



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

NÖROKUTANÖZ HASTALIKLARDA EPİLEPSİ TEDAVİSİ VE NÖBET PROGNOZU

**Dr. Başak Elçin ATEŞ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Taylan PEKÖZ**

ADANA-2024



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

NÖROKUTANÖZ HASTALIKLARDA EPİLEPSİ TEDAVİSİ VE NÖBET PROGNOZU

**Dr. Başak Elçin ATEŞ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Taylan PEKÖZ**

ADANA-2024

TEŞEKKÜR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalında uzmanlık eğitimim boyunca zengin bakış açısı ve tecrübesiyle beni aydınlatan, her türlü yardımı esirgmeden sabırla zaman ayıran çok değerli danışman hocam, Dr. Öğr. Üyesi M. Taylan PEKÖZ'e, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Filiz KOÇ'a, Prof. Dr. Meltem DEMİRKIRAN'a, Prof. Dr. Şebnem BIÇAKCI'ya, Prof. Dr. Kezban ASLAN KARA'ya, Prof. Dr. Ahmet EVLİCE'ye, Doç. Dr. Turgay DEMİR'e, Doç. Dr. Mehmet BALAL'a, beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesi ve Nöroloji Servisi'nin değerli hemşire, personel ve sekreter ekibine, Nöroloji Poliklinik, EEG ve EMG laboratuvarlarının değerli çalışanlarına, her daim yanımda olan sevgili anneme, babama, ablama ve ağabeyime, bu zor süreçte desteklerini esirgemeyen kıymetli eşim Hüseyin ATEŞ'e ve varlığıyla hayatımızı güzelleştiren kızıma teşekkür ediyorum.

Dr. Başak Elçin Ateş

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	III
KISALTMALAR LİSTESİ	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epilepsi	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Etyoloji.....	2
2.1.4. Sınıflama.....	2
2.2. Nörokutanöz Hastalıklar	3
2.2.1. Nörofibromatozis Tip1 (NF1).....	4
2.2.2. Sturge Weber Sendromu	7
2.2.3. Tüberoskleroz	9
3. GEREÇ ve YÖNTEM	13
4. BULGULAR.....	15
5. TARTIŞMA	24
6. SONUÇLAR.....	29
7. KAYNAKLAR	31

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. ILAE 2017 epilepsi sınıflandırması	3
Tablo 2. Nf1 tanı kriterleri	5
Tablo 3. Tüberoskleroz tanı kriterleri	10
Tablo 4. Hastaların demografik bulguların incelenmesi	15
Tablo 5. Nöbet bulgularına ait parametrelerin incelenmesi	16
Tablo 6. Nöbet bulguları ile cinsiyet değişkeni arasındaki farklılıklar	16
Tablo 7. İlaç kullanımına ilişkin bulgular	16
Tablo 8. Kadın hastaların ilaç kullanımına ilişkin bulgular	17
Tablo 9. Nöbet tiplerinin incelenmesi.....	17
Tablo 10. Nöbet tipleri ile cinsiyet değişkeni arasındaki farklılıklar	18
Tablo 11. Nörokutanöz bulguları ile cinsiyet değişkeni arasındaki farklılıklar	18
Tablo 12. Nörokutanöz değişkeni ile antinöbet ilaç kullanımı arasındaki farklılıklar	19
Tablo 13. EEG bulgularının incelenmesi.....	20
Tablo 14. EEG, MRI ve MR bulguları ile nöbet sıklığı değişkeni arasındaki farklılıklar.....	20
Tablo 15. Nörokutanöz grupları ile EEG, MRI ve MR bulguları arasındaki farklılıklar.....	21
Tablo 16. Nöbet sıklığı ile antinöbet ilaç kullanımı bulguları arasındaki dağılım	21
Tablo 17. Birden fazla antinöbet ilaç kullanımı grupları ile EEG, MRI ve MR bulguları arasındaki farklılıklar	22
Tablo 18. EEG, MRI ve MR bulgularının nöbet sıklığı dağılımlarının incelenmesi	23

KISALTMALAR LİSTESİ

ANİ	: Antinöbet İlaç
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CLB	: Klobazam
EEG	: Elektroensefalografi
FHT	: Fenitoin
ILAE	: International League Against Epilepsy
IQ	: Intelligence quotient
KBZ	: Karbamazepin
KLN	: Klonazepam
LAM	: Lenfanjiioleyomyomatozis
LEV	: Levetirasetam
LKZ	: Lakozamid
LTG	: Lamotrijin
MDZ	: Midazolam
MPSNT	: Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörü
MR	: Mental Retardasyon
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
Mtor	: Mammalian Target of Rapamycin
NF1	: Nörofibromatozis Tip 1
NIH	: National Institutes of Health
OKZ	: Okskarbazepin
OYG	: Optik Yol Gliomu
PHB	: Fenobarbital
PRM	: Primidon
SEN	: Subependimal Nodüller
SSS	: Santral Sinir Sistemi
SWS	: Sturge Weber Sendromu
TBS	: Tüberoskleroz
UBO	: Bilinmeyen Parlak Objeler (Unidentified Bright Objects)
VGB	: Vigabatrin

ÖZET

Nörokutanöz Hastalıklarda Epilepsi Tedavisi ve Nöbet Prognozu

Amaç: Bu çalışmada nörokutanöz hastalıklar içinde olan tüberoskleroz (TBS), nörofibromatozis tip 1 (NF1) ve Sturge Weber Sendromu (SWS) ile takip edilen hastalarda epilepsi varlığı, tedavisi, nöbet prognozu ve bunu etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (ÇÜTF) Nöroloji Anabilim Dalı'nda 1990-2021 yılları arasında Nörofibromatozis tip 1, Sturge Weber Sendromu ve Tüberoskleroz tanılarıyla servis ve poliklinikte takip edilen 52 hasta dahil edildi. Olguların cinsiyetleri, yaş ortalamaları, eğitim düzeyleri, ailede epilepsi öyküsü gibi demografik verileri, nöbet sıklığı, kullanılan antinöbet ilaçlar, nöbet başlangıç yaşı, nöbet tipi gibi klinik bulgular ve elektroensefalografi, kranial manyetik rezonans görüntüleme bulguları gibi laboratuvar bulguları incelendi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi 07.01.2022 tarih ve 118 sayılı etik kurul onayı ile retrospektif olarak değerlendirildi

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen toplam 52 hastadan 27 (% 51,9)'sinde Nörofibromatozis tip 1, 23 (% 44,2)'ünde Tüberoskleroz, 2 (% 3,8)'sinde ise Sturge Weber Sendromu olduğu belirlendi. Epilepsi başlangıç yaşının Nörofibromatozis tip 1'de $16,4 \pm 12,5$, Tüberosklerozda $5,78 \pm 8,6$ ve Sturge Weber Sendromunda $6,00 \pm 7,1$ olduğu tespit edildi. Hastalardan 33 (% 63,5)'ünde nöbet varlığı tespit edildi; ortalama nöbet sıklığının $8,33 \pm 7,9$ olduğu saptandı. Antinöbet ilaç kullanımı 48 (% 92,3) hastada rastlanırken; ortalama antinöbet ilaç kullanımının $1,81 \pm 0,9$ olduğu belirlendi. En sık kullanılan ilaçlar sırasıyla 24 (% 50,0)'ünde karbamazepin, 23 (% 47,9)'ünde valproik asit, 18 (% 37,5)'inde levetirasetam idi. İlaç kullanan kadın hastalarda en sık kullanılan ilaçlar sırasıyla 12 (% 50,0)'sinde karbamazepin, 11 (% 45,8)'inde levetirasetam şeklinde tespit edildi.

Nöbet tiplerinin dağılımı hastalarda en sık, sırasıyla 36 (% 69,2)'sında fokal başlangıçlı bilateral tonik klonik, 12 (% 23,1)'sinde farkındalığın korunduğu fokal motor, 8 (% 15,4)'inde ise jeneralize başlangıçlı motor ve nonmotor tipleri olduğu tespit edildi. EEG bulgularının dağılımı sırasıyla hastaların 8 (% 15,4)'inde normal, 9 (% 17,3)'ünde diffüz yavaş, 16 (% 30,8)'sında fokal yavaş, 19 (% 36,5)'ünde ise fokal epileptik bulguları tespit edildi.

Hastaların kranial manyetik rezonans görüntüleme bulgularına bakıldığında 7 (% 13,5)'sinin normal, 45 (% 86,5)'inin ise anormal olduğu tespit edildi. Hastaların 15 (% 28,8)'inde mental retardasyon varlığı tespit edildi.

İlaç kullanan 48 hastanın yılda geçirdikleri ortalama nöbet sayısına bakıldığında; tekli ilaç kullananların yılda ortalama $3,92 \pm 3,8$; iki ilaç kullananların $12,6 \pm 8,3$; üçten fazla ilaç kullananların ise yılda ortalama $10,5 \pm 8,5$ nöbet geçirdiği belirlendi.

Sonuç: Nörokutanöz hastalıklar multidisipliner yaklaşım gerektiren hastalıklardır. Doğru tanı ve tedavi nöbet prognozu ve kognitif etkilenim açısından kritik önem taşımaktadır. Daha detaylı ve daha çok sayıda hastayı kapsayan çalışmalar bu yolda bize ışık tutacaktır.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, Nörokutanöz hastalıklar, Nörofibromatozis tip 1, Sturge-Weber Sendromu, T beroz skleroz



ABSTRACT

Epilepsy Treatment and Seizure Prognosis in Neurocutaneous Diseases

Objective: The aim of this study was to evaluate the presence of epilepsy, its treatment, seizure prognosis, and factors influencing these aspects in patients with neurocutaneous disorders, specifically tuberous sclerosis (TSC), neurofibromatosis type 1 (NF1), and Sturge Weber Syndrome (SWS).

Materials and Methods: A total of 52 patients diagnosed with NF1, SWS, and TSC and followed up at the Department of Neurology, Faculty of Medicine, Cukurova University, between 1990 and 2021, were included in this study. Demographic data such as gender, age, educational level, family history of epilepsy, clinical findings including seizure frequency, antiepileptic drug use, age of seizure onset, seizure type, as well as laboratory findings including electroencephalography (EEG) and cranial magnetic resonance imaging (MRI) were evaluated retrospectively with the approval of the Cukurova University Faculty of Medicine Ethics Committee.

Results: Of the 52 patients included in the study, 27 (51.9%) had NF1, 23 (44.2%) had TSC, and 2 (3.8%) had SWS. The age of seizure onset was determined to be 16.4 ± 12.5 years in NF1, 5.78 ± 8.6 years in TSC, and 6.00 ± 7.1 years in SWS. Seizure presence was detected in 33 (63.5%) of the patients, with an average seizure frequency of 8.33 ± 7.9 . Antiepileptic drug use was observed in 48 (92.3%) patients, with an average number of antiepileptic drugs used being 1.81 ± 0.9 . The most commonly used drugs were carbamazepine in 24 (50.0%) patients, valproic acid in 23 (47.9%), and levetiracetam in 18 (37.5%). Seizure types included focal onset bilateral tonic-clonic seizures in 36 (69.2%) patients, focal motor seizures with preserved awareness in 12 (23.1%), and generalized onset motor and non-motor types in 8 (15.4%). EEG findings revealed normal results in 8 (15.4%) patients, diffuse slow waves in 9 (17.3%), focal slow waves in 16 (30.8%), and focal epileptic features in 19 (36.5%). Among the patients, 7 (13.5%) had normal cranial MRI findings, while 45 (86.5%) had abnormal findings. Mental retardation was present in 15 (28.8%) patients. Upon analyzing the average number of seizures per year in 48 medicated patients, those using a single drug experienced an average of 3.92 ± 3.8 seizures per year, while those using two drugs experienced 12.6 ± 8.3 seizures per year, and those using more than three drugs experienced an average of 10.5 ± 8.5 seizures per year.

Conclusion: Neurocutaneous disorders require a multidisciplinary approach for accurate diagnosis and treatment, which is critical for seizure prognosis and cognitive outcomes. Further studies encompassing more detailed and extensive patient data are warranted to provide further insights into these conditions.

