

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**WEST SENDROMUNDA TALAMO-KORTİKAL BAĞLANTILAR**

**Uzmanlık tezi**

**Dr. CENNET SİDEL**

**TRABZON-2024**

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**WEST SENDROMUNDA TALAMO-KORTİKAL BAĞLANTILAR**

**Uzmanlık tezi**

**Dr. Cennet SİDEL**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Tülay KAMAŞAK**

**TRABZON-2024**

# İTHAF

Kalbimde yeri olan tüm sevdiklerime ithaf ediyorum...



## TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları eğitimim süresince edindiğim tüm tecrübe ve bilgilerimi kazanmamı sağlayan, her zaman desteklerini hissettiğim, beraber çalışma fırsatı bulduğum için gurur duyduğum çok değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Tez sürecinde tüm sevecenliği, bilgi birikimi ile her zaman yanımda olan, karanlık yollarıma ışık tutan sevgili danışman hocam Doç. Dr. Tülay KAMAŞAK'a her şey için çok teşekkür ederim.

Çocuk sağlığı ve hastalıkları bölümünü bana sevdiren, hastaların hayatlarına daha öğrenciyken dokunmamızı sağlayan, bizleri iyi birer hekim olma yolunda yetiştiren, hayatıma bu yönde yol vermemi sağlayan Prof. Dr. Hanifi SOYLU hocama yolumu aydınlattığı için çok teşekkür ederim.

Tez sürecimde hastalarımı ve bana çok destek olan Çocuk Nöroloji ve Radyoloji bölüm çalışanlarına çok teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca iyi, kötü tüm zamanlarımda beraber olduğum, düştüğümüzde beraber kalkmayı öğrendiğimiz ve hayatımdaki ikinci ailem olarak gördüğüm, çok güzel anılar biriktirdiğim tüm çalışma arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Tanıştıktan sonra hayatımda ve kalbimde çok kıymetli bir yeri olan, manevi annem olarak gördüğüm Dr. Ayşe İZCİ COŞKUNER'e çok teşekkür ederim.

Son olarak kalbimde her zaman sonsuz sevgilerini hissettiğim, beni her koşulda destekleyen sevgili aileme çok teşekkür ederim.

Dr. Cennet SİDEL

## İÇİNDEKİLER

|                                                                      |      |
|----------------------------------------------------------------------|------|
| İTHAF .....                                                          | iii  |
| TEŞEKKÜR .....                                                       | iv   |
| İÇİNDEKİLER .....                                                    | v    |
| TABLolar LİSTESİ .....                                               | viii |
| ŞEKİLLER LİSTESİ .....                                               | ix   |
| KISALTMALAR LİSTESİ .....                                            | xi   |
| ÖZET .....                                                           | xiv  |
| ABSTRACT.....                                                        | xvi  |
| 1. GİRİŞ.....                                                        | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                              | 3    |
| 2.1. West Sendromu .....                                             | 4    |
| 2.1.1 Tarihçe .....                                                  | 5    |
| 2.1.2 Epidemiyoloji .....                                            | 6    |
| 2.1.3 Etiyoloji .....                                                | 6    |
| 2.1.3.1 Prenatal Nedenler:.....                                      | 6    |
| 2.1.3.2 Perinatal Nedenler: .....                                    | 8    |
| 2.1.3.3 Postnatal Nedenler: .....                                    | 8    |
| 2.1.4 Sınıflama.....                                                 | 8    |
| 2.1.5 Patofizyoloji .....                                            | 8    |
| 2.1.6 West Sendromunda Klinik Özellikler .....                       | 10   |
| 2.1.6.1 Spazmların Tanımlanması.....                                 | 10   |
| 2.1.6.2 Spontan Remisyon .....                                       | 12   |
| 2.1.6.3 İnfantil Spazm ile Diğer Nöbet Tiplerinin Birlikteliği ..... | 13   |
| 2.1.7 EEG Bulguları .....                                            | 13   |

|                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------|----|
| 2.1.7.1 İnteriktal Bulgular .....                             | 13 |
| 2.1.7.2 İktal Bulgular .....                                  | 15 |
| 2.1.8 Tanı .....                                              | 16 |
| 2.1.9 Ayırıcı Tanı .....                                      | 17 |
| 2.1.10 West Sendromu ile İlişkili Epileptik Sendromlar .....  | 18 |
| 2.1.11 Tedavi.....                                            | 20 |
| 2.1.11.1 Medikal Tedavi.....                                  | 20 |
| 2.1.11.2 Ketojenik Diyet .....                                | 22 |
| 2.1.11.3 Cerrahi Tedavi.....                                  | 22 |
| 2.1.12 Prognoz ve Mortalite .....                             | 23 |
| 2.2 Febril Konvülsiyon.....                                   | 24 |
| 2.2.1 Tanım ve Tarihçe .....                                  | 24 |
| 2.2.2 Epidemiyoloji .....                                     | 24 |
| 2.2.3 Etyopatogenez ve Risk Faktörleri .....                  | 25 |
| 2.2.4 Febril Konvülsiyon Tipleri ve Özellikleri .....         | 26 |
| 2.2.5 Febril Konvülsiyona Tanısal Yaklaşım .....              | 27 |
| 2.2.6 Ayırıcı Tanı .....                                      | 29 |
| 2.2.7 Tekrarlayan Febril Konvülsiyon Risk Faktörleri.....     | 30 |
| 2.2.8 Febril Konvülsiyon Sonrası Epilepsi Gelişme Riski ..... | 30 |
| 2.2.9 Tedavi .....                                            | 31 |
| 2.2.9.1 Akut Tedavi .....                                     | 31 |
| 2.2.9.2 Aralıklı Profilaksi.....                              | 32 |
| 2.2.9.3 Devamlı Profilaksi .....                              | 32 |
| 2.2.10 Prognoz.....                                           | 33 |
| 2.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme .....                       | 33 |
| 2.3.1 Difüzyon Tensör Görüntüleme ve Traktografi .....        | 34 |

|                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.3.2 Beyaz Cevherdeki Traktlar .....                                                         | 38 |
| 2.4 Epilepsi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme .....                                           | 41 |
| 2.5 Traktografinin Epilepside Kullanımı.....                                                  | 42 |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM .....                                                                      | 44 |
| 3.1. Verilerin İstatistiksel Analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences).....      | 44 |
| 3.2. Difüzyon Tensör Görüntüleme ve Volbrain ile Parselasyon Hazırlama İşlem Basamakları..... | 45 |
| 4. BULGULAR .....                                                                             | 52 |
| 4.1 Fraksiyonel Anizotropi Sonuçları .....                                                    | 55 |
| 4.2 Ortalama Yayılım Sonuçları.....                                                           | 59 |
| 4.3 Voksel Sonuçları.....                                                                     | 66 |
| 5. TARTIŞMA .....                                                                             | 69 |
| 6. SONUÇ.....                                                                                 | 84 |
| 6. KAYNAKLAR .....                                                                            | 88 |

## TABLO LİSTESİ

|                                                                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1: Neonatal ve süt çocukluğu döneminin başlıca epileptik sendromları .....                                                                      | 4  |
| Tablo 2: Gruplara göre cinsiyet dağılımı .....                                                                                                        | 52 |
| Tablo 3: Gruplara göre yaş dağılımı .....                                                                                                             | 52 |
| Tablo 4: West sendromlu hastaların ilaç tedavisi türüne göre nöbetlerin kontrol altına alınma durumunun dağılımı .....                                | 53 |
| Tablo 5: West sendromlu hastaların hastalık sürecine ilişkin özelliklerinin dağılımı.....                                                             | 54 |
| Tablo 6: West sendromlu hastaların kranial MRG bulguları .....                                                                                        | 55 |
| Tablo 7: Fraksiyonel anizotropi ölçümlerinin gruplara göre farklılaşma durumu.....                                                                    | 56 |
| Tablo 8: Fraksiyonel anizotropi ölçümlerinin nöbetlerin kontrol altına alınma durumlarına göre farklılaşma durumu .....                               | 57 |
| Tablo 9: Ortalama yayılım ölçümlerinin gruplara göre farklılaşma durumu.....                                                                          | 60 |
| Tablo 10: Ortalama yayılım ölçümlerinin nöbetlerin kontrol altına alınma durumlarına göre farklılaşma durumu .....                                    | 61 |
| Tablo 11: Hastaların bazı MD ölçümleri ile ACTH dozu alış süresi ve tedavi sonrasında nöbetlerin kontrol altına alınma süresi arasındaki ilişki ..... | 62 |
| Tablo 12: Hastaların bazı FA ölçümleri ile ACTH dozu alış süresi ve tedavi sonrasında nöbetlerin kontrol altına alınma süresi arasındaki ilişki ..... | 64 |
| Tablo 13: West sendromlu hastaların hastalık süreci özellikleri arasındaki ilişki .....                                                               | 66 |
| Tablo 14: Voksel ölçümlerinin gruplara göre farklılaşma durumu .....                                                                                  | 67 |



## ŞEKİLLER LİSTESİ

|                                                                                                                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1: West sendromlu hastalarda spazm özellikleri.....                                                                                                                         | 12 |
| Şekil 2: Altı aylık bir West sendromu tanılı hastanın hipsaritmi paterninin görüldüğü dijital kayıt [31] .....                                                                    | 14 |
| Şekil 3: Altı aylık West Sendromu tanılı hastada iktal EEG kaydı, hızlı aktivitenin süperimpoze olduğu voltaj atenüasyon periyodu [31] .....                                      | 16 |
| Şekil 4: Erken infantil epileptik ensefalopati sendromu, West sendromu ve Lennox-Gastaut sendromunun yaşa bağımlı birbirlerine dönüşümü ve EEG bulguları [58].....                | 19 |
| Şekil 5: A: Konvansiyonel MRG T1 ağırlıklı görüntü, B: anizotropi haritası, C: renk kodlu oryantasyon haritası örnekleri, (C)'deki renkler her bir liflerin yönünü belirtir ..... | 38 |
| Şekil 6: Komissural lifler .....                                                                                                                                                  | 39 |
| Şekil 7: Assosiasyon lifler [158] .....                                                                                                                                           | 40 |
| Şekil 8: Projeksiyon lifler .....                                                                                                                                                 | 40 |
| Şekil 9: Difüzyon Tensör Görüntüleme mozaik görüntünün DTIstudio programı ile açılması .....                                                                                      | 45 |
| Şekil 10: Difüzyon Tensör Görüntüleme haritalama işlem basamakları .....                                                                                                          | 46 |
| Şekil 11: Dwi, b0, Tensor Trace, MD görüntülerinin kayıt edilmesi.....                                                                                                            | 46 |
| Şekil 12: Dwi, b0, tensor trace dosya isimlerinin değiştirilmesi .....                                                                                                            | 47 |
| Şekil 13: Sıkıştırılan dosyanın submit edilmesi.....                                                                                                                              | 48 |
| Şekil 14: Download result yapılması ve sonuçların bilgisayara kayıt edilmesi .....                                                                                                | 48 |
| Şekil 15: Tensor native dosyasından s_tensor_fa'nın açılması.....                                                                                                                 | 49 |
| Şekil 16: Result dosyasından D1_Ifseg_2 dosyasının seçilmesi .....                                                                                                                | 50 |
| Şekil 17: Sonuçların kayıt edilmesi .....                                                                                                                                         | 50 |
| Şekil 18: A:Genu korpus kallozum, B: Body korpus kallozum, C: Splenium korpus kallozum, D: Kortikospinal trakt, E: Singulum, F:Unsinat fasikül G: İnferior longitudinal           |    |

|                                                                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| fasikül, H: İnferior oksipitofrontal fasikül bölgelerinde yapılan trakt spesifik analiz yöntemi ile görüntü elde edinimi ..... | 51 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|



## KISALTMALAR LİSTESİ

|           |                                                         |
|-----------|---------------------------------------------------------|
| AAP:      | Amerikan Pediatri Akademisi                             |
| ACTH:     | Adrenokortikotropik Hormon                              |
| AD:       | Eksenel/Paralel Yayılma                                 |
| ADC:      | Görünür Difüzyon Katsayısı                              |
| BECTS:    | Sentrotemporal Dikenli İyi Huylu Çocukluk Çağı Epilepsi |
| BFK:      | Basit Febril Konvülsiyon                                |
| BM:       | Beyaz Cevher                                            |
| BOS:      | Beyin Omurilik Sıvısı                                   |
| BT:       | Bilgisayarlı Tomografi                                  |
| CAE:      | Çocukluk Çağı Absans Epilepsi                           |
| DAG:      | Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme                          |
| D:        | Difüzyon Katsayısı                                      |
| DBT:      | Difteri-Boğmaca-Tetanoz                                 |
| Dizi-CGH: | Comparative Genomic Hybridizatio Analizi                |
| DTG:      | Difüzyon Tensör Görüntüleme                             |
| DTI:      | Difüzyon Tensör Images                                  |
| EE:       | Epileptik Ensefalopati                                  |
| EEG:      | Elektroensefalografi                                    |
| ES:       | Epileptik Spazm                                         |
| FA:       | Fraksiyonel Anizotropi                                  |
| FK:       | Febril Konvülsiyon                                      |
| GABA:     | Gama- Aminobutirik Asit                                 |

GM: Gri Cevher

IL-1: İnterlökin-1

IL-6: İnterlökin-6

IS: İnfantil Spazm

İGE: İdiyopatik Jeneralize Epilepsi

İ.V: İntravenöz

KFK: Komplike Febril Konvülsiyon

KKK: Kızamık-Kabakulak-Kızamıkçık

LP: Lomber Ponksiyon

MD: Ortalama Yayılma

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MSS: Merkezi Sinir Sistemi Malformasyonları

NGS: Next Generation Sequencing) Analizi

NREM: Non-Rapid Eye Movement

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

RD: Radyal/Dikey Yayılma

SLF: Superior Longitudinal Fasikül

SPECT: Single Foton Emisyon Tomografisi

TBBS: Trakt Bazlı Mekânsal İstatistik Yöntemi

TLE: Temporal Lob Epilepsi

TNF- $\alpha$ : Tümör nekroz faktör- $\alpha$

TORCH: Toksoplazma, Rubella, Sitomegalovirus, Herpes simpleks virüs

TSA: Trakt Spesifik Analiz

VGB: Vigabatrin

WES: Tüm Egzom Analizi

WGS: Tüm Genom Analizi

WS: West Sendromu



## ÖZET

**Amaç:** West sendromu (WS) bebeklik dönemine ait bir epileptik sendrom olarak kabul edilmiş olup; spazmlar, hipsaritmi paterni olarak adlandırılan özel elektroensefalografik bulgu ve psikomotor gelişimin durması veya gerilemesi şeklinde bir triad ile karakterizedir. Çalışmamızda kontrol ve hasta grupları için belirli beyaz cevher yolaklarının (süperior parietal lob, inferior frontal lob, middle oksipital lob, singulum, hipokampus, serebellum, amigdala, talamus, inferior frontooksipital fasikül, süperior frontooksipital fasikül, unsinat fasikül, korpus kallozum genu, body, splenium, kortikospinal trakt, sagittal stratum, forniks/ stria terminalis) difüzyon tensör görüntüleri üzerinde beyin parselasyonu yapılarak voksel, fraksiyonel anizotropi (FA) ve ortalama difüzite (MD) parametreleri değerlendirilmiştir. West Sendromunun erken dönem etkilerinden farklı olarak subakut ve kronik dönem etkilerinin görülmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza Karadeniz Teknik Üniversitesi Çocuk Nöroloji Polikliniğinden takipli 30 West sendromu (WS) ve 29 basit febril konvülsiyon (BFK) tanılı, 0-4 yaş arasındaki hastalar dahil edilmiştir. Çocuk Nöroloji Polikliniğinden kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) istemi yapılan hastaların görüntüleri görüntü saklama ve iletişim sisteminden (PACS) alındı ve analizleri yapıldı. Analizler için difüzyon tensör görüntüleme (DTG) metodu kullanılmıştır. Çalışmada kontrol ve hasta grupları için difüzyon tensor görüntüleri üzerinde beyin parselasyonu yapılarak Voksel, FA ve MD parametreleri elde edilmiştir.

**Bulgular:** West sendromlu hastaların bilateral süperior parietal, bilateral inferior frontal, bilateral posterior talamik radyasyon, bilateral singulum, bilateral forniks/ stria terminalis, bilateral süperior longitudinal fasikül, bilateral inferior frontooksipital fasikül, bilateral sagittal stratum, bilateral genu korpus kallozum, bilateral body korpus kallozum, bilateral splenium korpus kallozum, sol middle oksipital, sol kortikospinal trakt bölgelerinin FA değerleri basit febril konvülsiyon tanılı hastaların FA değerlerinden anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. West sendromlu hastaların bilateral süperior parietal, bilateral inferior frontal, bilateral amigdala, bilateral hipokampus, bilateral posterior talamik radyasyon, bilateral süperior longitudinal fasikül ve bilateral sagittal stratum, sağ posterior talamik radyasyon, sol forniks/stria terminalis, sol serebellum, sağ unsinate fasikül, sağ genu korpus kallozum, sağ body korpus kallozum , sağ splenium

korpus kallozum ve sađ talamus MD deđerleri kontrol grubunun MD deđerlerinden anlamlı olarak yůksektir. West sendromlu hastalarda bilateral sůperior parietal, inferior frontal, kortikospinal trakt, posterior talamik radyasyon, singulum, sůperior longitudinal fasikůl, sagittal stratum, genu korpus kallozum, body korpus kallozum, splenium korpus kallozum ve talamus voksel deđerleri basit febril konvůlsiyonlu hastaların voksel deđerlerine gůre anlamlı důzeyde azalmıřtır. Ayrıca solda middle oksipital ve forniks/stria terminalis ile sađda amigdala vokselleri belirgin azalmıřtır.

İki taraflı sůperior parietal, inferior frontal, sůperior longitudinal fasikůl, sagittal stratum, posterior talamik radyasyon bůlgelerinde hem FA deđerlerinde azalma, MD deđerlerinde artma hem de voksel deđerlerinde důřme olduđu tespit edilmiřtir.

**Sonuç ve Őneriler:** Bu sonuřlar hastaların beyaz cevher bůtůnlůđůnůn hasar gůrdůđů, miyelinizasyonun geciktiđini důřündürmektedir. Akson ۆzellikleri, lif koheransı, demiyelinizasyon, beyaz cevher olgunlařması, kortikal malformasyonlar, epileptik aktiviteler gibi ۆeřitli faktůrler DTG'de anormal bulgulara neden olabilir. Ayrıca nōronal ۆdem veya hůcrenin kůçůlmesi, hůcre dıřı bořluđun artması veya azalması ve doku organizasyonunun kaybı gibi mikro yapısal ortamı deđerirtiren patolojik sůreçlerin, deđerirmiř difůzyon ve/veya anizotropiye neden olabileceđi důřůnůlmektedir.

Sonuşlarımızın; ۆzellikle bilateral olarak FA ve voksel azalması, MD artışı olan bůlgelerdeki anatomik ve fonksiyonel etkilenimlere bağlı olarak hastalarda ortaya ۆıkan gōrsel, işitsel ve motor fonksiyonlardaki gerilemeye ışık tutabileceğini důřůnmekteyiz. ۆalıřmamızın sonuşları, ۆzellikle azalmış FA ve artmış MD değerlerini gōsteren, epilepsi ile ilişkili DTI anormalliklerini ortaya koyan ۆnceki DTI ۆalıřmalarını desteklemektedir.

Anahtar Kelime: West sendromu, difůzyon tensōr gōruntůleme, traktografi, volbrain

## ABSTRACT

**Purpose:** West syndrome (WS) is recognized as an epileptic syndrome of infancy, characterized by a triad of spasms, a specific electroencephalographic finding called hypsarrhythmia pattern, and stagnation or regression of psychomotor development. In our study, brain parcellation was performed on diffusion tensor images of specific white matter tracts (superior parietal lobule, inferior frontal lobule, middle occipital lobule, cingulum, hippocampus, cerebellum, amygdala, thalamus, inferior fronto-occipital fasciculus, superior fronto-occipital fasciculus, uncinate fasciculus, corpus callosum genu, body, splenium, corticospinal tract, sagittal stratum, fornix/stria terminalis) for both control and patient groups, and voxel, fractional anisotropy (FA), and mean diffusivity (MD) parameters were evaluated. The aim was to observe the subacute and chronic period effects, distinct from the early effects of West syndrome.

**Materials and Methods:** Our study included 30 patients aged 0-4 years diagnosed with West syndrome (WS) and 29 patients diagnosed with simple febrile seizures (SFS), who were followed up in the Pediatric Neurology Clinic of Karadeniz Technical University. Cranial magnetic resonance imaging (MRI) images of patients referred by the Pediatric Neurology Clinic were retrieved from the Picture Archiving and Communication System (PACS) and analyzed. The diffusion tensor imaging (DTI) method was used for the analyses. In the study, voxel, FA, and MD parameters were obtained by performing brain parcellation on diffusion tensor images for both control and patient groups.

