi bir yapısal anomalinin bulunmayan hastalar
- Altta yatan herhangi nedeni saptanamayan (genetik dahil) hastalar
- Nöbeti açıklayacak başka bir neden saptanamayan hastalar

Çalışmaya dahil edilmeyen hastaların özellikleri:

- 2 yaşından küçük ve 18 yaşından büyük hastalar
- Nörolojik muayenesi ve gelişim basamakları normal olmayan hastalar
- Migrasyon anomalisi olanlar
- Genetik olarak olarak etiyolojisi belli olan hastalar
- Nöbet nedeni ve etiyolojisi belli olan hastalar

Çalışmaya en başta EEG bulguları juvenil miyoklonik epilepsi ile uyumlu olan 34 hasta dahil edildi.

5.3. Etik Kurul Onayı ve Çalışma Bütçesi

Çalışmamızın etik kurul onayı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 13.08.2020 tarihli oturumunda İ7-455-20 karar numarası ile alınmıştır.

Bu çalışmada herhangi bir kişi veya kuruluştan maddi destek alınmamıştır.

5.4. Yöntem

Hastanemizin Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'na Ocak 2002-Ocak 2021 yılları arasında başvurmuş olan hastaların dosyaları geriye dönük olarak hasta dosyalarından ve hastane bilgi sisteminden tarandı. Sırasıyla hastaların aşağıdaki bilgileri çalışma verilerine eklendi.

- EEG bilgileri: EEG özellikleri juvenil miyoklonik epilepsileri ile uyumlu olanlar ilk aşamada çalışmaya alındı. Hastaların EEG'leri geriye dönük olarak hastane kayıt sisteminden taranarak başvuru anındaki EEG, mevcutsa birinci sene EEG ve ikinci sene EEG ile son EEG olarak gruplara ayrılarak EEG seyirleri belirlendi. Hastaların MRI görüntülemeleri incelendi, nöbete neden olacak yapısal anomalisi olmayan hastalar dahil edildi.

- Demografik veriler: Çalışmaya dahil edilen hastaların öncelikle cinsiyet, doğum tarihi gibi temel bilgileri kaydedildi, sonraki aşamada hastaların demografik verilerine bakıldı, tanı yaşları ay cinsinden kaydedildi.

- Nöbet tipi: Hastaların hastaneye ilk başvuru anındaki nöbet tipleri generalize ve fokal nöbetler olarak gruplandırıldı.

- İlaç tedavisi: Tedavi başlanan hastalarda ilaç durumu tekli / ikili / üçlü ilaç kullanımı olarak gruplandırıldı, kullanılan ilaçlar belirlendi. İlaç kesimi yapılan hastalar belirlenerek kesim zamanı ay olarak kaydedildi.

- Prognoz: Hastaların klinik gidişatı hastane kayıt sisteminden geriye dönük olarak incelendi. 2 sene nöbetsiz izlenen ve EEG bulguları normale dönen hastalar remisyonda kabul edildi. Kontrollerinde EEG bulguları benzer şekilde kalan hastalar stabil, EEG bulguları kötüleşen hastalar progresyonda kabul edildi. Remisyonadaki hastaların tekrar nöbetlerinin başlaması ya da yeni EEG bulgularının gelişmesi relaps olarak tanımlandı.

- Eşlik eden komorbiditeler: Hastaların tedavi sonrası komorbiditeleri incelendi. Hafif MR'ın eşlik ettiği veya etmediği DEHB, ÖÖG ve konuşma bozukluğu şeklinde komorbiditeler kaydedildi.

5.5. İstatistiksel Analiz

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama Standart Sapma, Ortanca, Minimum, Maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro-Wilk testinden yararlanıldı. Yaş ve tanı yaşının İki gruplu bağımsız değişkenlerle karşılaştırılmasında T test, İki'den fazla gruplu bağımsız değişkenlerle karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanıldı. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact test kullanıldı. Değerlendirmelerde IBM SPSS Statistics 20 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

6. BULGULAR

Bu çalışmada, Ankara Üniversitesi Cebeci Çocuk Hastanesi, Çocuk Nöroloji Polikliniğinde Ocak 2002-Ocak 2021 tarihleri arasında Juvenil Miyoklonik Epilepsi tanısı konularak anti epileptik ilaç tedavisi verilen ve düzenli takibe gelen 34 olgunun nöbet semiyolojisi, klinik bulguları, yapılan tedavileri, hastalığın gidişatı, tedavi kesimi yapıp yapılmadığı ve sonuçları incelenerek retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

6.1. Olguların Dermografik Özellikleri

Çalışma kapsamındaki juvenil miyoklonik epilepsili 34 hastanın yaşları 7 ile 16 yaş arasında olup, ortalama yaş 12.6 ± 3 yıl idi. Tanı yaşları ortalama 12.7 ± 2.9 (minimum:7; maksimum:16) yıl iken, takip süreleri ortalama 5.48 ± 2.7 (minimum=1.5; maksimum=12) yıl olarak saptandı (Tablo 6.1).

Tablo 6.1. Juvenil miyoklonik epilepsili hastaların demografik özellikleri-1

Ölçümler	Ort $\pm$ SS* (Min.-Maks.)
Yaş (yıl)	12.6 ± 3 (7-16)
Tanı yaşı (yıl)	12.7 ± 2.9 (7-16)
Takip süresi (yıl)	5.48 ± 2.7 (1.5-12)

SS: Standart Sapma

Juvenil miyoklonik epilepsili hastaların 26'sı (%76.5) kız, 8'i (%23.5) erkek hastalardan oluşuyordu. Cinsiyete göre tanı yaşları karşılaştırıldığında kız hastaların tanı yaşları ortancası 13 (min=7; maks=16) yıl iken, erkeklerin ortancası 13.5 (min=9; maks=16) yaş idi. Tanı yaş ortancaları arasında cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.765$; Mann Whitney U) (Tablo 6.2).

Tablo 6.2. Juvenil miyoklonik epilepsili hastaların cinsiyet ve tanı yaşlarının karşılaştırılması

Ölçümler		Tanı Yaşı		p
		Ortanca	(Min.-Maks.)	
Cinsiyet	Erkek	13.5	9-16	0.765
	Kız	13	7-16	

Hastaların ortalama vücut ağırlığı 47.7 ± 15.4 kg olup, minimum vücut ağırlığı 16 kg, maksimum 73 kg idi (Tablo 6.3).

Tablo 6.3. Juvenil miyoklonik epilepsili hastaların demografik özellikleri-2

Ölçümler	Ort $\pm$ SS* (Min.-Maks.)
Vücut ağırlığı (kg)	47.7 ± 15.4 (16-73)

SS: Standart Sapma

Çalışmaya alınan hastaların 6'sının (%17) anne ve babası arasında akrabalık mevcuttu. Ayrıca 7 (%20.6) olgunun aile öyküsünde epilepsi vardı (Tablo 6.4).

Tablo 6.4. Juvenil miyoklonik epilepsili hastaların soygeçmiş özellikleri

Ölçümler		N	%
Akrabalık	Var	6	17
	Yok	28	83
Aile Öyküsü	Var	7	20.6
	Yok	27	79.4

Hastalarımızın öyküsünde nöbetin varlığı %17.7 olarak bulundu. Daha önceki nöbet öykülerine göre 2 hastada (%5.9) absans, 2 hastada (%5.9) jeneralize afebril nöbet, 2 hastada (%5.9) ise febril nöbet öyküsü mevcuttu (Tablo 6.5).

Tablo 6.5. Juvenil miyoklonik epilepsili hastaların özgeçmişinde nöbet varlığı

Ölçümler	N	%
Yok	28	82.3
Febril Konvülsiyon	2	5.9
Afebril jeneralize nöbet	2	5.9
Absans epilepsi	2	5.9
Toplam	34	100

JME dışında sistemik hastalık hastaların 7'inde (%20.6) var idi. Sistemik hastalık olan 7 hastanın 1'sinde obezite, 1'inde hipotiroidi, 1'inde boy kısalığı, 1'inde kronik İTP, 1'inde puberte prekoks, 1'inde panik atak, 1 hastada hiperaktivite dikkat eksikliği bozukluğu mevcuttu (Tablo 6.6).

Tablo 6.6. Hastaların eşlik eden hastalıklarının dağılımları

Eşlik eden hastalıklar	N	%
Yok	27	79.7
Var	7	20.3
Eşlik eden hastalıklar	N	%
Boy Kısalığı	1	2.9
Puberte Prekoks	1	2.9
Kronik İmmun Trombositopeni	1	2.9
Hipotiroidi	1	2.9
Obezite	1	2.9
Panik Atak	1	2.9
Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu	1	2.9

Hastaların tamamının nörolojik muayeneleri normaldi. Olguların hiçbirinde status epileptikus görülmedi (Tablo 6.7).

Tablo 6.7. Hastalarının nörolojik muayenesi

Ölçümler		N	%
Nörolojik Muayene	Normal	34	100
	Status Epileptikus	0	0

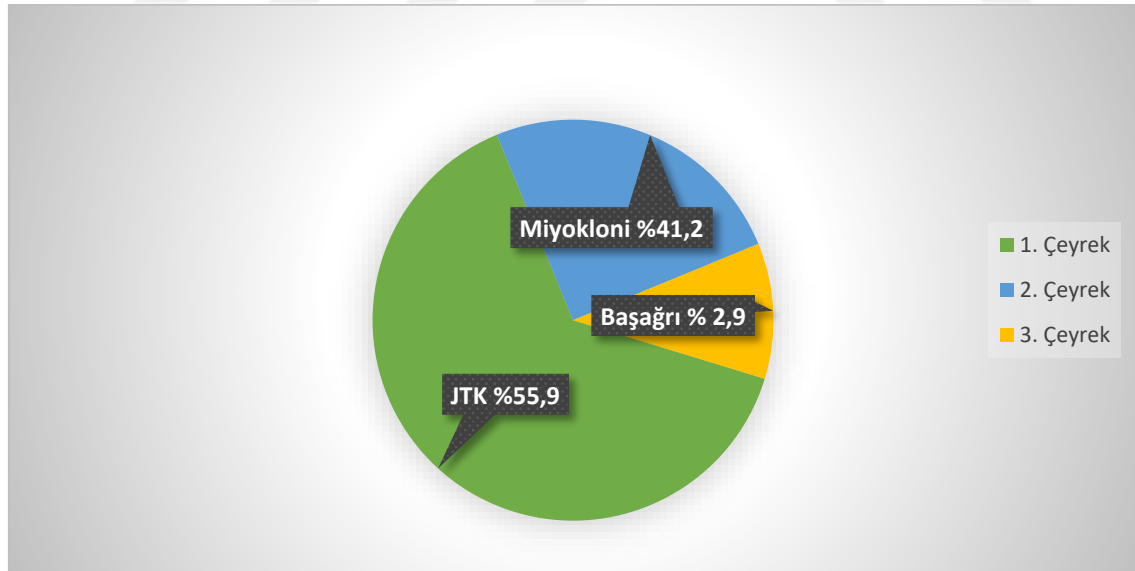
6.2. Olguların İlk Başvuru Nöbet Tipine Göre Değerlendirilmesi

Hastaların tanı konulduğu zaman 19’unda (%55.9) ilk başvuru şikayeti jeneralize tonik klonik (JTK) nöbet iken; 14’ünde (%41.2) ilk başvuru şikayeti miyoklonik nöbet, 1’inde (%2.9) başvuru şikayeti başağrısı idi (Tablo 6.8) (Şekil 6.1).

Tablo 6.8. İlk başvuru nöbet tipi

Ölçümler		N	%
Tanı anındaki nöbet tipi	JTK	19	55.9
	Miyoklonik	14	41.2

JTK: jeneralize tonik klonik



Şekil 6.1. İlk başvuru anındaki nöbet yüzdesi

6.3. Olgularda Görülen Nöbet Tipleri

Hastaların öyküsü derinleştirildiğinde tamamında (34 hasta, %100) miyoklonik nöbet, 9 hastada (%25.5) absans, 31 hastada (%91.2) JTK tipi nöbet olduğu saptandı (Tablo 6.9).