Keywords: Epilepsy, Neurocutaneous disorders, Neurofibromatosis type 1, Sturge-Weber Syndrome, Tuberous sclerosis

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği'nin yaptığı tanıma göre (International League Against Epilepsy-ILAE) epilepsi nöbeti beyinde anormal, aşırı veya senkron nöronal aktiviteye bağlı geçici semptom ve bulguların gelişmesi iken epilepsi hastalığı ise nöbeti oluşturma yatkınlığıyla ve bu durumun yarattığı nörobiyolojik, kognitif, psikososyal ve sosyal sonuçlar ile karakterize bir beyin hastalığıdır.¹

Epilepsi hastalığı tanısı: Yirmi dört saat ara ile en az iki tetiklenmemiş (spontan) veya refleks özellikli nöbet olması; en az bir tetiklenmemiş veya refleks özellikli nöbet ve 10 yıl içerisindeki nöbet tekrarlama riskinin en az %60 olması ve epilepsi sendromlarından birinin varlığı koşullarından biri aranmaktadır.²

Nörokutanöz hastalıklar içinde olan tüberoskleroz (TBS), nörofibromatozis tip 1 (NF1) ve Sturge Weber sendromu'nda (SWS), nöbetlerin erken yaşlarda başlaması, kranial lezyonların varlığı ve nöbet tipinin fokal başlangıçlı olması gibi nedenler nedeniyle nöbetlerin refrakter olma riskini arttırmaktadır.³

Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı poliklinik ve servisinde 1990-2021 yılları arasında takip edilen 27 Nörofibromatozis tip 1, 23 Tüberoskleroz ve 2 Sturge-Weber Sendromu tanılı hasta incelendi. Nörokutanöz hastalıklarda epilepsi tedavisi ve nöbet prognozu araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi

2.1.1. Tanım

Beyindeki anormal, aşırı nöronal aktivitenin yarattığı geçici klinik tabloya epilepsi nöbeti denir. Epilepsi ise bu nöbetleri oluşturmaya yatkınlığın olduğu genetik aktarımın da rol alabildiği nörobiyolojik, kognitif, psikososyal sonuçlarla karakterize bir hastalıktır.

Epilepsi sendromu, nöbet tipi, elektroensefalografi (EEG) ve radyolojik görüntülemelerin birlikte değerlendirildiği bir klinik tablodur.⁴

2.1.2. Epidemiyoloji

Epilepsi insidansı yılda ortalama 100.000’de 61,4 ‘tür; bu değer gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek olup (139.0) gelişmiş ülkelerde daha düşüktür (48.9).⁵ Prevelans ise ülkeden ülkeye risk faktörlerinin farklılığı, etnolojik faktörlerin çeşitliliği nedeniyle değişkenlik gösterse de ortalama 1000 kişide 4 ile 10 kişi olarak belirtilmiştir.⁶

2.1.3. Etyoloji

2017 ILAE sınıflamasında epilepsi etyolojisi 6 bölümde incelenmiştir. Bunlar: genetik, yapısal, metabolik, immün, enfeksiyon ve bilinmeyen nedenlerdir.⁴

Genetik etyolojide epilepsi doğrudan genetik defekte bağlıdır. Genetik jeneralize epilepsiler bu grupta incelenir. Yapısal etyolojide serebral hasara bağlı epilepsi gelişme riskinin arttığı konjenital (örn. tüberoskleroz) ve edinsel (örn. inme) nedenler bulunur. Daha önceden kriptojenik olarak tanımlanan bilinmeyen nedenler kısaca diğer nedenlerin dışlandığı, epilepsi sebebinin bulunamadığı gruptur ve tüm epilepsilerin 1/3’ünü oluşturmaktadır.

2.1.4. Sınıflama

ILAE 2017’de epilepsi sınıflandırmasını düzenlemiş ve tekrar sınıflandırmıştır.⁷ Bu düzenleme aşağıdaki tabloda sunulmuştur:

Tablo 1. ILAE 2017 epilepsi sınıflandırması⁷

JENERALİZE BAŞLANGIÇ	
MOTOR SEMPTOM	NONMOTOR SEMPTOM (ABSANS)
Tonik klonik	Tipik
Klonik	Atipik
Tonik	Miyoklonik
Miyoklonik-Tonik-Klonik	Göz kapağı miyoklonisi
Miyoklonik-atonik	
Atonik	
Epileptik spazmlar	
FOKAL BAŞLANGIÇ	
MOTOR SEMPTOM	NONMOTOR SEMPTOM
Farkındalık korunmuş	Farkındalık korunmuş
Farkındalık korunmamış	Farkındalık korunmamış
Bilinmiyor	Bilinmiyor
Otomatizmalar	Otonom
Atonik	Duraklama
Klonik	Kognitif
Epileptik spazmlar	Emosyonel
Hiperkinetik	Duysal
Miyoklonik-	
Tonik	
Fokal başlayan bilateral tonik klonik	Fokal başlayan bilateral tonik klonik
Başlangıç şekli bilinmeyen	
MOTOR SEMPTOM	NONMOTOR SEMPTOM (ABSANS)
Tonik klonik	Duraklama
Epileptik spazmlar	
Sınıflandırılmayan	

2.2. Nörokutanöz Hastalıklar

Nörokutanöz hastalıklar deri ve sinir sistemi tutulumu temelinde gelişen hastalıklardır. Bunun yanı sıra kalp, göz, böbrek tutulumu da olmaktadır. Bu grupta incelenen hastalıkların ortak bulgusu cilt lekelerinin olmasıdır. Daha önceden fakomatözler olarak adlandırılan grubun ismi “phacos” kelimesinden gelmekte olup doğum lekesi demektir. Bu lekeler her hastalıkta farklı özelliktedir. Ailesel geçiş bu hastalıkların çoğunda görülür.⁸

Nöral tüp embriyolojik gelişimin 3. haftasında şekillenir. Ektoderm, santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi, epidermis, kıllar, deri altı bezleri gibi pek çok alanın öncülü olduğu için ektodermde meydana gelen bir bozuklukta geniş bir yapı grubunda etkilenme olur. Nörokutanöz hastalıklardaki geniş bir alana yayılan klinik bulgular da hem ektodermin hem mezodermin hem de endodermin etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir.⁹

Nörokutanöz hastalıklarda en önemli morbidite nedenlerinden biri nörolojik tutulum nedeniyle gelişen epileptik nöbetlerdir. Örneğin epilepsi tüberoskleroz (TBS) hastalarının %79-90'ını etkilemekte olup vakaların %60'ında nöbetler yaşamlarının ilk yılında gerçekleşmektedir.^{10,11} Tüberoskleroz hastalarında antinöbet ilaçlara (ANI) dirençli ve her çeşit olabilen nöbet tipleri görülür. Nörofibromatozis tip1 (NF1) hastalarının nöbet geçirme riski normal popülasyondan daha sıktır (%9,5). Sturge-Weber sendromu (SWS) hastalarının nöbetleri fokal motor olarak başlayıp bilateral tonik klonik nöbete evrilir.⁸

Nörokutanöz hastalıklarda epileptik nöbetlerin erken başladığı vakalarda kognitif etkilenme, yeti yitimi de daha sıklıkla görülür. Diğer nöropsikiyatrik bozukluklardan anksiyete bozukluğu, otizm, öğrenme güçlüğü de sağlıklı popülasyona oranla nörokutanöz hastalıklarda daha sık görülür.

Göz tutulumu her hasta grubunda farklı seyretmektedir. TBS'de retinal hamartomlar, SWS'de glokom, NF1'de Lisch nodülleri, optik yol gliomu görülür.

Bu hasta grubunda kranial görüntüleme bulguları da tipiktir. Örneğin TBS'de subependimal nodüller, hamartomlar, subependimal dev hücreli astrositomlar görülür. NF1'de nörofibromlar, hiperintens lezyonlar mevcuttur. SWS'de ise leptomeningeal anjiom ve kortikal kalsifikasyonlar tipiktir.

Mutant genler nörokutanöz hastalıklarda hücre büyümesi ve hücre ölümündeki anormalliğe ve buna bağlı olarak da tümör oluşumuna neden olurlar. Subependimal dev hücreli astrositomlar, malign periferik sinir kılıfı tümörleri, nörofibromlar birlikte görülen malignitelerdendir.

2.2.1. Nörofibromatozis Tip1 (NF1)

NF1 otozomal dominant kalıtılan bir genetik bozukluk olup 4000 doğumda 1 sıklıkla görülür.¹² Bir tümör süpresör protein olan nörofibromin 1 kodlayan 17q11.2'de lokalize NF1 geninde mutasyona bağlı gelişir. Nf1 geninin patojenik varyantları proteinin üretiminin azalmasına veya bitmesine neden olur ve geniş klinik tablo ile kendini gösterir.¹³

NF1 kliniğinde cafe-au-lait lekeleri, Lisch nodülleri, kemik displazileri, aksiller çillenme, nörofibromlar, optik sinir gliomu görülür. Tanı klinik kriterlerle konulmaktadır (Tablo 2). Tanı kriterlerini karşılayan hastada genetik teste gereklilik

yoktur. Ek olarak NF1’de endokrin bozukluklar, gastrointestinal, ortopedik, kardiyovasküler, nörolojik patolojiler görülebilir.¹⁴ NF1’in kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Kişiden kişiye klinik değişkenlik göstermekle birlikte yıllar içinde ilerleme gösterir.¹⁵ Ortalama yaşam süresi genel popülasyona göre daha azdır ve hastalığa eşlik eden maligniteler erken ölümlerin en sık nedenidir.¹⁶

Tablo 2. Nf1 tanı kriterleri¹⁷ (NIH Consensus 1988)

NF1 tanı kriterleri (tanı için 2 bulgunun olması gerekir)
Prepubertal dönemde çapı en geniş yerde 5 mm’den, postpubertal dönemde 15 mm’den büyük, 6 veya daha fazla sayıda cafe-au-lait lekesi
Aksiller veya inguinal çillenme
2 veya daha fazla sayıda nörofibrom veya 1 pleksiform nörofibrom
2 veya daha fazla sayıda Lisch nodülü
Optik gliom
İskelet displazisi
1. derece akrabada hastalığın görülmesi

Doktora başvuru genellikle cilt bulguları nedeniyledir. NF1’in cilt bulguları; cafe-au-lait lekeleri, hipopigmente maküller, nörofibromlar, anjiyomlardır. Cafe-au-lait lekeleri düz, uniform hiperpigmente maküllerdir. Genellikle doğumdan sonra ilk yıl ortaya çıkar ve çocukluk boyunca da artış gösterirler. Genel popülasyonda da görülebilmekle birlikte 6 ve daha fazla sayıda olması NF1’i düşündürür; NF-1 tanılı yetişkinlerin yaklaşık %95’inde bu lekeler görülür.¹⁵ Sayısıyla NF1 kliniği korelasyonu yoktur. Çillenme aksiller veya inguinal alan gibi katlantı yerlerinde olur ve cafe-au-lait lekelerinden daha küçük boyutta, kümelenme eğiliminde olurlar. Doğumdan 3-5 sene kadar sonra görülürler.

NF1’de hem benign hem malign tümör görülme sıklığı hayat boyu artmıştır.¹⁸ En sık karşımıza benign bir tümör olan nörofibromlar çıkar. Periferik nörofibromlar, periferik sinir kılıfında, kutanöz nörofibromlar dermise lokalizedirler. Kutanöz lezyonlar yumuşak olup ciltle birlikte hareket ederler. Pleksiform nörofibromlar, yüzeysel veya derin yerleşimli olabilirler, bir sinir ve büyük bir sinirin birden çok dalını içerirler. Ciltte ve yumuşak dokuda hipertrofi yapabilirler, bulunduğu bölgede cilt üzerinde portakal kabuğu görünümünde kalınlaşmış ve hiperpigmente alan gözlenebilir. Pleksiform nörofibromlar konjenital olup çocukluk çağı boyunca büyüme eğiliminde olurlar. NF1 hastalarının %50’sinde tüm vücut görüntülemeye karşımıza çıkarlar. Semptomatik

olanların havayolunu tıkama, spinal korda bası yapma gibi risklerin olması; malign periferik sinir kılıfı tümörlerine (MPSNT) dönüşebilmeleri nedeniyle NF1 hastalarında önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olurlar.¹⁹ Gastrointestinal kanalda gelişen nörofibromlar intestinal obstrüksiyona yol açabilirler.⁹

Lisch nodülleri, NF1'e spesifik melanositik hamartomlardır. Etkilenen yetişkinlerin %90'dan fazlasında iriste görülürler. Optik yol gliomu (OYG), NF1 hastalarının %15-20'sinde görülebilen bir tümör olup optik yolun herhangi bir bölgesinden kaynaklanabilir.²⁰ Benign karakterli pilositik astrositomlardır, büyüme hızları yavaştır. Genelde asemptomatik olur; görme keskinliğinde azalma, renk algısında bozulma, pupiller fonksiyon bozukluğu, propitozis ve optik sinir atrofi yapabilir.^{21,22}

OYG'nin yanı sıra NF1 hastalarında diğer santral sinir sistemi (SSS) malignitelerinin (özellikle düşük grade astrositomalar, beyin sapı gliomları gibi) gelişme riski artmıştır.^{23,24} NF1'de bir diğer sık rastlanan malignite de yumuşak doku sarkomlarıdır. Malign periferik sinir kılıfı tümörü, rabdomyosarkom, gastrointestinal stromal tümörlerin gelişme riski yine artmıştır.¹⁸

Nörolojik bulgulara baktığımızda dikkat eksikliği, öğrenme güçlüğü, hiperaktivite vakaların %30-60'ında görülmekteyken, epilepsi, intrakranial malformasyonlar, migrenöz baş ağrıları da diğer nörolojik komplikasyonlardır.²⁵ NF1'de epilepsi prevalansı yaklaşık %4-6 olup genel popülasyona göre 2 kat daha sık epilepsi görülmektedir.^{26,27} Nöbetler herhangi bir yaşta başlayabilir ve herhangi bir tipte olabilir, genellikle intrakranial lezyonla ilişkisizdir.²⁸

Vasküler patolojiler de NF1 hastalarında görülebilir. Renal arter stenozuna bağlı hipertansiyon karşımıza çıkabilir. Bir diğer patoloji de pulmoner hipertansiyondur daha çok yetişkin dönemde ortaya çıkar.²⁹

Bilinmeyen parlak objeler (unidentified bright objects (UBO)), NF1 hastalarında MRG'da en sık görülen lezyonlardır. T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens olarak görülürler. Ancak bu lezyonlarda kontrast tutulumu mevcutsa veya kitle etkisi varsa düşük dereceli gliom açısından araştırılmalıdırlar. Çocukluk döneminde görülse de yetişkinlik döneminde kaybolurlar. Bazal ganglionda, serebellumda, beyin sapında ve subkortikal beyaz maddede görülürler.³⁰ Ek olarak megalensefali ve serebrovasküler displazi de nörogörüntülemelerde NF1'de karşımıza çıkabilirler.