**Findings:** The FA values of the bilateral superior parietal, bilateral inferior frontal, bilateral posterior thalamic radiation, bilateral cingulum, bilateral fornix/stria terminalis, bilateral superior longitudinal fasciculus, bilateral inferior fronto-occipital fasciculus, bilateral sagittal stratum, bilateral genu of the corpus callosum, bilateral body of the corpus callosum, bilateral splenium of the corpus callosum, left middle occipital, and left corticospinal tract regions in patients with West syndrome were found to be significantly lower than the FA values of patients with simple febrile seizures. The MD values of the bilateral superior parietal, bilateral inferior frontal, bilateral amygdala, bilateral hippocampus, bilateral posterior thalamic radiation, bilateral superior longitudinal



fasciculus, and bilateral sagittal stratum, right posterior thalamic radiation, left fornix/stria terminalis, left cerebellum, right uncinate fasciculus, right genu of the corpus callosum, right body of the corpus callosum, right splenium of the corpus callosum, and right thalamus in patients with West syndrome were significantly higher than those in the control group. In patients with West syndrome, the voxel values of the bilateral superior parietal, inferior frontal, corticospinal tract, posterior thalamic radiation, cingulum, superior longitudinal fasciculus, sagittal stratum, genu of the corpus callosum, body of the corpus callosum, splenium of the corpus callosum, and thalamus were significantly decreased compared to the voxel values in patients with simple febrile seizures. Additionally, there was a marked decrease in the voxel values of the left middle occipital and fornix/stria terminalis and the right amygdala.

It was also determined that there was a decrease in FA values, an increase in MD values, and a reduction in voxel values in the bilateral superior parietal, inferior frontal, superior longitudinal fasciculus, sagittal stratum, and posterior thalamic radiation regions.

**Conclusions and Recommendations:** These results suggest that the white matter integrity of the patients is impaired and that myelination is delayed. Various factors such as axonal properties, fiber coherence, demyelination, white matter maturation, cortical malformations, and epileptic activities may cause abnormal findings in DTI. Additionally, pathological processes that alter the microstructural environment such as neuronal edema or cell shrinkage, changes in extracellular space, and loss of tissue organization are thought to potentially lead to altered diffusion and/or anisotropy.

We believe that our results, particularly the anatomical and functional impairments in regions with bilateral FA and voxel reduction and MD increase, may shed light on the deterioration in visual, auditory, and motor functions observed in patients. The findings of our study support previous DTI studies that demonstrate epilepsy-associated DTI abnormalities, especially in regions showing reduced FA and increased MD values.

**Keywords:** West syndrome, diffusion tensor imaging, tractography, volbrain

## 1. GİRİŞ

West sendromu (WS) bebeklik dönemine ait bir epileptik sendrom olarak kabul edilmiş olup; spazmlar, hipsaritmi paterni olarak adlandırılan özel elektroensefalografik bulgu ve psikomotor gelişimin durması veya gerilemesi şeklinde bir triad ile karakterizedir. Tipik olarak bebeklerde ortaya çıkan, nörogelişimsel prognozu kötü ve erken ölüm riski yüksek olan yaşa özgü bir epileptik ensefalopatidir. Patofizyolojisi ise henüz net olarak bilinmemektedir. Tanı esnasında beyin anomalilerini göstermek için tercihen beyin MRG olmak üzere nörogörüntüleme çalışmaları yapılmalıdır. Hastaların yaklaşık %70-80'inin beyin MRG'sinde anormallik bulunmaktadır. Tedavide Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) veya kortikosteroid verilecek hastalara tedaviye başlanmadan önce nörogörüntüleme yapılması önerilir. Çünkü bu ilaçlar beyin omurilik sıvısı (BOS) alanının genişlemesine neden olur ve bu da mevcut beyin atrofisi ile karıştırılabilir.

Febril Konvülsiyon (FK), çocukluk çağında en sık görülen nöbet tipidir. Febril konvülsiyon çoğunlukla iyi seyirlidir. Febril konvülsiyonlar nöbet özelliklerine göre basit febril konvülsiyon (BFK) ve komplike febril konvülsiyon (KFK) olarak iki grupta tanımlanır. Hastaların %80-85'inde basit FK görülür. Tonik ve jeneralize vasıftadır. Fokal nöbet görülmez. On beş dakikadan daha kısa sürer, 24 saat içinde tekrarlamaz. Postiktal bulgusu olmaz. Ateş genellikle 38°C'nin üzerinde seyreder. Nörolojik problemi olmayan çocukların ise %2-5'inde en az bir kez basit FK görülebilmektedir. Basit FK'da mortalite riskinde artış bildirilmemiştir.

Konvansiyonel MRG, gri cevher ile ilgili ölçümleri net bir şekilde ortaya koyarken, beyaz cevher ölçümlerinde sınırlı kalmaktadır. Beyaz cevher yapısını daha ayrıntılı değerlendirmek amacıyla, 1994'te, Bassar ve arkadaşları, difüzyon verisini birden fazla yönde ölçen DTG yöntemini ortaya koymuştur. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, su moleküllerin tek bir yöndeki difüzyon hızının bilgisini gösteren bir değerlendirme iken; DTG tekniği, su moleküllerinin in vivo ortamdaki difüzyonunun yönü ve hızı ölçülerek, dokunun yapısının saptanmasını sağlayan bir yöntemdir. Difüzyon tensör görüntüleme, beyindeki beyaz cevher yollarının haritalanmasının tek in vivo yöntemidir. Traktografi ise insan beyni beyaz cevherinin yapılanmasının difüzyon tensör

görüntüleme bilgisi ile hesaplanışının genel bir ismidir. Difüzyon tensör görüntüleme, beyin bozukluklarıyla ilişkili dokuların yapısal değişikliklerini karakterize etmek için oldukça etkin bir yöntemdir. DTG verileri temelde anizotropi derecesi, ortalama yayılma ve yayılmanın ana yönü olmak üzere üç farklı şekilde özetlenebilir.

Fraksiyonel anizotropi, difüzyonel asimetriyi gösterirken, ortalama yayılma, yönden bağımsız olarak suyun belirli bir vokseldeki yer değiştirmesini ifade eder. Suyun difüzyonunu sınırlayan durumlar ortadan kalktığında, örneğin beyaz cevher gibi belirli bir organizasyon gösteren yapılar dejenere olduğunda, difüzyon yönlülüğü kaybına bağlı olarak FA azalır; MD artar. Fraksiyonel anizotropi, MD gibi çoklu DTG ölçümleri ile diğer kantitatif görüntüleme yöntemlerinin birlikte uygulanması, doku patolojisinin tespitini iyileştirmektedir. Difüzyon tensör görüntüleme, konvansiyonel MRG'de tespit edilemeyen epileptojenik anormallikleri tanımlama potansiyeline sahiptir ve oldukça değerli sonuçlar verir.

Epilepsi tanılı hastalarda beyaz cevher yollarını incelemek için difüzyon tensör görüntüleme ile ilgili ilk çalışmalar, 2000'li yılların başlarında yapılmıştır. Bu çalışmalar, mesial temporal skleroz gibi belirli epilepsi tiplerinde beyaz cevher yollarındaki yapısal değişiklikleri araştırmıştır. Erişkin hastalarda yapılan çalışmaların akabinde pediatrik yaş grubunda yapılan çalışmalar da artış göstermeye başlamıştır.

Bir epileptik sendrom olan West sendromunda çocukların nöbetler başladıktan sonra nörogelişimsel gerilik sergilemelerinin, santral sinir sistemindeki karşılığının olacağı, beyaz cevher bütünlüğünün hasar gördüğü, miyelinizasyonun geciktiği düşünülmektedir. Bu sebeple 30 West sendromu ve 29 basit febril konvülsiyon tanılı, 0-4 yaş arasındaki hastaları dahil ettiğimiz çalışmamızda difüzyon tensör görüntüleme yöntemini kullanarak beyaz cevher yollarını inceledik. Çalışmamız bildiğimiz kadarı ile ülkemizde West sendromu tanılı hastaların DTG yöntemi kullanılarak değerlendirildiği ilk çalışmadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Epilepsi, provoke eden bir neden olmaksızın tekrarlayan nöbetlerle karakterize kronik bir hastalıktır. Epileptik bir nöbet; beyinde nöronal aktivitenin anormal yoğun ve senkronize şekilde ilerlemesine bağlı olarak, bulgu ve semptomların geçici olarak ortaya çıkması ile oluşur. Nöbetler duyuşal, motor veya otonomik fenomenlerle birlikte bilinç kaybının oluşması veya oluşmamasıyla karakterizedir. Epileptik sendromlar, bu hastalığa işaret eden belirli bulguların birlikte ortaya çıkması ile oluşur. Sendromların, nöbet tipi, elektroensefalografi (EEG) paterni, başlangıç yaşı, nörolojik ve radyolojik bulguları gibi belirli özellikleri ayırıcı tanıyı belirlemektedir. Süt çocukluğu döneminde ortaya çıkan ve bir sendroma ait özelliklere uyan birçok epilepsi türü mevcuttur. Epileptik sendromların tanımlanması; tanı, tetkik, tedaviye karar verme ve prognoz açısından son derece önemlidir [1]. Epileptik ensefalopati (EE) terimi, ilaç tedavisine dirençli, altta yatan etiyolojiden bağımsız olarak epileptik nöbetlerin sebep olduğu motor ve mental geriliği tanımlamak için kullanılmaktadır. Erken başlangıçlı infantil epileptik ensefalopatiler (EIEE), epileptik aktivitenin (sadece nöbetlerin değil, aynı zamanda epileptiform anormalliklerin) tek başına altta yatan patolojiden beklenenin ötesinde (örneğin kortikal malformasyon) ciddi bilişsel ve davranışsal bozukluklara sebep olduğu bir grup hastalıktır [2]. Uluslararası epilepsi ile mücadele birliği ILAE (The International League Against Epilepsy) 2022 yılında neonatal ve infantil epileptik sendromları yeniden sınıflamıştır. Bu sınıflamada; WS ve bu sendromun kriterlerini karşılamayan ancak epileptik spazmları olan süt çocuklarını kapsayan “infantil epileptik spazm sendromu” tanımlamasının kullanılması önerilmiştir [3]. Neonatal ve süt çocukluğu döneminin epileptik sendromlarının önerilen son sınıflaması tablo 1’de özetlenmiştir.

West sendromu tipik spazm nöbetleri ve EEG bulguları ile son yıllarda diğer epileptik sendromlardan daha erken tanı alıyor olsa da genel olarak epileptik sendromların tanınması güçtür. Etiyoloji multifaktöriyel özelliktedir ve altta yatan mekanizma hala bilinmemektedir. Yüksek dozda ve çoklu ilaç tedavisi uygulamalarına rağmen antiepileptiklere yanıt ise hala kötüdür [1].

Tablo 1: Neonatal ve süt çocukluğu döneminin başlıca epileptik sendromları

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Kendini sınırlayan epilepsiler:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kendini sınırlayan neonatal epilepsi</li><li>• Kendini sınırlayan ailesel neonatal infantil epilepsi</li><li>• Kendini sınırlayan infantil epilepsi</li><li>• Febril nöbetlere ek olarak genetik epilepsi</li><li>• Süt çocuğunun miyoklonik epilepsisi</li></ul>                                                                                                                                                                                                             |
| <p>Gelişimsel ve epileptik ensefalopatiler:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Erken infantil gelişimsel ve epileptik ensefalopati</li><li>• İnfanın yer değıştiren fokal nöbetleri ile giden epilepsi</li><li>• İnfanil epileptik spazm sendromu</li><li>• Dravet sendromu</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p>Etiyolojiye spesifik sendromlar:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• KCNQ- 2 (<i>potassium voltage-gated channel subfamily Q member 2</i>) gelişimsel epileptik ensefalopati</li><li>• Piridoksin ve piridoksal fosfat bağımlı gelişimsel epileptik ensefalopatiler</li><li>• CDKL5 (<i>cyclin-dependent kinase-like 5</i>) gelişimsel epileptik ensefalopati</li><li>• PCDH19 (<i>protocadherin19</i>) epilepsi</li><li>• Sturge- Weber sendromu</li><li>• GLUT-1 (<i>glucose transporter1 deficiency syndrome</i>) eksikliği sendromu</li></ul> |

KCNQ- 2: *Potassium voltage-gated channel subfamily Q member 2*, CDKL5: *Cyclin-dependent kinase-like 5*, PCDH19: *Protocadherin19*, GLUT-1: *Glucose transporter1 deficiency syndrome*

## 2.1. West Sendromu

Son yıllarda ILAE tarafından önerilen “infantil epileptik spazm sendromu” tanımı West sendromu ve bu sendromun kriterlerini tam olarak karşılamayan epileptik spazmlı hastaları tanımlamak için kullanılmaktaysa da WS terimi günümüzde de kullanılmaya devam etmektedir. Tipik olarak bebeklerde ortaya çıkan, nörogelişimsel prognozu kötü olan yaşa özgü bir epileptik ensefalopatidir [4]. West sendromu bebeklik dönemine ait bir epileptik sendrom olarak kabul edilmiş olup; proksimal ve trunkal kaslarda, ekstansiyon, fleksiyon veya her ikisini birlikte içerebilen 1-2 sn süreli çoğunlukla kümeler şeklinde

görülen spazmlar, hipsaritmi paterni olarak adlandırılan özel elektroensefalografik bulgu ve psikomotor gelişimin durması veya gerilemesi şeklinde bir triad ile karakterizedir. Hipsaritmi paterni, interiktal kaotik yüksek amplitüd ve multifokal epileptik interiktal arka plan EEG bulguları şeklinde tanımlanabilir. West sendromunun karakteristik özellikleri arasında, ACTH veya glukokortikoidler gibi immün baskılayıcıların görece yüksek terapötik etkinliğe sahip olması da yer almaktadır [5].

### 2.1.1 Tarihçe

West Sendromunun günümüze uzanan yolculuğunda üç önemli olay belirleyici olmuştur. İlk kez Dr. William James West tarafından 1841 yılında 4 aylık oğlu James Edwin'in zaman içinde sıklığı ve yoğunluğu artan "öne doğru hafif dalgalanmalar" şeklinde görülen klinik durumu "The Lancet" bilimsel dergisinde rapor edilmiştir. William James West, başlangıçta nöbetlere "Salaam tikleri" adını vermiştir ve daha sonra West'in oğluna bakan meslektaşı Langdon-Down ile James'in daha büyük yaşlarda dil eksikliği, anlamsız kahkaha, başın yuvarlanması, müzikten, parlak ve canlı renklerden memnun olma, otomatikliğe ve ritmik eylemlere büyük bir eğilim gibi otizm spektrum bozukluklarında karşılaşılan klinik özelliklere benzer şekilde davranışlar gösterdiğini bildirmiştir. Doktor West'in oğlunun spazmları hakkındaki açıklaması, klasik bir tasvir olarak kabul edilmiştir ve rapor, genellikle yaşamın ilk yılında başlayan, seri olarak ortaya çıkan, zeka ve motor bozulma ile ilişkili olarak görünüşte sağlıklı görünen bebeklerde ortaya çıkabilen spazmları tanımlamaktadır [4]. Bundan yüz on yıl sonra, ilk olarak Gibbs tarafından 1952 yılında, "hipsaritmi" olarak adlandırılan ve infantil spazmlarla (İS) ilişkili tipik bir EEG paterni bildirilmiştir. Daha sonra Gastaut "West Sendromu" ismini önermiştir [6]. Bin dokuz yüz elli sekiz yılında Sorel ve Dusaucy-Bauloye ACTH tedavisi ile bu hastalarda spazmların gerilediği ve EEG'deki hipsaritmi tablosunun kısmen veya tamamen düzeldiğini göstermiş ve bu gelişme infantil spazm tedavisinde önemli bir basamak olarak yerini almıştır [7]. Bin dokuz yüz yetmişli yıllarda video-EEG monitörizasyonunun geliştirilmesi ile sendromun klinik özellikleri daha iyi anlaşılmıştır. Bin dokuz yüz seksenlerde nöroradyoloji alanındaki gelişmelerle beraber, serebral patolojilerin daha iyi tanımlanması ve altta yatan patofizyolojik mekanizmaların

anlaşılması sağlanmıştır [8]. Sonraki yıllarda, infantil spazmlara sıklıkla psikomotor gecikme ve/veya gelişimsel gerilemenin eşlik ettiği fark edilmiştir [7].

### 2.1.2 Epidemiyoloji

İnfanıl spazmların epidemiyolojisine yönelik çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Çeşitli serilerde İS'lerin insidansı, 1000 canlı doğumda 0.16-0.42, 100.000 canlı doğumda 30.7 olarak bildirilmektedir [9]. İnfantil spazmlar tüm çocukluk çağı epilepsilerinin %7.5-20'sini oluşturmaktadır. Ülkemizdeki insidans tam olarak bilinmemekle beraber ortalama bu civarda olduğu tahmin edilmektedir. Prevalans çalışmaları ise insidans çalışmalarına göre daha azdır. Yapılan bir çalışmada 2000- 6000 canlı doğumda bir olarak bulunmuştur [10]. İnsidans ve prevalans çalışmalarında coğrafik ve ırksal farklılık saptanmamıştır. İnfantil spazm kızlara oranla erkeklerde daha sık görülmektedir. Çalışmalarda erkek/kız oranı 1.1/1 ile 2.2/1 olarak bildirilmektedir [11]. Bu sendromun yaşa özel oluşu dikkat çekicidir. Serilerde bir gün ile altı yaş arasında başlangıç bildirilirken, en sık dört ve altıncı aylar arasında görülmektedir. Olguların %80-95'inde nöbetlerin bir yaşından önce başladığı bildirilmiştir [3]. Vakaların %1-7'sinde ailede epilepsi öyküsü bulunmaktadır [12].

### 2.1.3 Etiyoloji

İnfanıl spazmın epileptojenik mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte, altta yatan birçok sebebin hastalığa sebep olabileceği düşünülmektedir. Bu sebepler genellikle, prenatal, perinatal ve postnatal olarak gruplandırılır. İnfantil spazm vakalarının %40'ından prenatal nedenler sorumlu tutulmaktadır [13].

**2.1.3.1 Prenatal Nedenler:** İntrauterin dönemde olan etkilenimi ifade eder. Vakaların yaklaşık %50'sinde saptanmaktadır [14].

a) Gelişimsel Serebral Anomaliler: Etiyolojiden %18-21 oranında sorumlu olduğu bildirilmektedir. Yeni gelişen görüntüleme yöntemleri ve otopsi bulguları ile bu oranın %30-35'e kadar yükselebileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur [15][16].

b) Nöronal migrasyon anomalileri: Lizenfali (pakiiri, aii), heterotopi, Őizenfali, hemimegalenfali, korpus kallozum agenezisi (Aicardi sendromu), holoprozenfali, konjenital hidrofali, kortikal displazi bu grupta yer almaktadır.

c) Nörokütan Displaziler: Bunlar arasında en sık görüleni tuberoskleroiztir. West sendromlu vakalarda deri ve göz muayenesi dikkatle yapılmalı, depigmente lekeler ve retinal fakomalar aranmalıdır [17]. Tuberoskleroiz, nörofibromatoiz tip 1, Sturge-Weber sendromu, hipomelanoiz ito, lineer nevus sendromu, incontinentia pigmenti bu grupta yer almaktadırlar.

d) İntrauterin Enfeksiyonlar: TORCH (toksoplazma, rubella, sitomegalovirus, herpes simpleks) grubu enfeksiyonların, bunlar içinde de özellikle toksoplazma ve sitomegalovirusun West sendromuna neden olduğu bildirilmektedir. Sifiliz de neden olan enfeksiyon hastalıkları içerisinde yer almaktadır [18].

e) Kromozom Anomalileri: Bazı kromozom anomalileri de West sendromuna neden olabilmektedir. Trizomi 21, trizomi 18, 7q duplikasyonu, parsiyel 2p trizomi, 18q duplikasyonu, 15p tetrazomi, 18p monozomi, 15q duplikasyonu bilinen kromozom anomalileri içinde yer almaktadır [19].

f) Metabolik Hastalıklar: Birçok metabolik hastalıkta WS tanımlanmıştır. Aleksander hastalığı, biyotinidaz eksikliği, konjenital glikozilasyon bozukluğu, D-bifonksiyonel protein eksikliği, D-gliserik asidüri, Hurler sendromu, Leigh sendromu, Menkes hastalığı, metilmalonik asidüri, mitokondriyal hastalıklar, fenilketonüri, propiyonik asidemi, piruvat dehidrogenaz E1 alfa subunit eksikliği, kısa zincirli açıl KoA dehidrogenaz eksikliği ilişkilendirilen hastalıklardandır [20].

g) Konjenital Sendromlar: Sjögren Larsson sendromu, CHARGE sendromu, PEHO sendromu (progresif ensefalopati, hipsaritmi, optik atrofi), COFS (cerebro-oculo-facio-skeletal) sendromu, Smith – Lemni- Opitz sendromu, Fahr hastalığı, Freeman Sheldon sendromu etyolojide yer almaktadır [19].

h) Diğer: İlk trimesterde kanama, ablasyo plasenta, dolaşım bozukluğu sonucu oluşan multikistik ensefalomalazi, porenfali, hidranenfali, maternal toksemi



ve diyabet ile birlikte intrauterin gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı ve prematürite de West sendromuna neden olabilir [21].