23 hastamızda (%67.6) miyokloni+JTK, 1 hastamızda (%2.9) miyokloni+absans, 8 hastamızda (%23.5) miyokloni+JTK+absans, 2 hastamızda (%.9) yalnızca miyoklonik nöbet birlikteliği saptandı (Tablo 6.10).

Tablo 6.9. Olgularda Görülen Nöbet Tipleri

Ölçümler		N	%
Nöbet tipleri	JTK	31	91.2
	Miyoklonik	34	100
	Absans	9	91.2

JTK: jeneralize tonik klonik

Tablo 6.10. Olgularda görülen nöbet birliktelikleri

Ölçümler		N	%
Nöbet tipi birliktelikleri	Miyokloni+JTK	23	67.6
	Miyokloni+Absans	1	2.9
	Miyokloni+JTK+Absans	8	23.5
	Miyokloni	2	5.9

JTK: jeneralize tonik klonik

6.4. Olguların Nörogörüntüleme Bulguları

25 hastaya (%73.5) Kranial MR çekildi, Kranial MR çekilen hastaların 16'sının (%64) görüntülemesi normal, 9'unun (%36) görüntülemesinde patolojik bulgu saptandı, ancak anormal MRI bulguları nonspesifik bulgular olarak yorumlandı. En fazla görülen non-spesifik gliosis idi (Tablo 6.11).

Tablo 6.11. Hastaların MRI dağılımları

MRI	N	%
Normal	16	64
Bası yapmayan araknoid kist	3	12
Non-spesifik gliosis	3	12
İnce hipofiz	1	4
Nöroepitelyal kist	2	8

6.5. Olguların Elektroensefalografi Bulguları

Tüm hastaların başlangıç (34 hasta&100) EEG’ sinde jeneralize epileptiform anormallite mevcuttu (Tablo 6.12).

Tablo 6.12. Tanı anındaki EEG özellikleri

Ölçümler		N	%
EEG	Jeneralize	34	100
	Fokal	0	0

31 hastanın (%91.2’sine) EEG’si Fotik stimülasyon açısından değerlendirildi, Fotik stimülasyon ile tetiklenme 7 hastada (%22.3’sında) mevcuttu. On hastanın HPV bulguları değerlendirilebildi, HPV ile tetiklenen epileptiform deşarjlar 7 hastada (%70) mevcuttu (Tablo 6.13).

Tablo 6.13. EEG’de HPV ve İFS’nin değerlendirilmesi

Ölçümler		N	%
HPV	Var	7	70
	Yok	3	30
IFS	Var	7	22.3
	Yok	24	77.7

IFS: Aralıklı fotik stimülasyon; HPV: Hiperventilasyon

6.6. Olguların Takipde Çekilen Elektroensefalografi Bulguları

İkinci yıl EEG'si olan 12 hasta vardı. Bunlardan 4 hastanın (%11.8) EEG'si normale döndü, 8 hastanın (%23.5) EEG'sinde jeneralize epileptiform anomali ile uyumluydu. Üçüncü yıl EEG'si olan toplam 18 hastanın EEG'lerine bakıldığında 9 hastanın (%26.5) EEG'si normaldi, 9 hastanın (%26.5) EEG'si jeneralize epileptiform anomali ile uyumlu bulundu. Dördüncü yıl EEG'si olan 5 hastanın 4'ünde (%11.8) normal, 1'inde (%2.9) jeneralize epileptiform anomali ile uyumlu bulundu. Tedavi kesimi yapılan 12 hastadan 9'una (%69) EEG çekildi, 5 hastanın (%55.6) EEG'nin normal, 4 hastanın (%44.4) EEG'nin jeneralize epileptiform anomali ile uyumlu olduğu görüldü (Tablo 6.14).

Tablo 6.14. Hastaların EEG kontrolleri

	İkinci yıl EEG		Üçüncü yıl EEG		Dördüncü yıl EEG		Kesim sonrası EEG	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Normal	4	11.8	9	26.5	4	11.8	5	55.6
Anormal	8	23.5	9	26.5	1	2.9	4	44.4

Çalışmaya alınan hastaların EEG seyrine bakıldığında 12 hastanın (%35.3) EEG'si tamamen normale döndü, 1 hastanın (%2.9) EEG bulguları iyileşme gösterdi, 12 hastanın (%35.3) EEG bulguları stabil olarak değerlendirilirken, 9 hastanın (%26.5) takip EEG'lerine ulaşılamadı (Tablo 6.15).

Tablo 6.15. Hastaların EEG seyri.

EEG seyri	N	%
Epileptik deşarj yok	12	35.3
İyileşme (epileptik deşarjda/arka zemin aktivitesinde)	1	2.9
İyileşme yok	12	35.3
Değerlendirme yapılamıyan	9	26.5

6.7. Hastaların İlaç Tedavilerine Göre Değerlendirilmesi

6.7.1. Hastaların İlk İlaç Tedavilerinin Değerlendirilmesi

Hastaların 11'ne (%32.4) ilk ilaç tedavisi olarak levetirasetam başlanmışken, 21'ne (%62.8) ise ilk ilaç tedavisi olarak valproik asit, 2 hastaya (%5.8) klonazepam başlandı. Hastaların 26'sında (%76.4) ilk ilaç tedavisine yanıt alındı. Hastaların 8'inde (%23.6) ilk ilaç tedavisine yanıt alınamadı (Tablo 6.16).

Tablo 6.16. İlk ilaç tedavisinde kullanılan ilaç ve tedaviye yanıt

Ölçümler		N	%
İlk ilaç	Levetirasetam	12	35.3
	Valproik Asit	20	58.8
	Klonazepam	2	5.9
İlk tedaviye yanıt	Var	26	76.4
	Yok	8	23.6

6.7.2. Hastaların İlaç Tedavilerindeki Değişikliklerin Değerlendirilmesi

Hastaların 8'inde (%23.6) ilaç değişimi yapılmıştı. İlaç değişimi yapılan hastaların tamamında (8 hasta) tedavi değişikliğine neden tedavi yanıtı olmadığı idi (Tablo 6.17). 7 hastanın (%87.5) tedavisine ikinci ilaç olarak Valproik asit, 1 hastanın (%12.5) tedavisine levetirasetam eklendi. İkinci ilaç eklenen hastaların tamamında tedaviye yanıt alındı. Tedavisine ikinci ilaç olarak Valproik asit eklenmiş 1 hastada (%12.5) ilaç yan etkisi nedeniyle (Saç dökülme, kilo artışı), eklenen valproik asit kesilip yerine topamax başlandı. Topamax başlanan hastanın tedaviye yanıtı vardı (Tablo 6.17).

Tablo 6.17. İlaç değişim nedenleri ve tedavide yapılan değişiklikler -1

Ölçümler		N	%
İlaç değişimi	Var	8	23.6
	Yok	26	76.4
İlaç değişim nedeni	Yanıtızsızlık	8	100
	Yan etki	0	
Tedavide değişiklik	Kullandığı ilaç kesilip yenisi başlanan	0	
	İlaç eklenen	8	100

Tablo 6.17. İlaç değişim nedenleri ve tedavide yapılan değişiklikler -2

Ölçümler		N	%
Eklenen ikinci ilaç	Valproik asit	7	87.5
	Levetirasetam	1	12.5
Tedaviye yanıt	Var	8	100
	Yok	0	

6.8. Hastaların İlaç Yan Etkileri Açısından Değerlendirilmesi

Tedavi sonrasında hastalarda davranış değişikliği, kilo artışı, ensefalopati, deri döküntüsü olup olmadığı açısından sorgulandı. Hastaların 3'ünde (%8.9) ilaç yan etkisi oldu.1 (%2.9) hastada deri döküntüsü, 1 (%2.9) hastada kilo artışı, 1(%2.9) hastada saç dökülme, adet düzensizliği, 1(%2.9) hastada trombositopeni mevcuttu. Hastaların hiçbirinde ensefalopati, pankreatit ve deri döküntüsü izlenmemiştir. İlaç yan etkisi Valproik asit kullanan hastalarda görüldü. (Tablo 6.18).

Tablo 6.18. İlaç yan etkileri

Ölçümler		N	%
Trombositopeni	Var	1	2.9
	Yok	33	97.1
Kilo artışı	Var	1	2.9
	Yok	33	97.1
Deri döküntüsü	Var	1	2.9
	Yok	33	97.1
Davranış değişikliği	yok	0	100
Pankreatit	yok	0	100

6.9. Hastaların Antiepileptik Tedaviye Uyumu

Antiepileptik ilaç tedavisi hastaların tamamı alıyordu. Antiepileptik ilaç tedavisi alan olguların 32'si (%94.1) ilaç tedavisine uyumlu idi. Hastaların hiçbirisi nöbet kontrolü için alternatif tıp yöntemlerini (bitkisel ilaç, akapunktur v.s.) kullanmıyordu (Tablo 6.19).

Tablo 6.19. Tedavi uyumu

Ölçümler		N	%
İlaç tedavisine uyum	Uyumlu	32	94.1
	Uyumlu değil	2	5.9
Alternatif Tıp	Yok	34	100

6.10. Hastaların Tedavi Kesimi ve Relaps Durumunun Değerlendirilmesi

Hastalardan 12'nin (%35.2) tedavisi kesilmiş, 9 hastada (%75) relaps gelişmiş, tedavi kesimi ile relaps arasındaki zaman ortalaması 9.7 ± 12.08 ay idi (Tablo 6.20).

Relaps sonrası hastalardan 7'nin (%77.8) tedavisine relaps öncesi ilaçla yeniden devam edildi (Tablo 6.20).

Tablo 6.20. Relaps ve relaps sonrası tedavi durumu

Ölçümler		N	%
Relaps			
Var		9	75
Yok		3	25
Relaps sonrası tedavi			
Önceki ilaç		7	77.8
İlaç değişimi		2	22.2

6.11. Hastaların Son Kontrollerinde Nöbet Durumlarının Değerlendirilmesi

Hastaların 33'nün (%97.1) son kontrollerinde nöbetleri kontrol altında olup, 1'inin (%2.9) ise nöbetleri azalmakla beraber devam ediyordu. Hastaların 26'sı (%76.5) tekli ilaç alıyorken, hastaların 8'i (%23.5) çoklu ilaç almaktaydı. Çoklu ilaç kullanan hastalardan 1'i klonazepam ve levetirasetam, 7'si valproik asit ve levetirasetam kombinasyonunu kullanmaktaydı (Tablo 6.21).

Tablo 6.21. Son kontrolde nöbet durumu ve ilaç sayısı

Ölçümler		N	%
Son kontrol nöbet durumu	Var	0	0
	Yok	34	100
Terapi türü	Monoterapi	26	76.5
	Politerapi	8	23.5

6.12. Tanı Anındaki İlk Başvuru Nöbet Tipine Göre Olguların Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Tanı konulduğu an ilk başvuru nöbet tipi JTKN olan 19 hasta (%55.9) ve miyoklonik nöbet olan 14 hasta (%41.2) mevcuttu (Tablo 6.22).

İlk başvuru şikayeti JTKN olan hastaların yaş ortalaması 12.3 ± 3.2 yıl iken, ilk başvuru şikayeti miyoklonik nöbet olanların yaş ortalaması 13 ± 2.9 yıldır ve tanı anındaki nöbet şekli ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p= 0.624$) (Tablo 6.22).

Tanı anında ilk başvuru nöbet tipi JTKN olan hastaların 2'si (%15.4) erkek, 11'i (%84.6) kız iken, tanı anında ilk nöbet tipi miyoklonik nöbet olanların 6'sı (%30) erkek, 14'i (%40) kız idi ve tanı anındaki nöbet tipi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p= 0.431$) (Tablo 6. 22).

Tanı anı ilk başvuru nöbet tipi JTKN olan hastaların vücut ağırlığı ortalama 45.7 ± 14.8 kg iken tanı anı ilk başvuru nöbet tipi miyoklonik nöbet olan hastaların ortalama vücut ağırlığı 50.5 ± 14.5 kg idi ve tanı anındaki nöbet şekli ile vücut ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p= 0.362$) (Tablo 6.22).