Tedavi komplikasyonlara yönelik düzenlenir. Tümöral oluşumlarda yaklaşım tümörün tipine, büyüklüğüne, progresif veya semptomatik olup olmadığına göre cerrahi veya medikal tedavi olarak karar verilir. Nörolojik bozukluklar olan kognitif etkilenme, nöbet, öğrenme güçlüğü, periferik nöropatiye bir nörolog tarafından spesifik yönetim yapmak gerekmektedir. Kemik anomalileri (displazi, skolyoz) için ortopedik müdahale önemlidir.

Ayrıca etkilenen aile bireyleri ve aileye genetik danışmanlık ve hastalığın seyri hakkında bilgi vermek önem arz eder. Prognoz hakkında bilgiler kısıtlı olmakla birlikte beklenen yaşam süresinin kısaldığı görülmektedir. Malign neoplaziler mortaliteden primer sorumlu nedenlerdir.

2.2.2. Sturge Weber Sendromu

Sturge Weber Sendromu(SWS), 50.000 doğumda bir sıklıkla görülen nadir bir konjenital vasküler patolojidir.³¹ Kalıtsal geçiş göstermez. Yüz bölgesindeki porto şarabı doğum lekesi ve sendromla ilişkili beyin ve göz tutulumu yapan kapiller-venöz malformasyon ile karakterizedir. G(alfa)q subunitini kodlayan GNAQ genindeki somatik mutasyona bağlı ortaya çıkar.³² Bir hipoteze göre SWS'deki kapiller venöz malformasyon fetal ektodermal dokunun maturasyonunun kontrolsüz olmasına bağlanmıştır.^{33,34} İntrakranial anjiomatozis genellikle porto şarabı doğum lekesinin olduğu taraftadır.

SWS kliniği, nöbet, hemiparezi, inme benzeri ataklar, glokom ve görme alan efektleriyle karakterizedir; çocukluk döneminde mental retardasyon (MR), öğrenme güçlüğü görülebilir.³⁵

Nörolojik bulguların varlığı ve progresyonunun nedeni net olarak aydınlatılamamıştır. Bazı hastalarda hücrel glukoz metabolizmasının düştüğünün gösterilmesi leptomeningeal kapiller venöz malformasyonun hipoksik iskemik hasara yol açtığını düşündürmektedir.^{34,36,37}

SWS'de tanı fasyal kapiller malformasyonun ve leptomeningeal kapiller-venöz malformasyonun gösterilmesiyle konulur.

Porto şarabı lekesi, tipik olarak alın ve üst göz kapağı bölgesinde yer alan kapiller bir malformasyondur. Genelde doğumda bu lezyon saptanır, yaş ilerledikçe görünümü

değişebilir. Yüzün diğer bölgelerine (dudak, damak, dil vb) yayılabilir. Bu malformasyonun oküler koroidal membrana yayılması glokoma yol açabilir.

Leptomeningeal vasküler malformasyon, genelde fasyal lezyonun olduğu taraftadır, en çok parietal ve oksipital alanlar etkilenir ancak serebrumun herhangi bir alanını içerebilir. Oksipital korteksin tutulması halinde görme alan defisitleri karşımıza çıkar. Porto şarabı lekesi olan hastaların %10-20'sinde görme alan defisitleri görülür.³⁸ Malformasyonun görüldüğü leptomeninkste kalınlaşma ve renk değişikliği meydana gelir. Altındaki parankimde atrofi ve kalsifikasyon görülebilir. Bu kalsifikasyonun sebebi malformasyona bağlı gelişen venöz stazın yaptığı kronik doku iskemisidir.³⁹

Nörolojik bulgular olan nöbetler, fokal nörolojik defisitler ve mental gerilik progresif seyirlidir. Serebral tutulumu olan SWS hastalarının %75-90'ında hayatlarının ilk yılında nöbet beklenir.⁴⁰ Hatta bazen SWS'deki ilk semptom nöbet olabilir. Epilepsi görülen hastalarda medikal tedaviye direnç olması ve erken başlangıç kötü prognoz göstergeleridir.⁴¹ Nöbetler çoğunlukla fokal olup ardından tonik klonik nöbete dönüşebilir. İnfanitil spazmlar SWS ile yakın ilişkilidir ve daha çok asimetrik tutulum yapar.³⁹ Tedavide karbamazepin (KBZ), okskarbazepin (OKZ), levetirasteram (LEV) kullanılabilir. Tedaviye dirençli nöbetlerde hemisferektomi bir seçenek olup şu an için bilgiler kısıtlıdır.⁴²

Status epileptikus SWS'de hiç de beklenmedik bir durum değildir. Hatta inme benzeri ataklar olarak tanımlanan tek taraflı güçsüzlük, yeni başlayan ve haftalar sürebilen görme alan defisitleri status sonrası karşımıza çıkabilen bir klinik tablodur.³⁶ Hemiparezi genellikle nöbetlerin başlamasıyla birlikte gelişir.³⁴ İntrakranial lezyonun kontralateralindedir. Paretik ekstremiteler yaşamın ilerleyen dönemlerinde atrofik kalır.

Mental retardasyon ilk aylarda kendini göstermeyebilir. IQ düşüklüğü sık nöbet ve frontal lobun erken etkilenmesiyle ilişkilendirilmiştir.⁴³ Kognitif fonksiyonu en kötü olan grup bilateral intraserebral lezyonu olanlardır. Mental retardasyon ve nöbetler beraberinde davranış bozukluklarını da getirir.⁴⁴ SWS'deki nörolojik klinik bulgular arasında epilepsi ve mental retardasyonun yanı sıra migrenöz baş ağrıları da önemli yer tutar. Migren SWS hastalarının %28'lik bir kesimini etkilemektedir.⁴⁵

Porto şarabı doğum lekesi olan her hastaya mutlaka intrakranial inceleme yapılması gerekir. Güncel bilgilerimize göre SWS'de leptomeningeal kapiller venöz malformasyonu ve etkilenen serebral yapıları görebilmemiz için en iyi teknik kontrastlı

serebral MRG'dır.⁴⁶ Pial anjiyomun kontrast tutması sayesinde kalsifikasyonlar gelişmeden önce SWS tanısı konulabilir. T1 sekanslarda koroid pleksus genişlemesi, leptomeningeal anjiomlar kontrast tutulumu gösterir. MRG çekilemeyen durumlarda serebral beyin BT ile kalsifikasyonlar ve atrofi gösterilebilir. Kranial MRG ve BT SWS sendromunda birbirini tamamlar özelliktedir, MRG'da kortekste kalınlaşma, beyaz cevher anomalileri, BT'de kalsifikasyon net olarak görülür. İnfantil dönemde nörogörüntüleme endike değildir. Çünkü görüntülemenin normal olması SWS'yi dışlamaz. Porto şarabı lekesi bulunan infantların %90'ında intrakranial lezyon bulunmaz.

Prognoz serebral ve cilt bulgularının düzeyi ve nöbetlerin başlama yaşı ve nöbetlerin tedaviye yanıtıyla ilişkilidir. Nöbetleri kontrol etmek genellikle zordur. Karbamazepin ve okskarbazepin ile tedavide daha iyi yanıtlar alınmaktadır.⁴⁷ Ek olarak SWS tanısı alan tüm hastaların çocukluktan itibaren düşük doz aspirin tedavisine (3-5 mg/kg/gün) başlaması önerilmektedir.³⁸ Düşük doz aspirin hem inme benzeri atakları hem de nöbetlerin ciddi düzeye erişme riskini düşürür.⁴⁸

2.2.3. Tüberoskleroz

Tüberoskleroz kompleksi, organlarda hamartom şeklinde tutulumla seyreden otozomal dominant, multisistemik bir hastalıktır. Beyin, kalp, karaciğer, böbrek, cilt, göz tutulumu yapar.⁴⁹ Klasik triadı nöbet, fasial anjiofibrom ve mental retardasyon şeklindedir.⁵⁰ 1:6000-1:10,000 canlı doğumda bir görülmektedir.⁵¹ Tanı klinik ve genetik tanı testleri yardımıyla konulur (Tablo 3). En sık bildirilen nörolojik bulgular kortikal tüberler ve subependimal nodüllerdir.⁵²

TSC 1 ve TSC 2 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Patojenik varyantlar mTOR yolağında aşırı aktivasyon yaparak çeşitli organlarda benign tümoral oluşumlar yapar.⁵³ Hastalığa yol açan patojenik varyantlar, tanı kriterlerini karşılayan olguların %85-90'ında moleküler genetik testlerle (dizi analizi, delesyon/duplikasyon analizi) tanımlanabilir.⁵⁴

TSC1'in patojenik varyantı vakaların %25'inde karşımıza çıkar.⁵⁴ TSC1 geni hamartin proteinini kodlar ve bu protein TSC2'nin kodladığı tuberin geni ile bir kompleks oluşturur.^{55,56}

TSC2 normal beyin gelişimi ve kardiyomyosit gelişiminde rol oynar.^{57,58} Kardiyak tümörlerin (rabdomyomlar) TSC2'deki mutasyonla alakalı olduğu öne sürülmektedir.

Tüberoskleroz patogenizinde en iyi aydınlatılan durum hamartin-tuberin kompleksinin mTOR ile ilişkisidir. Bu kompleks normalde mTOR aktivitesini inhibe eder.⁵⁶ mTOR yolağı protein translasyon regülasyonu, hücre siklus progresyonu açısından önemlidir. Tüberosklerozun oluşmasına neden olan mutasyonlar bu inhibisyonun durmasına ve buna bağlı kontrolsüz hücre çoğalmasına yol açarak hamartom gelişmesine neden olurlar.⁵⁹ Hastalık genellikle çocukluk çağında epilepsi ve cilt bulgularıyla karşımıza çıkar. TBS'ye mental retardasyon, öfke nöbetleri, hiperaktivite gibi psikiyatrik bozukluklar da eşlik eder.⁶⁰ TBS'deki anormal hücresel proliferasyon ve diferansiyasyon sonucu kortikal tüberler, subependimal nodüller (SEN), subependimal dev hücreli astrositomalar gelişir.