**2.1.3.2 Perinatal Nedenler:** Doğum sırasında veya doğumdan sonraki ilk yedi günde gelişen nedenler bu grupta yer alır [22]. Perinatal faktörler %14-25 oranı ile ikinci sıklıkta görülmektedir [21]. Perinatal dönemdeki hipoksi veya iskemi, neonatal hipoglisemi, intrakranial kanama, enfeksiyonlar perinatal dönemle ilişkilendirilen sorunlardır.

**2.1.3.3 Postnatal Nedenler:** Doğumun ilk haftasından sonra gelişen faktörler bu grupta yer alır [23]. Menenjit, intrakranial abse, ensefalit gibi enfeksiyöz durumlar, intrakranial hemoraji ve travma, subaraknoid kanama, subdural kanama, kardiyak arrest, boğulma, hipotermi, kardiyak cerrahi gibi hipoksik-iskemik nedenler, intrakranial kitle ve malignitelerin West sendromuna sebep olabileceği gösterilmiştir.

#### **2.1.4 Sınıflama**

İnfanıl spazm günümüzde öykü, nörolojik muayene, nöromotor gelişim değerlendirilmesi ve nöroradyolojik görüntüleme bulgularına göre kriptojenik ve semptomatik olarak iki ana gruba ayrılabilir [24]. Kriptojenik grup, spazmlar başlamadan önce gelişimi normal olan, altta yatan etiyolojik bir nedeni bulunamayan hastalar olarak tanımlanmıştır. Semptomatik grup ise bozulmuş gelişimi ve bilinen bir etiyolojisi olan hastaları içermektedir [6]. Hastaların %20'si kriptojenik, %80'i ise semptomatik grupta yer almaktadır [24][25]. Bu sınıflama hastaların tedavisi ve takibinde yardımcı olmaktadır. Kriptojenik grupta yer alan hastalar tedaviye çok iyi yanıt vermekte ve ileri dönem prognozları daha iyi olmaktadır [6].

#### **2.1.5 Patofizyoloji**

İnfanıl spazm patofizyolojisi henüz net olarak bilinmemektedir ancak, kabul gören çok sayıda hipotez mevcuttur. Bu sendromun etiyoloji, patofizyoloji ve tedavisinin araştırılması amacıyla genetik (Aristaless-related homebox (ARX) mutasyonu ve Down

sendromu gibi) ve edinsel nedenler dahil olmak üzere yeni hayvan modelleri üzerinde çalışılmaktadır [26].

Epileptik spazmların ve EEG'deki hipsaritmi paterninin patofizyolojisinin beyin sapından kaynakladığı düşünülmektedir [8]. Patofizyolojik model üzerine yapılan çalışmalar, beyin sapının uyku döngüsünü düzenleyen monoaminerjik ve kolinerjik bölgelerindeki işlev bozukluklarının infantil spazm ve hipsaritmi paterninin oluşmasında rol oynayabileceğini öne sürülmektedir [8]. Bu modele göre klinik spazmların, spinal refleksleri düzenleyen desendan beyin sapı yollarının fazik etkileşiminden kaynaklandığı, EEG'de hipsaritmi paterninin ve kognitif disfonksiyonun da beyin sapının serebral kortekse uzanan asendan yolların aktivitesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Birçok araştırmacı ise, monoaminerjik nörotransmitter sistemdeki bozukluğun epileptik spazmların ortaya çıkmasından sorumlu olabileceğini savunmuşlardır [27]. West sendromunun tedavisinde kullanılan ACTH ve kortikosteroid gibi ilaçların beyin sapı hipotezi ile uyumlu şekilde santral serotonerjik aktiviteyi baskılayarak etkili oldukları öne sürülmüştür [28].

Bazı araştırmacılar tarafından, yaşa özgü bir bozukluk olan infantil spazmın, beynin ontogenetik gelişiminde kritik bir noktada nonspesifik bir etkilenmeden kaynaklandığı düşünülmektedir. Gelişimsel desenkronizasyon temel alınarak oluşturulan bu patofizyolojik modelde ontogenezde rol alan genlerin mutasyonu, transkripsiyon faktörlerini etkileyen mutasyonlar, beyin dokusu ve nörokimyasal sistemleri bozan çevresel faktörlerin etkili olabileceği düşünülmüştür [8].

Spazmların başlama yaşı, fokal serebral lezyonların yeri ile ilişkili görünmektedir ve beynin normal maturasyon sırasını izlemektedir. Koo ve ark. [29]' ları tarafından üç beyin bölgesinden birinde lezyonu olan 93 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada bu korelasyon gösterilmiştir. Fonksiyonel beyin gelişim modelini izleyecek şekilde oksipital, sentro-temporo-pariyetal veya frontal lezyonları olan infantil spazmlı hastalarda spazmların ortalama başlangıç yaşı sırasıyla 3.4 ay, 6.3 ay ve 9.8 ay olarak bulunmuştur.

Başka bir hipotez ise immün sistem bozukluklarıyla ilgilidir. Hastaların periferik kanında kontrol grubuna göre T ve B lenfosit hücrelerinin artması, anormal lökosit antikor çalışmaları bu hipotezin temelini oluşturmuştur. Hastaların beyin dokularına karşı oluşan antikorların serumlarında bulunması bu hipotezi desteklemiştir [30].

Metabolik ve biyokimyasal bozuklukların da WS ile ilişkili bulunduğu olgular bildirilmiştir. GABA (Gama- Aminobutirik Asit), glutamat gibi aminoasitler ile nöropeptidin ve pridoksin yolları ile ilgili bozukluklar olabileceği düşünülmektedir [31].

West sendromu ile ilişkili birçok genetik kökenli bozukluk da saptanmıştır. West sendromlu hastaların bir kısmında X kromozomunun p22 bölgesinin ARX geninde mutasyonlar saptanmıştır. Pirüvat dehidrogenaz enzim eksikliği, Aicardi sendromu, inkontinentia pigmenti tip 1 tanılı hastalarda benzer bölgelerde anomaliler saptanmıştır. Farklı bir anormallikte ARX genindeki mutasyonlara benzer fenotip özellik gösteren CDKL5 proteininde saptanmıştır [32].

Aşılama ile WS gelişimi arasındaki ilişki halen tartışılmaktadır. Aşılama sonrası çocukluk çağı nöbetlerine dair birçok rapor olmasına rağmen en dikkat çekici olanı boğmaca aşısı ile ilişkidir. Bu aşının uygulanma zamanı çocuklarda spazmların en çok görüldüğü döneme denk geldiğinden dolayı aşının hastalığa neden olup olmadığı tartışmalıdır [33].

### **2.1.6 West Sendromunda Klinik Özellikler**

West sendromu terimi, EEG'de kümelenmiş spazmlarla hipsaritminin kombinasyonu ve gecikmiş beyin gelişimi veya gerilemesi ile karakterize edilen bir İS formunu ifade eder. Daha az sıklıkla, spazmlar kümeler yerine tek başına meydana gelebilir, hipsaritmi herhangi bir klinik spazm kanıtı olmadan tesadüfen kaydedilebilir (infantil spazmlar olmadan hipsaritmi) veya tipik klinik spazmlar hipsaritmi yokluğunda ortaya çıkabilir [7].

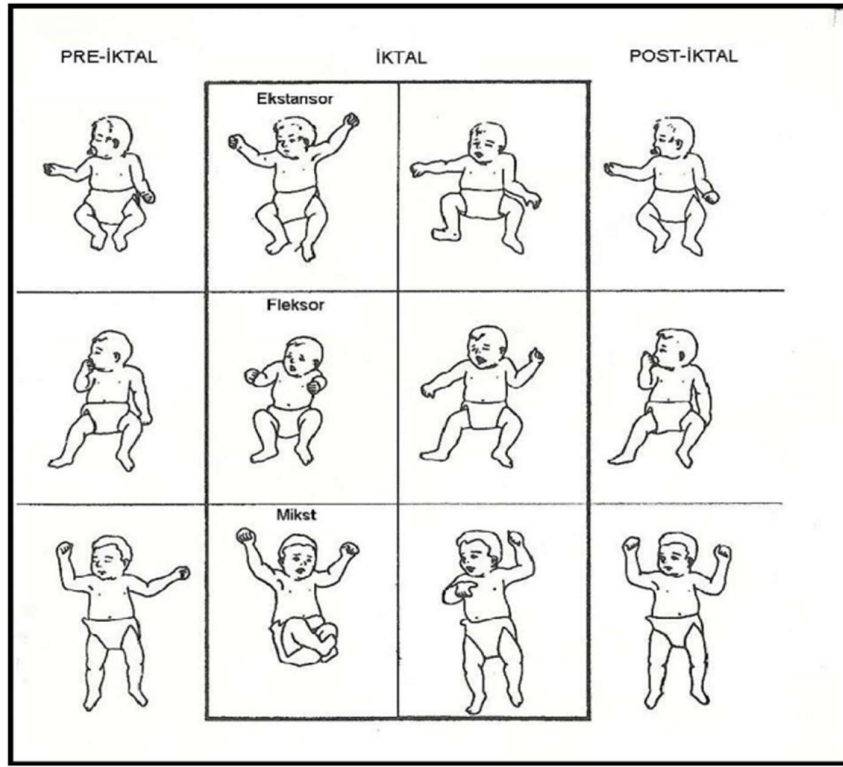
#### **2.1.6.1 Spazmların Tanımlanması**

Spazmlar tipik olarak 1-2 saniyeye kadar değişen bir zaman diliminde boyun, gövde, alt ve üst ekstremiteler kaslarının ani, sık ve kısa kasılmaları ile bunların simetrik kontraksiyonlarından oluşur [27]. Genellikle kümeler halindedir, bir gün boyunca birkaç veya yüzlerce defa gerçekleşebilir [27]. Tek bir spazm genellikle 1-2 saniye boyunca devam eder ve 200 ms kadar süren miyoklonustan daha uzun, ancak birkaç saniye süren tonik nöbetlerden ise daha kısa sürede gerçekleşir [34]. Spazmlar genellikle 5-30 saniye

süren aralıklar ile tekrar etmektedir ve genellikle uyanma sırasında veya uykuya dalarken ortaya çıkmaktadır [35]. Etkilenen kas grubuna göre fleksör, ekstansör ve mikst tip olmak üzere üçe ayrılmaktadır (Şekil 1). Kellaway ve ark. [36]'ları WS'li olguların kayıt alınan poligrafik video monitorizasyonlarında en çok mikst tip spazmların görüldüğünü ve sonrasında sırasıyla fleksör, ekstansör spazmların eşlik ettiğini tespit etmişlerdir. Nadiren asimetrik spazmların görüldüğü vakalar da bildirilmiştir.

Motor spazmlardan bağımsız olarak veya hemen arkasından ortaya çıkabilen arrest fenomeni olarak isimlendirilen tepkisiz dönemler de görülebilir [31]. Spazmlar bazen ağlama veya bağırma ile başlarken siyanoz, solukluk, gözlerde kayma ve solunum veya kalp hızında değişiklik gibi diğer klinik bulgularla da kendini gösterebilir [37]. Spazmlara birçok otonomik (ciltte kızarıklık, terleme, kalp hızı değişiklikleri, solukluk, siyanoz), oküler (gözlerde deviasyon, göz yaşarması, göz açma ve kapama, pupiller dilatasyon, nistagmus), solunum hızı değişiklikleri (takipne, bradipne), gülme, ağlama, homurtu gibi değişik sesler çıkarma, gülümseme, yüz buruşturma, hıçkırık, ağız ve dil hareketleri de eşlik edebilmektedir [38].

Spazmlar, çok şiddetli veya gözle görülemeyecek kadar hafif olabilmektedir. Spazmlar, vakaların %47-84'ünde kümeler halinde ortaya çıkmakta, gece ve gündüz aynı sıklıkta gerçekleşmektedir. Uykuda spazmlar izlenmese de uykudan uyanma evresinde sıklaşmaktadır. Taktil uyarı, gürültü, beslenme, heyecan, korku, ateş, açlık ve aşırı sıcaklık nöbetleri tetikleyen başlıca uyaranlardır [38].



Şekil 1: West sendromlu hastalarda spazm özellikleri [39]

#### 2.1.6.2 Spontan Remisyon

West sendromlu olgulardaki spontan remisyon halen net bir şekilde açıklanamamıştır. Jeavons ve ark.[40]'larının WS tanılı 150 hastanın uzun dönem prognozlarını değerlendikleri çalışmada %28 hastada bir yaşında, %49 hastada iki yaşında, %65 hastada üç yaşında ve %74 hastada ise dört yaşında spazmların sona erdiğini bildirmişlerdir. Ancak bu hastaların bazılarında tedavi olarak steroid kullanılmıştır. Hrachovy ve ark. [8]'lerinin yaptıkları çalışmada, steroid ve antiepileptik tedavi kullanmayan WS'li hastalarda spazmların başlangıcından bir ay sonra spazm sayılarında azalma ve hipsaritmi paterninde düzelmenin olduğu, bir yıl içinde olguların %25'inde spontan remisyon olduğu bildirilmiştir.

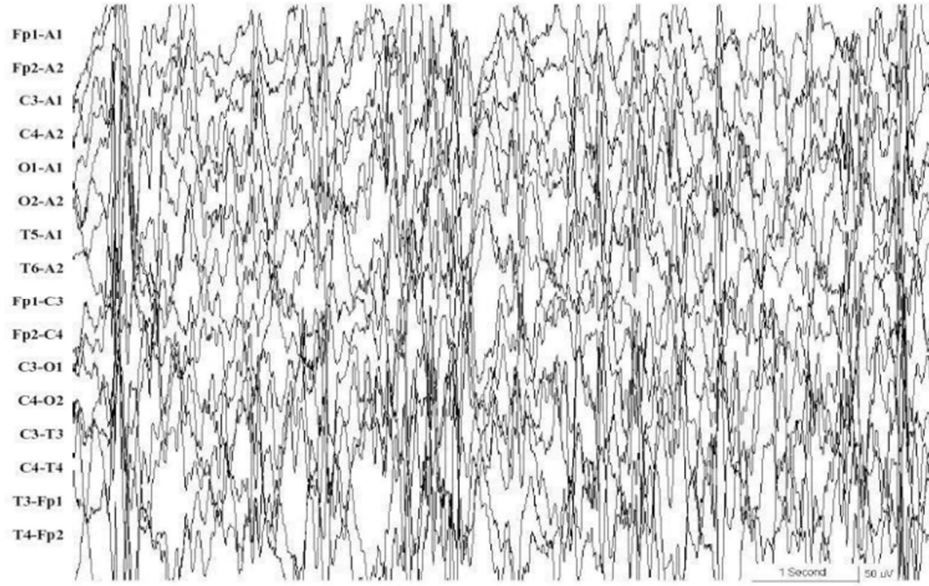
### **2.1.6.3 İnfantil Spazm ile Diğer Nöbet Tiplerinin Birlikteliği**

İnfantil spazm hastalarında, spazmlar dışında fokal başlangıçlı veya jeneralize başlangıçlı diğer motor nöbet tipleri de spazmlara öncülük veya eşlik edebilir. İnfantil spazm hastalarında, spazmlara eşlik eden parsiyel nöbetler spazm başlangıcından önce, spazmlar ile veya spazmlar sonlandıktan sonra, spontan veya tedavi sonrası ortaya çıkabilir. Klinik önemi net olarak bilinmemekle birlikte infantil spazmlı hastalarda spazmlarla birlikte fokal epileptik deşarjlar görülebilmektedir. Fokal deşarjların ortaya çıkışının birbirlerini tetikleyici veya rastlantısal mekanizmalarla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu deşarjların varlığı, bazı araştırmacıların spazmların kortikal ve subkortikal yapılardan kaynaklı olabileceği hipotezini öne sürmelerini sağlamıştır [41]. İnfantil spazma tonik nöbetler de eşlik edebilmektedir ve iki nöbet tipini birbirinden ayırmak güç olabilir. Klinik ve EEG özellikleri oldukça benzerlik gösterir. Ayırt edici en önemli fark tonik nöbetlerin daha uzun sürmesi ve infantil spazmda nöbetin başlangıç kısmında sıklıkla görülen yoğun fazik kontraksiyonun tonik nöbetlerde olmamasıdır. Her iki nöbet tipindeki benzerlikler nedeniyle, bu iki nöbet tipinin de beyin aynı bölgesinden (yüksek olasılıkla beyin sapı) kaynaklandığı ve benzer mekanizmalarla oluştuğu düşünülmektedir [36].

### **2.1.7 EEG Bulguları**

#### **2.1.7.1 İnteriktal Bulgular**

Elektroensefalografi çoğu zaman anormaldir. İnfantil spazmdaki klasik interiktal EEG bulgusu hipsaritmidir ve tanı kriterleri arasında yer almaktadır. İlk defa 1952’de Gibbs ve Gibbs tarafından "süre ve lokalizasyonu anlık değişkenlik gösteren, bazen fokal, bazen multifokal, rastgele yüksek voltajlı yavaş dalga ve dikenler" şeklinde tanımlanmıştır [31].



Şekil 2: Altı aylık bir West sendromu tanılı hastanın hipsaritm paterninin görüldüğü dijital kayıt [31]

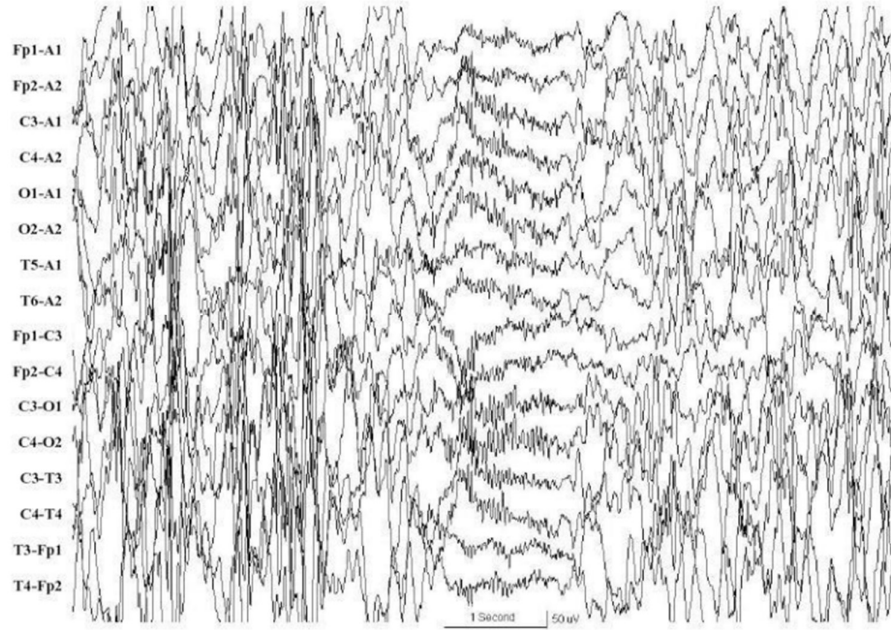
Hipsaritm, infantil spazmın temel özelliklerinden biri olmasına rağmen, hipsaritm olmaksızın da spazmlar görülebilmektedir. Gibbs ve Gibbs tarafından tanımlanan prototipik patern çoğunlukla infantil spazmın erken dönemlerinde ve bir yaş altındaki infantlarda görülür. Bu patern hastaların %7-75'inde bildirilmiştir. Bu paternin modifikasyonları da birçok WS'li olguda görülebilir [42]. West sendromlu hastaların %33-40'ında (özellikle sendromun ileri dönemindeki hastalarda) EEG'de tipik hipsaritm paterni görülmeyebilir. Hrachovy ve ark. [8]'ları tarafından 1984'te 67 West sendromlu hastayla yapılan uzun süreli EEG video monitorizasyon çalışmasında hipsaritm paterninin beş farklı varyasyonunu bildirilmiştir. Bu varyasyonlar; anormal deşarj oluşturan sabit bir odak, asimetrik/unilateral hipsaritm, supresyon-burst varyantı, interhemisferik senkronizasyonda artışla birlikte hipsaritm ve yüksek voltaj içeren hipsaritmidir. Ancak tespit edilen bu varyasyonlar hastalığa özgü değildir, başka hastalıklarda da görülebilmektedir. Aynı çalışmada ayrıca hipsaritmide gün boyunca geçici değişikliklerin saptandığı bildirilmiştir.