Tanı anı ilk başvuru nöbet tipi JTKN olan hastalardan 2'sinin (%10.6) anne-babası arasında akrabalık var iken, tanı anı ilk başvuru nöbet tipi miyoklonik nöbet olan hastalardan 1'inin (%7.1) anne-babası arasında akrabalık vardı ve tanı anındaki nöbet şekli ile akrabalık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p= 0.287$) (Tablo 6. 22).

Tablo 6.22. Tanı anı nöbet tipine göre demografik özellikler

Ölçümler	Tanı anındaki nöbet tipi		P
	JTK Özet Ölçüt*	Miyokloni Özet Ölçüt*	
Yaş (Yıl)	12.3±3.2	13±2.9	0.624
Vücut ağırlığı	45.7±14.8	50.5±14.5	0.362
Akrabalık	2 (%10.6)	1 (%7.1)	0.287
Cinsiyet			
Erkek	2 (%15.4)	6 (%30)	0.431
Kız	11 (84.6)	14 (%40)	

*Özet ölçüt, yaş ve vücut ağırlığı için Ortalama ±Sapma, diğer ölçümler için sayı (yüzde) olarak verilmiştir.

6.13. Tanı Anındaki Nöbet Tipine Göre Ailede Epilepsi Öyküsü Değerlendirilmesi

Ailesinde epilepsi öyküsü olanlardan 11'inin (%84.6) tanı anındaki nöbet tipi JTKN olurken, ailesinde epilepsi öyküsü olanlardan 4'nün (%20) tanı anındaki nöbet tipi miyoklonik nöbet olmuştu. Başvuru şikayeti JTK olan hastalarla miyokloni olan hastaların aile öyküsü arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 6.23) ($p>0.05$).

Tablo 6.23. Tanı anı ilk nöbet tipine göre ailede epilepsi öyküsü

Ölçümler	Tanı anındaki nöbet tipi		P
	JTK Özet Ölçüt*	Miyokloni Özet Ölçüt*	
Ailede epilepsi öyküsü			
Var	2(%15.4)	4 (%20)	>0.05
Yok	11(%84.6)	16 (%80)	

*Özet ölçüt sayı (yüzde) olarak verilmiştir.

6.14. Tanı Anı İlk Başvuru Nöbet Tipine Göre Hastaların Özgeçmişlerinin Değerlendirilmesi

Tanı anı ilk başvuru nöbet tipi JTKN olan hastaların 1'inde (%5.2) febril konvülsiyon, myoklonik nöbet olan olguların da 1'inde (%7.1) febril konvülsiyon öyküsü vardı Tablo (6.24).

Tanı anı ilk başvuru nöbeti miyokloni olan hastalardan 2'inde (%14.2) afebril nöbet, 2'inde (%14.2) absans nöbet öyküsü var iken, tanı anı ilk başvuru nöbet tipi JTK olanlarda afebril nöbet ve absans nöbet öyküsü yoktu Tablo (6.24).

Tanı anı ilk başvuru nöbet tipi JTKN olan hastaların 4'ünde (%21) yandaş hastalık var iken, tanı anı ilk başvuru nöbet tipi myoklonik nöbet olanların 3'ünde (%21.4) yandaş hastalık vardı ve tanı anı ilk başvuru nöbet tipi ile yandaş hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.307$) Tablo (6.24).

Tablo 6.24. Tanı anı ilk başvuru nöbet tipine göre özgeçmiş değerlendirilmesi

Ölçümler	Tanı anındaki nöbet tipi		P
	JTK Özet Ölçüt*	Miyokloni Özet Ölçüt*	
FK	1 (%5.2)	1 (%7.1)	
Afebril nöbet	0	2 (%14.2)	
Absans nöbet	0	2 (%14.2)	
Sistemik hastalık			
Var	4 (%21)	3 (%21.4)	0.307
Yok	15(%79)	11 (%78.6)	

6.15. Tanı Anı İlk Başvuru Nöbet Tipine Göre İlaç Tedavisinin Karşılaştırılması

Tanı anı nöbet tipi JTKN olan hastaların 7'sine (%58.3) ilk ilaç olarak valproik asit, 5'ine levetirasetam (%41.7) başlanmışken, tanı anı nöbet tipi miyoklonik nöbet olan hastaların 13'üne (%68.4) ilk ilaç olarak valproik asit, 6'sına (%31.6) levetirasetam başlanmıştı ve tanı anı nöbet tipi ile başlanan ilaç arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p=0.705$) (Tablo 6.25).

İlk başvuru şikayeti JTKN olan olguların 8'i (%66.7) ilk antiepileptik ilaç tedavisine olumlu yanıt vermişken, ilk başvuru şikayeti miyoklonik nöbet olan olguların 14'ü (%73.7) ilk antiepileptik ilaç tedavisine olumlu yanıt vermişti ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0.704$ (Tablo 6.25).

Tablo 6.25. Tanı anı nöbet tipine göre ilk tedavi ve tedaviye yanıt

Ölçümler	Tanı anındaki nöbet tipi		P
	JTK Özet Ölçüt*	Miyokloni Özet Ölçüt*	
Birinci ilaç			
LVT	5 (%41.7)	6 (%31.6)	0.705
VPA	7 (%58.3)	13(%68.4)	
Birinci ilaça yanıt			
Var	8 (%66.7)	14 (%73.7)	0.704
Yok	4 (%33.3)	5 (%26.3)	

6.16. Tanı Anındaki Nöbet Tipine Göre İlaç Değişimlerinin Değerlendirilmesi

Tanı anı ilk başvuru nöbet tipi JTKN olan hastaların 3' nün (%25) tedavisine ikinci ilaç eklenmişken, tanı anı ilk başvuru nöbet tipi myoklonik nöbet olan hastaların da 4'nün tedavisine ikinci ilaç eklendi. Başvuru şikayeti JTK olan hastalarla Miyokloni olan hastaların ikinci ilaç eklenme oranları arasında fark bulunmadı ($p=1.0$) (Tablo 6.26).

Tablo 6.26. Tanı anındaki nöbet tipine göre ilaç değişim oranları

Ölçümler	Tanı anındaki nöbet tipi		P
	JTK Özet Ölçüt*	Miyokloni Özet Ölçüt*	
İlaç değişimi			
Var	3 (%25)	15 (%78.9)	1.0
Yok	9 (%75)	4 (%21.1)	

6.17. Başlangıç İlaç Tedavisi ile İlaç Eklenme Durumunun Karşılaştırılması

Başlangıç tedavisi olarak levetirasetam seçildiğinde 5 hastada (%41.7) ilacı tek başına kullandı, 7 hastada (%58.3) başka antiepileptik ilaç ihtiyacı oldu.

Tedavide ilk ilaç olarak klonazepam kullananların 1'i (%50) tekli antiepileptik, 1'i(%50) çoklu antiepileptik tedavi ile izlendi.

Başlangıç tedavisi valproik asit olan 20 hastanın hepsi klinik takipleri boyunca tek antiepileptik ilaç ile izlendi.

Bu verilere dayanarak ilk ilaç seçimi sonucunda hastaların tedavilerinde tekli ya da çoklu ilaç tercihleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmıştır ($p=0.11$). Post-Hoc analizi yapıldığında ilk ilaç olarak levetirasetam ve klonazepam kullanan hastalara, ilk ilaç olarak valproik asit başlanan hastalara kıyasla daha fazla ikinci ilaç başlandığı gözlenmektedir (Tablo 6.27).

Tablo 6.27. Başlangıç ilaç tedavisi ile ilaç eklenme durumunun karşılaştırılması

İlk ilaç	Tedavi Sayısı		Toplam	P
	Monoterapi Özet Ölçüt*	Politerapi Özet Ölçüt*		
Levetirasetam	5 (%41.7)	7 (%58.3)	12	0.11
Valproik asit	20 (%100)	0	20	
Klonazepam	1 (%50)	1 (%50)	2	

6.18. Başlangıç ilaç tedavisi ve tedavi kesiminin değerlendirilmesi

Tedavide ilk ilaç olarak Valproik asit başlanan hastalardan 8'nin (%40) tedavisi kesilmişken, ilk ilaç olarak levetirasetam alan hastalardan 4'nün (%33.3) tedavisi kesildi ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 6.28).

Tablo 6.28. başlangıç ilaç tedavisi ve tedavi kesiminin değerlendirilmesi

İlk ilaç	Tedavi Kesimi		P
	Var Özet Ölçüt*	Yok Özet Ölçüt*	
Valproik asit	8 (%40)	12 (%60)	>0.05
Levetirasetam	4 (%33.3)	8 (%66.7)	>0.05
Klonazepam		2 (%100)	>0.05

6.19. Nöbet Tipleri ve Tedavi Kesiminin Değerlendirilmesi

Sadece Miyoklonik nöbeti olan 2 hastamızın ikisinde de (%100) tedavi kesimi yapıldı, miyokloni+JTK nöbet birlikteliği olan 23 hastamızdan 14 hastanın (%60.9) tedavisi kesildi, 9 hastada (%39.1) tedavi kesimi yapılmadı. Miyoklonik+Absans tipi nöbet birlikteliği olan 1 hastamızın izleminde tedavi kesimi yapılmadı, her üç tip nöbet birlikteliği olan 8 hastamızdan 6'sının (%75) tedavisi kesildi, 2 hastada (%25) tedavi kesimi yapılmadı. Nöbet tipleri ve tedavi kesimi arasında anlamlı ilişki bulunmadı (P=0.88) (Tablo 6.29).

Tablo 6.29. Nöbet Tipleri ve İlaç Kesimi Arasındaki İlişki

		Tedavi Kesimi	
		Var Özet Ölçüt*	Yok Özet Ölçüt*
Nöbet Tipi	Miyoklonik	2 (%100)	0 (%0)
	Miyoklonik+Absans	0 (%0)	1 (%100)
	Miyoklonik+JTK	14 (%60.9)	9 (%39.1)
	Miyoklonik+absans+JTK	6 (%75)	2 (%25)

6.20. JTK Olup Olmamasına Göre Tedavi Kesiminin Değerlendirilmesi

Kliniğinde JTK tipi nöbeti olmuyan 3 hastamızdan 2'sinin (%66.7) tedavisi kesilmezken, 1 hastanın (%33.3) tedavisi kesildi. JTK tipi nöbeti olan 31 hastadan 11'nin (%35.5) tedavisi kesildi, 20 hastanın (%64.5) tedavi kesimi yapılmadı. JTK tipi nöbet olup olamamasıyla tedavi kesimi arasında anlamlı ilişki bulunmadı (P=0.94) (Tablo 6.30).

Tablo 6.30. JTK olup olmamasıyla tedavi kesimi arasındaki ilişki

	Tedavi Kesimi	
	Yok Özet Ölçüt*	Var Özet Ölçüt*
Yok	2 (%66.7)	1 (%33.3)
JTK		
Var	20 (%64.5)	11 (%35.5)

6.21. Absans Olup Olmamasıyla Tedavi Kesiminn Değerlendirilmesi

Absans tipi nöbeti olmayan hastalardan 2'sinde (%66.7) tedavisi kesimi yapılmadı, 1 hastada (%33.3) tedavi kesimi yapıldı. Absans tipi nöbet olan hastalarımızdan 20'sinde (%65.5) tedavi kesimi yapılmazken, 11 hastada (%35.5) tedavi kesimi yapıldı. Absans tipi nöbeti olup olmamasıyla tedavi kesimi arasında anlamlı fark bulunmadı (P=0.94) (Tablo 6.31).