Tablo 3. Tüberoskleroz tanı kriterleri⁶¹

Klinik tanı ölçütleri
Majör bulgular
1. Hipomelanotik maküller (≥ 3 ; en az 5 mm çap)
2. Fasial Anjiofibrom(≥ 3) ya da alın fibröz plaklar
3. Ungual fibrom (≥ 2)
4. Shagreen yaması (bağ dokusu nevüs)
5. Çok sayıda retinal hamartomlar
6. Kortikal displaziler (tüberler ve serebral beyaz cevher radyal migrasyon çizgileri içerir)
7. Subependimal nodüller
8. Subependimal dev hücreli astositomlar
9. Kalpte rabdomyom
10. Lenfanjiyoleiyomyomatozis (LAM)(*)
11. Anjiomyolipoma(≥ 2)(*)
Minör Bulgular
1. Konfeti deri lezyonları (1-2mm hipomelanotik maküller)
2. Diş minesinde çok sayıda çukurlar (≥ 3)
3. İntraoral fibrom (≥ 2)
4. Retinada hipopigmente yama
5. Çoklu renal kistler
6. Böbrek dışı hamartom
7. Sklerotik kemik lezyonları
Kesin Tanı:
2 major kriter veya
1 major kriter+ 2 minor kriter
TSC1 veya TSC2'de bilinen bir patojenik mutasyonun belirlenmesi
Olası Tanı:
1 majör kriter veya
≥ 2 minor kriter.
<i>*Diğer tanı kriterleri olmadan LAM ve anjiomyolipom varlığı kesin tanı koydurmaz</i>

TBS'nin kliniğini çeşitli organlarda gelişen benign tümörler(beyin, kalp, cilt, göz, böbrek, akciğer, karaciğer) belirler. TBS'de malignite riski artmıştır. Çoğu hastada epilepsi ve yarıdan fazlasında kognitif defisit, öğrenme güçlüğü vardır. Otizm, davranış bozuklukları diğer klinik bulgulardır. Hatta TBS ilişkili nöropsikiyatrik bozukluklar (TAND) diye bir tanım bulunmaktadır.⁵¹ Bu nöropsikiyatrik sorunlar glionöronal hamartomlar (tüberler), periventriküler dev hücreli astrositomlar ve beyaz madde anomalileriyle alakalıdır.⁶²

TBS popülasyonunun %81-95'inde karakteristik cilt lezyonları vardır.¹⁰ En sık görülenler: hipopigmente maküller, genellikle yüzün malar bölgesinde karşımıza çıkan anjiofibromalar, sırt bölgesindeki shagreen cilt yamaları, alın bölgesindeki kahverengi fibröz plaklardır. Cilt lezyonlarının malign transormasyon riski fazla olmamakla birlikte ergenlik boyunca büyüme, sayılarında artma ve sonrasında stabilleşme eğiliminde olurlar.

Serebral lezyonlar olan kortikal glionöronal hamartomlar ve subependimal nodüllerin ikisi de hamartom olarak isimlendirilir. Glionöronal hamartomlar disorganize, atipik nöronal ve glial yapılardan oluşur. Subependimal nodüllerin de içeriği aynı olup subependimal dev hücreli tümörlerden yalnızca boyut olarak küçük olmalarıyla ayırt edilirler. TBS tanılı çocuk hastaların %90'ın MRG görüntüleme ile bu lezyonlar saptanabilir.⁶³

Subependimal dev hücreli tümörler, TBS'nin karakteristik beyin tümörüdür. Benign karakterlidir, yavaş büyür ve periventriküler alana yerleşir ve tüm TBS hastalarının %5-20'sinde görülür.^{64,65} Glionöronal hamartomların subependimal dev hücreli tümörler ve nodüller ile aynı öncü hücreleri paylaşmaları ve her ikisinin de anormal nöroglial farklılaşmadan meydana gelmelerine rağmen neden hamartomların değil de subependimal nodüllerin neoplastik dönüşüme uğradığı sorusu henüz aydınlatılamamıştır. Papilödem gelişen, hidrocefali meydana gelen, kontrol görüntülemelerde büyüme saptanan tümörlerde tedavi cerrahi rezeksiyondur.⁶⁴

Epilepsi, TBS'li olguların %75-80'ini etkileyen önemli bir morbiditedir ve büyük çoğunluğunda epilepsi hayatın ilk yılında gelişir.⁶⁶ Ancak nöbetsiz yetişkinlerde de yeni başlangıçlı nöbet gelişme riski vardır.¹¹ TSC1 ve TSC2 gen mutasyonları mTOR sinyal yolağını aktive eder. mTOR sinyal yolağı, epileptogenezise katılan anormal aksonal çoğalma ve nörogenezden sorumlu tutulmaktadır.⁶⁷ TBS olgularında hemen hemen

bütün epilepsi nöbet tipleri görülür ancak en sık epileptik spazmlar, fokal nöbetler ve dirençli fokal-başlangıçlı epilepsi görülür.¹¹ Prenatal tanı ve erken postnatal tanı TBS olgularında erken tedaviye başlamaya olanak sağlayarak dirençli nöbetlerin önüne geçebilmekte ve gelişim sürecine olumlu katkı sağlamaktadır.⁶⁸ Erken dönemde başlayan nöbetler hastada dirençli epilepsi tablosunun oluşmasına, davranış bozukluklarının gelişmesine neden olur. Tüberoskleroz infantil spazmların en yaygın nedenidir.

TBS ile ilişkili infantil spazmda hipsaritmiler en sık görülen elektroensefalografi (EEG) bulgularındandır. TBS'li hastalarının EEG bulgularında anormallik görülme oranı oldukça yüksektir. TBS ile takipli hastaların yaklaşık %75'inde rutin EEG'de epileptiform anomali görülmektedir.⁶⁹

MRG'da FLAIR kesitlerde düşük sinyalizasyon veren kortikal glionöronal hamartomların epilepsi açısından yüksek risk içerdiği tespit edilmiştir.⁷⁰ Kortikal glionöronal hamartomlar normalde FLAIR MRG'da homojen bir görünüm içerirler.

Olguların ilk yılında anti-nöbet tedavide ilk seçenek vigabatrin iken fokal nöbetlerde karbamazepin, okskarbazepin, topiramat tercih edilir. mTOR aktivasyonu sonucu ortaya çıkan nöroeksitasyon ve nöbetler gözönüne alınarak mTOR inhibitörleri anti-nöbet amaçlı kullanılabilirler. Sirolimus(rapamisin) ve everolimus mTOR yolağındaki hücre siklusu, büyümesi, kontrolü, angiogenezis ve glikolitik aktivitelerden sorumlu olan proteinleri kodlayan mTOR yolağı elemanlarının fosforilasyonunu azaltma yoluyla inhibe ederler.⁷¹

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (ÇÜTF) Nöroloji Anabilim Dalı epilepsi polikliniğinde 1990-2021 yılları arasında nörofibromatozis tip 1, Sturge-Weber Sendromu ve Tuberoskleroz tanılarıyla servis ve poliklinikte takip edilen 76 hasta dahil edildi. 24 hastanın dosya verileri eksik olduğundan çalışmadan çıkarıldı ve toplamda 52 hasta çalışmaya dahil edildi. Olguların demografik verileri, elektrofizyolojik incelemeleri, klinik bulguları ve laboratuvar bulguları Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi 07.01.2022 tarih ve 118 sayılı etik kurul onayı ile retrospektif olarak değerlendirildi.

Nörofibromatozis tip 1 hastalarının tanısında Amerikan National Institutes of Health'in 1988'de belirlediği (NIH 1988) tanı kriterleri kullanılmıştır.¹⁷

Sturge-Weber Sendromu hastalarının tanısında 2008 Helsinki Deklarasyonu esas alınmıştır.

Tuberoskleroz hastalarında 2021 Uluslararası TSC konsensus konferansında güncellenen bilgiler kullanılmıştır.

Tüm hastaların dosyaları taranarak yaş, cinsiyet, başvuru şikayetleri, aile öyküleri, kullandıkları anti-nöbet ilaçlar, epilepsi başlangıç yaşı, nöbet sıklığı ve tipi, nörolojik muayene, elektroensefalografi ve kranial MRG bulguları kaydedildi.

Nöbet sıklığı kaydedilirken yılda ortalama kaç nöbet olduğu değerlendirildi. Kranial MRG'da nörofibromlar, hamartomatöz lezyonlar, subependimal nodüller, kortikal tüberler, optik gliom, fakomatöz lezyon varlığı olanlar "anormal" olarak değerlendirilirken radyolojik bulgu olmayanlar "normal" olarak kabul edildi.

EEG bulguları; normal, diffüz yavaş, fokal yavaş ve fokal epileptik olarak 4 ayrı kısımda incelendi.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde medyan (ortanca) ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ifadelerin çözümlenmesinde ki-kare testine başvuruldu. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemede Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerde ikili grup analizlerinde Mann Whitney u testi, ikiden fazla grup analizlerinde ise

Kruskal Wallis testi kullanıldı. Değişkenlerden ikiden fazla grubu olanların gruplar arasındaki farklılığın kaynağını belirlemede Post Hoc testlerinden Bonferroni testine başvuruldu. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0.05 olarak alındı.



4. BULGULAR

Çalışmaya nörokutanöz hastalık tanılı 52 hasta dahil edildi. Hastalarda kadın, erkek dağılımı benzerdi.

Yaş ortalamaları $34,4 \pm 9,8$ yıl iken; erkekler ($31,2 \pm 9,7$ yıl) ile kadınların ($31,6 \pm 10,2$ yıl) yaş ortalamalarının da benzer olduğu saptandı ($p=0,942$; Tablo 4).

Hastaların 15 (% 28,8)'inde akraba evliliği tespit edildi. Ailede epilepsi öyküsü 21 (% 40,3) hastada gözlemlendi.

Eğitim düzeyi hastalarda sırasıyla 3 (% 5,8)'ünün okuma yazma bilmediği, 30 (% 57,7)'u ilkokul, 11 (% 21,2)'i lise, 8 (% 15,4)'i ise üniversite mezunu şeklinde dağılım gösterdiği saptandı.

Nörokutanöz hastalık dağılımı ise 27 (% 51,9)'sinde NF1, 23 (% 44,2)'ünde TBS, 2 (% 3,8)'sinde ise SWS olduğu belirlendi.

Epilepsi başlangıç yaşının hastalarda $11,3 \pm 11,9$ yıl olduğu gözlemlendi (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların demografik bulguların incelenmesi

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Erkek	26	50,0
Kadın	26	50,0
Akraba evliliği	15	28,8
Epilepsi öyküsü	21	40,3
Eğitim düzeyi		
Okuma yazma bilmiyor	3	5,8
İlkokul	30	57,7
Lise	11	21,2
Üniversite mezunu	8	15,4
Nörokutanöz		
NF	27	51,9
TBS	23	44,2
SWS	2	3,8
	Ort±Ss	Med (Min-Maks)
Yaş	$34,4 \pm 9,8$	29 (18-58)
Epilepsi başlangıç yaşı	$11,3 \pm 11,9$	8,5 (0-55)
Cinsiyet&Yaş*		
Erkek	$31,2 \pm 9,7$	29 (18-56)
Kadın	$31,6 \pm 10,2$	29 (19-58)

* $p=0,942$

Hastalardan 33 (% 63,5)'ünde nöbet varlığı tespit edilirken; ortalama nöbet sıklığının $8,33 \pm 7,9$ /yıl olduğu saptandı.

Tablo 5. Nöbet bulgularına ait parametrelerin incelenmesi

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Nöbet sıklığı	33	63,5
Antinöbet ilaç varlığı	48	92,3
	Ort±Ss	Med (Min-Maks)
Epilepsi başlangıç yaşı	11,3±11,9	8,5 (0-55)
Nöbet sıklığı (n=33)	8,33±7,9	5 (1-24)
Antinöbet ilaç kullanım sıklığı	1,81±0,9	1,5 (1-4)

Tablo 6’da hastaların nöbet bulguları ile cinsiyet değişkenleri arasında anlamlı bir farklılık olmadığı belirlendi ($p>0,05$).

Tablo 6. Nöbet bulguları ile cinsiyet değişkeni arasındaki farklılıklar

	Erkek (n=26)	Kadın (n=26)	P
Nöbet sıklığı (n(%))	15 (57,7)	18 (69,2)	0,388
Antinöbet ilaç varlığı (n(%))	24 (92,3)	24 (92,3)	1,000
Epilepsi başlangıç yaşı (Ort±Ss)	12,3±11,7	10,3±12,3	0,363
Nöbet sıklığı (n=33) (Ort±Ss)	9,06±7,7	7,72±8,3	0,403
Antinöbet ilaç kullanım sıklığı (Ort±Ss)	1,79±0,9	1,83±0,9	0,937

* $p<0,05$, Ki-kare, Mann Whitney U

Hastalardan 48 (% 92,3)’inin ANİ kullandığı tespit edildi. İlaç kullanan 48 hastadan 24 (% 50,0)’ünün tekil, 10 (% 20,8)’unun iki, 14 (% 29,2)’ünün ise üçten fazla ilaç kullandıkları belirlendi. Hastaların tedavileri değerlendirildiğinde en sık karbamazepin’in, en az ise FHT, MDZ ve LTG’nin tercih edildiği saptanmıştır (Tablo 7).