Hipsaritmik paterni en net şekilde uykunun NREM (Non-Rapid Eye Movement) evresinde görülmektedir. Uykunun NREM evresinde multifokal diken ve keskin dalga deşarjlarının bir araya gelme eğilimi yüksektir ve zemin aktivitesinin periyodik bir görünüm kazanmasına neden olmaktadır [43]. Ayrıca NREM uyku evresinde atenüasyon periyodları çok sık izlenmektedir. Hipsaritmik bulgusu uykunun REM (Rapid Eye Movement) evresinde en az belirgin olabildiği gibi bazen tamamen kaybolur, bu evrede zemin aktivitesi normal görünür [44]. Uykudan uyanma esnasında çoğu zaman hipsaritmik aktivitede azalma ya da kaybolma görülebilir. Ayrıca spazmlar sırasında da hipsaritmik bulgusunda azalma veya tamamen kaybolma görülmekte, spazmlar bittikten sonra hipsaritmik patern tekrardan ortaya çıkabilmektedir [36]. Hipsaritmik ve varyantları birçok WS'li olguda izlense de çok sayıda farklı interiktal paterne rastlanabildiği görülmüştür. EEG'deki bu paternler izole ya da kombinasyonlar şeklinde olabilir. Çok az sayıdaki hastada ise zemin ritminde normal aktivite izlenmektedir [41].

#### **2.1.7.2 İktal Bulgular**

West sendromunda farklı iktal EEG bulguları tanımlanmıştır. Geçici jeneralize yavaş dalgalar, geçici keskin ve yavaş dalgalar, baskılanma periyodları tek başına veya hızlı aktivitelerle beraber olabilir. EEG bulguları tek başına ya da farklı kombinasyonlarla beraber olabilir. Bir çalışmada, nöbet geçiren hastaların %38'inde bulunan en yaygın patern, yüksek voltajlı, frontal dominant, geçici jeneralize yavaş dalga, bunu izleyen zemin aktivitesindeki ani baskılanma şeklinde saptanmış ve "elektrodekremental epizod" olarak adlandırılmıştır. Bu elektrodekremental epizod nöbetlerin %71'inde gösterilmiştir. Ayrıca nöbet tipi ile iktal EEG paternleri arasında da bir korelasyon saptanmamıştır [45]. Ancak asimetrik bir EEG bulgusu sıklıkla lateralize veya beynin fokal lezyonlarıyla ilişkilendirilmektedir [37].





Şekil 3: Altı aylık West Sendromu tanılı hastada ictal EEG kaydı, hızlı aktivitenin süperimpoze olduğu voltaj atenüasyon periyodu [31] .

### 2.1.8 Tanı

West sendromu şüphesi olan bir çocuğa ilk tanısıl yaklaşım, doğru bir aile öyküsü, ayrıntılı bir genel fizik muayene, özellikle tam bir nörolojik değerlendirme (fundoskopi dahil) yapmaktır. Koryoretinit, koryoretinal lakuna defekti, retinal hamartom gibi bulgular açısından iyi bir göz muayenesi ve tuberoskleroz gibi nörokutanöz hastalıkları gözden kaçırmamak için detaylı bir cilt muayenesi yapılmalıdır. Uyku ve uyanıklık EEG tanının doğrulanmasında kullanılmaktadır. Tipik hipsaritmi paterni saptanmaz veya tipik EEG paternleri görülmez ise uzun süreli video EEG önerilmektedir. Rutin laboratuvar çalışmalarından tam kan sayımı, biyokimya (glukoz, elektrolitler, karaciğer ve böbrek fonksiyonları) ve tam idrar tetkiki hastaların tümüne yapılmalıdır. Beyin anomalilerini göstermek için tercihen beyin MRG olmak üzere nörogörüntüleme çalışmaları yapılmalıdır. Hastaların yaklaşık %70-80'inin beyin MRG'sinde anormallik bulunmaktadır [46]. Tedavide ACTH veya kortikosteroid verilecek hastalara tedaviye

başlanmadan önce nörogörüntüleme yapılması önerilir. Çünkü bu ilaçlar BOS (beyin omurilik sıvısı) alanının genişlemesine neden olur ve bu da mevcut beyin atrofi ile karıştırılabilir. Yetmiş bir İS vakasının retrospektif bir incelemesinde, MRG'de beyin anormallikleri 52 vakada görülmüştür: Bu vakalar gelişimsel ve edinsel bozukluk olduğu varsayılan iki alt gruba ayrılmaktadır ve her iki grupta da kortikal gri ve/veya beyaz cevher anormallikleri izlenmiştir [47]. Radyolojik ve rutin biyokimyasal tetkiklerle etiyojisi aydınlatılmayan hastalarda serum laktat, plazma amonyak, pirüvat, idrar ve kan aminoasitleri, idrar organik asitleri, biyotinidaz eksikliğine ilişkin tetkikleri ve genetik inceleme yapılmalıdır. Beyin omurilik sıvısında hücre sayısı, protein, glukoz düzeyi, bakteriyel ve viral kültürler, pirüvat, laktat ve aminoasitler çalışılmalıdır [48]. Dizi-CGH (Comparative Genomic Hybridization) analizi, kromozomal anormallikleri ve/veya delesyonları/duplikasyonları araştırmak için ilk adımı temsil etmektedir; daha ileri genetik testler, yönlendirilmiş NGS (Next Generation Sequencing) analizini veya tüm epilepsi gen panelleri için kapsamlı bir NGS analizini içermektedir; uygun görüldüğünde, tüm egzom analizi (WES) ve tüm genom analizi (WGS), özellikle dizi-CGH ve NGS için sonuçların belirsiz olduğu durumlarda, genomik analizleri tamamlamaktadır [49].

### 2.1.9 Ayırıcı Tanı

İnfanıl spazm tanısı, motor fenomenin anne-babalar ve hatta hekimler tarafından sıklıkla nöbet olarak değerlendirilmemesi nedeniyle haftalarca, bazen aylarca gecikebilmektedir. İnfanıl spazmlı hastalara çoğunlukla moro refleksi, infanıl kolik, irkilme reaksiyonu gibi tanılar konmaktadır. Uykuda izlenen hipnagojik jerkler, gövde ve ekstremitelerde nonepileptik fleksör-ekstansör postür ve diğer miyoklonik aktivite tipleri ile infanıl spazm nöbetleri karışabilmektedir [31].

Çocukluk çağının epileptik olmayan paroksizmal olayları; tekrarlayan, aralıklı motor hareketler, somatik belirtiler ve davranışsal değişiklikleri içine alan karışık bir durumdur ve sıklıkla infanıl spazm ile karışabilmektedir [50]. Nonepileptik paroksizmal olaylarda, olay sırasında elektroensefalografi değişikliği görülmez. Danimarka'dan bildirilen bir çalışmada epilepsi tanısı konulan çocukların %39'una yanlış teşhis konduğu

ve bu teşhislerin yaklaşık %47'sinin nonepileptik paroksizmal olaylardan oluştuğu görülmüştür [37].

İnfanıl spazm ile karışabilen nonepileptik paroksizmal olaylar arasında selim uyku miyoklonisi, infanıl kolik, senkop, katılma nöbeti, ürperme atakları, haz fenomeni, Sandifer sendromu, benign paroksizmal yukarı bakış, hiperekpleksiya, abartılı moro refleksi sayılabilir. İnfanıl spazmı taklit edebilen epileptik sendromlar arasında ise selim miyoklonik epilepsi, erken miyoklonik ensefalopati, erken infanıl epileptik ensefalopati (Ohtahara sendromu), miyoklonik-astatik epilepsi (Doose sendromu), atonik epilepsi, miyoklonik epilepsi, erken başlangıçlı Lennox-Gastaut sendromu, ağır miyoklonik epilepsi (Dravet sendromu) ve asimetrik infanıl spazmı taklit eden parsiyel nöbetler sayılabilir [51]. İnfanıl spazmın epileptik ve nonepileptik diğer olaylar ile ayırıcı tanısı için video EEG monitorizasyon çalışmaları gereklidir [31].

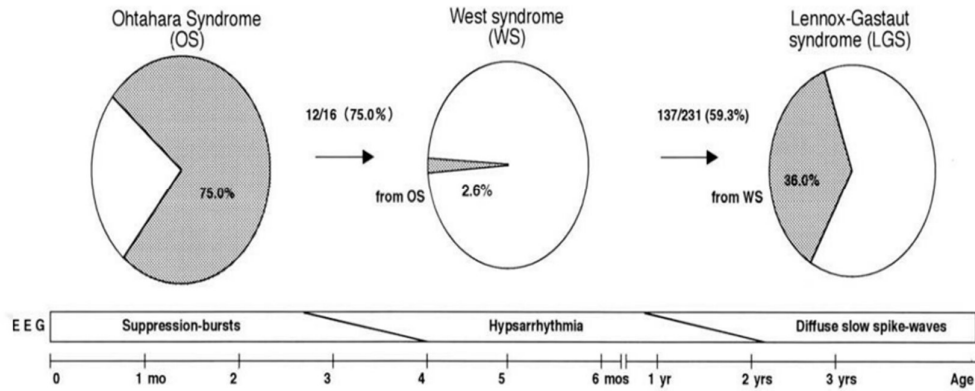
#### **2.1.10 West Sendromu ile İlişkili Epileptik Sendromlar**

Erken miyoklonik ensefalopati, erken infanıl epileptik ensefalopati ve Lennox-Gastaut sendromu WS'den ayrımı oldukça zor, benzer patofizyolojik özelliklere sahip olan farklı yaş gruplarında ortaya çıkabilen, birbirine dönüşebilme özellikleri olan (şekil 4) üç farklı sendromdur. Fakat bu hastalıkların birbirleriyle olan ilişkisi henüz net olarak açıklanamamıştır [52].

Bin dokuz yüz yetmiş altı yılında Ohtahara, yenidoğan döneminin epileptik ensefalopati tablolarından birisi olan erken infanıl epileptik ensefalopatiyi tanımlamıştır. Yaşamın ilk aylarında ortaya çıkan sık tekrarlayan tonik spazmlar, EEG'de supresyon-burst paterni ve gelişim geriliği tablosu erken infanıl epileptik ensefalopati olarak tanımlanmıştır. Erken infanıl epileptik ensefalopatinin mortalitesi yüksektir [53]. Aralarındaki en önemli fark EEG bulgularıdır. Erken infanıl epileptik ensefalopatide uyku ve uyanıklıkta ortaya çıkan burst-supresyon paternine karşı, WS'de hipsaritmi paterni gözlenmektedir. Ancak WS'de görülen hipsaritmi paterni burst-supresyon örüntüsünün bir varyantıdır. Bundan dolayı klinik öykü ve yaş bu iki hastalığın ayırıcı tanısında oldukça önemlidir. İnfanıl epileptik ensefalopati sendromunda spazmlar hem uyku hem uyanıklık, WS'de ise genellikle uyanıklık dönemlerinde izlenir [54].

Erken miyoklonik ensefalopati sendromu genellikle yaşamın ilk üç ayında başlamaktadır. Karakteristik olarak EEG’de voltaj supresyonunun görüldüğü kötü prognozlu bir epileptik ensefalopati tablosudur [55]. Genellikle genetik ve metabolik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Bu sendromda miyokloniler genellikle haftalar veya aylar sonra kaybolurken parsiyel nöbetler ise devam etmektedir. Mortalitesi yüksektir ve hastaların önemli bir kısmında ciddi motor mental retardasyon ve mortalite görülmektedir [3].

Lennox- Gastaut sendromu, tonik ve atonik nöbetler, atipik absans, orta ile ağır kognitif bozukluk ve EEG’de yavaş diken dalga aktivitesi ile karakterize bir epileptik ensefalopatidir. Sendromun ortalama başlama yaşı bir ve yedi yaş arasında değişmektedir. Hastaların üçte biri kriptojenik iken üçte ikisi semptomatiktir. Lennox- Gastaut sendromu tanısı ile takip edilen hastaların önemli bir kısmının öncesinde WS tanısı ile takip edildikleri bilinmektedir [56]. Yapılan çalışmalarda erken infantil epileptik ensefalopati sendromu tanısı ile takip edilen olguların yaklaşık %71’inin WS’na, WS’lu olguların ise ortalama %17’sinin Lennox- Gastaut sendromuna dönüştüğü bilinmektedir. Beyin maturasyon süreci ortak patofizyolojik mekanizmaların sonucunda oluşsa da bu dönüşümün neden her hastada görülmeyeceği halen açıklanamamıştır. Bu sendromlar arasındaki ilişkiyi anlamak için yeni araştırmalara ihtiyaç vardır [57].



Şekil 4: Erken infantil epileptik ensefalopati sendromu, West sendromu ve Lennox-Gastaut sendromunun yaşa bağımlı birbirlerine dönüşümü ve EEG bulguları [58].

### 2.1.11 Tedavi

Erken teşhis, tedaviye başlamak ve etkili bir yanıt almak için çok önemlidir. Nöbetleri hızlı bir şekilde kontrol edebilmek ve uzun vadede olumlu sonuçlar alabilmek için spazmların tespit edilmesinden sonra mümkün olan en kısa sürede tedaviye başlanmalıdır.

İnfanıl spazm tedavisinde ilk seçenek tedaviler: ACTH, vigabatrin (VGB), prednizolon, piridoksin olarak sayılabilir [59]. İkinci seçenek tedaviler arasında ise benzodiazepinler, valproik asit, lamotrijin, topiramat, zonisamid, levetiresetam yer almaktadır. Alternatif tedavi seçeneği olarak ketojenik diyetle ilgili de çalışmalar yapılmıştır [60]. Birçok çalışmada, bu ilaçların etkileri farklı doz rejimleri kullanılarak değerlendirilmiş, ilaç etkinliğine ve olası yan etkilerine odaklanılmıştır. Ancak olası tedaviler üzerine yapılan tartışmalar halen devam etmektedir.

#### 2.1.11.1 Medikal Tedavi

İlk olarak 1950'de yapılan bir çalışmada diğer tedavilere dirençli farklı nöbet tipleri olan 4.5-16 yaş arası altı hastanın dördünde ACTH'nin etkisi görülmüştür [61]. Sorel ve Dusacy-Bauloye [62], ilk olarak 1958'de spazmları ve tipik EEG paternleri olan bebeklerde ACTH'nin istisnai ve özel kullanımını bildirmişlerdir. Etki mekanizması için çeşitli hipotezler formüle edilmiştir. Bunlardan birisi ACTH'nin, tedavide farklı mekanizmalar yoluyla, antikonvülzan etki yaptığı düşünülen nöro-steroidler ürettiği düşüncesidir [63]. "Doğal" (sığır veya domuz kökenli) ve "sentetik" (ACTH peptidindeki ilk 24 amino asidin izolasyonundan elde edilen) olarak farklı ACTH formları mevcuttur [24].

İki yüze yakın WS'li hasta ile yapılan bir çalışmada ACTH'nin 2-3 IU/kg/gün dozunda kullanılmasının 1.1- 1.9 IU/kg/gün dozunda kullanılmasına kıyasla daha etkili olduğu gösterilmiştir [59]. Fakat literatürdeki birçok çalışma ve dünyadaki klinik tecrübelerin çoğu düşük doz kullanımının yüksek dozlar kadar etkili olduğunu göstermektedir [64]. Uygulama dozu ve süresi ile ilgili net bir konsensüs bulunmamaktadır. Tedavinin 3-4 hafta sonra kesilmesini veya iki hafta maksimum doz verilip sonrasında azaltmayı öneren farklı yaklaşımlar da bulunmaktadır. Düşük doz

protokol uygulanarak yapılan çalışmalarda; 2-3 hafta süreyle uygulanan düşük doz ACTH (günde 3 IU/kg) ile başlanıp yanıt vermeyen hastalarda, doz aralıklı olarak arttırılarak günde maksimum 12 IU/kg'a yükseltilmiştir. Kriptojenik WS'li hastaların çoğu ve semptomatik WS hastalarının yarısının, 2-3 hafta boyunca verilen düşük doz ACTH tedavisine yanıt verdiği görülmüştür [45].

Yüksek doz ACTH tedavisi öneren çalışmalarda doz şu şekilde önerilmektedir; iki hafta boyunca günde iki kez 75 IU//m<sup>2</sup> intramüsküler dozunda (veya günde bir kez 150 IU//m<sup>2</sup>) ACTH ile tedavi başlanır. Doz daha sonrasında 30, 15 ve 10 IU//m<sup>2</sup> intramüsküler şeklinde üç günde bir olacak şekilde azaltılarak kesilir [65].

ACTH tedavisinde önemli bir nokta ise, yüksek dozlar kadar etkili olacak ancak sadece küçük yan etkileri olacak düşük doz rejimleri oluşturma olasılığıdır. Sentetik ACTH türevlerinin yan etki potansiyelinin daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu yan etkiler: kilo alma, cushingoid görünüm, hiperglisemi, hipertansiyon, elektrolit bozuklukları, fırsatçı enfeksiyonlar, uyku ve davranış bozuklukları, kemik dansitesinde azalma, intravasküler pıhtılaşmayla beraber cilt döküntüsü ve hatta ölüm gibi yan etkilerdir [66].

Son yıllarda yan etkileri azaltmaya yönelik düşük tedavi rejim önerileri ile ilgili bazı çalışmalar yapılmış, benzer etkinlik ve güvenilirliği nedeni ile düşük doz ACTH rejiminin yüksek doz rejime tercih edilmesi gerektiği üzerinde durulmuştur [67].

Yapılan son çalışmalarda yüksek maliyet, bazı ülkelerde ilaca ulaşım güçlüğü ve yan etkileri göz önüne alınarak ACTH yerine oral kortikosteroid kullanımının tedaviye yanıtı değerlendirilmektedir. Bu nedenle antiepileptik ilaçlar ve ketojenik diyet dahil diğer tedaviler de aktif olarak araştırılmaktadır. On dokuz çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analiz sonucunda, oral kortikosteroidlerin, prednizon ve prednizolonun, düşük (2 mg/kg/gün) veya yüksek dozajlamasına (40-60 mg/gün veya 4 mg/kg/gün) bakılmaksızın, ACTH kadar etkili olduğu gösterilmiştir [68].

Bir diğer tedavi seçeneği ise VGB'dir. Bin dokuz yüz seksen dokuzdan beri Avrupa'da infantil spazmların tedavisi için büyük ölçüde kullanılan VGB'dir. Vigabatrin, GABA konsantrasyonlarını artıran ve nöbet aktivitesini baskılayan Gama-Aminobutirik Asit-Transaminazı (GABA-T) geri döndürülemez şekilde inhibe etmektedir [24].

Vigevano ve ark. [69]'ları ilk kez 1997'de iki-dokuz aylık infantil spazmları olan bebeklerde VGB'nin klinik etkinliğini göstermişlerdir. Vigabatrin dozu çoğunlukla 50 mg/kg/gün ile başlanıp 150 mg/kg/gün'e kadar artırılabilir. Spazmların ve EEG'nin düzelme oranının yüksek doz kullanan hastalarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir [70].

Vigabatrine bağlı en sık yan etkiler hipotoni ve huzursuzlukken, retinal toksisite en çok korkulan yan etkisidir.

Altta yatan moleküler/hücrel disfonksiyonu düzeltmek için önerilen hedefe yönelik ilaç tedavileri için genetik araştırmalar yürütülmektedir. Şu anda, TSC1/TSC2 tedavisi için m-TOR yolunu hedefleyen rapamisin/ everolimus [71]; aktin proteini GRIN2A (NMDA) reseptörünü hedefleyen memantin [72]; halka kromozom 20 anormalliklerinin neden olduğu, İS'lerle ilişkili voltaj kapılı potasyum kanalı (KCNQ2) tedavisi için Retigabin (ezogabin) [73] için çalışmalar mevcuttur.

#### **2.1.11.2 Ketojenik Diyet**

Ketojenik diyet, İS'lerde alternatif ve etkili bir tedavi olarak önerilmiştir. Diyet, yüksek yağ, yeterli protein ve düşük karbonhidrattan oluşmaktadır [49]. Kossoff ve ark. [74]'ları, İS hastalarında bu diyetin hem spazmları azaltmada/durdurmada hem de EEG'yi normalleştirmede etkinliğini bildirmişlerdir. Çok düşük karbonhidrat elementlerinin (orta zincirli trigliserit, 10 g/gün dozunda) kombinasyonundan oluşan MCT yağı-ATKINS diyeti (MA) kullanılarak modifiye edilmiş bir ketojenik diyetle de iyi sonuçlar elde edilmiştir. Bu tedavi ile çocukların yaklaşık %45'inde belirgin bir nöbet azalması bildirilmektedir [75].