Tablo 6.31. Absans olup olmamasının tedavi kesimi üzerine etkisi

	Tedavi Kesimi		P
	Yok Özet Ölçüt*	Var Özet Ölçüt*	
Yok	2 (%66.7)	1 (%33.3)	0.94
Absans			
Var	20 (%65.5)	11 (%35.5)	

6.22. JTK'sı bulunan monoterapi alan hastalarda ilaçların tedavi kesim üzerine etkisi

Monoterapi olarak VPA alan JTK'sı olan hastalardan 8 hastanın (%40) tedavisi ilaç kesimi yapılırken, 12 hastanın (%60) tedavi kesimi yapılamadı. JTK'sı olup monoterapi olarak LVT alan hastalardan 8'inde (%66.7) ilaç kesimi yapılamadı, 4 hastada (%33.3) ilaç kesimi yapılabilirdi. Klonazepam alan 2 hastanın (%100) tedavisi izlem sırasında kesilmedi. JTK tipi nöbeti olup monoterapi alan hastaların aldıkları ilaçlarla tedavi kesimi arasında anlamlı fark bulunmadı (P=0.77) (Tablo 6.32).

Tablo 6.32. JTK'sı bulunan monoterapi alan hastalarda ilaçların tedavi kesim üzerine etkisi

		Tedavi Kesimi	
		Yok Özet Ölçüt*	Var Özet Ölçüt*
Birinci İlaç	Levetirasetam	8 (%66.7)	4 (%33.3)
	Valproik Asit	12 (%60)	8 (%40)
	Klonazepam	2 (%100)	0 (%0)

6.23. Absansı Olup Monoterapi Alan Hastaların İlaçlarının Tedavi Kesimi Üzerine Etkisi

Absansı olup monoterapi olarak LVT kullanan hastalardan 4'nde (%57.1) ilaç kesimi yapılabilirken, 3 hastada (%42.9) ilaç kesimi yapılamadı. VPA kullanan hastalardan 12'sinde (%60) ilaç kesilmezken, 8 hastanın (%40) ilaç kesimi yapıldı. Klonazepam kullanan 1 hastanın (%100) tedavisine devam edildi, kullanılan ilaçlarla tedavi kesimi arasında anlamlı fark bulunmadı (P=0.27) (Tablo 6.33).

Tablo 6.33. Absansı bulunup monoterapi alan hastalarda antiepileptiklerin ilaç kesimi üzerine etkisi

		Tedavi Kesimi	
		Yok Özet Ölçüt*	Var Özet Ölçüt*
Birinci İlaç	Levetirasetam	3 (%42.9)	4 (%57.1)
	Valproik Asit	12 (%60)	8 (%40)
	Klonazepam	1 (%100)	0 (%0)

6.24. İlk İlaç ve EEG Seyrinin Değerlendirilmesi

Başlangıç tedavisi olarak levetirasetam alan 1 hastanın (%12.5) EEG seyrinde bulguları normale döndü, 7'sinin (%87.5) EEG bulguları stabil kaldı. Tedavide LVT kullanan hastaların hiçbirinin EEG'sinde kötüleşme görülmedi.

Başlangıç tedavisi olarak valproik asit kullanan hastaların EEG takiplerinde 10 (%66.7) hastada epileptik deşarj gözlenmedi, 5'nin (%33.3) EEG bulguları stabil seyretti. Hastaların hiçbirinin EEG'sinde kötüleşme görülmedi.

Başlangıç tedavisi klonazepam olan 2 hastanın EEG takiplerinde 1 hastanın (%50) EEG'si normale döndü, 1'nin EEG bulguları iyileşme gösterdi, hiçbir hastanın EEG'sinde kötüleşme olmadı. EEG seyri açısından başlangıçta seçilen ilacın sondaki klinik EEG'ye etkisi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır (P=0.017) (Tablo 6.34).

Tablo 6.34. İlk ilaç ve EEG seyrinin değerlendirilmesi

İlk ilaç	EEG seyri			Toplam	P
	Deşarj yok Özet Ölçüt*	İyileşmiş Özet Ölçüt*	İyileşmemiş Özet Ölçüt*		
Levetirasetam	1 (%12.5)	0	7 (%87.5)	8	0.017
Valproik asit	10 (%66.7)	0	5 (%33.3)	15	
Klonazepam	1 (%50)	1 (%50)	0	2	

6.25. JTK'sı Bulunan Monoterapi Alan Hastalarda İlaçların EEG Üzerine Etkisi

Levetitasetam alan hastalardan JTK tipi nöbeti olup 1'inin (%12.5) EEG'si izlemde normale döndü, 7 hastanın (%87.5) EEG'sinde iyileşme saptanmadı.

VPA alan hastalardan 10'nun EEG'si normale döndü, 5 hastanın (%33.3) EEG'sinde iyileşme saptanmadı. Klonazepam alan hastalardan 1'nin (%50) EEG'si normale döndü, 1 hastanın EEG seyrinde iyileşme saptandı, JTK'sı bulunan monoterapi alan hastalarda ilaçların EEG üzerine etkisi arasında anlamlı fark bulundu (P=0.017). Post hoc analizde bu farkın valproik asitten kaynaklandığı görüldü (Tablo 6.35).

Tablo 6.35. JTK'sı bulunan monoterapi alan hastalarda ilaçların EEG üzerine etkisi

		EEG Seyri		
		Deşarj yok Özet Ölçüt*	İyileşme Özet Ölçüt*	İyileşme Yok Özet Ölçüt*
Birinci İlaç	Levetirasetam	1 (%12.5)	0 (%0)	7 (%87.5)
	Valproik Asit	10 (%66.7)	0 (%0)	5 (%33.3)
	Klonazepam	1 (%50)	1 (%50)	0 (%0)

6.26. Absansı Bulunan Monoterapi Alan Hastalarda İlaçların EEG Üzerine Etkisi

Absansı olup tedavide levetirasetam kullanılan hastaların 1'nin (%16.7) EEG'si normale döndü, 5 hastada (%83.3) EEG seyrinde iyileşme izlenmedi. Monoterapi olarak VPA alan hastaların 10'nun (%66.7) EEG seyrinde normalleşme saptandı, 5 hastanın (%33.3) EEG'sinde normalleşme olmadı. Klonazepam kullanan hastalardan 1'nin (%100) EEG seyrinde iyileşme saptandı, absans tipi nöbeti olup monoterapi alan hastaların kullandıkları ilaçlarla EEG seyri arasında anlamlı fark bulunmadı (P=0.81) (Tablo 6.36).

Tablo 6.36. Absansı bulunan monoterapi alan hastalarda ilaçların EEG üzerine etkisi

		EEG Seyri		
		Deşarj yok Özet Ölçüt*	İyileşme Özet Ölçüt*	İyileşme Yok Özet Ölçüt*
Birinci İlaç	Levetirasetam	1 (%16.7)	0 (%0)	5 (%83.3)
	Valproik Asit	10 (%66.7)	0 (%0)	5 (%33.3)
	Klonazepam	0 (%0)	1 (%100)	0 (%0)

7. TARTIŞMA

Juvenil miyoklonik epilepsi tüm idiopatik epilepsilerin %30'unu, tüm epilepsi vakalarının %10'unu oluşturur (108). Janz JME'nin kadınlarda erkeklerin üç katından biraz azında olduğunu belirtmiştir (2). Pedersen ve Petersen yaptıkları çalışmada JME'nin kadınlarda görülme oranını %72 bulurken, erkeklerde %28 buldular (109). Kleveland ve Engelsen yaptıkları çalışmada ise kadın ve erkek oranını diğer çalışmalara paralel olarak 2.9/1 saptadılar (110). Bizim küçük serimizde kızların oranı %76 iken erkeklerin oranı %24 bulunmuştu. Bu oran literatürle hemen hemen paralel bulundu. Bazı seriler JME'nin her iki cinsiyette eşit oranda olduğunu söylemiş olsa da, en güncel serilerde kadınlarda (%60) daha sık olduğu belirtildi (111).

Klasik bilgi JME 5 ile 16 yaşta başladığı şeklindedir (111). Murthy ve ark. yaptıkları çalışmada yaş ortalamasını 13.3 ± 4.9 yaş bulmuşlardır (112). Canevini ve ark. 60 hastalık küçük serilerinde yaş ortalamasını 13.9 yaş, en küçük başlama yaşını 4 yaş, en büyüğünü ise 18 yaş saptamışlardır (113). Çocuk serilerinde durum bu şekilde iken, erişkin serilerde daha geç yaşlarda başlayabildiği görülmüştür. Jayalakshmi ve ark. erişkinlerinde alındığı 266 hastalık serilerinde epilepsinin başlama yaşını ortalama 15.2 yıl bulurken, en küçük başlama yaşının 5 yaş en büyük yaşında 34 yaş olduğunu bildirmişlerdir (114). Yine Landmark ve ark. yaptıkları çalışmada JME'li hastaların yaşı 14 ile 39 yaş (ortalama yaş 25 yıl) arasında olduğunu gösterdiler (115). Biz pediatrik hastalarda ortalama tanı yaşını 12.7 yaş, en küçük tanı yaşını 6 yaş, en büyük tanı yaşını 16 yaş bulduk. Aslında tanının 39 yaşına kadar gecikmesi hastanın uygun şartlarda değerlendirilememesi, uyku deprivasyonlu EEG ile değerlendirilmemesine bağlı olabilir. Nitekim literatürdeki bilgilere göre JME tanısı 6.8 yıl ile 15 yıl sonra konulabilmektedir, ayrıca tanı gecikmeleri hem gelişmiş, hem de gelişmekte olan ülkelerde bildirilmiştir (113).

Juvenil miyoklonik epilepsi (JME) 1989 yılında Uluslararası Epilepsi ile Savaş Cemiyeti (ILAE) tarafından idiyopatik jeneralize epilepsi (IGE) olarak sınıflandırılmıştır (116). ILAE 2010 tarihli önerisinde, epilepsi sendromlarına diğer epileptik sendromlara paralel olarak "idiyopatik" teriminin "genetik" olarak değiştirilmesini önermiştir (117). Epilepsi sınıflandırması hakkındaki 2017 görüş belgesinde ve birçok kişi tarafından ifade edilen IGE terimini muhafaza etme arzusunu takiben ILAE, içinde JME'inde bulunduğu dört epilepsi sendromu için IGE teriminin kullanımını yeniden onayladı (22).

Bazı büyük serilerde JME'li hastaların hemen hemen yarısında aile öyküsü pozitifdir (113). Hindistan'dan yapılan yayınlarda bu oran %22-44 oranı arasında değişmektedir (112, 118). Değişik ülkelerden yapılan çalışmalarda ailede epilepsi öyküsü oranı %22-65 arasında değişmektedir (2,61). Bütün serilerde akrabalarda jeneralize epilepsiler lokalize epilepsilerden fazladır (118). Suudi Arabistan'da JME hastalarının akrabalarında epilepsi bildirilme oranı %66 olarak bildirilmiştir. Bunların %36'sında ailede en az iki bireyde epilepsi olduğu bildirilmiştir (5). Bunu akraba evliliğinin fazlalığına ve ailelerin kalabalık olmasına bağlamışlardır. Panayiotopoulos Suudi verilerinin otozomal resesif katılımlı epilepsiyi gösterebileceğini belirtmiştir. Bizim hastalarımızda ailede epilepsi öyküsü pozitif görülme oranı %20.6 idi. Bizim oranımız literatürden düşüktü. Ancak bizim serimiz küçüktü, yine ülkemizde akraba evliliği sık görülmesine rağmen bizim serimizde akraba evliliği (%8.8) ile Türk toplumu ortalamasının oldukça altında bulundu. Ayrıca erişkin döneme geçiş yapıp takipleri için erişkine devredilen hastaların bulunmaması hasta sayımızı belirgin etkiledi. Biz bu nedenlerden dolayı serimizde epilepsi öyküsünün düşük olduğunu düşünüyoruz. Bizim hastaların ailelerinde de literatürdeki gibi jeneralize epilepsiler daha sık görüldü.