Tablo 7. İlaç kullanımına ilişkin bulgular

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Antinöbet ilaç kullanımı	48	92,3
İlaç kullananlarda (n=48)		
Tekil	24	50
İki	10	20,8
Üçten fazla	14	29,2
İlaç Kullananlarda En Sık kullanılan ilaçlar		
VA	23	47,9
KBZ	24	50,0
LEV	18	37,5
LKZ	5	10,4
TPM	4	8,3
CLB	3	6,3
VGB	2	4,2
FHT	1	2,1
PRM	3	6,3
MDZ	1	2,1

Tablo 7'nin devamı

KLN	4	8,3
LTG	1	2,1
PHB	3	6,3
OKZ	3	6,3

Tablo 8. Kadın hastaların ilaç kullanımına ilişkin bulgular (n=24)

	Sayı (n)	Yüzde (%)
İlaç kullananlarda (n=48)		
Tekil	12	50,0
İki	5	20,8
Üçten fazla	7	29,2
İlaç Kullananlarda En Sık kullanılan ilaçlar		
KBZ	12	50,0
LEV	11	45,8
VA	9	37,5
LKZ	4	16,7
TPM	2	8,3
CLB	2	8,3
KLN	2	8,3
PHB	2	8,3
VGB	1	4,2
FHT	1	4,2
PRM	1	4,2
MDZ	1	4,2
LTG	1	4,2
OKZ	-	-

Hastaların nöbetleri incelendiğinde 48 (% 92,3)'inin tekil, 4 (% 7,7)'ünün ise iki nöbet tipi olduğu belirlendi. Nöbet tiplerinin dağılımı hastalarda en sık sırasıyla 36 (% 69,2)'sında fokal başlayıp bilateral tonik klonik olan nöbetler, 12 (% 23,1)'sinde farkındalığın korunduğu fokal motor nöbet, 8 (% 15,4)'inde ise jeneralize başlangıçlı motor ve nonmotor nöbet tipleri olduğu tespit edildi (Tablo 9).

Tablo 9. Nöbet tiplerinin incelenmesi

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Nöbet		
Tekil	48	92,3
İki	4	7,7
Nöbet Tipleri		
Fokal başlangıçlı bilateral tonik klonik	36	69,2
Farkındalığın korunduğu fokal motor	12	23,1
Jeneralize başlangıçlı motor ve nonmotor	8	15,4

Nöbet tipi ile cinsiyet değişkeni arasındaki dağılımın benzer olduğu belirlendi (p=1,000).

Kadın hastalarda en sık gözlenen nöbet tipi farkındalığın korunduğu fokal motor iken, fokal başlangıçlı bilateral tonik klonik ve Jeneralize başlangıçlı motor ve nonmotor nöbet tiplerinin erkek hastalarda daha sık gözleendiği tespit edildi. Buna karşın cinsiyet gruplar arasındaki dağılımın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı belirlendi (Tablo 10).

Tablo 10. Nöbet tipleri ile cinsiyet değişkeni arasındaki farklılıklar

	Erkek (n=26) n(%)	Kadın (n=26) n(%)	p
Nöbet tipi			
Tekil	24 (92,3)	24 (92,3)	1,000
İki	2 (7,7)	2 (7,7)	
Nöbet Tipleri			
Fokal başlangıçlı bilateral tonik klonik	19 (73,1)	17 (65,4)	0,548
Farkındalığın korunduğu fokal motor	4 (15,4)	8 (30,8)	0,188
Jeneralize başlangıçlı motor ve nonmotor	5 (19,2)	3 (11,5)	0,442

* $p < 0,05$, Ki-kare

Nörokutanöz hastalık dağılımı incelendiğinde erkek hastalarda NF1 oranı, kadın hastalarda ise TBS oranının anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözleendi ($p=0,038$) (Tablo 11).

Tablo 11. Nörokutanöz bulguları ile cinsiyet değişkeni arasındaki farklılıklar

	Erkek (n=26) n(%)	Kadın (n=26) n(%)	p
Nörokutanöz			
NF	18 (69,2)	9 (34,6)	0,038*
TBS	7 (26,9)	16 (61,5)	
SWS	1 (3,8)	1 (3,8)	

* $p < 0,05$, Ki-kare

Hastaların nörokutanöz değişkeni ile ilaç kullanımı ve ilaç kullananlardaki miktar bulguları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla $p=0,067$; $p=0,206$). TBS hastalarında KBZ ilaç kullanım sıklığı diğer gruplara göre daha yüksek bulundu ($p=0,012$) (Tablo 12).

Tablo 12. Nörokutanöz değişkeni ile antinöbet ilaç kullanımı arasındaki farklılıklar

	Nörokutanöz			p
	NF	TBS	SWS	
	n(%)	n(%)	n(%)	
Antinöbet ilaç kullanımı	25 (92,6)	22 (95,7)	1 (50)	0,067
Antinöbet ilaç kullananlarda (n=48)				
Tekil	16 (64)	7 (31,8)	1 (100)	0,206
İki	4 (16)	6 (27,3)	-	
Üçten fazla	5 (20)	9 (40,9)	-	
Antinöbet ilaç kullananlarda en sık kullanılan ilaçlar				
VA	12 (48)	11 (50)	-	0,619
KBZ	8 (32)	16 (72,7)	-	0,012*
LEV	9 (36)	8 (36,4)	1 (100)	0,427
LKZ	2 (8)	3 (13,6)	-	0,772
TPM	1 (4)	3 (13,6)	-	0,469
CLB	-	3 (13,6)	-	0,151
VGB	-	2 (9,1)	-	0,291
FHT	1 (4)	-	-	0,625
PRM	2 (8)	1 (4,5)	-	0,858
MDZ	1 (4)	-	-	0,625
KLN	1 (4)	3 (13,6)	-	0,469
LTG	-	1 (4,5)	-	0,547
PHB	-	3 (13,6)	-	0,151
OKZ	3 (100)	-	-	1,000

* $p < 0,05$, Ki-kare

EEG bulgularının dağılımı sırasıyla hastaların 8 (% 15,4)'inde normal, 9 (% 17,3)'unda diffüz yavaş, 16 (% 30,8)'sında fokal yavaş, 19 (% 36,5)'unda ise fokal epileptik bulgular tespit edildi (Tablo 13).

Hastaların MRG bulgularına bakıldığında 7 (% 13,5)'sinin normal, 45 (% 86,5)'inin ise anormal olduğu tespit edildi (Tablo 13). Anormal bulgular sıklık sıralaması şu şekildedir: 11 hastada hamartomlar-tüberler, 10 hastada pleksiform nörofibromlar, 8 hastada subependimal nodüller, 5 hastada optik gliom, 3 hastada hidrocefali, 2 hastada polimikrogri, 2 hastada serebrovasküler displazi, 1 hastada schwannom, 1 hastada pilositik astrositom, 2 hastada kortikal kalsifikasyon ve anjiomatozis görülmüştür.

Hastaların 15 (% 28,8)'inde mental retardasyon (MR) varlığı tespit edildi (Tablo 13).

Tablo 13. EEG bulgularının incelenmesi

	Sayı (n)	Yüzde (%)
EEG		
Normal	8	15,4
Diffüz yavaş	9	17,3
Fokal yavaş	16	30,8
Fokal epileptik	19	36,5
MRG		
Normal	7	13,5
Anormal	45	86,5
MR		
MR yok	37	71,2
MR var	15	28,8

Aktif nöbet geçiren hastaların EEG bulguları, aktif nöbet geçirmeyenlerle kıyaslandığında fokal epileptik ve diffüz yavaş oranları daha yüksek gözlenmesine karşın aradaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

MRG ve MR anormalliği nöbet sıklığı olan/olmayan grupta benzer bulgular gösterdiği tespit edildi (sırasıyla $p=0,709$; $p=0,741$) (Tablo 14).

Tablo 14. EEG, MRI ve MR bulguları ile nöbet sıklığı değişkeni arasındaki farklılıklar

	Nöbet Sıklığı Yok (n=19)	Nöbet Sıklığı Var (n=33)	p
	n(%)	n(%)	
EEG			
Normal	4 (21,1)	4 (12,1)	0,317
Diffüz yavaş	2 (10,5)	7 (21,2)	
Fokal yavaş	8 (42,1)	8 (24,2)	
Fokal epileptik	5 (26,3)	14 (42,4)	
MRI			
Normal	3 (15,8)	4 (12,1)	0,709
Anormal	16 (84,2)	29 (87,9)	
MR			
Normal	13 (68,4)	24 (72,7)	0,741
Anormal	6 (31,6)	9 (27,3)	

* $p<0,05$, Ki-kare

Hastaların nörokutanöz grupları EEG, MRG ve MR bulguları arasındaki dağılımının benzer olduğu belirlendi ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Nörokutanöz grupları ile EEG, MRI ve MR bulguları arasındaki farklılıklar

	Nörokutanöz			p
	NF	TBS	SWS	
	n(%)	n(%)	n(%)	
EEG				
Normal	7 (25,9)	1 (4,3)	-	0,266
Diffüz yavaş	3 (11,1)	5 (21,7)	1 (50)	
Fokal yavaş	7 (25,9)	9 (39,1)	-	
Fokal epileptik	10 (37)	8 (34,8)	1 (50)	
MRI				
Normal	5 (18,5)	2 (8,7)	-	0,509
Anormal	22 (81,5)	21 (91,3)	2 (100)	
MR				
MR yok	22 (81,5)	13 (56,5)	2 (100)	0,100
MR var	5 (18,5)	10 (43,5)	-	

* $p<0,05$, Ki-kare

İlaç kullanan hastaların kullanmayanlara göre yılda geçirdikleri nöbet sayısının daha az olduğu gözlemlendi (sırası ile 8.06 ± 7.6 , 12.5 ± 16.3) (Tablo 16).

Antinöbet ilaç kullanan 48 hastanın nöbet sıklığına bakıldığında; tekil ilaç kullananların yılda $3,92\pm3,8$; iki ilaç kullananların yılda $12,6\pm8,3$; üçten fazla antinöbet ilaç kullananların ise yılda $10,5\pm8,5$ nöbet sıklığı olduğu belirlendi.

Monoterapi rejimi alan hastalarda en yüksek nöbet sıklığı ortalamasına $14,8\pm10,7$ /yıl ile KLN ilacının; en düşük nöbet sıklığı ortalamasına ise $3,0\pm0,0$ /yıl ile PHB ilacında olduğu tespit edildi (Tablo 16).

Tablo 16. Nöbet sıklığı ile antinöbet ilaç kullanımı bulguları arasındaki dağılım

	Nöbet Sıklığı Ort±Ss
Antinöbet İlaç kullanımı	
Yok	12,5±16,3
Var	8,06±7,6
Antinöbet İlaç kullananlarda (n=48)	
Tekil	3,92±3,8
İki	12,6±8,3
Üçten fazla	10,5±8,5
Antinöbet İlaç Kullananlarda En Sık kullanılan ilaçlar	
VA	9,05±8,1
KBZ	10,21±8,6
LEV	8,18±7,0
LKZ	8,0±9,0
TPM	4,0±1,0
CLB	5,0±2,6
VGB	13,5±14,8
FHT	6,0±0,0
PRM	12,0±5,2
MDZ	6,0±0,0

Tablo 16'nın devamı

KLN	14,8±10,7
LTG	-
PHB	3,0±0,0
OKZ	-
Epilepsi Başlangıç Yaşı	
Nöbet sıklığı	r -0,119
	p 0,510

* $p < 0,05$, Spearman's rho

Hastaların epilepsi başlangıç yaşı ile nörokutanöz hastalık grupları değerlendirildiğinde NF1 hastalarında epilepsi başlangıç yaşının daha geç olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$).

EEG bulgularının fokal yavaş oranı iki ilaç kullanan hastalarda yüksek; fokal epileptik oranlarının ise üçten fazla ilaç kullananlarda anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlendi ($p = 0,043$).

Hastaların MRG ve MR oranları birden fazla ilaç kullanım grupları arasında homojenlik gösterdiği tespit edildi (sırasıyla $p = 0,110$; $p = 0,210$) (Tablo 17).

Tablo 17. Birden fazla antinöbet ilaç kullanımı grupları ile EEG, MRI ve MR bulguları arasındaki farklılıklar

	Birden fazla antinöbet ilaç kullanımı			p
	Tekil	İki	Üçten fazla	
	n(%)	n(%)	n(%)	
EEG				
Normal	7 (29,2)	1 (10)	-	0,043*
Diffüz yavaş	3 (12,5)	-	4 (28,6)	
Fokal yavaş	5 (20,8)	6 (60)	3 (21,4)	
Fokal epileptik	9 (37,5)	3 (30)	7 (50)	
MRG				
Normal	6 (25)	-	1 (7,1)	0,110
Anormal	18 (75)	10 (100)	13 (92,9)	
MR				
MR yok	20 (83,3)	7 (70)	8 (57,1)	0,210
MR var	4 (16,7)	3 (30)	6 (42,9)	

* $p < 0,05$, Ki-kare

EEG bulgularına bakıldığında normal grupta olanların nöbet sıklığı ortalamalarının yılda $4,25 \pm 5,2$; diffüz yavaş olanların nöbet sıklığı ortalamalarının yılda $6,71 \pm 8,0$; fokal yavaş olanların nöbet sıklığı ortalamalarının yılda $11,0 \pm 9,3$; fokal epileptik olanların nöbet sıklığı ortalamalarının ise yılda $8,78 \pm 7,9$ olduğu gözlemlendi.

MRG sonucu normal olan hastaların nöbet sıklığı ortalamalarının yılda $3,25 \pm 3,3$; anormal olan hastaların ise nöbet sıklığı ortalamalarının ise yılda $9,03 \pm 8,2$ olduğu tespit edildi.