#### **2.1.11.3 Cerrahi Tedavi**

İnfantil spazmlar için cerrahi tedavi nadiren endikedir ve iyi belgelenmiş fokal epileptogenez tanındığında ve farmakolojik tedavi başarısız olduğunda uygulanabilir. [49]. Cerrahi müdahale, fokal epileptogenezin MRG ile belgelenmesi, Pozitron Emisyon Tomografi (PET) taramasının EEG anormallikleriyle uyumlu araştırılması ve farmakolojik tedavinin başarısız olması durumunda endikedir [76].

### 2.1.12 Prognoz ve Mortalite

West sendromunda prognoz doğrudan etiyoloji ile ilişkili olduğundan farklılıklar gösterebilir. Kriptojenik grup semptomatik gruba göre daha iyi prognoza sahiptir. Olguların uzun süreli takiplerinde %71-81 oranında çeşitli düzeylerde mental gerilik bildirilmekteyken %5-10 gibi küçük bir hasta grubunda normal zeka düzeyleriyle birlikte tam iyileşme söz konusudur [77]. Yılmaz ve ark. [78]'lerinin 206 WS'li hastayı değerlendirdikleri çalışmada, iki yıllık takip sonunda hastaların %12'sinde normal gelişim, geri kalanında ise değişen derecelerde gelişimsel gecikme olduğu tespit edilmiştir ve olguların % 90'ında nöbetlerin devam ettiği bildirilmiştir.

West sendromunda etiyoloji, spazm öncesi başka nöbet tiplerinin varlığı, anormal nörolojik muayene bulguları, ilk tedaviye yanıt ve çocukluk çağı nöbetinden sonra başka nöbet tiplerinin gelişmesi önemli prognostik faktörler olarak değerlendirilmiştir [72].

Altmış yedi hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastalar ortalama 31 ay takip edilmiştir; hastaların %16'sının gelişimlerinin normal olduğu, %47'sinin ise nöbetlerin devam ettiği tespit edilmiştir. Nöbet tekrarının, semptomatik WS grubunda (%54) kriptojenik gruba (%23) göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Aynı çalışmada hastaların %17'sinde Lennox-Gastaut sendromunun görüldüğü rapor edilmiştir. Çalışmada en önemli iyi prognoz faktörü kriptojenik etiyoloji olarak tespit edilmiştir [79].

West sendromunda mortalite oldukça yüksektir. Hastalarda erken ölüm hızı %5 ile %31 arasında değişmektedir. Ancak gelişmiş ülkelerde tıbbi olanakların gelişmesiyle bu sayı giderek azalmaktadır [80]. West sendromunun etiyolojisinde sık karşılaşılan merkezi sinir sistemi malformasyonları (MSS), genetik hastalıklar ve enfeksiyonlar erken ölüm ile ilişkilidir. Finlandiya'da 207 WS hastası üzerinde yapılan prospektif uzun süreli bir takip çalışmasında, ölen 102 hastanın 98'inin semptomatik WS'li hastalar olduğu bildirilmiştir. Nöbetlere bağlı ölüm nadiren görülse de en sık ölüm nedeni pnömoni olarak bildirilmiştir [81].



## **2.2 Febril Konvülsiyon**

### **2.2.1 Tanım ve Tarihçe**

Febril Konvülsiyon (FK), çocukluk çağında en sık görülen nöbet tipidir. İlk olarak milattan önce 2080 yılında Hammurabi'nin yapmış olduğu Babil yasalarında bahsedilmiş ve milattan 400 yıl önce Hipokrat tarafından yedi yaşına kadar olan çocuklarda ateş şikayeti ile birlikte görülen konvülsiyon olarak tariflenmiştir [82]. Zamanla farklı tanımlama ve tanı kriterleri ortaya çıksa da son olarak Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) tarafından, intrakranial enfeksiyonu, metabolik bozukluğu veya daha öncesinde ateşsiz nöbet öyküsü olmayan 6-60 ay arası bir çocukta 38°C ve üstündeki ateşli dönemlerde görülen nöbet olarak tanımlanır [83].

### **2.2.2 Epidemiyoloji**

Febril konvülsiyon, çocukluk çağı nöbetlerinin en yaygın biçimi olup, Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa'daki çocukların %2 ile %4'ünü, Japonya'daki çocukların %9 ile %10'unu ve Guam'daki çocukların %14'ünü etkilemektedir [84]. Türkiye'de FK prevalansı, eski çalışmalarda yeni çalışmalara göre daha yüksek oranda saptanmıştır. İzmir'de 2005 yılında yapılan bir çalışmada FK prevalansı %9.7 iken 2018 yılında yapılan çalışmada %4.8 olarak saptanmıştır [85]. Kayseri'de 2015 yılında yapılan çalışmada FK prevalansı %4.3 olarak bulunmuştur [86]. Febril konvülsiyonun meydana gelmesinde mevsimsel ve günlük farklılıklar görülmektedir. Amerika, Finlandiya ve Japonya'da yapılan çalışmalarda FK'ların çoğunun kış aylarında ve öğleden sonra görüldüğü belirtilmiştir [87].

Febril konvülsiyon, genellikle 1-2 yaş civarında gözlenirken, en sık görüldüğü yaş 18 ay olarak bildirilmiştir [88]. Altı aydan önce ve altı yaşından itibaren febril konvülsiyon geçirme ihtimali düşük olup, vakaların %3-4'ünü oluşturmaktadır [89].

Febril konvülsiyonun cinsiyete göre dağılımına bakıldığında genel olarak erkeklerde kızlara oranla daha sık görüldüğü rapor edilmiştir [86].

### 2.2.3 Etyopatogenez ve Risk Faktörleri

Febril konvülsiyonun gelişimi konusunda bazı risk faktörleri ileri sürülmüştür. Genetik zemini olan ailelerde FK gelişme ihtimalinin arttığı gözlenmiştir [90]. Febril konvülsiyon geçiren hastaların yaklaşık %25-40'ı FK geçiren birinci derece akrabaya sahiptir. Bu hastaların kardeşlerinin %9-22'sinde, anne babalarının ise %8-17'sinde FK öyküsü bulunmaktadır [91]. Kardeşinde FK öyküsü olanlarda FK geçirme riski %20 iken, her iki ebeveynde öykü varsa bu oran %33.2'ye kadar çıkmaktadır. Febril konvülsiyon için en yüksek risk monozigotik ikizinde FK öyküsü olmasıdır. Çift yumurta ikizlerinde risk %14- 20 civarında iken tek yumurta ikizlerinde bu risk %35-69'a kadar artmaktadır [92].

Febril konvülsiyonda genetik geçişte, otozomal dominant, otozomal resesif ve poligenik modeller tanımlanmıştır. Poligenik katılım olabileceği gösterildiği halde X'e bağlı katılım modelinin olamayacağı saptanmıştır [93].

Febril konvülsiyon ile ilişkilendirilen ateş, hastalık seyrinde, hastalığın erken veya geç döneminde görülebilir. Merkezi sinir sistemi olgunlaşmasındaki gecikmeden kaynaklı santral termoregülasyon defektinin de FK'ya eğilim yarattığı düşünülmektedir [94].

Febril konvülsiyonda ateşe en sık neden olan hastalıklar sırasıyla üst solunum yolu enfeksiyonu, akut gastroenterit ve akut otitis mediadır. Bunların yanı sıra, alt solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu ve çocukluk çağı döküntülü hastalıkları da FK'ya neden olabilir. Febril konvülsiyona eşlik eden enfeksiyonlar genellikle viral kaynaklıdır. Japonya'da yapılmış olan bir çalışmada, basit FK'ya eşlik eden enfeksiyonların %82'sinin viral, %13'ünün bakteriyel kaynaklı olduğu bildirilmiştir [95]. En sık saptanan etkenler sırasıyla adenovirüs, bocavirüs, enterovirüs, rinovirüs, respiratuar sinsityal virüs, human coronavirüs, echovirüs, parainfluenza ve human metapnömovirüs olarak bildirilmiştir [96].

Belirli aşılardan uygulanmasından sonra da FK riski geçici olarak artabilmektedir. Kızamık-kabakulak-kızamıkçık (KKK) ve difteri-boğmaca-tetanoz (DBT) aşılı, yüksek ateş ve buna bağlı ateşli nöbetlerle ilişkilendirilmiştir. Difteri-boğmaca-tetanoz ile aşılanma sonrası risk özellikle ilk gün olmak üzere ilk 48 saat, KKK aşısı ile aşılanmada ise

7-14. günlerde pik yapmaktadır. Aslında bu süreler aşırıya bağlı ateşin en sık görüldüğü zamana denk gelmektedir [97].

Yapılan çalışmalarda, sodyum ve GABA kanal defektlerinin FK patogenezinde de rolü olduğu görülmüştür [98]. Ailede FK öyküsü bulunduğu durumlarda, voltaj-kapılı sodyum kanal alt grup (SCN1A, SCN1B, SCN2A) ve GABA(A) reseptör alt grup (GABRG2, GABRD) genlerinde polimorfizm gözlenmiştir [99].

Vücut ısısının düzenlenmesinde başlıca rol alan sitokinler; interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )'dır [100]. İnterlökin-1 $\beta$ 'nın diğer sitokinlere göre ateş üretiminde daha aktif rol oynadığı gösterilmiştir [101]. Ateşli nöbet geçiren hastalarda çift sarmallı ribonükleik asit (dsRNA) ile uyarılan lökositlerden IL-1 $\beta$  üretiminin arttığı gösterilmiştir [102].

Prenatal veya natal patalojiler febril nöbet oluşumunu, klinik görünümünü ve prognozu etkileyebilir [103]. Gebelikte sigara içiminin bebekte febril nöbet riskini arttırdığı gösterilmiştir [104]. Postnatal dönemde bebeğin pasif içiciliği sonucu sık akciğer enfeksiyonu geçirilmesi ile FK sıklığının arttığı görülmüştür. Febril konvülsiyon geçiren çocukların %50'sinde ise herhangi bir risk faktörü bulunmamıştır [105].

#### **2.2.4 Febril Konvülsiyon Tipleri ve Özellikleri**

Febril konvülsiyon çoğunlukla iyi seyirlidir. Çoğu ateş yükselmeye başladıktan sonraki 1-2 saatlik dönem içerisinde görülür ve çoğunlukla 10-15 dakikayı geçmez [88]. Yaklaşık %80'i jeneralize tonik-klonik nöbetlerdir, %20'sinde tonik, %5'inde atonik ve diğer tip nöbetler görülmektedir. Nöbet genellikle ateşli enfeksiyonun başlamasından sonraki ilk 24 saat içinde görülmektedir. Üçüncü gün ve sonrası geçirilen nöbetlerden şüphe duyulmalıdır [106].

Febril konvülsiyonlar nöbet özelliklerine göre basit febril konvülsiyon ve komplike febril konvülsiyon (KFK) olarak iki grupta tanımlanır [107]. Hastaların %80-85'inde basit FK görülür. Tonik ve jeneralize vasıftadır. Fokal nöbet görülmez. On beş dakikadan daha kısa sürer, 24 saat içinde tekrarlamaz. Postiktal bulgusu olmaz. Aile bireylerinde geçirilmiş FK öyküsü olabilir. Ateş genellikle 38°C'nin üzerinde seyreder

[108]. Komplike FK ise hastaların %15-20'sinde görülür. Aynı gün içinde birden çok tekrarlayan, 15 dakikadan uzun süren, parsiyel veya unilateral motor bileşeni olan, geçici veya kalıcı sekel bırakan FK tipine komplike febril konvülsiyon denir [109]. Febril konvülsiyon ileri dönemde epilepsi açısından %4 oranında risk taşımaktadır [110].

Nörolojik problemi olmayan çocukların %2-5'inde en az bir kez basit FK görülebilir. Basit FK'da mortalite riskinde artış bildirilmemiştir [111]. Nöbet sonrasında parsiyel başlayan, sıklıkla nöbetin başladığı tarafta görülen, birkaç saat ile 1-2 gün içinde kendiliğinden düzelen bir paralizi görülebilir, bu durum "Todd Paralizi" olarak tanımlanır [112].

### **2.2.5 Febril Konvülsiyona Tanısal Yaklaşım**

Febril konvülsiyon tanısı anamnez, fizik muayene, metabolik problemler ve santral sinir sistemi enfeksiyonu gibi provake edebilen durumların dışlanması ile konulur. Hasta kabulünde nöbet devam ediyorsa, hastanın hava yolu, solunum ve dolaşımı kontrol altına alınmalı, kan şekeri bakılmalı ve nöbet antiepileptik ilaçlarla mümkün olan en kısa sürede durdurulmalıdır [113]. Acil stabilizasyon sonrası ilk adım, nöbete neden olan bir MSS enfeksiyonunun olup olmadığını belirlemektir.

Ateş yüksekliği ve başlangıç zamanı, eşlik eden ek semptomlar, nöbetin süresi, tipi, sıklığı, daha önceden geçirilmiş nöbet öyküsü, ilaç kullanımı, nöbet öncesi ve sonrası çocuğun durumu, nöromotor gelişimi, ailede febril ya da afebril nöbet öyküsü varlığı sorgulanmalıdır. Ayrıntılı bir anamnez alındıktan sonra detaylı bir fizik muayene yapılmalıdır. Vital bulgular dikkatle takip edilmelidir. Ateş odağını bulmak için timpan membranda kızarıklık ve bombelik, orofarenkste hiperemi, tonsillerde hiperemi, hipertrofi ve ekzantem, vücutta döküntü varlığı fikir verebilir. Ateşin sebebinin ensefalit ve menenjit olmadığından emin olunmalıdır. Hastalarda yapılan nörolojik muayene genellikle normal olmakla birlikte komplike FK'da hafif düzeyde nörolojik bulgular görülebilir [114].

Febril konvülsiyona özgü spesifik özellikte bir laboratuvar bulgusu henüz mevcut değildir. İstenecek tetkikler, ayırıcı tanıya giren ve konvülsiyona yol açabilecek diğer

sebeplerle birlikte enfeksiyonun etiyolojisini bulmaya yönelik olmalıdır. Ateş nedenini bulabilmek için gereken tetkikler, hastanın yaşı da göz önünde bulundurularak planlanmalıdır. Hastanın klinik bulgularına göre hemogram, C-reaktif protein, kan elektrolit düzeyleri, kan şekeri, idrar tetkiki, boğaz kültürü ve akciğer grafisi tanıya yardımcı olabilecek tetkiklerdir. Menenjit tanılı hastaların %24'ünde ilk bulgu FK'dır [115]. Özellikle de 18 ayın altında meningeal irritasyon bulgusu ve buna yönelik semptomlar tam olarak anlaşılamadığından, enfeksiyon odağı net değilse, hastanın huzursuzluğu, uykuya eğilimi, zayıf emmesi gibi santral sinir sistemi etkilenimi şüphesi yaratan durumlardan birisi eşlik ediyorsa lomber ponksiyon (LP) yapılması gereklidir [116].

Amerikan Pediatri Akademisinin, 2011 yılında yayınladığı basit FK ile ilgili önerilerin bulunduğu kılavuza göre LP endikasyonları şunlardır [111];

- 1) Menenjit ya da MSS enfeksiyonunu destekleyen meningeal irritasyon bulguları, semptomlar ya da diğer klinik özelliklerinin bulunması halinde mutlaka LP yapılmalıdır.
- 2) Haemophilus influenza tip-B veya Streptococcus pneumoniae aşıları eksik yapılmış olan 6-12 aylık çocuklar veya aşı durumu belirlenemeyen hastalarda LP düşünülmelidir.
- 3) Başvuru esnasında antibiyotik kullanan hastalarda menenjite ait semptom ve bulgular baskılanabileceğinden LP düşünülmelidir.
- 4) Ateşli enfeksiyonun başlamasından iki gün sonra gelişen FK olması durumunda LP düşünülmelidir.
- 5) İlk komplike FK olması veya konvülsiyon sonrası letarji gelişmesi durumunda LP yapılması düşünülmelidir.

Elektroensefalografi Basit FK'da rutin olarak önerilmez. Elektroensefalografi çekiminin FK tanısını koymada, takip ve tedavisinde yeri bulunmamaktadır. Prognoz, rekürrens ve epilepsi gelişimini belirlemede yeri yoktur. Fokal Komplike FK geçiren, atipik bulgular içeren, nörolojik defisit veya gelişme geriliği olan, tekrarlayan FK öyküsü

ve epilepsi gelişme riski yüksek olan hastalarda gerekebilir [111]. Febril konvulsiyon geçiren hastalarda ilk bir haftada EEG’de geçici olarak nonspesifik bulgular (bioksipital teta yavaşlaması, jeneralize diken dalga, fokal keskin aktivite, multifokal diken aktivitesi) görülebilmektedir [117]. Bu nedenle EEG çekimi en az bir hafta ertelenmelidir [118].

Nörolojik olarak normal olan hastalarda önemli intrakranial yapısal anormallikler nadir görüldüğü için rutin beyin bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRG önerilmemektedir [119]. İlk komplike febril nöbeti olan hastalarda da acil tıbbi müdahale ya da acil cerrahi gerektirecek kafa içi patoloji riski düşük olduğu için bu hastalarda da acil nörogörüntülemenin gerekli olmadığı düşünülmektedir [120]. Muayenede nörolojik anormallik saptanması, tekrarlayan FK öyküsü olma durumunda ve EEG’de anormallikler saptanan hastalarda nörogörüntüleme yapılması düşünülebilir [121].

Beyin MRG’de en yaygın görülen lezyonlar; subkortikal fokal hiperintensite, anormal beyaz cevher sinyali ve fokal kortikal displazidir [122].

#### **2.2.6 Ayırıcı Tanı**

Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları (ensefalit, menenjit, malarya gibi), kafa travmaları, hipoglisemi, hipokalsemi, hiponatremi gibi elektrolit ve glukoz dengesi bozuklukları, Şigella ve Salmonella enfeksiyonları, konvülziyon yapan ajanların kullanımı (organik fosfor, oral hipoglisemik ajanlar) gibi semptomatik nöbete neden olan durumlar ve intoksikasyonlar, hareket bozuklukları (kore, tik, tremor), 4-6 aylık bebeklerde korku ya da kızgınlıkla ortaya çıkan ve birkaç saniye süren titreme ya da kaslarda sertleşme şeklindeki ataklar olarak tanımlanan shuddering ataklar, ateş sırasında paroksizmal olarak ortaya çıkan bilinç kaybının olmadığı titremeler, kas spazmı olarak tanımlanan rigor ve refleks anoksik ataklar FK’nın ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken durumlardır [123]. Yüksek ateşle ilişkili akut ve geçici konfüzyon olarak tanımlanan febril deliryum, istemli olarak nefesini tutan çocuklarda geçici bilinç kaybı olarak tanımlanan nefes tutma atakları, ağrılı olaylar veya şok nedeniyle çocukların birden gevşemesi olarak tanımlanan refleks anoksik nöbetler de ayırıcı tanıda akılda tutulması gereken diğer durumlardır [110] [121].

### 2.2.7 Tekrarlayan Febril Konvülsiyon Risk Faktörleri

Febril konvülsiyon yaklaşık %60-70 oranında tek nöbet olarak karşımıza çıkar. FK tekrarlama olasılığı yaş ile değişkenlik göstermektedir. Çocuğun ilk konvülsiyonu küçük yaşta geçirmiş olması tekrarlama ihtimalini artırmaktadır. İlk atağını üç yaşından sonra geçiren çocukların %20'si tekrar FK geçirirken, ilk atağını bir yaşından önce geçirenlerin %50'sinde en az bir kez daha atak görülmektedir. Ayrıca ilk FK'nın uzun sürmesi ve düşük ateş düzeylerinde ortaya çıkmış olması tekrarlama ihtimalini artırmaktadır [124].

Ateş başlangıcından sonra ilk 24 saat içerisinde nöbet görülmesi, 38-39°C arasındaki ateş, bir yaşından önce FK görülmesi major risk faktörleri arasında yer almaktadır. Ailede FK ve epilepsi öyküsü bulunması, komplike FK görülmesi, bakım evinde kalan çocuklar, erkek cinsiyet, serum sodyum düzeyinin düşük olması ise minör risk faktörleri olarak kabul edilmektedir [124].

Risk faktörü arttıkça FK tekrarlama riski de artar. Eğer risk faktörü yoksa tekrarlama riski %12'dir. Bir risk faktörü varsa tekrarlama %25-50, iki risk faktörü varsa %50-59, üç veya daha fazla risk faktörü varsa tekrarlama riski %73-100'dür. Febril konvülsiyon tekrarı, hastaların %50'sinde ilk nöbet sonrası altı ay içerisinde, %75'inde bir yıl içerisinde, %90'ında iki yıl içerisinde görülmektedir [124].