Hastalarımızda öyküsünde nöbetin varlığı %17.7 olarak bulundu. Daha önceki nöbet öykülerine göre %5.9'unda absans, %5.9'unda jeneralize afebril nöbet, %5.9'unda ise febril nöbet öyküsü mevcuttu. Daha önce yine Türkiye'den yayınlanan büyük bir seride febril nöbet öyküsü %12 olarak bildirilmişti (119). Dünyadaki diğer serilerde bu oran yaklaşık %10 olarak bildirildi (118). Öyküde absans epilepsi farklı serilerde %10-40 arasında geniş bir aralıkta bildirilmişti (118,61). Bizim oranımız diğer absans serilerine göre düşüktü. Bizim serimize en yakın oranlar Hindistan'dan iki seride (%8) bildirilmişti (120).

Klasik bilgi olarak juvenil miyoklonik epilepside üç nöbet tipi görülmektedir; miyoklonik nöbetler tüm hastalarda görülürken, jeneralize tonik klonik nöbetler hastaların %85'inde görülmektedir (112, 114, 118). Üçüncü tip görülen nöbet şekli absans nöbetler hastaların %20-40'ında görülmektedir (112, 114,118). Hastaların büyük bir kısmı birden fazla nöbet tipi ile gelirler. Nöbet tiplerinde hemen hepsinde miyoklonik nöbetler görülmesi ile birlikte, miyoklonik ve absans epilepsi birlikteliği, miyoklonik ve jeneralize tonik klonik birlikteliği ve üç nöbetin birlikte olduğu nöbetlerdir. Yalnızca %5'inde sadece miyoklonik nöbetler görülür (112, 114,118).

Murthy ve ark.'nın (6) yaptıkları çalışmada hastalarının %20'sinde absans nöbeti, %100'ünde miyoklonik nöbetler ve %84.7'sinde JTK nöbetler saptadılar. En büyük

nöbet grubu hastaların %67.2'si ile JTK ve miyoklonik nöbet birlikteliği idi. Üç nöbetin birlikte görüldüğü hasta oranı %17.6 iken, miyoklonik ve absans birlikteliği %3 idi. Sadece miyoklonik nöbet görülen hastaların oranı %12.2 idi. Vijai ve ark. (118) ise hastalarının %40'ında absans nöbeti, %100'ünde miyoklonik nöbetler ve %92'sinde JTK nöbetler saptadılar. Nöbet grubu olarak %54.1'inde miyoklonik nöbet ile JTK, %38.8'inde üç nöbet şekli birlikte, %1.6'sında absans ile miyoklonik nöbetler ve %5.5'inde yalnızca miyoklonik nöbeti gördüler. Jayalakshmi ve ark. (114) çalışma serilerinde JTK ile miyoklonik nöbet birlikteliğini %51.4 bulurken, üç nöbetin birlikte görüldüğü grubu %30.4 buldular. Bizim hastalarımızın hepsinde miyoklonik nöbetler mevcuttu. Miyoklonilerin büyük bir kısmı hastaların sabah uyandığında kollarda ve parmaklarda, bilincin korunduğu ani jerkler şeklindeydi. Hastalarımızda en önemli tanı ipucunu sabahları miyokloniler oluştuyordu. İlk başvuru şikayeti miyokloni olan hastaların oranı %41 idi. Hasta öyküleri derinleştirildiğinde absans nöbet hastaların %26.5'unda mevcut iken JTK nöbet %91.2 hastada mevcuttu. En büyük nöbet grubu hastaların %67.6 ile JTK ve miyoklonik nöbet birlikteliği idi. Üç nöbetin birlikte görüldüğü nöbet grubu hastaların %23.5'ünü oluştururken, miyoklonik ve absans birlikteliği %3'ünü oluştuyordu. Sadece miyoklonik nöbet görülen hastaların oranı %5.9 idi.

Juvenil miyoklonik nöbetlerin genellikle başlangıcı absans epilepsi ile, başlangıç yaşıda absans epilepsi başlangıç yaşına yakındır. Bir ile dokuz yıl sonra miyoklonik nöbetler başlar. JTK nöbetler miyoklonik nöbetlerden birkaç ay sonra başlar, bazende önce başlayabilir (121).

Bizim hastalarımızın hepsinde miyoklonik nöbetler vardı, JTK nöbet olup olmaması hastaların EEG seyrine ve ilaç kesimine etkisi yoktu. Yine aynı şekilde absans nöbet olması ya da olmaması da hastalarının tedavi cevabını etkilemedi. JME'deki absans nöbetleri diğer absanslara göre hafif ve kısa sürelidir. Bu nedenle sıklıkla aileler ve hastalar tarafından farkına varılmayabilir. Yine JME'deki absansın belli etnik grupların daha eğilimli olması, klinik olarak heterojenite gösterebileceğini düşündürmektedir. Absansın varlığı literatürde ilaca rezistans açısından önemli olduğunu söyleyen çalışmalar mevcuttur (122). Pietrafusa ve ark. (123) yaptıkları çalışmada hastalarının %81.9'unda JTK, %22.9'unda absans nöbetleri saptadılar. Nöbet grubu olarak %65.6'sında miyoklonik nöbet ve JTK, %16.4'ünde üç nöbet tipi birlikteliği, %6.5'inde miyoklonik nöbet ve absans ve %4.9'unda miyoklonik nöbetleri gözlemlediler. Absans nöbetin varlığını ilaç yanıtına anlamlı bir etkisinin olmadığını

gözlemlediler. Oysa üç nöbetin birlikte görülmesinin ilaç direncini 20 kat artırdığını gözlemlediler. Glisse ve ark. (124) üç nöbet birlikteliği olan hasta grubunda ilaç direncini %62.5 bulurken, diğer gruplarda %23.3 olarak anlamlı düşük buldular. Aynı şekilde 4 seride üç nöbetin birlikteliğinin ilaç direncinde önemli bir faktör olduğunu belirtmişler (123-126). Syvertsen ve ark. (125) ve Geithner ve ark. (126) ayrıca miyoklonik nöbetler ile JTK nöbet birlikteliğinin kötü prognoz kriteri olduğunu söylemişlerdir. Bizim çalışmamızda hiçbir nöbet tipi ve nöbet grubu ilaç ve EEG yanıt etkilememiştir. Ancak bizim hasta grubumuzda ilaca dirençli olduğu belirtilen üç nöbet birlikteliği ve absans nöbeti olanların literatürden az olması sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Juvenil miyoklonik epilepsi tedavisinde genel deneyim antiepileptik ilaçlara hızlı yanıt ve uzun süreli tedavidir. Genellikle valproat ilk tercih ilaçtır (127). Üç nöbet tipine de iyi yanıt alınmaktadır. Zhang ve ark. 105 hastalık serilerinde hastalarının %81'i monoterapi aldı. Bu nedenle karşılaştırma için uygun bir çalışma grubu idi (128). Hastaların %47'si valproat, %43'ü levetirasetam aldılar. Hastalarında tedavinin birinci yılında %64.8, üçüncü yılında %29.5 ve beşinci yılında %14.6 nöbetsizlik gözlemlediler. Valproat JTK nöbet tipinde levetirasetamdan nöbetsizlik açısından anlamlı olarak üstündü. Diğer nöbet tiplerinde iki ilaç arasında anlamlı fark gözlemlenemediler. Chowdhury ve ark. (129) geniş serilerinde ise monoterapi olarak valproat alan hastalarda %52, lamotrijin alanlarda %32 ve levetirasetam alanlarda %55 oranında nöbetsizlik gözlemlediler. Onlar en fazla yan etkiyi valproat alan grupta saptadılar. Randomize çift kör çalışma olmamasına rağmen valproat en etkili ilaç olarak kabul edilmektedir. Ancak son yıllarda üreme çağındaki yan etkileri ve diğer yan etkileri nedeniyle yeni ilaçlar denenmektedir.

Berkoviç ve ark. (130) 4 ile 65 yaş arasındaki idiopatik jeneralize epilepsili hastalarda yaptıkları çift kör plasebo kontrollü çalışmada tedavi boyunca haftalık nöbet sıklığını kontrollerden yaklaşık iki kat daha fazla azalttığını gösterdiler. Noachtar ve ark. (131) %94'ünü JME'li hastaların oluşturduğu idiopatik jeneralize epilepsili hastalarda levetirasetamın etkinlik ve güvenliğinin araştırıldığı çift kör plasebo kontrollü çalışmada; levetirasetamın günlük nöbet sayısını %50'den fazla azaltmada plasebodan belirgin üstün olduğu saptadılar (%58 & %23). Yine levetirasetam alan grubun bütün nöbet tipleri üzerinde daha etkili olduğunu gördüler. Üstelik levetirasetam alan grupta miyoklonik nöbetsizlik plasebo kontrollere göre anlamlı olarak daha fazla idi. Landmark ve ark. (132) yaptıkları çalışmada nerdeyse eşit sayıda hastada valproat,

lamotrijin ve levetirasetam kullanımını değerlendirdiler. Yan etki dūřunūlerek valproat kullananlar erkek ağırlıklı hastalar, diğer ilaçlar kadın ağırlıklı hastalardan oluşuyordu. Çalışma sonucunda JTK nōbetler ūzerine valproat ve levetirasetamın, lamotrijinden daha etkili olduğunu gōzlemlediler. Milano ve ark. (133) yan etkisi nedeniyle valproatın kesildiği 28 hastayı eřit olarak iki gruba ayırmışlar, levetirasetam ve lamotrijin monoterapisini karşılaştırmışlar. Bir yılın sonundan levetirasetamın nōbetsizlik sağlamada lamotrijene belirgin ūstūn olduğunu gōstermiřlerdir (%85.7 & %28.6). Verrotti ve ark. (134) 32 yeni tanı JME hastasına 1000 mg ile 2500 mg dozları arasında levetirasetam başladılar. Birinci yılın sonunda 29 hastada nōbetsizlik ve 3 hastada nōbet sıklığında > %50 azalma olduğunu gōzlemlediler. Yapılan alışmalar levetirasetamın valproatın yan etkilerinden dolayı tercih edilmediği durumlarda JME'li hastalarda tercih edilebilecek bir ilaç olduğunu dūřündürmektedir.

Erken çalıřmalarda lamotrijin idiyopatik jeneralize epilepsilerde ūzellikle jeneralize tonik klonik nōbetler ūzerine etkili olabileceęini gōstermiřtir (127). Yapılan alıřmalarda JME' de monoterapide lamotrijin nōbetsizlik saęlamada etkinlięi %40 ile %83 arasında deęiřmektedir (135). Gebelikte dięer ilaçları yan etki potansiyeli nedeniyle lamotrijin kullanımı ūn plana çıkmaktadır (135). Lamotrijin her ne kadar JTK nōbetler için ūnerilse de dięer nōbet tiplerine etkili olduęunu gōsteren çalıřmalar mevcuttur (135, 136). Matsuaka ve ark. (136) ve Bodenstein ve ark. (135) lamotirijinin JTK olmaksızın dięer gruplarda da iyi sonuçlar verdięini gōsterdiler.

Topiramat JME'de tercih edilen bir dięer ilaç olarak gōrūlmektedir. Erken dōnemde JME'li kūuk grupta topiramatın tolerabilitesi gōstermek için yapılan bir çalıřmada; randomize olarak 19 hastaya topiramat, 9 hastaya valproat verildi (137). 126 hafta sonunda topiramat alan hastaların %67'si, valproat alanların %57'sinde 12 haftalık nōbetsizlik gōzlendi. Her iki grupta da %11 hastada yan etki nedeniyle tedaviden vazgeçildi. JME'de topiramat monoterapisinin incelendięi yayınlanan bir Cochrane database'da; rondonize yapılan çalıřmaların kalitesinin iyi olmadıęı belirlemekle birlikte topiramatın JTK nōbetleri %50 ūzerinde azalmakta plaseboya gōre etkili olduęu belirtildi (138). Ayrıca valproat ve topiramatın %50 ūzeri nōbetsizlik saęlamada hem miyoklonik hem de JTK nōbetlerde birbirine ūstūn olmadıęı sōylediler. Yan etki bildirimini orta ve aęırdı ancak aęır olanlar valproatla kombinasyonla iliřkiliydi. Sonuçta valproattan daha etkili olduęunu sōylemediler, ama daha iyi tolere edilebileceęini dūřundūler.