MR olmayan hastaların nöbet sıklığı ortalamalarının yılda $7,79 \pm 8,2$; MR olanların nöbet sıklığı ortalamalarının ise yılda $9,78 \pm 7,4$ olduğu saptandı (Tablo 18).

Tablo 18. EEG, MRI ve MR bulgularının nöbet sıklığı dağılımlarının incelenmesi

		Nöbet Sıklığı
		Ort$\pm$Ss
EEG		
Normal		4,25 $\pm$ 5,2
Diffüz yavaş		6,71 $\pm$ 8,0
Fokal yavaş		11,00 $\pm$ 9,3
Fokal epileptik		8,78 $\pm$ 7,9
MRI		
Normal		3,25 $\pm$ 3,3
Anormal		9,03 $\pm$ 8,2
MR		
MR yok		7,79 $\pm$ 8,2
MR var		9,78 $\pm$ 7,4

5. TARTIŞMA

Bilindiği gibi nörokutanöz hastalıklar deri ve sinir sistemi tutulumuyla seyreden genetik geçişli bir hastalık grubudur. Cilt bulguları yanında sinir sistemi tutulumuna bağlı epilepsi, nörokognitif disfonksiyon, davranışsal problemler görülebilir. Tüberoskleroz, nörofibromatozis tip 1 ve Sturge-Weber sendromu nörokutanöz hastalıkların büyük bir kısmını oluştururlar. ILAE 2017 epilepsi hastalığı sınıflandırmasına göre yapısal-metabolik ilişkili hastalıklar grubunda inme, tümör, enfeksiyon, kortikal gelişimsel malformasyonlar ile birlikte yer alır. Sendromu oluşturan hastalıklarda epilepsi sıklığı ve tipi farklılık göstermektedir.

Bu çalışmada nörokutanöz hastalıkların epilepsi birlikteliği hakkında daha detaylı bilgi edinmek, nöbet tipleri ve sıklığını değerlendirmek, tedavi yöntemlerini incelemek ve elde edilen sonuçlarla nöroloji hekimlerine bu hastalıklarla birlikte seyreden epilepsi nöbetleriyle ilgili yol göstermek hedeflenmektedir.

Hastaların 48'i ANİ kullanırken 33'ü aktif nöbet geçirmekteydi.15'inin ise nöbetleri remisyondaydı. Hastaların sadece %28,8'inin nöbetlerinin remisyonda olması da nörokutanöz hastalıklara dirençli nöbetlerin eşlik ettiğini desteklemektedir.

Literatürde nörokutanöz hastalıklarda en sık fokal başlangıçlı motor nöbetlerin görüldüğü bildirilmiştir.⁸ Bizim çalışmamızda da benzer şekilde en sık fokal başlangıçlı bilateral tonik klonik nöbet (%69,2) ardından farkındalığın korunduğu fokal motor nöbetlerin (%23,1) olduğu saptanmıştır. Nöbet semiyolojisi ile de uygun olarak ta ANİ tercihinde en sık karbamazepin yer almaktadır (%50). Karbamazepini sıklık sırasına göre valproik asit (%47,9) ve levetirasetam (%37,5) takip etmektedir. Antinöbet ilaç tercihi sırasında kliniğimizde; fokal başlangıçlı nöbetlerin ağırlıklı görüldüğü bu vaka grubu için hem güvenilirlik hem etkililik açısından daha iyi bilinen ajanların tercih edildiği görülmektedir. İlk tercihimiz olan karbamazepinin tolerabilite ve efikası açısından fokal nöbetlerde en iyi tercih olduğu çalışmalarda da gösterilmiştir.^{72,73} ANİ seçiminde sadece kadın hastalar değerlendirildiğinde ise olası yüksek oranda teratojenitesinden dolayı valproik asit daha az tercih edilmiş (%37,5) ve onun yerini levetirasetamın (%45,8) aldığı görülmektedir.

EEG bulgusu bizim kliniğimizde tüm hastalarda %36,5 epileptikti. Yapılan çalışmalarda anormal EEG bulgusu NF1'de %38,⁷⁴ TBS'de %78,⁶⁹ SWS'de %80'dir.⁷⁵

Literatür ile benzer şekilde NF1 hasta grubunda EEG %37 oranında fokal epileptik olup TBS hasta grubunda literatüre göre daha düşük oranda anormal EEG bulgusu saptanmıştır (%34,8). SWS tanılı hasta sayısı ise yetersiz olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

Hastaların demografik bilgileri değerlendirildiğinde; literatür ile benzer oranlarda anne baba akrabalığı (%28,8) ve ailede epilepsi öyküsü (%40,3) tespit edilmiştir.^{76,77}

Ancak eğitim düzeylerine göre hastalar gruplandırıldığında literatür ile uyum göstermeyip eğitim düzeyi daha düşük olarak elde edilmiştir.⁷⁸⁻⁸⁰ Epilepsi başlangıç yaşı en geç olan hasta grubu NF1 idi ($16,4 \pm 12,5$). Çalışmalara bakıldığında NF1’de epilepsi başlangıç yaşı $14 \pm 9,5$ ’tir.²⁸ Başlangıç yaşı en erken olan ise TBS olarak bulunmuştur ($5,78 \pm 8,6$), TBS hastalarında epilepsi hayatın ilk yılında %70 oranında görülebilmektedir.⁸¹ Bizim çalışma grubumuzdaki hastalarda tanının gecikmesinin sebebinin hasta grubunun sosyoekonomik düzeyi ve bir epilepsi merkezine ulaşana kadarki zaman kaybına bağlı olabileceği düşünüldü.

Nörofibromatozis tip 1 (NF1), bir otozomal dominant kalıtılan nörokutanöz hastalık olup cilt, iskelet ve sinir sistemi tutulumuyla seyreder.⁸² NF1’de erkek ve kadın cinsiyet eşit oranda etkilenmesine karşın⁸³ bizim çalışmamızda erkek kadın oranı 2:1 olup erkekler hastalar çoğunluğu oluşturmaktaydı. NF1 hastalarında epilepsi başlangıç yaşı ortalama $14 \pm 9,5$ olarak kaydedilmiştir.²⁷ Bizim çalışmamızda yaş ortalaması $16,4 \pm 12,5$ idi. Ostendorf ve arkadaşları, Nörofibromatozis tip-1 hastalarının, genel popülasyona göre daha yüksek oranda (%9.5) hayatlarında en az bir kez provoke olmayan epileptik nöbet geçirmekte iken %6.5’i epilepsi tanısı aldığını ve bu hastalarda, görülen nöbetlerin sıklıkla fokal nöbetler olduğunu ve EEG’lerinde de fokal anormallikler izlendiğini bildirmiştir. Bu hasta grubundaki hastalarda tam remisyon nadir olmasına karşın monoterapi veya politerapi ile nöbet sıklığı azaltılabilmekte seyrek nöbetler ile takip edilebilmektedir.⁸⁸ Bizim çalışmamızda da antinöbet ilaç kullanırken nöbetsiz olan veya ayda 2’den az nöbet geçiren hasta sayısı 20 idi. NF1 hastalarının %92.6’sı ANİ kullanmaktaydı. 2 hasta ilaçsız ve tam remisyonunda idi. Monoterapi rejimi alanlar hasta grubunun %59,2’sini oluşturmaktaydı. En sık kullanılan ANİ sırasıyla VPA (%48), LEV (%36) ve KBZ (%32) idi.

NF1 hastalarında MRG bulgularına baktığımızda %18,5'inde MRG bulgularının normal olduğu kalan %81,5'inde ise optik gliom, nörofibrom, hidrosefali, polimikrogri gibi bulguların olduğu saptandı. Hsieh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NF1 tanılı 23 epilepsi hastasının MRG bulguları incelenmiş ve %69,6'sında UBO, %17,4'ünde supratentorial tümörler ve %13'ünde gliom tespit edilmiş 2 hastada OYG görülmüştür.²⁶ Optik yol gliomu %15-20 sıklıkta görülmektedir.⁸⁴ Bizim çalışmamızda 5 hastada OYG tanısı olup oran %22 olarak tespit edilmiştir. NF1'de en sık görülen neoplazik oluşum nörofibromlardır ve görülme sıklığı %40- 60 civarındadır.⁸⁵ Bizim çalışmamızda bu oran %45'tir.

Bazı çalışmalarda mental retardasyonun NF1 hastalarında görülme sıklığı %4-8 olarak bildirilmesine karşın bizim çalışmamızda MR varlığı %18,5 olarak çıkmıştır.⁸⁶ Ancak Hirabaru ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NF1 hastalarından epilepsi tanısıyla takipli olan grubun %20'sinde kognitif etkilnemenin gösterilmesi bizim çalışmamızı destekler niteliktedir.⁸⁷

Tüberoskleroz (TBS), yaklaşık 5000-10.000 doğumda bir görülen otozomal dominant kalıtılan genetik bir bozukluktur.^{88,89} TSC1 ve TSC2 genlerinin işlev kaybına bağlı olarak mTOR yolağı baskılanamadığından hücre profilerasyonu durdurulamaz, çeşitli organlarda (beyin, göz, kalp, böbrek, karaciğer, ciltte) benign hamartomlar oluşur.⁵³ Somatik mozaizm ve de novo mutasyonlar TBS'de klinik çeşitliliğe yol açar.

Tuberoz skleroz hastalarının %90'ı yaşamlarının bir döneminde epilepsi hastası olmaktadır ve %70 hastada bu, ilk bir yıl içinde gerçekleşmektedir.⁹⁰ Bu hastalarda her tür epileptik nöbet görülebilmekte olup, bu nöbetlerin ANİ'lere dirençli olduğu bilinmektedir. Bebeklerde infantil spazm tipik olup fokal başlangıçlı farkındalığın olduğu ve olmadığı nöbetler, fokal başlangıçlı bilateral tonik klonik nöbetler, daha az sıklıkla da jeneralize başlangıçlı nöbetler görülebilir.¹¹ EEG'de anormal bulgu görülme sıklığı TBS'de %78'dir bunların %35'i fokal %33'ü multifokal epileptiform deşarjlardır.⁶⁹ Literatür ile benzer şekilde 23 kişiden oluşan TBS hasta grubumuzda EEG bulgusu fokal epileptik olanların yüzdesi 34,8 idi. TBS hastalarında genel epilepsi popülasyonuna (~ %30) kıyasla ilaca dirençli epilepsi oranı daha yüksektir (~%70).⁹¹ Takip ettiğimiz TBS hastalarının da çoğunluğunun iki ve daha fazla antinöbet ilaç kullanıyor olması (%68,2) ve hastaların %30,4'ünde politerapiye rapmen sık nöbet olması bu hastaların nöbetlerinin kontrol altına alınmasının daha zor olduğunu

göstermektedir. 23 olgunun 7 tanesi tek antinöbet ilaç, 15 tanesi iki ve daha fazla antinöbet ilaç kullanmaktayken 1 hasta ilaçsız takip edilmekteydi. En sık kullanılan üç antinöbet ilaç sırasıyla KBZ (%72,7), VPA (%50) ve LEV (%36,4) idi. Fagnani'nin yaptığı çalışmada ise en sık kullanılan üç ilaç sırasıyla KBZ, VPA ve LTG olmuştur.⁹²

Literatürde tuberosklerozlu hastalar arasında cinsiyet hakimiyeti yok iken çalışmamızda kadın hasta grubu daha hakimdi (%61,5).⁹³ Kognitif bozukluklar ve mental retardasyon TBS'li popülasyonun %44-65'ini etkilemekte olup benzer şekilde bizim çalışmamızdaki mental retarde hasta oranı %43,5 idi.⁹⁴ Mental retarde hastalar incelendiğinde bu grupta ilk nöbetin ortaya çıkışının daha erken olduğu dikkat çekmiştir.⁹⁵ Benzer şekilde bizim TBS ile takipli olgularımızda da MR olan hastaların ilk nöbetlerinin tespit edildiği yaş ortalaması 2,61 iken kognitif etkilenmesi olmayanlarda epilepsi tanısı alma yaşı ortalama 10,2'dir.

TBS tanılı hastaların %95'inin kranial görüntülemelerde patoloji görülmüştür en sık görülen nörolojik bulgu da tüberler ve subependimal nodüller olarak bildirilmiştir.^{52,88} Bizim hastalarımızın %91,3'ünde de MRG bulgularında subependimal nodüller ve hamartomlar görülmüştür.

Yapılan bir çalışmada 75 TBS hastasında kranial MRG ile tespit edilen tüber miktarı ile nöbet varlığını kıyasladıklarında nöbet geçirmeyen 5 hastanın MRG'lerinde aktif nöbet geçirenlere göre daha az tüber olduğu (ort 1.8) gösterilmiştir.⁹⁸ Bizim çalışmamızda normal MRG bulguları olan TBS hasta sayısı 2 olup bu iki hastanın da nöbetsiz olduğu görülmüştür. Yine aynı çalışmada tüber sayısı fazla olan (ort 4.4) 29 hastanın 25inde kognitif etkilenme olduğu tersine az olanlarda kognitif etkilenmenin görülmeyeceği not edilmiştir.⁹⁸ Ancak bizim çalışmamızda kognitif etkilenmesi olmayan 13 TBS hastasından yalnızca birinin kognitif açıdan etkilenmemiş olduğu dikkat çekmektedir.