### 2.2.8 Febril Konvülsiyon Sonrası Epilepsi Gelişme Riski

Epilepsi, tetikleyici olmadan tekrarlayan nöbetlerin meydana geldiği bir durumdur. Genel popülasyonda yedi yaşına kadar epilepsi gelişme riski %1'dir [125]. Epilepsi gelişen hastaların geçmişine bakıldığında yaklaşık %15'inde FK öyküsü saptanmıştır [126]. Febril konvülsiyon geçiren hastalarda sonraki dönemde epilepsi gelişme riski genel olarak %2-4 olarak saptanmıştır ki bu oran genel popülasyonun epilepsi geçirme riskinden daha yüksektir [127]. Basit FK sonrasında epilepsi gelişme riski %1-2.4 komplike FK sonrasında ise %4.1-6 olarak bildirilmektedir [128]. Nörogelişimsel anormallikler, komplike FK ve ailede epilepsi öyküsü, FK sonrası epilepsi riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir [129]. Tekrarlayan ateşli nöbetlerin epilepsi gelişimi için risk faktörü olup olmadığı tartışmalıdır [130].

### 2.2.9 Tedavi

Febril konvülsiyonun tedavisi, akut tedavi ve profilaktik tedavi olarak iki kısma ayrılır. Konvülsiyonun durdurulması, ateşin normal aralıklara getirilmesi ve ateşe yol açan sebebin tedavisi, tedavinin ilk kısmını oluşturur. Nöbetler genellikle kısa süre içinde, hastanın ilk değerlendirildiği aşamada kendiliğinden durmaktadır [125].

#### 2.2.9.1 Akut Tedavi

Hastanın nöbeti devam etmekteyse ilk önce havayolu açıklığı sağlanır, gerekli görülürse oksijen desteği verilir. Hasta monitörize takip edilir, dolaşım ve solunum sistemi değerlendirildikten sonra hızlı bir şekilde damar yolu açılmalıdır. Eğer nöbet devam ediyorsa, beş dakikadan uzun sürmüştü veya damar yolu açılmamışsa, hastaya rektal diazepam 0.5 mg/kg, bukkal midazolam 0.4-0.5 mg/kg, nazal midazolam 0.4-0.5 mg/kg uygulanabilir [129]. Nöbeti devam eden ve damar yolu açılabilmiş hastalara intravenöz (i.v) diazepam etkili olmaktadır. İntravenöz diazepam 0.2-0.3mg/kg/doz (maksimum doz 10 mg), i.v midazolam 0.1-0.3 mg/kg/ doz, i.v lorazepam 0.05-0.1 mg/kg/doz yapılabilir [131]. Diazepam hızlı etkili bir benzodiazepindir; fakat, etki süresi kısadır. Lorazepamın ise antikonvülzan etkisi daha yavaş başlamaktadır. Bununla birlikte iki ilaç arasında nöbet kontrolü ve yan etki açısından anlamlı fark saptanmamıştır [132].

İlk doz benzodiazepin uygulamasına rağmen beşinci dakikada nöbet devam ediyorsa ikinci doz benzodiazepin uygulanmalıdır [133]. İki doz benzodiazepin uygulanmasına rağmen (10 dakika) devam eden nöbetlerde ikinci basamak antikonvülzan tedaviye (levetirasetam, fenitoin/fosfenitoin, valproik asit) geçme endikasyonu vardır. Buna rağmen nöbeti devam eden status epileptikuslu hastalarda midazolam, propofol veya pentobarbital infüzyon ve entübasyon hazırlığı yapılmalı ve henüz danışılmadıysa nöroloji uzmanına danışılmalıdır [134].

Febril konvülsiyonda aynı zamanda ateşi düşürmek gerekir. Antipiretikler ve ılık kompresle ateş düşürülerek çocuk rahatlatılmalı ve ateşe bağlı dehidratasyon engellenmelidir. Antipiretiklerle tedavi, aynı ateşli dönem içinde konvülsiyonun tekrar etme riskini azaltabilir ancak sonraki ateşli süreçlerde FK'nın tekrarlama ihtimalini etkilemediği görülmüştür. Ailelere ateş düşürücü kullanılmasıındaki amacın FK'nın tekrar



etme ihtimalini azaltmak değil enfeksiyonun verdiği rahatsızlığı azaltmak olduğu anlatılmalıdır [135].

Her FK hastaneye yatış gerektirmez. Basit FK'lı bir hasta, klinik durumu iyiye ve altta yatan enfeksiyon odağı belliyse hastanede bir süre (tercihen nöbetten altı saat sonraya kadar) gözlemlendikten ve aileye eğitim verildikten sonra taburcu edilebilir [133]. Febril konvülsiyon ile başvuran bir hasta klinik olarak stabil değilse, 18 aylıktan küçükse, ciddi bir enfeksiyondan şüpheleniliyorsa ya da enfeksiyon odağı net olarak belirlenememişse, nöbet uzamışsa, komplike FK geçirilmişse, Todd paralizi gibi nörolojik bulgu varsa, postiktal dönem bir saatten uzun sürmüştüyse, nöbetin tekrarlama riski varsa, ebeveynlerin hastayı takip etmesi zor görünüyorsa gözlem için hastaneye yatışı önerilebilir [136].

#### **2.2.9.2 Aralıklı Profilaksi**

Başlangıçta uzamış nöbeti olan ya da nöbetin tekrarlama riskinin yüksek olduğu hastalarda nöksleri önlemek için, aile kaygısının yüksek olduğu durumlarda, kaygıyı azaltmak için ve sağlık kuruluşundan uzakta yaşayanlarda profilaktik olarak tedavi uygulanabilir [137].

Aralıklı profilakside sıklıkla rektal diazepam tercih edilir. Son yıllarda ateşli hastalık döneminde kullanılan oral klobazam ve levetirasetam ile de FK nöksünün etkili bir şekilde önenebileceği bildirilmiştir [138].

#### **2.2.9.3 Devamlı Profilaksi**

Nöksleri önlemek için devamlı profilakside kullanılan ilaçlar; fenobarbital ve valproik asittir. Fenobarbital, epileptik odaktan deşarjları engeller ve nöronal ateşlenmeyi inhibe ederek selektif olarak anormal nöronları baskılar. Ayrıca GABA-benzodiazepin reseptörü üzerindeki allosterik regülatör bölgeye bağlanarak klor kanallarının açılmasını uzatır ve GABA reseptör aracılığı ile iletilen akımı kuvvetlendirir. Bununla birlikte fenobarbital, glutamatla indüklenen eksitator cevapları da bloke etmektedir [139]. Tedavi dozu kişiden kişiye farklılık göstermekle birlikte genellikle 3-5 mg/kg/gündür ve günde 2 doza bölünerek kullanılır. Profilaktik fenobarbital kullanımının FK'nın tekrarlama riskini %5-25'e kadar düşürdüğü gözlenmiştir [140].

Valproik asit proflakside fenobarbitale alternatif bir ilaç olarak 1975 yılından beri kullanılmaktadır. Antikonvülzan etkisini GABA transferaz ve süksinik semialdehid aktivitelerini inhibe ederek gösterir. Valproik asit 10-15 mg/kg/gün olacak şekilde, günlük 2-3 dozda başlanır istenen etkiye veya plazma düzeyine (50-100 mcg/ml) ulaşana kadar ilaç dozunda 5-10 mg/kg/gün olacak şekilde artışlar yapılabilir. Yapılan çalışmalarda konvülsiyon tekrarını önlemede fenobarbitale eş veya daha üstün olduğu bildirilmiştir [139].

### **2.2.10 Prognoz**

Febril konvülsiyonun prognozu genellikle iyi seyretmektedir. Nörolojik gelişimi normal olan çocuklarda IQ (intelligence quotient) düzeyinde azalmaya rastlanmamıştır. Basit, komplike ve hatta status geçiren febril konvülsiyonlu hastalarda bile nörolojik defisit, gelişme geriliği, bilişsel fonksiyonlarda bozukluk gösterilmemiştir. Ancak, FK'nın tekrarlama ve epilepsiye dönüşme riski bulunmaktadır [141]. Basit FK'dan sonra epilepsi gelişme riski oldukça düşük olup normal toplumdaki epilepsi riskinin çok az üzerindedir; ancak risk faktörlerinin varlığında epilepsi gelişim riski de artış göstermektedir. Komplike FK, ailede epilepsi hikâyesi, önceden var olan nörolojik ve gelişimsel anomalilerden birinin varlığında bu risk %2'ye, bu faktörlerden iki veya daha fazlası varsa, %10'a kadar yükselmektedir [142].

### **2.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Manyetik Rezonans Görüntüleme; güçlü manyetik alanda, elektromanyetik radyo dalgalarının vücuda gönderilmesi ve vücuttaki dokulardan geri dönen sinyallerin görüntüye dönüştürülmesi temeline dayanan bir yöntemdir. Manyetik Rezonans; 1946 yılında, ilk olarak Bloch ve Purcell adlı bilim adamları tarafından ayrı ayrı tanımlanmıştır. Bu buluş ile iki araştırmacı, 1951 yılında fizik alanında Nobel ödülü kazanmıştır [143]. Bin dokuz yüz yetmiş üç yılında Lauterbur, MRG'nin temel ilkelerini ve görüntü elde etme yöntemlerini açıklamıştır. Lauterbur'un buluşu sonrasında, 1985'te Bushel ve Taylor, difüzyon MR ile MRG tekniğini birleştirip difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) tekniğini geliştirmişlerdir [144].

Manyetik Rezonans Görüntüleme diğer görüntüleme yöntemleri olan bilgisayarlı tomografi ve ultrason gibi tekniklere göre birçok avantaja sahiptir. Manyetik rezonans görüntülemenin çok yönlü yumuşak doku kontrastları sağlayabilmesi ile doku anatomisi ve fizyolojik durumlar ayrıntılı bir şekilde incelenebilir. T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde beyaz cevher (BM) ile gri cevher (GM) arasındaki kontrast, su ve miyelin içeriği gibi doku özelliklerindeki temel farklılıkları yansıtır. Böylece beyin bölgeleri arasındaki yapısal bağlantılarla birlikte işlevsel olarak da bölgeler arasındaki ilişkiler incelenebilmektedir.

Her yeni yöntemde olduğu gibi bu yöntemlerin de avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır ve henüz klinik alanda yaygın kullanımı yoktur. Ancak bu yöntemlerin ulaşılabilirliğinin artması ve giderek kolaylaşması, bağlantısallık yöntemlerinin sinirbilim alanında yaygınlaşmasını ve klinik uygulanabilirliğin sağlanmasını mümkün kılmaktadır.

### **2.3.1 Difüzyon Tensör Görüntüleme ve Traktografi**

Konvansiyonel MR, gri cevher ile ilgili ölçümleri net bir şekilde ortaya koyarken, beyaz cevher ölçümlerinde sınırlı kalmaktadır. Beyaz cevher yapısını daha ayrıntılı değerlendirmek amacıyla, 1994'te, Bassar ve arkadaşları, difüzyon verisini birden fazla yönde ölçen difüzyon tensör görüntüleme yöntemini ortaya koymuştur. Bu yöntemin ilk klinik uygulaması, 1996'da, Pierpoli ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [144]. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, uygulanan güçlü difüzyon gradientleri boyunca su protonlarının gradientler yönünde yapmaya zorladıkları hareketin ölçümüne dayanan MR görüntüleme yöntemidir.

Difüzyon tensör görüntüleme; difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile aynı prensibe dayanmakla birlikte, difüzyon gradientinin en az altı ve daha çok yönde uygulanması ile difüzyon hareketinin boyut ve yönünü ölçen bir görüntüleme tekniğidir. Uygulanan farklı yönlerdeki difüzyon gradientleri boyunca, su moleküllerinin her bir yön boyunca difüzyon miktarı (aldıkları yol) ölçülür ve sonuçta tüm yönlerdeki ölçümlere bir matematiksel modelleme olan matris uygulanarak hesaplama yapılır [145]. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, su moleküllerin tek bir yöndeki difüzyon hızının bilgisini gösteren

bir değerlendirme iken; DTG tekniği, su moleküllerinin in vivo ortamdaki difüzyonunun yönü ve hızı ölçülerek, dokunun yapısının saptanmasını sağlayan bir yöntemdir. Difüzyon tensör görüntüleme, beyindeki beyaz cevher yollarının haritalanmasının tek in vivo yöntemidir [146].

Traktografi ise insan beyni beyaz cevherinin yapılanmasının difüzyon tensör görüntüleme bilgisi ile hesaplanışının genel bir ismidir. Üç boyutlu ortamda moleküllerin rastgele bir şekilde yaptıkları serbest devinime brownian hareket adı verilir. Serbest protonların brownian hareketleri, beyinde farklı dokularda farklı hızdadır [147]. Beyaz cevher hücrelerindeki brownian hareket yönünün hücrenin yapısal özellikleri nedeniyle sınırlandırılmasına anizotropi adı verilir. Difüzyon tensör görüntülemede anizotropik difüzyonun büyük olduğu bölgeler beyaz cevher yollarını ifade etmektedir. Difüzyon hareketini kısıtlamayan, protonların her yöne serbestçe hareket ettiği dokularda izotropik difüzyon (gri cevher gibi dokular); difüzyon hareketinin kısıtlandığı dokularda (beyaz cevher gibi dokular) ise anizotropik difüzyon meydana gelir [148]. Difüzyonel anizotropide beyaz cevher hücrelerinin dizilimi ve yapısal özellikleri etkilidir. İntraaksonal organizasyon bu faktörler içinde en etkili olanıdır. Beyaz cevher hücrelerinin; miyelinizasyon miktarı, lif çapı, lif yoğunluğu ve nöroglial hücrelerin miktarı difüzyonel anizotropide rol oynayan diğer özelliklerdir [149].

Difüzyon, difüzyon katsayısı (D) adı verilen bir katsayı ile ifade edilir ve birimi  $\text{mm}^2/\text{sn}$ 'dir. Biyolojik dokular için difüzyon katsayısı ifadesinin yerine 'görünür difüzyon katsayısı' (ADC) kullanılmaktadır. In vitro ortamdan farklı olarak; in-vivo ortamdaki sinyal kaybının bağlı olduğu faktörler, suyun difüzyonunun yanı sıra, kardiyak pulsasyonlar, damar içi akım ve BOS akımı gibi parametrelerdir [149].

Tensör, karmaşık bir fiziksel fenomenin özelliklerini tanımlayan matematiksel bir işlemdir ve üçten fazla elemana dayanarak tanımlanabilen vektör niceliği şeklinde gösterilir. Difüzyon tensörü ise; difüzyonu üç boyutlu ortamda tanımlayan matematiksel modeldir. İzotropik difüzyonun olduğu gri cevher gibi dokularda tek bir ADC ölçümü dokunun difüzyon özelliklerini gösterebilir. Beyaz cevher gibi, protonlarının difüzyonu anizotropik özellikte dokularda ADC, tüm özellikleri tanımlamak için yetersiz kalacaktır.

Bu nedenle ADC'nin tensör şekline dönüştürülmesi gerekmektedir [145]. Böylece tek bir ADC ölçümü ile değil, tensör uygulaması sonucunda en az altı ve daha çok ADC

ölçümü ile görünür difüzyon tensörü elde edilir. Simetrik bir tensör, numerik işlemler ile eksenlerinin yönü ve eksen yönündeki uzunlukları bilinen bir elipsoide dönüştürülür. Buna difüzyon elipsoidi denilmektedir. Eksenin yönünü belirten vektöre özvektör, genellikle uzun bir eksen ( $\lambda_1$ ) ve iki küçük eksene ( $\lambda_2$  ve  $\lambda_3$ ) sahiptir; özvektör yönündeki uzunluğuna da özdeğer denir. Üç eksen, elipsoidin merkezinde birbirlerine dik olarak çaprazlaşır. Elipsoidin özdeğerleri arasındaki matematiksel ilişki difüzyon ölçümünü (metrik) verir ve beyin haritaları bu şekilde oluşturulabilir. Su molekülü difüzyonunun kısıtlanmadığı, her yönde eşit miktarda hareket ettiği (serbest) dokular için özvektörler eşittir ve bu “izotropik” difüzyon anlamına gelir, sonuç küresel tensördür. Suyun hareketinin tek bir yönde daha fazla olduğu dokularda ise tensör küreselden elipsoide kayar, bu “anizotropik” difüzyon yani difüzyonun belli yönde kısıtlandığı ya da engellendiği anlamına gelir [150]. Genel olarak, aksonal yoğunluk, miyelinizasyon ve aksonal yönelimin homojenitesinin difüzyon anizotropisinde değişikliğe sebep olduğu düşünülmektedir.

Difüzyon tensör görüntüleme, beyin bozukluklarıyla ilişkili dokuların yapısal değişikliklerini karakterize etmek için oldukça etkin bir yöntemdir. DTG verileri temelde üç farklı şekilde özetlenebilir ve görselleştirilebilir: 1. anizotropi derecesi, 2. ortalama yayılma ve 3. yayılmanın ana yönü. DTG ölçümleri, difüzyon tensör özdeğerlerinin birbirinden ne kadar farklı olduğunu sayısal olarak ortaya koyar. Ana eksen ( $\lambda_1$ ) boyunca yayılma, eksenel/paralel yayılma (AD); iki küçük eksenin ( $\lambda_2$  ve  $\lambda_3$ ) ortalaması radyal/dikey yayılma (RD); üç özdeğerin toplam yayılım özeti fraksiyonel anizotropi; üç ortogonal eksenin ( $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  ve  $\lambda_3$ ) ortalaması, ortalama yayılma olarak adlandırılır [151].

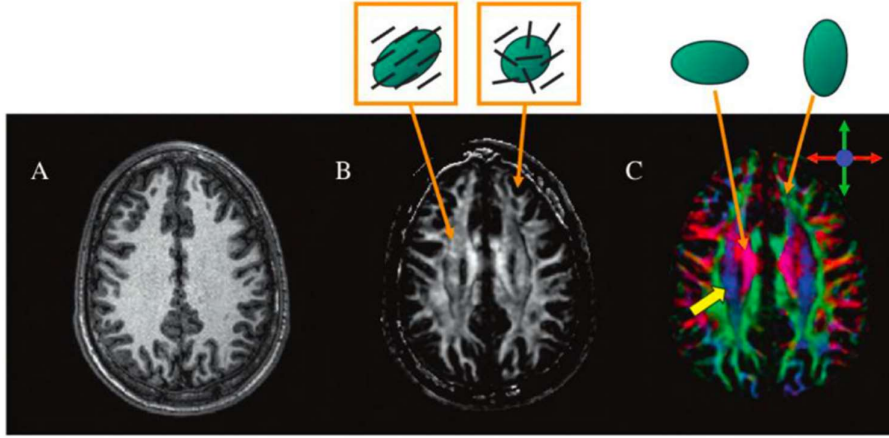
Fraksiyonel anizotropi, difüzyonel asimetriyi gösterir. Sıfırdan (izotropik) bire (anizotropik, tek bir eksen) değişen, en sık kullanılan değerdir. Miyelinizasyon, aksonal yapı ve dokunun su içeriği anizotropisine katkı sağlar. Fraksiyonel anizotropi genellikle beyaz cevher bütünlüğü ölçüsü olarak kabul edilir. Azalmış FA değeri, hareketin her yöne eşit olduğunu, yönlülüğün azaldığını gösterir [150]. FA değeri bire ne kadar yakınsa, bu difüzyon o kadar anizotropiktir. Tersine, sıfıra yakın bir FA değeri için, su moleküllerinin hareketi izotropik olacaktır, bu da beyaz cevherde ölçüldüğünde hasarlı dokuyu düşündürür.

Ortalama yayılma, yünden bağımsız olarak suyun belirli bir vokseldeki yer değiştirmesini ifade eder. Hücre zenginliğine, ödem ve nekroza duyarlıdır. Beyaz cevher ortalama yayılma değeri düşükken, beyin ventrikülleri gibi su moleküllerinin hareketinin sınırsız veya engelsiz olduğu bölgelerde yüksektir [152]. Artan MD, dokuların su moleküllerini tutmadığını gösterdiğinden, muhtemelen hücre dışı boşluğun genişlemesi nedeniyle, doku dejenerasyonunu düşündürdüğünden sorunlu olabilir. Fraksiyonel anizotropi ve MD değerlerinin herhangi bir birimi yoktur.

Paralel yayılma ve RD değerleri sırasıyla, difüzyonun ana eksenine paralel ve dikey olarak gerçekleşen difüzyonu tahmin eder. Radyal yayılma, miyelin hasarı ve aksonal ödem, Wallerian dejenerasyonu ve aksonal yaralanma gibi aksonal hasarla ilişkilidir [153].

Voksel, üç boyutlu bir görüntüde en küçük hacimsel birimi ifade eden terimdir. Difüzyon tensör görüntüleme (DTG) gibi üç boyutlu beyin görüntüleme tekniklerinde, görüntüler belirli bir çözünürlükle oluşturulur ve bu çözünürlük, küçük hacimsel birimler olan vokseller ile tanımlanır. Voksel, iki boyutlu görüntüleme terimi olan pikselin üç boyutlu karşılığıdır. Beyindeki su moleküllerinin hareketi, her bir voksel içinde ölçülür ve bu sayede beyaz cevher yollarının yönü ve bütünlüğü analiz edilir [154].