Ayrıca küçük çalışmalarda zonisamidin miyoklonik ve JTK nöbetlerde etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Fakat metabolik asidoz, nefrolitiazis, kemik problemleri ve büyüme geriliği kullanımını sınırlamaktadır (139).

Bizim JME nedeniyle tedavi alan 34 hastamızın 26'sı (%76.5) monoterapi, 8'i (%23.5) politerapi aldılar. Monoterapi alan hastaların 20'si (%76.9) valproat, 1'i (%3.8) klonazepam ve 5'i (%19.2) levetirasetam kullandılar. Politerapi alan hastaları 7'si (%87.5) levetirasetam, 1'i (%12.5) klonazepam kullanıyorlardı. Bizim çalışmamızda valproat alan hastalarda diğer ilaçlarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak tek ilacın yeterli olduğu görüldü. Valproat kullanan hastaların %40'ında, levetirasetam kullananların %33,3'ünde ilaç kesimi yapıldığı, klonazepam kullanan hastalarda yapılamadığı saptandı. Monoterapi alan JTK nöbeti görülen hastalarda ilaçların EEG üzerine etkisine bakıldığında levetirasetamın (%87.5) EEG üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı gözlemlendi. Bu bulgu daha önce Specchio ve ark. (140) levetirasetamın EEG üzerine olumlu etkisi olduğu sonucu ile çelişmektedir. Bizim sonuçlarımız bazıları istatistiksel olarak anlamlı olmasada valproat ve küçük bir hasta grubu olmasına rağmen klonazepamın hem absansı olan hemde JTK'sı olan hastalarda levetirasetamdan daha etkili olduğunu düşündürdü. Daha önceki yayınlarda JME'de klonazepamın miyoklonik nöbetlere etkili olduğu JTK üzerine etkisi olmadığı belirtildi (141). Ek olarak bizim bulgularımız valproatın her üç nöbet tipinde ve EEG üzerinde etkili bir ilaç olduğunu düşündürmektedir.

Kaynaklar JME için yaşam boyu görülen bir hastalık olduğunu belirtir (142). Uzun süreli nöbetsizlik ve remisyon görülmesine rağmen ilaç kullanmaya devam etmek zorunda kalırlar (143). Bazı durumlarda 2-5 yıl nöbetsizliği takibinde ilaç kesilmesi düşünülebilir (144). Ancak relaps oranı çocuklarda %25, erişkinlerde %40-50 oranında görülmektedir (143-145). Bu muhtemelen çocuklarda ve erişkinlerde sendromun farklı iki yüzünü yansıtmaktadır. Relapsların %80-90'ı ilk iki yılda, %75'i ilk yılda, %50'si ilk üç ayda görülmektedir (143-145). Üçbinüçyüzonbir hastanın tarandığı bir meta analizde JME'li hastaların %35'inin tedaviye refrakter olduğunu gösterdi (146). Tedaviye rezistans göstermede en önemli risk faktörleri olarak üç nöbet tipinin bir arada olması, absans nöbetinin varlığı, psikiatrik komorbiditenin varlığı, çocukluk çağı absans nöbet öyküsü, praksis ile tetiklenen nöbetler ve erken yaşta başlayan nöbetler olarak belirtildi (146). Biz 12 (%35.2) hastamızda ilaç kesimi yapabildik. Oniki hastanın 9'unda (%75) relaps gözlemledik. Relaps zamanı ortalama 9.7 ± 12 ay sonra görüldü. En erken relaps 1 ayda gözlemlenirken en geç 36 ayda görüldü. Bizim sonuçlarımız gerek

relaps oranı gerekse erken dönemde relaps görülmesi nedeniyle literatürle uyumluydu. Biz hastalarımızda nöbet tipi ile ilaç kesimi veya EEG etkisi açısından fark saptamadık.

Biz bu çalışmamızda daha çok çocukluk çağından erişkin çağında görülen, kendine özgü spesifik semiyolojisi ve EEG özellikleri olan juvenil miyoklonik epilepsili hastaları inceledik. Çalışmanın geriye dönük yapılması ve örneklem büyüklüğünün azlığı en önemli kısıtlılıklarımızdandı. Yine çalışma geriye dönük yapıldığından hasta dosyalarına ve EEG'lerine ulaşım kısıtlıydı. Daha çok adolosan başlangıçlı olan bu hastalıkta ileri dönem prognozu incelemek çoğu hasta erişkine devredildiği için önemli zorluklarımızdandı. Yine çalışmamız, valproatın hastalarda diğer ilaçlardan etkili olduğu, hastaların büyük bir kısmının (%76.4) nöbetinin monoterapiyle kontrol altına alınabildiği, buna karşın ilaç kesilirse hastaların büyük bir kısmında relaps görüldüğü ve relapsın erken dönemde olduğu, ülkemize özgü olabileceğini düşündüğümüz febril konvulsiyonun öyküde sık rastlandığını göstermiştir. Biz hasta sayılarının kısıtlılığı nedeniyle tek merkez deneyimlerin yerine çok merkezli çalışmaların gelecekte planlanması gerektiğini düşünüyoruz. Yine retrospektif bulguların gelecekte prospektif randomize çalışmalarla desteklenmesi gerektiğine inanıyoruz.

8. SONUÇ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'nda juvenil miyoklonik epilepsi ile takipli olan 34 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri, başvuru öncesi semptomları, başvuru anındaki belirti ve bulguları, tedavileri dosya bilgilerinden incelenmiştir.

Çalışmamızdan aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Hastaların tanı alma yaşı ortalama 12.5 yaş (12.7 ± 2.9 yaş) olarak bulundu.
2. Çalışmanın çoğunluğunu kız hastalar oluşturmaktaydı. Hastaların %23.5' i erkek, %76.5'i kızdı.
3. Hastaların 2'inde (%11) febril nöbet öyküsü bulundu.
4. Yedi hastanın (%20.6) ailesinde epilepsi öyküsü mevcuttu.
5. Olguların 19' unda (%55.9) tanı anında ilk nöbet şekli JTKN iken, 14 (%41.2) olguda ise miyoklonik nöbet olarak bulundu.
6. Hastaların öyküsü derinleştirildiğinde tamamında (34 hasta, %100) miyoklonik nöbet, 9 hastada (%25.5) absans, 31 hastada (%91.2) JTK tipi nöbet olduğu saptandı.
7. Nöbet grupları açısından değerlendirildiğinde 23 hastamızda (%67.6) miyokloni+JTK, 1 hastamızda (%2.9) miyokloni+absans, 8 hastamızda (%23.5) miyokloni+JTK+absans, 2 hastamızda (%9) miyoklonik nöbet birlikteliği saptandı.
8. Tanıda ilk çekilen EEG'de jeneralize anormallik mevcuttu.
9. EEG'de simülasyonu ile ortaya çıkan epileptiform deşarjlar açısından değerlendirildiğinde HPV 10 hastada (%70) tespit edilirken EEG'de IFS 7 hastada (%22.6) deşarjları tetikleyici özelliği saptandı.
10. 34 hastanın 12'sinde (37.5) izlemde EEG bulguları tamamen normale döndü.
11. Hastaların 11'ine (%32,4) ilk ilaç tedavisi olarak levetirasetam, 21'ine (%62,8) valproik asit, 2 hastaya ise (%5,8) klonazepam başlanmış olduğu saptandı.
12. Hastaların 26'da (%76.4) ilk ilaç tedavisine yanıt alındığı görüldü.
13. 8 hastanın (%23.6) tedavisine 2.ilâç eklendi, hastaların tamamında 2.ilâç eklenme nedeni tedaviye yanıtızsızlık idi.

14. Tüm hastalara antiepileptik tedavi başlanmıştı. Hastaların hiçbirinin alternatif tıp yöntemlerini kullanmadıkları saptandı.
15. Hastaların 34'ünde (%100) son kontrollerinde nöbetleri kontrol altında olduğu gözlemlendi.
16. 26 hasta (%76.5) monoterapi, 8 hasta (%23.5) politerapi alıyordu.
17. Monoterapi alan hastalardan 20'si (%76.9) valproik asit, 5 hasta (%19.2) levetirasetam, 1 hasta (%3.8) klonazepam kullanıyordu.
18. İlk başlanan ilacın tedavide ilaç eklenme durumunu etkilediği tespit edildi. Valproik asit kullanan hastaların hepsinde monoterapi yeterli iken levetirasetam kullanan hastaların %58.3'ünde, klonazepam kullananların %50'sinde ek antiepileptik tedavi ihtiyacı olmuştu.
19. İlaç tedavilerinin EEG'ye olumlu etkisine bakıldığında monoterapi alan JTK nöbeti görülen hastalarda valproik asitin (%66.7) EEG'yi diğerlerinden anlamlı olarak düzelttiği gözlemlendi.
20. Hem EEG seyrinde olumlu etki göstermesi hem de monoterapinin yeterli olması nedeni ile valproik asitin tedavide tek başına etkin olduğu ortaya çıktı.
21. Hastalardan 12'sinin (%35.2) tedavisi kesildi, 9 hastada (%75) relaps gelişti. Relaps gelişme zaman ortalaması 9.7 ± 12.08 idi.
22. Hastaların kranial görüntülemeleri incelendiğinde %64 'ünün normal olduğu görüldü, %36'sında nonspesifik bulgular saptandı.
23. Hastaların hiçbirinde status epileptikus tablosunun gözlenmedi.

9. KAYNAKÇA

1. Ure JA, Perassolo M. Update on the pathophysiology of the epilepsies. *J Neurol Sci.* 2000;177:1-17
2. Genton P, Gelisse P. The history of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior.* 2013; 28:2-7
3. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia.* 1989;30:389-399.
4. Pina-Garza JE. Paroksyzmal Disorders. In:Pina- Garza JE (ed.) *Fenichel's Clinical Pediatric Neurology.* 7th ed. London, Elsevier Inc 2013;1:1-46.
5. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan AR: Juvenile Myoclonic Epilepsy; A 5 Year Prospective study. *Epilepsia* 35(2):285-296, 1994.
6. Ataldı D, Sözüer D, Atay T, Baybaş S, Arpacı B: Misdiagnosis and treatment in juvenile myoclonic epilepsy *Seizure* 7:63-66, 1998.
7. Alfradique, I. ve Vasconcelos, M.M. (2007). Juvenile myoclonic epilepsy. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 65, 1266–1277.
8. Janz Dieter: Epilepsy with impulsive petit mal (Juvenile Myoclonic Epilepsy) *Acta Neurol Scand* 72:449-459, 1985.
9. Bingöl CA, Ağan K. Juvenil Miyoklonik Epilepsi. In:Bora İ, Yeni N, Gürses C (Eds.) *Epilepsi* 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008;24 (1):249-263.
10. Genton P, Thomas P, Dorothee G A., Trenite KN, Medina MT, Puig JS. Clinical aspects of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy and Behavior.* 2013;28,8-14.
11. Thomas P, Genton P, Gelisse P, Medina M, Serafini A. Juvenile myoclonic epilepsy. In: Bureau M, Genton P, Dravet C, Delgado-Escueta A.V, Tassinari CA, Thomas P and Wolf P (Eds.) *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence.* 5th ed. Montrouge: John Libbey Eurotext, 2012; 305 - 328
12. Guaranha MS, Filho GM, Lin K, Guilhoto LM, Caboclo LO, Yacubian EM. Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy is related to endophenotypes. *Seizure.* 2011; 20:42-48
13. Serratosa JM. Juvenile Myoclonic Epilepsy. In Wyllie E (Ed.) *The treatment of epilepsy*, 3th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001;491-507

14. Nash K, Sullivan J. Myoclonic seizures and infantile spasms. In: Swaiman KF, Ashwal, Ferriero DM, Schor NF. Swaiman's Pediatric Neurology and Practice. 5th edition. Elsevier Saunders, 2012;56:774- 789.
15. Panayiotopoulos CP. Juvenile Myoclonic Epilepsy. In: Panayiotopoulos CP (ed). A Clinical Guide to Epileptic syndromes and their Treatment. 2nd ed. London: Springer Science & Business Media, 2010;13:394-401.
16. Kim SY, Hwang YH, Lee HW, Suh CK, Kwon SH, Park SP. Cognitive impairment in juvenile myoclonic epilepsy. J Clin Neurol. 2007;3(2):86-92.
17. Karlovassitou A, Alexiou D, Angelopoulos P, Armentsoudis P, Dimitrakoudi E, Hamlatzis P. Low dose sodium valproate in the treatment of juvenile myoclonic epilepsy. J Neurol. 2002;249(4):396-399.
18. Holtkamp M. Genetic Generalized Epilepsies With Adolescent Onset. In: Douglas R. Nordli, John M. Pellock, Raman Sankar, James W. Wheless (Eds.) Pellock's Pediatric Epilepsy Diagnosis and Therapy. 4th ed. New York: Springer Publishing Company, 2017;21:337-347.
19. Buchanan N. The use of lamotrigine in juvenile myoclonic epilepsy. Seizure 1996;5:149-151
20. Biraben A, Allain H, Scarabin JM. Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine. Neurology. 2000;55:1758.
21. Stéphane A. Treatment of myoclonic seizures in patients with juvenile myoclonic epilepsy. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2007;3(6) 729-734
22. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017;58(4):512-21.
23. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. 2014;55(4):475-82
24. Elçioğlu Ö, Aktin E. Epilepsinin tarihçesi, Hipokrattan günümüze epilepsi. Nöropsikiyatri Arşivi Düşünen Adam Dergisi. 1965;6(2):57-65.
25. Walker MC, Kovac S. Seize the moment that is thine: how should we define seizures Brain. 2015: 138; 1127-8.