Sturge-Weber sendromu (SWS) nadir rastlanan konjenital vasküler bir sendromdur. Yüz bölgesinde porto şarabı lekesi şeklinde malformasyon ve beyin ve gözü etkileyen kapiller-venöz malformasyon ile karakterizedir. Sporadiktir 20.000 ile 50.000 doğumda 1 sıklıkta görülür.⁹⁹ Çalışmamızda 1'i kadın 1'i erkek olmak üzere SWS tanılı 2 vaka mevcuttu. 2 vakanın da kranial görüntülemesinde SWS ile uyumlu kapiller venöz malformasyon ve kortikal kalsifikasyonlar görüldü. 2 vakada da yüz bölgesinde porto şarabı lekesi mevcuttu. Literatürde SWS tanılı 23 vakanın 14'ü

antinöbet ilaç kullanırken 9'u epilepsi cerrahisine uygun görülmüştür.¹⁰⁰ Bizim çalışmamızdaki 2 SWS hastasının biri tek antinöbet ilaçla takip ediliyordu diğer hasta ise ilaçsız remisyondaydı. Hasta sayısının yetersiz olması nedeni ile SWS hastalarında istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

Sonuç olarak nörokutanöz hastalıklarda epilepsi varlığı sıklıkla görülmekte olup dirençli nöbetler olmasına karşın uygun ANİ ile nöbet kontrolü sağlanabilmekte veya nöbet sayısı azaltılabilmektedir. Bu nedenle bu hasta grubunun nörolojik açıdan detaylı değerlendirilmesi ve epilepsi varlığı açısından sorgulanması gerekmektedir.



6. SONUÇLAR

1. Bu çalışmaya dahil edilen nörokutanöz hastalık tanılı hastanın 27'si NF1 (%51,9), 23'ü TBS (%44,2) ve 2'si SWS (%3,8) idi.
2. 27 NF1 hastasının 18'i erkek 9'u kadındı. Literatürde kadın ve erkek cinsiyetleri eşit oranda etkilendiği ve erkek dominansının olduğu çalışmalar mevcuttu.
3. Epilepsi başlangıç yaş ortalaması $16,4 \pm 12,5$ idi ve literatür ile uyumluydu.
4. OYG görülme yüzdesi 22 ve nörofibrom görülme yüzdesi 45 olup literatür verileriyle korele idi.
5. Mental gerilik oranı %18,5 idi.
6. 27 NF1 hastasının 2 tanesi ilaçsız remisyondaydı ve 16 hasta (%59,2) tekli 9 hasta (%33,3) iki ve 2den fazla antinöbet ilaç ile takip ediliyordu. Çekilen EEG'lerin %37'si epileptikti.
7. TBS ile takipli hasta grubunda kadın hasta sayısı daha fazlaydı (61,5).
8. Mental retarde hasta oranı %43,5 olup literatürle uyumluydu. MR olan hastaların ilk nöbetlerinin tespit edildiği yaş ortalaması 2,61 iken kognitif etkilenmesi olmayanlarda epilepsi tanısı alma yaşı ortalama 10,2 idi.
9. TBS hastaların MRG'lerinde en sık hamartom ve subependimal nodüller gözlenmiş olup literatürle uyumlu olarak değerlendirildi.
10. TBS ile takipli 23 olgumuzun 7 tanesi tek antinöbet ilaç, 15 tanesi iki veya daha fazla antinöbet ilaç kullanmaktayken 1 hasta ilaçsız takip edilmişti. En sık kullanılan üç antinöbet ilaç sırasıyla KBZ (%72,7), VPA (%50) ve LEV (%36,4) idi.
11. Tüberoskleroz tanılı hastalarımızın 7'sinde çoklu antinöbet ilaçlara rağmen nöbetler kontrol altına alınamamıştı (%30). Literatüre oranla (%38) dirençli nöbet görülme sıklığı çalışmamızda daha azdı.
12. Normal MRG bulguları olan TBS hasta sayısı 2 olup bu iki hastanın da nöbetleri remisyondaydı.
13. Hastaların yaş ortalaması kadınlarda 31,6 ve erkeklerde 31,2 idi
14. Epilepsi başlangıç yaş medianı 8,5 (0-55) olarak tespit edildi.

15. Çalışmamızda en sık fokal başlangıçlı bilateral tonik klonik nöbet (%69,2) ardından farkındalığın korunduğu fokal motor nöbet (%23,1) görülmüştür.
16. Hastaların aile öyküsünde akraba evliliği incelendiğinde 15 hastanın anne babasının akraba olduğu (%28,8) görülmüştür. Bu oran literatürden daha yüksektir.
17. Ailede nöbet öyküsü oranına bakıldığında çalışmamızda 21 hastanın ailesinde epilepsi öyküsü (%40,3) saptanmıştır ve bu oran literatürle korele olmuştur.
18. Hasta grubumuzda lise ve üzeri eğitim düzeyi %36,7 ile literatürden daha düşük tespit edilmiştir.
19. Vaka grubumuzda en sık kullanılan antinöbet ilaç karbamazepin olmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy: Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, **1993**; 34(4).
2. **Llen WA, Auser H, Ee RJL, Ohn J, Nnegers FA, Lving VE, et al.** Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures abstract Background Patients with a single unprovoked. Vol. 338. **1998**.
3. **Daniş A, Hancı F.** Epilepsy and drug-resistant epilepsy in neurocutaneous syndromes. *Northwestern Medical Journal*, **2023**; 3(1).
4. **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.
5. **Beghi E.** The Epidemiology of Epilepsy. Vol. 54, Neuroepidemiology. S. Karger AG, **2020**:185-91.
6. **Chen Z, Brodie MJ, Ding D, Kwan P.** Editorial: Epidemiology of epilepsy and seizures. *Frontiers in Epidemiology*, **2023**; 3.
7. **Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al.** Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*, **2017**; 58(4):531-42.
8. **Erdal A.** Neurocutaneous Syndromes and Epilepsy. *Journal of the Turkish Epilepsi Society*, **2016**.
9. **Thiele EA, Korf BR.** Phakomatoses and allied conditions. In: Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice: Sixth Edition, **2017**.
10. **Yates JRW, MacLean C, Higgins JNP, Humphrey A, Le Maréchal K, Clifford M, et al.** The tuberous sclerosis 2000 study: Presentation initial assessments and implications for diagnosis and management. *Arch Dis Child*, **2011**; 96(11):1020-5.
11. **Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA.** The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*, **2010**; 51(7):1236-41.

12. **Pecoraro A, Arehart E, Gallentine W, Radtke R, Smith E, Pizoli C, et al.** Epilepsy in neurofibromatosis type 1. *Epilepsy and Behavior*, **2017**; 73:137-41.
13. **Messiaen LM, Wimmer K.** NF1 mutational spectrum. *Monogr Hum Genet*, **2008**; 16.
14. **Poyhonen M, Kytola S, Leisti J.** Epidemiology of neurofibromatosis type 1 (NF1) in northern Finland. Vol. 37, *Journal of Medical Genetics*, **2000**.
15. **Cimino PJ, Gutmann DH.** Neurofibromatosis type 1. In: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V., **2018**:799-811.
16. **Evans DGR, O'Hara C, Wilding A, Ingham SL, Howard E, Dawson J, et al.** Mortality in neurofibromatosis 1: In North West England: An assessment of actuarial survival in a region of the UK since 1989. *European Journal of Human Genetics*, **2011**; 19(11).
17. Neurofibromatosis: Conference Statement. Arch Neurol [Internet]. 1988 May 1;45(5):575-8. Available from: <https://doi.org/10.1001/archneur.1988.00520290115023>
18. **Landry JP, Schertz KL, Chiang YJ, Bhalla AD, Yi M, Keung EZ, et al.** Comparison of Cancer Prevalence in Patients with Neurofibromatosis Type 1 at an Academic Cancer Center vs in the General Population from 1985 to 2020. *JAMA Netw Open*, **2021**; 4(3).
19. **Prada CE, Rangwala FA, Martin LJ, Lovell AM, Saal HM, Schorry EK, et al.** Pediatric plexiform neurofibromas: Impact on morbidity and mortality in neurofibromatosis type 1. *Journal of Pediatrics*, **2012**; 160(3):461-7.
20. **Ly KI, Blakeley JO.** The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1. Vol. 103, Medical Clinics of North America. W.B. Saunders, **2019**:1035-54.
21. **Listernick R, Charrow J, Greenwald MJ, Esterly NB.** Optic gliomas in children with neurofibromatosis type I.
22. **Listernick R, Charrow J, Greenwald M, Mets M.** Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type I' A longitudinal study. **1994**.
23. **Fiedman EMJ, Birch P.** An Association Between Optic Glioma and Other Tumours of the Central Nervous System in Neurofibromatosis Type 1.

24. **Créange A, Zeller J, Rostaing-Rigattieri S, Brugières P, Degos J d, Revuz J, et al.** Neurological complications of neurofibromatosis type 1 in adulthood. Vol. 122, *Brain*, **1999**.
25. **Sánchez Marco S, López Pisón J, Calvo Escribano C, González Viejo I, Gallart M, Samper Villagrasa P.** Neurological manifestations of neurofibromatosis type 1: our experience [Internet]. Vol. 37, *Neurología*, **2021**. Available from: www.elsevier.es/neurologia
26. **Hsieh HY, Fung HC, Wang CJ, Chin SC, Wu T.** Epileptic seizures in neurofibromatosis type 1 are related to intracranial tumors but not to neurofibromatosis bright objects. *Seizure*, **2011**; 20(8):606-11.
27. **Ostendorf AP, Gutmann DH, Weisenberg JLZ.** Epilepsy in individuals with neurofibromatosis type 1. *Epilepsia*, **2013**; 54(10):1810-4.
28. **Serdaroglu E, Konuskan B, Karli Oguz K, Gurler G, Yalnizoglu D, Anlar B.** Epilepsy in neurofibromatosis type 1: Diffuse cerebral dysfunction? *Epilepsy and Behavior*, **2019**; 98:6-9.
29. **Ben-Shachar S, Constantini S, Hallevi H, Sach EK, Upadhyaya M, Evans GD, et al.** Increased rate of missense/in-frame mutations in individuals with NF1-related pulmonary stenosis: A novel genotype-phenotype correlation. *European Journal of Human Genetics*, **2013**; 21(5).
30. **DiPaolo DP, Zimmerman RA, Rorke LB, Zackai EH, Bilaniuk LT, Yachnis AT.** Neurofibromatosis type 1: Pathologic substrate of high-signal-intensity foci in the brain. *Radiology*, **1995**; 195(3).
31. **Comi AM.** Presentation, diagnosis, pathophysiology, and treatment of the neurological features of sturge-weber syndrome. *Neurologist*, **2011**; 17:179-84.
32. **Smegal LF, Sebold AJ, Hammill AM, Juhász C, Lo WD, Miles DK, et al.** Multicenter Research Data of Epilepsy Management in Patients With Sturge-Weber Syndrome. *Pediatr Neurol*, **2021**; 119:3-10.
33. **Happle R.** Lethal genes surviving by mosaicism: A possible explanation for sporadic birth defects involving the skin. *J Am Acad Dermatol*, **1987**; 16(4).
34. **Comi AM.** Presentation, diagnosis, pathophysiology, and treatment of the neurological features of sturge-weber syndrome. *Neurologist*, **2011**; 17.