Özetle, suyun difüzyonunu sınırlayan durumlar ortadan kalktığında, örneğin beyaz cevher gibi belirli bir organizasyon gösteren yapılar dejenere olduğunda, difüzyon yönlülüğü kaybına bağlı olarak FA azalır; MD artar [155]. Azalmış FA değerinin, miyelin kılıflarının ve aksonal membranların bozulmasının yanı sıra azalmış lif yoğunluğunun birleşik etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir [153]. Artmış MD, reaktif gliozisle ilişkili genişlemiş ekstra-aksonal alanı temsil edebilir. Fraksiyonel anizotropi, MD gibi çoklu DTG ölçümleri ile diğer kantitatif görüntüleme yöntemlerinin birlikte uygulanması, doku patolojisinin tespitini iyileştirmektedir. Difüzyon tensör görüntüleme, konvansiyonel MRG’de tespit edilemeyen epileptojenik anormallikleri tanımlama potansiyeline sahip ve oldukça değerli sonuçlar verir.



Şekil 5: A: Konvansiyonel MRG T1 ağırlıklı görüntü, B: anizotropi haritası, C: renk kodlu oryantasyon haritası örnekleri, (C)'deki renkler her bir liflerin yönünü belirtir [156]

### 2.3.2 Beyaz Cevherdeki Traktlar

Serebral korteksin sinir lifleri, beynin farklı bölgeleri arasındaki iletişimi sağlayan önemli yapılardır. Bu lifler, korteksin yüzeyine dik veya paralel olarak uzanarak farklı işlevlere hizmet ederler.

Işınsal lifler, kortekse giden veya korteksten çıkan sinir lifleridir. Bu lifler, korteksteki bilgi işlemeyi sağlayan farklı hücre tiplerinin aksonlarını içerir. Korteksin derinliklerine doğru inen veya yüzeyine doğru çıkan bu lifler, beynin farklı bölgeleri arasındaki bağlantıları oluşturur [157].

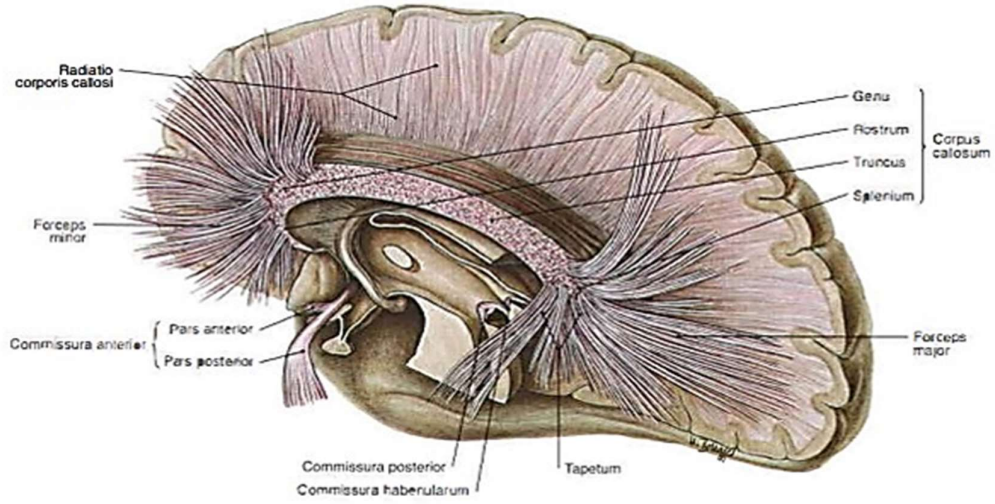
Tanjensiyal lifler ise korteksin yüzeyine paralel olarak uzanan liflerdir. Bu lifler, genellikle ışınsal liflerin yan dalları olup, korteks içindeki farklı bölgeler arasındaki bağlantıları sağlar [157].

Serebral hemisferlerin ak maddesi olarak bilinen beyaz cevher, bu sinir liflerinden oluşur. Beyaz cevherdeki lifler, işlevlerine göre komissural, assosiasyon ve projeksiyon lifleri olmak üzere üç ana gruba ayrılır [157].

Komissural lifler; Beynin iki yarım küresi arasındaki bağlantıyı sağlayan liflerdir. İnsan beyninin iki yarım küresini birbirine bağlayan ve bu yarım küreler arasındaki bilgi alışverişini sağlayan en büyük sinir lifleri demeti, beyin yarım kürelerini ayıran uzunlamasına yarığın derinliklerinde yer alan kalın bir yapı olan korpus kallozumdur.

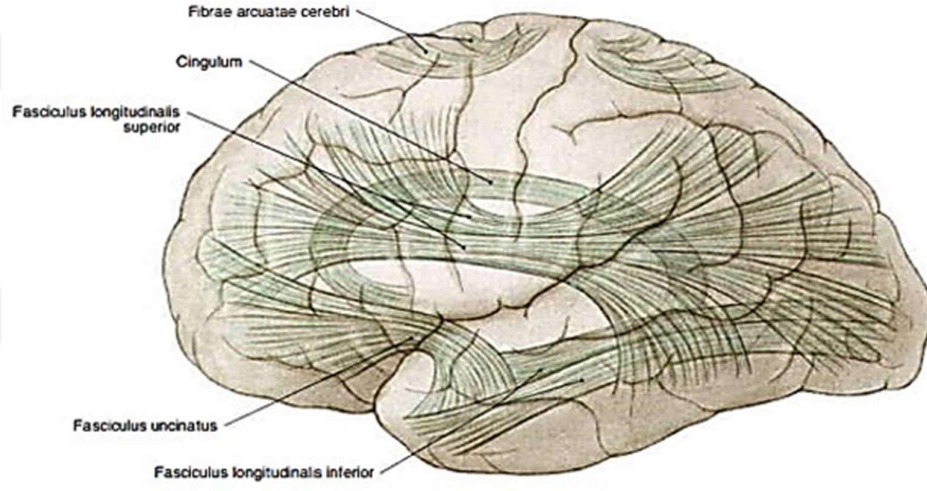
Assosiasyon lifleri aynı yarım küre içindeki farklı bölgeler arasındaki bağlantıyı sağlayan liflerdir. Projeksiyon lifleri ise beyin ile omurilik veya beyin sapı arasındaki bağlantıyı sağlayan liflerdir.

Özetle, serebral kortekste sinir lifleri, beynin farklı bölgeleri arasındaki iletişimi sağlayan karmaşık bir ağ oluşturur. Bu lifler, korteksin yüzeyine dik veya paralel olarak uzanır ve işlevlerine göre farklı gruplara ayrılır. Beyaz cevher olarak bilinen bu lifler, beynin bilgi işleme ve koordinasyon süreçlerinde önemli bir rol oynar.

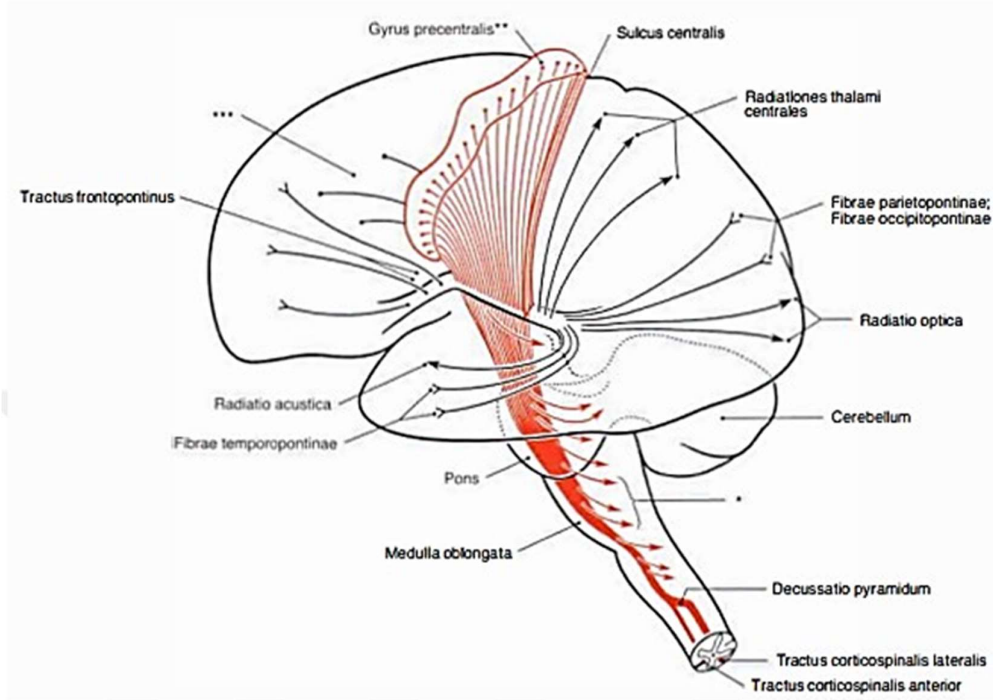


Şekil 6: Komissural lifler [158]





Şekil 7: Assosiasyon lifler [158]



Şekil 8: Projeksiyon lifler [158]

## 2.4 Epilepsi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme

Son yıllarda MRG, epilepsi hastalarının değerlendirilmesinde EEG kadar önemli ve etkin bir yöntem olmuştur. Manyetik rezonans görüntüleme, nöbete sebep olabilecek yapısal değişimleri saptamada yüksek hassasiyete ve özgüllüğü sahiptir. Yöntemin hassasiyeti, yüksek çözünürlüklü sekansların uygulanması ile artış göstermiştir. Manyetik alan gücü de önemli bir unsurdur ve epilepsi olgularında 1,5 Tesla altındaki alan gücü artık pek kabul görmemektedir.

Manyetik rezonans görüntüleme, fokal nöbetlerin yapısal temellerini iyi karakterize eder ve erken teşhis imkanı sunar. Hastalığın başlangıcından itibaren, nörogörüntüleme yöntemleri uzmanlara doğru tanıya ulaşma, başlangıç tedavilerini seçme ve tedaviye yanıt için prognozu tahmin etmede yardımcı olmaktadır.

Manyetik rezonans görüntülemenin, radyasyon içermemesi ve yüksek yumuşak doku rezolüsyonuna sahip olması nedeniyle patolojileri saptama oranı daha yüksektir. Bu nedenle acil durumlar ve MRG'nin uygulanamadığı durumlar dışında ilk tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemidir [159]. Manyetik rezonans görüntülemenin daha yavaş bir görüntüleme olması nedeniyle hareket artefaktına yatkın olması ve sedasyon gerektirebilmesi negatif yönlerini oluşturmaktadır.

Manyetik rezonans görüntüleme için kabul görmüş evrensel bir epilepsi protokolü bulunmamaktadır. Von Oertzen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya göre, bu alanda uzman olmayan radyologlar tarafından, özel bir epilepsi protokolü uygulanmadan elde olunan standart MRG'lerin okunması durumunda, epileptojenik lezyonun saptanma olasılığı %39 iken, uzman bir radyolog tarafından okunan özel bir epilepsi protokolüyle elde edilen MRG'lerde bu oran %91'e yükselmektedir [160].

Epilepside görüntüleme modalitelerinde, yapısal görüntüleme olarak BT ve MRG, fonksiyonel görüntüleme yöntemleri olarak PET, single foton emisyon tomografisi (SPECT), fonksiyonel MRG, MR spektroskopisi ve magnetoensefalografi bulunmaktadır. Yapısal görüntüleme yöntemleri, epileptojenik odakla ilişkili anatomik bozukluğun saptanmasında elzemdir. Fonksiyonel görüntüleme yöntemleri ise epileptojenik odak

anatomik olarak saptanamadığında veya klinik ile yapısal bulgular örtüşmediğinde tamamlayıcı bilgiler sağlamaktadır.

Yapısal görüntüleme, nöbetlerin altında yatan etiyolojinin belirlenmesinde önemlidir. Özellikle kortikal haritalama ve cerrahi işlem sonrası bilişsel durumun incelenmesi için fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) yönteminden de fayda sağlanmaktadır. Ayrıca DTG ve traktografi ile bağlantı yolları incelenebilir ve cerrahi girişimlere rehberlik ederek hastalarda oluşabilecek sorunların riski azaltılabilir [161].

Fonksiyonel görüntülemeler ise daha çok dirençli epilepsilerde cerrahi öncesi değerlendirme için kullanılmaktadır. FDG-PET ile interiktal dönemde hipometabolik fokal-bölgesel alanın, SPECT ile iktal dönemde perfüzyon artışı gösteren alanın tespiti amaçlanmaktadır. Difüzyon tensör görüntüleme ve traktografi ile beyaz cevher traktlarının uzanımları görüntülenerek cerrahi öncesi planlama yapılmaktadır. Yine fonksiyonel MRG vasıtasıyla epileptojenik odak ile önemli merkezlerin yakınlık ilişkisi değerlendirilerek cerrahi öncesi korunması gereken alanlar planlanmakta veya ameliyat sonrası yeti kaybı olasılıkları değerlendirilebilmektedir. MR spektroskopisi ise daha çok tanısal ikilem oluşturan durumlar için tercih edilebilmektedir [162].

## **2.5 Traktografinin Epilepside Kullanımı**

Difüzyon tensör görüntüleme traktografisi, birçok klinik popülasyonda olduğu gibi atipik beyinlerde beyaz cevher yollarının yörüngelerinin izole edilmesinde ve bu yolların bütünlüğünün ölçülmesinde özellikle yararlıdır. Traktografinin nöro bilim alanında kullanımının yaygınlaşması ile farklı epilepsi türlerinde var olan ya da sonradan ortaya çıkan beyaz cevher değişiklikleri de merak konusu olmuştur.

Traktografi, şu an için, in vivo ve non-invaziv olarak beyaz cevher yollarını göstermenin bilinen tek yoludur. İnvaziv gösterim yöntemlerine kıyasla kantitatif olarak yorumlanması daha zor ve hataya daha yatkın olmakla birlikte klinik ve bilimsel sorulara insan beyni üzerinden yanıt bulmak için oldukça önemli bir araçtır [163].

Epilepsi tanılı hastalarda beyaz cevher yollarını incelemek için difüzyon tensör görüntüleme (DTG) ile ilgili ilk çalışmalar, 2000'li yılların başlarında yapılmıştır. Bu çalışmalar, mesial temporal skleroz gibi belirli epilepsi tiplerinde beyaz cevher yollarındaki yapısal değişiklikleri araştırmıştır.

İlk dikkate değer çalışma, 2002 yılında Concha ve ark. [164]'ları tarafından yapılmıştır. Bu çalışma, temporal lob epilepsisi olan hastalarda beyaz cevher yollarındaki değişiklikleri incelemek için DTG'yi kullanan ilk araştırmalardan biridir. Çalışmada, temporal lob epilepsisi olan hastaların beyaz cevher yolaklarında anizotropinin azaldığı gösterilmiştir. Bu durum, beyaz cevher yollarının yapısal bütünlüğünün bozulduğuna işaret etmekte ve epilepsiye bağlı nöbetlerin beyaz cevher yolları üzerindeki etkilerini göstermede önemli bir bulgu olmuştur.

Temporal lob epilepsisi olan hastalarda DTG'nin kullanımı ile beyaz cevher yollarında meydana gelen bozulmaları ve bunların epilepsi odağı ile ilişkisini incelemiştir. Bu çalışma, DTG'nin epilepsi araştırmalarında kullanılabileceğini gösteren ilk klinik kanıtlardan birini sunmuştur. Bu çalışma, epilepsiye bağlı yapısal değişiklikleri saptamak için DTG'nin uygulanabilirliğini gösteren bir başlangıç noktasıdır ve daha sonraki çalışmalara yol açmıştır. Erişkin hastalarda yapılan çalışmaların akabinde pediatrik yaş grubunda yapılan çalışmalar da artış göstermeye başlamıştır.

Bizde bu çalışma ile West sendromlu çocuklarla sağlıklı çocukların kranial görüntülemelerinde; süperior parietal lob, inferior frontal lob, middle oksipital lob, singulum, hipokampus, serebellum, amigdala, talamus, inferior frontooksipital fasikül, süperior frontooksipital fasikül, uncinat fasikül, korpus kallozum genu, body, splenium, kortikospinal trakt, sagittal stratum, forniks/ stria terminalis bölgelerinde DTI yöntemi ile voksel, FA ve MD değerlendirilmesi yaparak her iki grubun karşılaştırmayı amaçladık.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 10.05.2023 tarih ve 24237859-311 sayılı karar onayı ile yapılmıştır. Çalışmamıza Karadeniz Teknik Üniversitesi Çocuk Nöroloji Polikliniğinden takipli 30 West sendromu ve 29 basit febril konvülsiyon tanılı, 0-4 yaş arasındaki hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan basit febril konvülsiyon tanılı hastalar sağlıklı, bilinen ek hastalığı olmayan çocuklardan oluşmaktadır. Çocuk Nöroloji Polikliniğinden MR istemi yapılan hastaların görüntüleri görüntü saklama ve iletişim sisteminden (PACS) alındı ve analizleri yapıldı. Analizler için DTG metodu kullanılmıştır [165]. Çalışmada kontrol ve hasta grupları için difüzyon tensör görüntüleri üzerinde beyin parselasyonu yapılarak voksel, FA ve MD parametreleri elde edilmiştir.

MR Protokol;

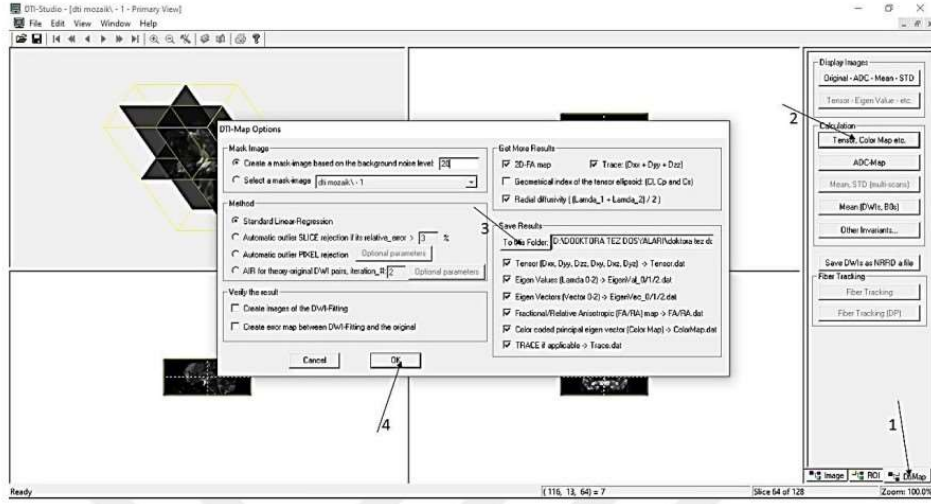
1.T1 ağırlıklı MPRAGE sekansı:sagittial, Repetition time (TR)=1900ms, Echo Time (TE)=2.67ms, FOV=250mm, Matrix:256x256, Slice Thicknes=1mm.

2.DTG: Aksiyal, TR=3500ms, TE=83ms, kesit sayısı=20, FOV=230mm, matriks:128x128, kesit kalınlığı=5mm, averages=3, b=0.1000 s/mm<sup>2</sup>, 20 difüzyon yönü.