26. Hauser WA, Banerjee PN. Epidemiology of epilepsy in children. In: Pellock jM, Bourgeois BFD, Dodson WE, eds. Pediatric Epilepsy. 3rd ed. New York: Demos Medical Publishing;2008.p. 147-64
27. Berg AT, Jallon P, Preux PM. The epidemiology of seizure disorders in infancy and childhood. In: Dulac O, Lasseigne M, Sarnat HB, eds. Handbook of Clinical Neurology. vol.111. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier; 2013.p. 391-9.
28. Yeni SN. Epilepsi insidansı, prevalansı ve risk faktörleri. Bora İ, Yeni SN, Gürses C, editörler. Epilepsi. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008.p. 65-73.
29. Çalık M, Güzelçiçek A, Ethemoglu Ö. Epilepsinin epidemiyolojisi. Kumandaş S, Canpolat M, editörler. Çocukluk Çağı Epilepsileri. 1.Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.4-7
30. Serdaroglu A, Ozkan S, Aydin K, Gücüyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. Journal of child neurology. 2004;19(4):271-4
31. Engelborghs S, D'Hooge R, De Deyn PP. Pathophysiology of epilepsy. Acta Neurol Belg. 2000;100(4):201-13
32. Özkara Ç, Ataklı D. Epilepsi. İstanbul: 5UsYayın. 2002:63-107.
33. Lau CG, Takeuchi K, Rodenas-Ruano A, Takayasu Y, Murphy J, Bennett MV, et al. Regulation of NMDA receptor Ca²⁺ signalling and synaptic plasticity. Biochem Soc Trans. 2009;37:1369-74
34. Tian G-F, Azmi H, Takano T, Xu Q, Peng W, Lin J, et al. An astrocytic basis of epilepsy. Nature medicine. 2005;11(9):973-81.
35. Neligan A, Hauser WA, Sander JW. The epidemiology of the epilepsies. Hand Clin Neurol. 2012;107:113-33.
36. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. Epilepsia. 2011;52(6):1052-7.
37. Dreifuss FE. Classification of epileptic seizures. In: Engel J Jr, Pedley TA (eds). Epilepsy: A Comprehensive Textbook. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:517-24.
38. Fisher RS, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. Epilepsia. 2017;58(4):531-42.

39. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 2015;5(6):a022426.
40. Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005;46 Suppl 9:10–4
41. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52:1052-1057.
42. Gardiner M. Genetics of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005;46 Suppl 9:15–20
43. Duron RM, Medina MT, Martinez-Juarez I, Bailey JN, PerezGosiengfiao KT, Ramos-Ramirez R, et al. Seizures of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005;46 Suppl 9:34–47.
44. Marini C, King MA, Archer JS, Newton MR, Berkovic SF. Idiopathic generalised epilepsy of adult onset: clinical syndromes and genetics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:192-196.
45. Ferrie CD. Idiopathic generalized epilepsies imitating focal epilepsies. *Epilepsia* 2005;46 Suppl 9:91–5
46. Oguni H. Symptomatic epilepsies imitating idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005;46 Suppl 9:84–90
47. Koutroumanidis M, Smith S. Use and abuse of EEG in the diagnosis of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005;46 Suppl 9:96–107.
48. Gardiner M. Genetics of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005;46 Suppl 9:15–20
49. Hitiris N, Brodie MJ. Evidence-based treatment of idiopathic generalized epilepsies with older antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2005;46 Suppl 9:149–53.
50. Chaves J, Sander JW. Seizure aggravation in idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005;46 Suppl 9:133–9.
51. Camfield C, Camfield P. Management guidelines for children with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2005;46 Suppl 9:112–6.
52. Thomas P, Valton L, Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 2006;129:1281–92.

53. Benbadis SR, Tatum WO, Gieron M. Idiopathic generalized epilepsy and choice of antiepileptic drugs. *Neurology* 2003;61:1793–5.
54. Benbadis SR. Practical management issues for idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 9:125-132.
55. Leen WG, Klepper J, Verbeek MM, Leferink M, Hofste T, van Engelen BG, et al. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain*. 2010;133:655-670.
56. Panayiotopoulos CP. Idiopathic generalized epilepsies: a review and modern approach. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 9:1-6.
57. Duron RM, Medina MT, Martinez-Juarez I, Bailey JN, PerezGosiengfiao KT, Ramos-Ramirez R, et al. Seizures of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005;46 Suppl 9:34–47.
58. Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42:796–803.
59. B, Martínez-Juárez IE, Altindag EA, Camfield CS, Camfield PR. Lifetime prognosis of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2013;28:18
60. Martínez-Juárez IE, Alonso ME, Medina MT, Durón RM, Bailey JN, López-Ruiz M. Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and long term follow-up. *Brain*. 2006; 129: 1269- 1280
61. Grünewald RA, Panaylotopoulos CP. Juvenile myoclonic epilepsy. *Arch Neurol* 1993;50: 594-598
62. Janz D. Juvenile myoclonic epilepsy: epilepsy with impulsive petit mal. *Cleve Clin J Med* 1989;56(suppl):23-33
63. Delgado- Ezcueta AV, Treiman DM, Enrile – Bascal F. Phenotypic variations of seizures in adolescents and adults. In: Anderson VE, Hauser WA, Penry JK, Sing JF (eds.) *Genetic Basis of the Epilepsies*. New York. NY: Raven Press 1982; 49-81
64. Rossi MA. Juvenile Myoclonic Epilepsy: When will it end. *Epilepsy Currents*. 2013;3(13):148-9
65. Shahnaz SK, Abdul Sattar R. Clinical and EEG characteristics of juvenile myoclonic epilepsy. *Pak J Med Sci*. 2014; 30:12-15

66. Rossi MA. Juvenile Myoclonic Epilepsy: When will it end. *Epilepsy Currents*. 2013;3(13):148-9
67. Pascalicchio TF, Araujo Filho GM, Da Silva Noffs MH, Lin K, Caboclo LOSF, Vidal-Dourado M, et al. Neuropsychological profile of patients with juvenile myoclonic epilepsy: A controlled study of 50 patients. *Epilepsy Behav* 2007;10:263–7
68. Valeta T. Personality, behavioural, cognitive and psychological features of juvenile myoclonic epilepsy. In: Panayiotopoulos CP, ed. Volume 2: Idiopathic generalised epilepsies with myoclonic jerks, pp 66–71. Oxford: Medicinæ, 2007.
69. de Araujo Filho GM, Jackowski AP, Lin K. Personality traits related to juvenile myoclonic epilepsy: MRI reveals prefrontal abnormalities through a voxel-based morphometry study. *Epilepsy Behav* 2009;15:202–7.
70. Castells C. Mendilaharsu C. La epilepsia mioclonica bilateral consciente. *Acta Neurol Latinoam* 1958;4:23-48
71. Delgado-Escueta AV, Serratosa JM, Liu A, Weissbecker K, Medina MT, Treiman LJ, Spatkes RS: Progress in mapping human epilepsy genes. *Epilepsia* 35(Suppl 1):S29-40, 1994
72. Dumer M, Sander T, Greenberg DA, Johnson K, Beck-Mannagetta G, Janz D: Localization of idiopathic generalized epilepsy on chromosome 6p in families of juvenile myoclonic epilepsy patients. *Neurology* 41(10):1651-5, 1991
73. Whitehouse WP, Rees M, Curtis D, Sundqvist A, Parker K, Chung E, Baralle D, Gardiner RM: Linkage analysis of idiopathic generalized epilepsy (IGE) and marker loci on chromosome 6p in families of patients with juvenile myoclonic epilepsy: no evidence for an epilepsy locus in the HLA region. *Am J Hum Genet* 53(3):652-62, 1993.
74. Suzuki T, Monte R, Sugimoto Y, Sugawara T, Bai D, Alonso M et al: Identification and mutational analysis of candidate gene for juvenile myoclonic epilepsy on 6p11-p12: LRRC1, GLCL, KIAA0057 and CLIC5 *Epilepsy Res* 50(3):265, 2002.
75. Pal DK, Evgrafov OV, Tabares P, Zhang F, Durner M, Greenberg DA. BRD2(RING3) is a probable major susceptibility gene for common juvenile myoclonic epilepsy. *Am J Hum Genet*. 2003; 73: 261-270.

76. Pal DK, Durner M, Klotz I, Dicker E, Shinnar S, Resor S. Complex inheritance and parent-of-origin effect in juvenile myoclonic epilepsy. *Brain Dev.* 2006; 28: 92-98.
77. Sapio MR, Vessaz M, Thomas P, Genton P, Fricker LD, Novel AS. Carboxypeptidase A6 (CPA6) mutations identified in patients with juvenile myoclonic and generalized epilepsy. *Plus One.* 2015;10:1-17
78. Etemad S, Campiglio M, Obermair GJ, Flucher BE. The juvenile myoclonic epilepsy mutant of the calcium channel $\beta 4$ subunit displays normal nuclear targeting in nerve and muscle cells. *Channels (Austin).* 2014;8(4): 334-343.
79. Zifkin B, Andermann E, Andermann F.: Mechanisms, genetics and pathogenesis of juvenile myoclonic epilepsy. *Curr Opin Neurol*, 2005; 18 (2): 147 – 153
80. Buono RJ, Lohoff FW, Sander T, Sperling M.R., O'Connor M.J., Dlugos D.J. ve ark. Association between variation in the human KCNJ10 potassium ion channel gene and seizure susceptibility. *Epilepsy Research* 2004;
81. Tan NCK, Mullry JC, Berkovic SF. Genetic association studies in epilepsy: ‘The truth is out there’. *Epilepsia* 2004; 45:1429-1442.
82. Gallagher MJ, Song L, Arain F, MacDonald RL. The juvenile myoclonic epilepsy GABA A receptor $\alpha 1$ subunit mutation A322D produces asymmetrical, subunit position-dependent reduction of heterozygous receptor currents and $\alpha 1$ subunit protein expression. *Journal of Neuroscience* 2004; 24:5570-5578.
83. Suzuki T, Delgado-Escueta AV, Aguan K, Alonso M.E., Hara Y, Nishida M ve ark. Mutations in EFHC1 cause juvenile myoclonic epilepsy. *Nature Genetics* 2004; 36:843- 849.
84. Bingol CA, Ağan K. Juvenil Miyoklonik Epilepsi. In: Bora İ, Yeni N, Gürses C (Eds.) *Epilepsi* 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008;24 (1):249-263
85. Simister RJ, Mc Lean MA, Barker GJ, Duncan JS. Proton MRS reveals frontal lobe metabolite abnormalities in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology.* 2003;61(7):897 – 902
86. Savic I, Lekvall A, Greitz D, Helms G. MR spectroscopy shows reduced frontal lobe concentrations of N- acetyl- aspartate in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia.* 2000;41:290-6