35. **Powell S, Fosi T, Sloneem J, Hawkins C, Richardson H, Aylett S.** Neurological presentations and cognitive outcome in Sturge-Weber syndrome. *European Journal of Paediatric Neurology*, **2021**; 34:21-32.
36. **Maria BL, Neufeld JA, Rosainz LC, Drane WE, Quisling RG, Ben-David K, et al.** Central Nervous System Structure and Function in Sturge-Weber Syndrome: Evidence of Neurologic and Radiologic Progression.
37. **Comi AM.** Update on Sturge-Weber syndrome: Diagnosis, treatment, quantitative measures, and controversies. *Lymphatic Research and Biology*, **2007**; 5.
38. **Yeom SE, Comi AM.** Updates on Sturge-Weber Syndrome. *Stroke*, **2022**; 53.
39. **Sudarsanam A, Ardern-Holmes SL.** Sturge-Weber syndrome: From the past to the present. Vol. 18, *European Journal of Paediatric Neurology*. W.B. Saunders Ltd, **2014**:257-66.
40. **Gittins S, Steel D, Brunklaus A, Newsom-Davis I, Hawkins C, Aylett SE.** Autism spectrum disorder, social communication difficulties, and developmental comorbidities in Sturge-Weber syndrome. *Epilepsy and Behavior*, **2018**; 88:1-4.
41. **Sujansky E, Conradi S.** Sturge-Weber Syndrome: Age of Onset of Seizures and Glaucoma and the Prognosis for Affected Children, **2015**.
42. **Wang S, Pan J, Zhao M, Wang X, Zhang C, Li T, et al.** Characteristics, surgical outcomes, and influential factors of epilepsy in Sturge-Weber syndrome. *Brain*, **2022**; 145(10).
43. **Bosnyák E, Behen ME, Guy WC, Asano E, Chugani HT, Juhász C.** Predictors of Cognitive Functions in Children With Sturge-Weber Syndrome: A Longitudinal Study. *Pediatr Neurol*, **2016**; 61.
44. **Raches D, Hiscock M, Chapieski L.** Behavioral and academic problems in children with Sturge-Weber syndrome: Differences between children with and without seizures. *Epilepsy and Behavior*, **2012**; 25(3).
45. **Klapper J, Klapper JA.** Headache in Sturge-Weber Syndrome.
46. **Sabeti S, Ball KL, Bhattacharya SK, Bitrian E, Blieden LS, Brandt JD, et al.** Consensus Statement for the Management and Treatment of Sturge-Weber Syndrome: Neurology, Neuroimaging, and Ophthalmology Recommendations. *Pediatr Neurol*, **2021**; 121:59-66.

47. **Kaplan EH, Kossoff EH, Bachur CD, Gholston M, Hahn J, Widlus M, et al.** Anticonvulsant Efficacy in Sturge-Weber Syndrome. *Pediatr Neurol*, **2016**; 58.
48. **Day AM, Hammill AM, Juhász C, Pinto AL, Roach ES, McCulloch CE, et al.** Hypothesis: Presymptomatic treatment of Sturge-Weber Syndrome With Aspirin and Antiepileptic Drugs May Delay Seizure Onset. *Pediatr Neurol*, **2019**; 90.
49. **Borkowska J, Schwartz RA, Kotulska K, Jozwiak S, Robert Schwartz CA, Professor M.** Tuberous sclerosis complex: tumors and tumorigenesis.
50. **Schwartz RA, Fernández G, Kotulska K, Józwiak S.** Tuberous sclerosis complex: Advances in diagnosis, genetics, and management. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **2007**; 57:189-202.
51. **Northrup H, Krueger DA, Roberds S, Smith K, Sampson J, Korf B, et al.** Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: Recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol*, **2013**; 49(4):243-54.
52. **Kingswood JC, D'Augères GB, Belousova E, Ferreira JC, Carter T, Castellana R, et al.** Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) - Baseline data on 2093 patients. *Orphanet J Rare Dis*, **2017**; 12(1).
53. **Curatolo P, Specchio N, Aronica E.** Advances in the genetics and neuropathology of tuberous sclerosis complex: edging closer to targeted therapy. *The Lancet Neurology*, **2022**; 21.
54. **Tyburczy ME, Dies KA, Glass J, Camposano S, Chekaluk Y, Thorner AR, et al.** Mosaic and Intronic Mutations in TSC1/TSC2 Explain the Majority of TSC Patients with No Mutation Identified by Conventional Testing. *PLoS Genet*, **2015**; 11(11).
55. **Lamb RF, Roy C, Diefenbach TJ, Vinters HV, Johnson MW, Jay DG, et al.** The TSC1 tumour suppressor hamartin regulates cell adhesion through ERM proteins and the GTPase Rho. *Nat Cell Biol*, **2000**; 2(5).
56. **Tee AR, Fingar DC, Manning BD, Kwiatkowski DJ, Cantley LC, Blenis J.** Tuberous sclerosis complex-1 and -2 gene products function together to inhibit mammalian target of rapamycin (mTOR)-mediated downstream signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2002**; 99(21).
57. **Rennebeck G, Kleymenova E V., Anderson R, Yeung RS, Artzt K, Walker CL.** Loss of function of the tuberous sclerosis 2 tumor suppressor gene results in embryonic lethality characterized by disrupted neuroepithelial growth and development. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1998**; 95(26).

58. **Pajak L, Jin F, Xiao GH, Soonpaa MH, Field LJ, Yeung RS.** Sustained cardiomyocyte DNA synthesis in whole embryo cultures lacking the TSC2 gene product. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, **1997**; 273(342-3).
59. **Ma L, Chen Z, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Pandolfi PP.** Phosphorylation and functional inactivation of TSC2 by Erk: Implications for tuberous sclerosis and cancer pathogenesis. *Cell*, **2005**; 121(2).
60. **Öztürk S, Samur MB, Canpolat M.** Tübero Skleroz Kompleksi, *Türkiye Klinikleri*, **2021**; 1():114-31.
61. **Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, Bissler J, Darling TN, de Vries PJ, et al.** Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol [Internet]*, **2021**; 123:50-66. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011>
62. **McClintock WM.** Neurologic manifestations of tuberous sclerosis complex, Current neurology and neuroscience reports. **2002**;2.
63. **Inoue Y, Nemoto Y, Murata R, Tashiro T, Shakudo M, Kohno K, et al.** CT and MR imaging of cerebral tuberous sclerosis. Vol. 20, Brain and Development. **1998**.
64. **Goh S, Butler W, Thiele EA.** Subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis complex. *Neurology*, **2004**; 63(8).
65. **Hallett L, Foster T, Liu Z, Blieden M, Valentim J.** Burden of disease and unmet needs in tuberous sclerosis complex with neurological manifestations: Systematic review. *Current Medical Research and Opinion*, **2011**; 27.
66. **Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ.** Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. Vol. 14, The Lancet Neurology. *Lancet Publishing Group*, **2015**; 733-45.
67. **Zhang B, Wong M.** Pentylentetrazole-induced seizures cause acute, but not chronic, mTOR pathway activation in rat. *Epilepsia*, **2012**; 53(3):506-11.
68. **Curatolo P, Jóźwiak S, Nabbout R.** Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Clinical recommendations. *European Journal of Paediatric Neurology*, **2012**; 16:582-6.

69. **Thiele EA.** Managing Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex. *J Child Neurol [Internet]*, **2004**; 19(9):680-6. Available from: <https://doi.org/10.1177/08830738040190090801>
70. **Chu-Shore CJ, Major P, Montenegro M, Thiele E.** Cyst-like tubers are associated with TSC2 and epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Neurology*, **2009**; 72(13).
71. **Crino PB.** The mTOR signalling cascade: Paving new roads to cure neurological disease. Vol. 12, *Nature Reviews Neurology. Nature Publishing Group*, **2016**; 379-92.
72. **Ram S, Deepak L.** Antiepileptic Drugs-A Review. *Pediatr Ann [Internet]*. **2015**; 44(2):36-42. Available from: <https://doi.org/10.3928/00904481-20150203-10>
73. **Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Smith DB, Delgado-Escueta AV, Browne TR, et al.** Comparison of Carbamazepine, Phenobarbital, Phenytoin, and Primidone in Partial and Secondarily Generalized Tonic-Clonic Seizures. *New England Journal of Medicine [Internet]*. **1985**; 313(3):145-51. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM198507183130303>
74. **Bernardo P, Cinalli G, Santoro C.** Epilepsy in NF1: a systematic review of the literature. *Child's Nervous System*, **2020**; 36(10):2333-50.
75. **Kossoff EH, Bachur CD, Quain AM, Ewen JB, Comi AM.** EEG evolution in Sturge-Weber syndrome. *Epilepsy Res [Internet]*. **2014**; 108(4):816-9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920121114000382>
76. **Tonekaboni SH, Tousi P, Ebrahimi A, Ahmadabadi F, Keyhanidoust Z, Zamani G, et al.** Clinical and Para clinical Manifestations of Tuberous Sclerosis: A Cross Sectional Study on 81 Pediatric Patients. *Iran J Child Neurol*, **2012**; 6(3).
77. **Mahajan A, Patvekar M, Lote S, Deora MS, Poulouse D, Gogineni JM, et al.** A Clinico-Epidemiological Study of Neurofibromatosis Type 1 and Its Relation to Quality of Life: A Cross-Sectional Study From India. *Cureus*, **2022**.
78. **Pulsifer MB, Winterkorn EB, Thiele EA.** Psychological profile of adults with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy & Behavior [Internet]*. **2007**; 10(3):402-6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525505007000339>
79. **Bicudo NP, de Menezes Neto BF, da Silva de Avó LR, Germano CMR, Melo DG.** Quality of Life in Adults with Neurofibromatosis 1 in Brazil. *J Genet Couns*, **2016**; 25(5).

80. **Du N, Wu Y, Xiong S, Ji H, Huang L, Guo W, et al.** Current situation and influencing factors of disease uncertainty in parents of children with Sturge-Weber syndrome: a retrospective study. *BMC Pediatr [Internet]*. **2023**; 23(1):64. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12887-023-03857-x>
81. **Holmes GL, Stafstrom CE, Group TTSS.** Tuberous Sclerosis Complex and Epilepsy: Recent Developments and Future Challenges. *Epilepsia [Internet]*, **2007**; 48(4):617-30. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01035.x>
82. **Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, Korf B, Marks J, Pyeritz RE, et al.** The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA*, **1997**; 278(1).
83. **Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Bruce B, Maria BL.** Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics*, **2009**; 123:124-33.
84. **Campen CJ, Gutmann DH.** Optic Pathway Gliomas in Neurofibromatosis Type 1. *J Child Neurol*, **2018**; 33(1):73-81.
85. **McGaughran JM, Harris DI, Donnai D, Teare D, MacLeod R, Westerbeek R, et al.** A clinical study of type 1 neurofibromatosis in north west England. *J Med Genet [Internet]*, **1999**; 36(3):197. Available from: <http://jmg.bmj.com/content/36/3/197.abstract>
86. **Hyman SL, Shores A, North KN.** The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology*, **2005**; 65(7):1037-44.
87. **Hirabaru K, Matsuo M.** Neurological comorbidity in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics International*, **2018**; 60(1).
88. **Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S.** Tuberous sclerosis [Internet]. Vol. 372, www.thelancet.com. **2008**. Available from: www.thelancet.com
89. **Osborne JP, Fryer A, Webb D.** Part 3. Epidemiology of tuberous sclerosis.
90. **Yates JRW, MacLean C, Higgins JNP, Humphrey A, Le Maréchal K, Clifford M, et al.** The tuberous sclerosis 2000 study: Presentation initial assessments and implications for diagnosis and management. *Arch Dis Child*, **2011**; 96(11):1020-5.
91. **Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ.** Drug-Resistant Epilepsy. *New England Journal of Medicine [Internet]*, **2011**; 365(10):919-26. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1004418>

92. **Fagnani F, Laurendeau C, de Zelicourt M, Marshall J.** Epidemiology and disease burden of tuberous sclerosis complex in France: A population-based study based on national health insurance data. *Epilepsia Open*, **2022**; 7(4).
93. **Amin S, Lux A, Calder N, Laugharne M, Osborne J, O'callaghan F.** Causes of mortality in individuals with tuberous sclerosis complex. *Dev Med Child Neurol [Internet]*, **2017**; 59(6):612-7. Available from: <https://doi.org/10.1111/dmcn.13352>
94. **Joinson C, O'Callaghan FJ, Osborne JP, Martyn C, Harris T, Bolton PF.** Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis complex, *Psychol Med*, **2003**; 33(2):335-44.
95. **Overwater IE, Verhaar BJH, Lingsma HF, Bindels-de Heus GCB, van den Ouweland AMW, Nellist M, et al.** Interdependence of clinical factors predicting cognition in children with tuberous sclerosis complex. *J Neurol [Internet]*, **2017**; 264(1):161-7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8335-5>
96. **Sparagana SP, Delgado MR, Batchelor LL, Roach ES.** Seizure Remission and Antiepileptic Drug Discontinuation in Children With Tuberous Sclerosis Complex. *Arch Neurol [Internet]*, **2003**; 60(9):1286-9. Available from: <https://doi.org/10.1001/archneur.60.9.1286>
97. **Nabbout R, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, et al.** Epilepsy in tuberous sclerosis complex: Findings from the TOSCA Study. *Epilepsia Open*, **2019**; 4(1).
98. **Shepherd CW, Houser OW, Gomez MR.** MR findings in tuberous sclerosis complex and correlation with seizure development and mental impairment. *American Journal of Neuroradiology*, **1995**; 16(1).
99. **Di Rocco C, Tamburrini G.** Sturge - Weber syndrome. *Child's Nervous System*, **2006**; 22(8):909-21.
100. **Arzimanoglou A, Aicardi J.** The epilepsy of Sturge-Weber syndrome: Clinical features and treatment in 23 patients. *Acta Neurol Scand [Internet]*, **1992**; 86(140):18-22. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1992.tb04465.x>