87. Dedeurwaerdere S, Jupp B, O'Brien TJ. Positron emission tomography in basic epilepsy research: a view of the epileptic brain. *Epilepsia*. 2007; 48(4): 56 - 64.
88. Koepp MJ, Richardson MP, Brooks DJ, Cunningham VJ, Duncan JS. Central benzodiazepine / gamma – aminobutyric acid A receptors in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 1089 – 97
89. Swartz BE, Halgren E, Simpkins F et al. Primary or working memory in frontal lobe epilepsy: An 18 FDG – PET study of dysfunctional zones. *Neurology* 1996 Mar; 46 (3): 737 – 747
90. Ciumas C, Wahlin TB, Jucaite A, Lindstrom P, Haldin C, Savic I.: Reduced dopamine transporter binding in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 2008 Sep 9; 71 (11): 788 – 794
91. Usui N, Kotagal P, Matsumoto R et al.: Focal semiologic and electroencephalographic features in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*, 2005; 46 (10): 1668 – 1676
92. Park K, Lee SK, Chu K, Lee JJ, Kim DW, Nam H. The value of video-EEG monitoring to diagnose juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 2009; 18: 94-99
93. Sousa NA, Sousa Pda S, Garzon E, Sakamoto AC, Braga NI, Yacubian EM. EEG recording after sleep deprivation in a series of patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63:383-8
94. Dhanuka AK, Jain BK, Daljit S, Mahestwari D. Juvenile myoklonic epilepsy: a clinical and sleep EEG study. *Seizure*. 2001;10(5):374-378.
95. Bauer PR, Gorgels K, Spetgens W, van Klink NEC, Leijten FSS, Sander JW. The topographical distribution of epileptic spikes in juvenile myoclonic epilepsy with and without photosensitivity *Clinical Neurophysiology*. 2017;128:176-182.
96. Appleton R, Beirne M, Acomb B. Photosensitivity in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 2000;9:108 -111
97. Doose H, Waltz ST. Photosensitivity: genetics and clinical significance. *Neuropediatrics*. 1993;24:249-255.
98. Gunatilake SB. Seneviratne SL. Juvenile myoclonic epilepsy: a study in Sri Lanka. *Seizure* 2000;9; 221-223
99. Dreifuss FE. Juvenile myoclonic epilepsy: characterictics of a primary generalized epilepsy. *Epilepsia* 1989;30;1-7

100. Wolf P. Juvenile myoclonic epilepsy In: Roger J. Bureau M. Dravet C. Et al (eds.) *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence* (2 nd ed). Vol.2. Cornwall, John Libbey & Co. 1992:313-327
101. Calleja S, Salas-Puig J, Ribacoba R, et al. Evolution of Juvenil myoclonic epilepsy treated from the outset with sodium valproate. *Seizure* 2001;10:424-427
102. The Effect Of Seizure Type, Age at Onset and Drug Protocols on Prognosis of Juvenile Myoclonic Epilepsy; Kezban Aslan, Hacer Bozdemir, Meltem Demirkıran, Refik Burgut, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji, Biyoistatistik Anabilim Dalı, ADANA
103. Jayalakshmi S, Vooturi S, Bana AK, Sailaja S, Somayajula S, Mohandas S. Factors associated with lack of response to valproic acid monotherapy in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 2014;23:527-532
104. Panagariya A, Sureka RK, Sardana V, Juvenile myoclonic epilepsy-an experience from North western India. *Acta Neurol Scand* 2001; 104: 12-16
105. Salas Puig X. Calleja S. Jimenez. et al. Juvenile myoclonic epilepsy. *Rev Neurol* 2001,32 957-961
106. French JA. The rol of new antiepileptic drugs. *Am J Manag Care* 2001,7:209-214
107. Mantoan L, Walker M. Treatment options in juvenile myoclonic epilepsy. *Curr Treat Options Neurol*. 2011;13:355-370
108. Hauser WA. The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia*. 1994;35 Suppl 2:S1-6.
109. Pedersen SB, Petersen KA. Juvenile myoclonic epilepsy: clinical and EEG features. *Acta Neurol Scand*. 1998 Mar;97(3):160-3.
110. Kleveland G, Engelsen BA. Juvenile myoclonic epilepsy: clinical characteristics, treatment and prognosis in a Norwegian population of patients. *Seizure*. 1998 Feb;7(1):31-8.
111. Yacubian EM. Juvenile myoclonic epilepsy: Challenges on its 60th anniversary. *Seizure*. 2017 Jan;44:48-52.
112. Murthy JM, Rao CM, Meena AK. Clinical observations of juvenile myoclonic epilepsy in 131 patients: a study in South India. *Seizure*. 1998 Feb;7(1):43-7.

113. Canevini MP, Mai R, Di Marco C, Bertin C, Minotti L, Pontrelli V, Saltarelli A, Canger R. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz: clinical observations in 60 patients. *Seizure*. 1992 Dec;1(4):291-8
114. Jayalakshmi SS, Srinivasa Rao B, Sailaja S. Focal clinical and electroencephalographic features in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2010 Aug;122(2):115-23.
115. Johannessen Landmark C, Fløgstad I, Syvertsen M, Baftiu A, Enger U, Koht J, Johannessen SI. Treatment and challenges with antiepileptic drugs in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2019 Sep;98(Pt A):110-116.
116. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989 Jul-Aug;30(4):389-99.
117. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010 Apr;51(4):676-85.
118. Vijai J, Cherian PJ, Stlaja PN, Anand A, Radhakrishnan K. Clinical characteristics of a South Indian cohort of juvenile myoclonic epilepsy probands. *Seizure*. 2003 Oct;12(7):490-6.
119. Baykan, B., Gokyigit, A. and Calskan, A. Juvenile myoclonic epilepsy. *Archives of Neuropsychiatry (Turkey)* 1991; 28: 41– 47.
120. Jain, S., Padma, M. V., Puri, R. and Maheshwari, M. C. Juvenile myoclonic epilepsy: disease expression among Indian families. *Acta Neurologica Scandinavica* 1998; 97: 1–7. 40.
121. Panayiotopoulos C P, Obeid T, Waheed G. Absences in juvenile myoclonic epilepsy: a clinical and video-electroencephalographic study. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 1989, 25.4: 391-397.(128)
122. Senf P, Schmitz B, Holtkamp M, Janz D. Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy 45 years after onset: seizure outcome and predictors. *Neurology*, 2013; 81(24), 2128-2133

123. Pietrafusa N, La Neve A, de Palma L, Boero G., Luisi C, Vigeveno F, Specchio N. Juvenile myoclonic epilepsy: Long-term prognosis and risk factors. *Brain and Development*. 2021; 43: 688-697
124. Gelisse P, Genton P, Thomas P, Rey M, Samuelian J C, Dravet C. Clinical factors of drug resistance in juvenile myoclonic epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2001; 70: 240–243.
125. Syvertsen MR, Thuve S, Stordrange BS, Brodtkorb E. Clinical heterogeneity of juvenile myoclonic epilepsy: follow-up after an interval of more than 20 years. *Seizure*, 2014;23(5):344-348.
126. Geithner J, Schneider F, Wang Z, Berneiser J, Herzer R, Kessler C, Runge, U. (). Predictors for long-term seizure outcome in juvenile myoclonic epilepsy: 25–63 years of follow-up. *Epilepsia*, 2012;53(8):1379-1386.
127. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, SANAD Study Group. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *The Lancet*, 2007; 369(9566): 1016-1026.
128. Zhang Y, Chen J, Ren J, Liu W, Yang T, Zhou D. Clinical features and treatment outcomes of Juvenile myoclonic epilepsy patients. *Epilepsia Open*. 2019 Apr 19;4(2):302-308.
129. Chowdhury A, Brodie MJ. Pharmacological outcomes in juvenile myoclonic epilepsy: support for sodium valproate. *Epilepsy research*, 2016;119: 62-66.
130. Berkovic S F, Knowlton RC, Leroy RF, Schiemann J, Falter U. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology*, 2007;69: 1751-1760.
131. Noachtar S, Andermann E MDPF, Meyvisch P, Andermann F, Gough WB, Schiemann-Delgado J. Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. *Neurology* 2008; 70(8): 607-616.
132. Landmark JC, Fløgstad I, Syvertsen M. Treatment and challenges with antiepileptic drugs in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2019;98(Pt A): 110-6.
133. Milano C, Turco F, Pizzanelli C, Bonanni E, Siciliano G, Fornai F, Giorgi FS. Response to levetiracetam or lamotrigine in subjects with Juvenile Myoclonic

Epilepsy previously treated with valproic acid: A single center retrospective study. *Epilepsy & Behavior* 2021; 115: 107706.

134. Verrotti A, Cerminara C, Coppola G, Franzoni E, Parisi P, Iannetti P, et al. Levetiracetam in juvenile myoclonic epilepsy: long-term efficacy in newly diagnosed adolescents. *Developmental medicine & child neurology*, 2008;50(1): 29-32.
135. Bodenstein-Sachar H, Gandelman-Marton R, Ben-Zeev B, Chapman J, Blatt I. Outcome of lamotrigine treatment in juvenile myoclonic epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2011 Jul;124(1):22-7.
136. Matsuoka H. The seizure prognosis of juvenile myoclonic epilepsy. *Jpn J Psychiatry Neurol*. 1992 Jun;46(2):293-6.
137. Levisohn PM, Holland KD. Topiramate or valproate in patients with juvenile myoclonic epilepsy: a randomized open-label comparison. *Epilepsy Behav*. 2007 Jun;10(4):547-52.
138. Liu J, Wang LN, Wang YP. Topiramate monotherapy for juvenile myoclonic epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Apr 23;4(4):CD010008
139. Kothare SV, Valencia I, Khurana DS, Hardison H, Melvin JJ, Legido A. Efficacy and tolerability of zonisamide in juvenile myoclonic epilepsy. *Epileptic Disord*. 2004 Dec;6(4):267-70.
140. Specchio N, Boero G, Michelucci R, Gambardella A, Giallonardo AT, Fattouch J, Di Bonaventura C, de Palo A, Ladogana M, Lamberti P, Vigeveno F, La Neve A, Specchio LM. Effects of levetiracetam on EEG abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2008 Apr;49(4):663-9.
141. Mantoan L, Walker M. Treatment options in juvenile myoclonic epilepsy. *Curr Treat Options Neurol*. 2011 Aug;13(4):355-70
142. Camfield CS, Camfield PR. Juvenile myoclonic epilepsy 25 years after seizure onset: a population-based study. *Neurology*. 2009 Sep 29;73(13):1041-5.
143. Baykan B, Altindag EA, Bebek N, Ozturk AY, Aslantas B, Gurses C, Baral-Kulaksizoglu I, Gokyigit A. Myoclonic seizures subside in the fourth decade in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*. 2008 May 27;70(22 Pt 2):2123-9.

144. Senf P, Schmitz B, Holtkamp M, Janz D. Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy 45 years after onset: seizure outcome and predictors. *Neurology*. 2013 Dec 10;81(24):2128-33
145. Geithner J, Schneider F, Wang Z, Berneiser J, Herzer R, Kessler C, Runge U. Predictors for long-term seizure outcome in juvenile myoclonic epilepsy: 25-63 years of follow-up. *Epilepsia*. 2012 Aug;53(8):1379-86. (144)
146. Stevelink R, Koeleman BPC, Sander JW, Jansen FE, Braun KPJ. Refractory juvenile myoclonic epilepsy: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Eur J Neurol*. 2019 Jun;26(6):856-864. (145).