#### 3.1. Verilerin İstatistiksel Analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences)

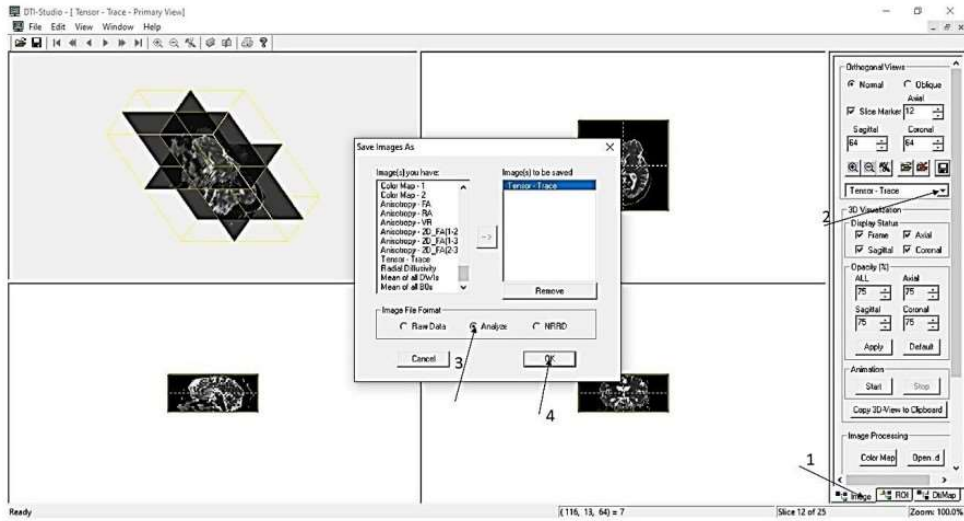
Veriler, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ve Skewness/Kurtosis değerlerine (-2 ve +2) göre belirlenmiştir [166]. Tanımlayıcı istatistikler sayı (n), yüzde (%), median (25-75 persentil), aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma (ort $\pm$ SS) olarak verilmiştir. Gruplara göre kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi ( $\chi^2$ )/ Fisher's Exact Test kullanılmıştır. Voksel, FA ve MD değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması için bağımsız örneklem t-testi kullanılmıştır. Araştırmanın sürekli değişkenleri arasında Pearson





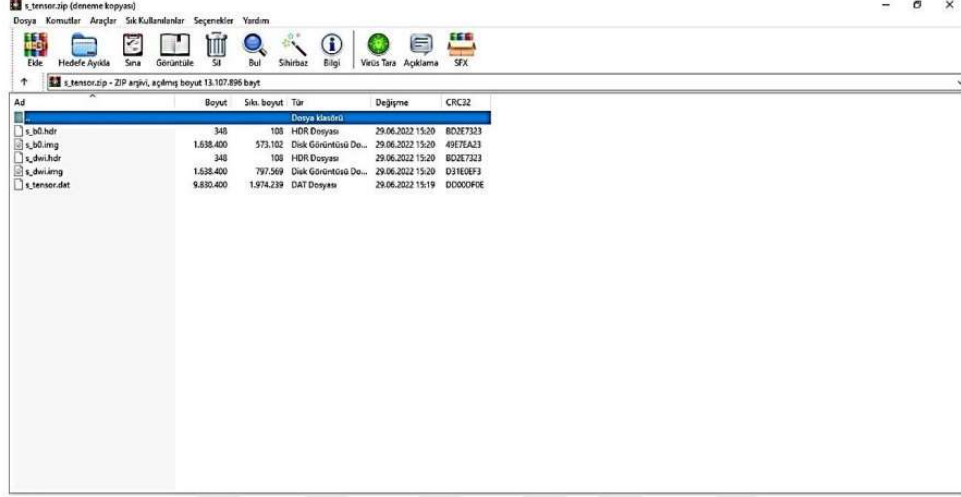
Şekil 10: Difüzyon Tensör Görüntüleme haritalama işlem basamakları

Sonrasında, Şekil 11'deki işlem basamakları uygulanarak DWI, b0, Tensor Trace ve MD görüntüleri analyze formatında ayrı ayrı kaydedildi.



Şekil 11: Dwi, b0, Tensor Trace, MD görüntülerinin kayıt edilmesi

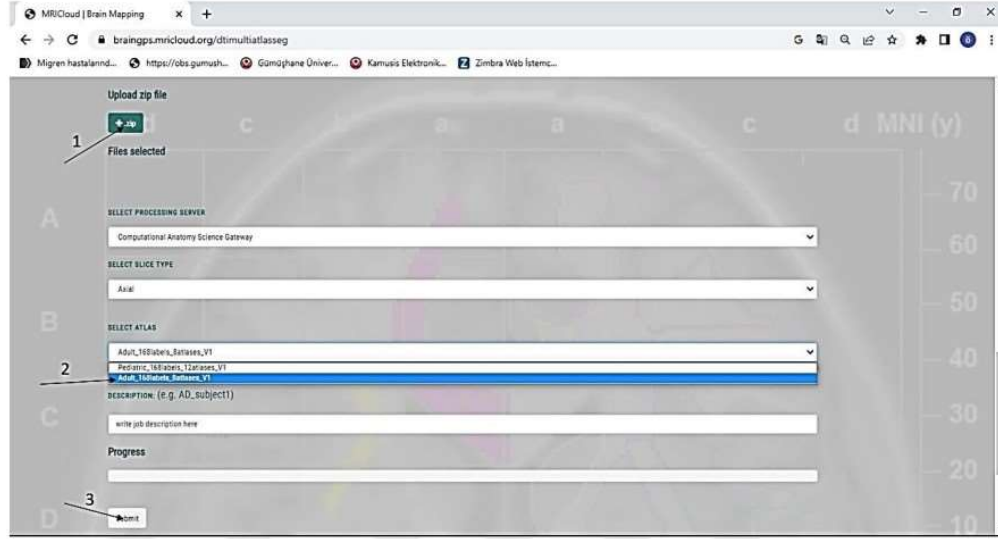
Analyze formatında kaydedilen b0, DWI ve tensor dat. dosyalarının isimleri, Şekil 12'de gösterildiği şekilde değiştirildi. Ardından, değiştirilen dosyalar WinZip programı ile sıkıştırılarak kaydedildi.



Şekil 12: Dwi, b0, tensor trace dosya isimlerinin değiştirilmesi

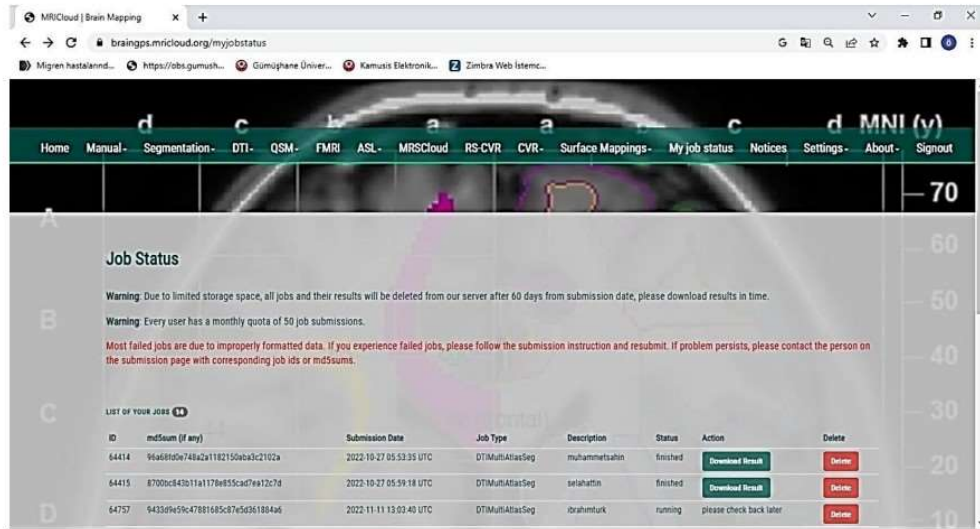
Ücretsiz kayıt yapılarak <https://braingps.mricloud.org/> adresine giriş yapıldı. Giriş yapıldıktan sonra, DTI Multi Atlas sekmesi tıklandı ve isimleri değiştirilerek sıkıştırılan dosya, Şekil 13'deki 1 numara ile gösterilen kısma yüklendi. Şekil 13'de gösterilen diğer işlem basamakları uygulanarak gönderim (submit) işlemi gerçekleştirildi. Hastaya ait herhangi bir bilgi sisteme yüklenmedi.





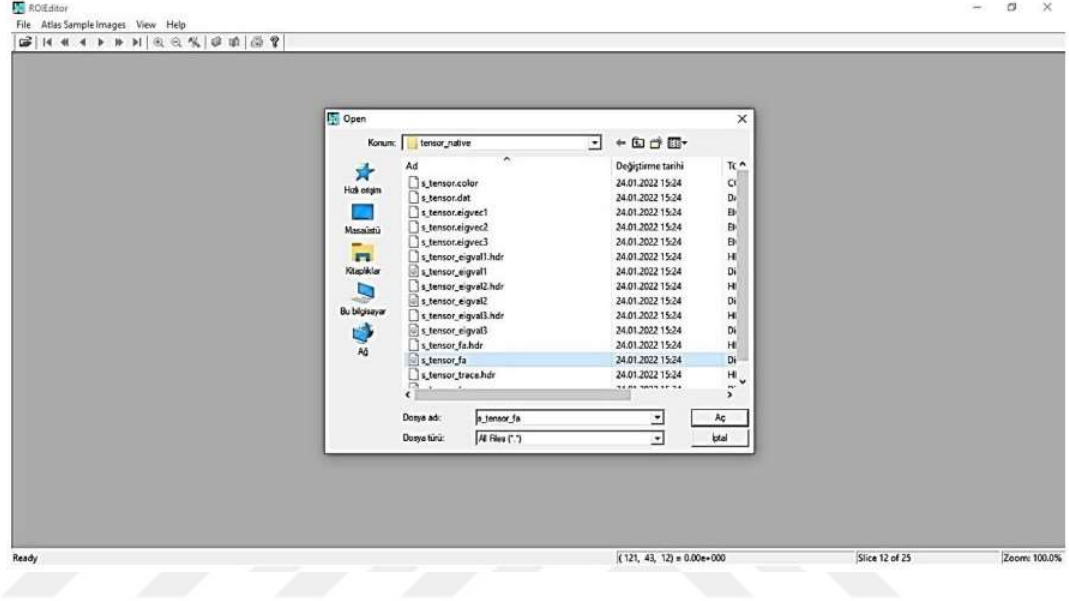
Şekil 13: Sıkıştırılan dosyanın submit edilmesi

"My Job Status" kısmına girilerek elde edilen sonuç dosyası, hastaya ait olan klasöre kaydedildi (Şekil 14).



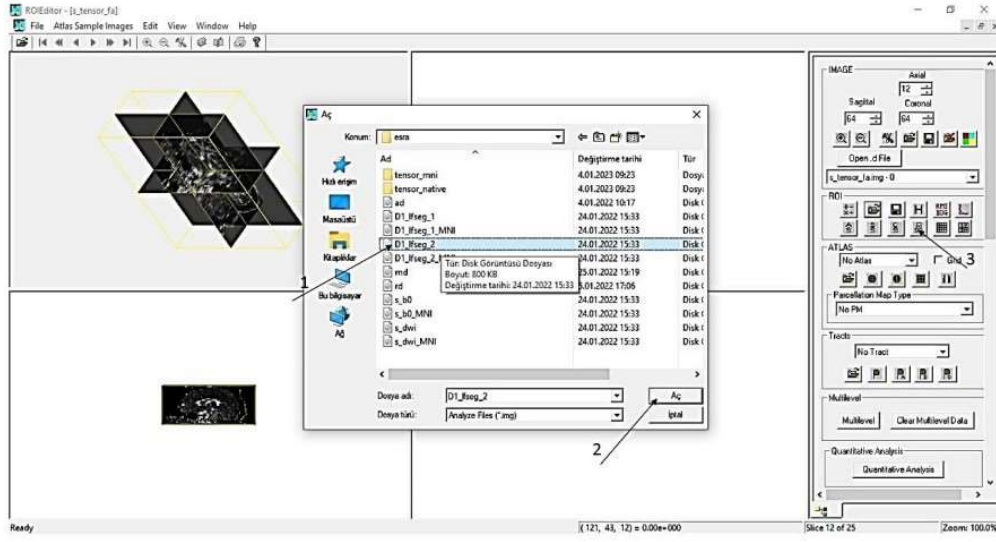
Şekil 14: Download result yapılması ve sonuçların bilgisayara kayıt edilmesi

Bu işlemlerden sonra, ROI Editör programı kullanılarak result dosyası içindeki Tensor native dosyasından s\_tensor\_fa seçilerek açıldı (Şekil 15).



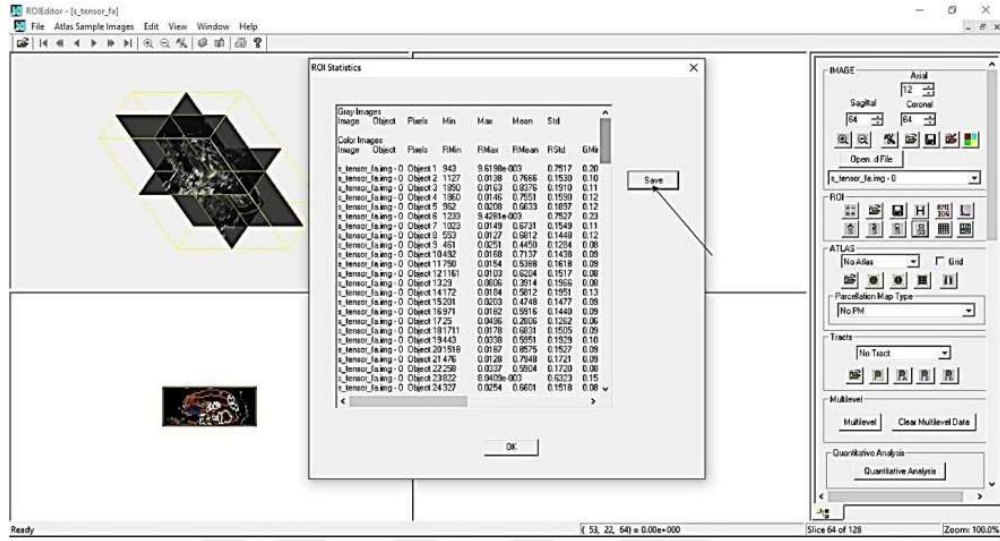
Şekil 15: Tensor native dosyasından s\_tensor\_fa'nın açılması

Result dosyasında yer alan D1\_ifseg\_2 dosyası seçilerek beyin parselasyon haritası oluşturuldu (Şekil 16).

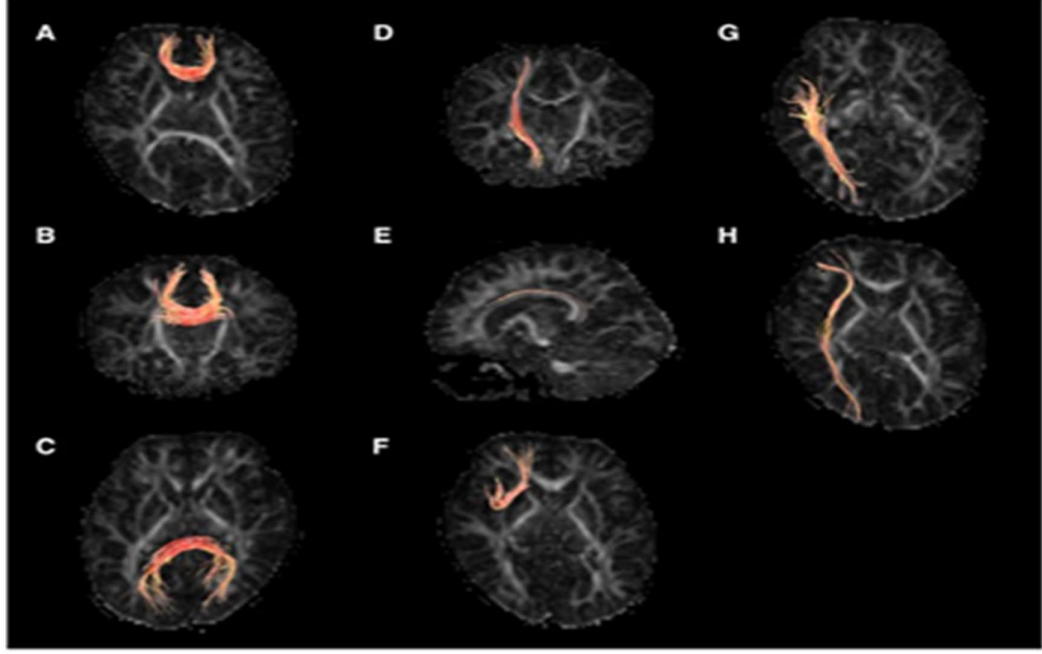


Şekil 16: Result dosyasından D1\_ifseg\_2 dosyasının seçilmesi

Tüm bu işlemler tamamlandıktan sonra, sonuçlar bilgisayara kaydedildi (Şekil 17).



Şekil 17: Sonuçların kayıt edilmesi



Şekil 18: A:Genu korpus kallozum, B: Body korpus kallozum, C: Splenium korpus kallozum, D: Kortikospinal trakt, E: Singulum, F:Uncinat fasikül G: İnférieur longitudinal fasikül, H: İnférieur oksipitofrontal fasikül bölgelerinde yapılan trakt spesifik analiz yöntemi ile görüntü elde edinimi [167]

#### 4. BULGULAR

Araştırmaya 30 West sendromu ve 29 basit konvülsiyon tanılı hasta dahil edilmiştir. West sendromlu hastaların 15'inin (%50) kadın, 15'inin (%50) erkek ve basit konvülsiyonlu hastaların 14'ünün (%48.3) erkek, 15'inin (%51.7) kadın olduğu belirlenmiştir. Gruplara göre hastaların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $\chi^2=0.018$ ;  $p=0.895$ ) (Tablo 2).

Tablo 2: Gruplara göre cinsiyet dağılımı

| Özellik  | West Sendromu |    | Basit Konvülsiyon |      | Toplam |      | İstatistik     |
|----------|---------------|----|-------------------|------|--------|------|----------------|
|          | n             | %  | N                 | %    | n      | %    |                |
| Cinsiyet |               |    |                   |      |        |      |                |
| Erkek    | 15            | 50 | 14                | 48.3 | 29     | 49.1 | $\chi^2=0.018$ |
| Kadın    | 15            | 50 | 15                | 51.7 | 30     | 50.9 | $p=0.895$      |

$\chi^2$ : Ki-Kare Analizi

West sendromlu hastaların 8'inin (%26.7) bir yaşında, 5'inin (%16.7) iki yaşında, 10'unun (%33.3) üç yaşında, 7'sinin (%23.3) dört yaşında, ve yaş ortalamalarının  $2.53 \pm 1.13$  olduğu bulunmuştur. Basit konvülsiyon tanılı hastaların dördünün (%13.8) bir yaşında, 13'ünün (%44.8) iki yaşında, dokuzunun (%31.0) üç yaşında, üçünün (%10.3) dört yaşında ve yaş ortalamalarının  $2.37 \pm 0.86$  olduğu görülmüştür. Gruplara göre hastaların yaş dağılımları ve ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (sırasıyla  $\chi^2=6.526$ ;  $p=0.089$ ,  $t=0.585$   $p=0.561$ ) (Tablo 3).

Tablo 3: Gruplara göre yaş dağılımı

| Özellik | West Sendromu |      | Basit Konvülsiyon |      | Toplam |      | İstatistik     |
|---------|---------------|------|-------------------|------|--------|------|----------------|
|         | n             | %    | n                 | %    | n      | %    |                |
| Yaş     |               |      |                   |      |        |      |                |
| 1 yaş   | 8             | 26.7 | 4                 | 13.8 | 12     | 20.3 | $\chi^2=6.526$ |
| 2 yaş   | 5             | 16.7 | 13                | 44.8 | 18     | 30.5 | $p=0.089$      |
| 3 yaş   | 10            | 33.3 | 9                 | 31.0 | 19     | 32.2 |                |

|              |           |           |    |      |         |         |
|--------------|-----------|-----------|----|------|---------|---------|
| 4 yaş        | 7         | 23.3      | 3  | 10.3 | 10      | 17.0    |
| Yaş (ort±SS) | 2.53±1.13 | 2.37±0.86 | 59 | 100  | t=0.585 | p=0.561 |

χ<sup>2</sup>: Ki-Kare Analizi, Ort: ortalama, SS: standart sapma

West sendromlu hastaların 25'inde (%83.3) hastalığın altı aydan küçükken başladığı, 5 hastada (%16.7) ise altı aydan sonra başladığı görüldü.

Hastaların 15'inin hastalığın başlangıcında sadece ACTH tedavisi aldığı, yedi hastanın vigabatrin ve ACTH tedavisi aldığı, beş hastanın sadece vigabatrin tedavisi, üç hastanın ise steroid tedavisi aldığı görüldü. Hastaların 18'inin (%60) vigabatrin tedavisi almadığı, 13'ünün (%43.3) sadece bir ilaç ile tedavisinin sağlandığı ve 20'sinin (%66.7) nöbetlerinin kontrol altına alındığı belirlenmiştir (Tablo 4).

Sadece ACTH tedavisi alan 15 hastanın 11'inde (%73.3), sadece Vigabatrin tedavisi alan beş hastanın üçünde (%60), ACTH ve Vigabatrin tedavisini birlikte alan yedi hastanın dördünde (%57.1) nöbetler kontrol altına alınmıştır (Tablo 4).

Tablo 4: West sendromlu hastaların ilaç tedavisi türüne göre nöbetlerin kontrol altına alınma durumunun dağılımı

|                                                | Nöbetlerin kontrol altına alınma durumu |          | Toplam    |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------|-----------|
|                                                | Evet n (%)                              | Hayır    |           |
| Sadece ACTH tedavisi alanlar                   | 11 (73.3)                               | 4 (26.7) | 15 (55.5) |
| Sadece Vigabatrin tedavisi alanlar             | 3 (60)                                  | 2 (40)   | 5 (18.6)  |
| ACTH ve Vigabatrin tedavisini birlikte alanlar | 4 (57.1)                                | 3 (42.9) | 7 (25.9)  |

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

West Sendromlu hastaların ACTH tedavisi 50 IU/m<sup>2</sup> dozunda haftada iki gün olacak şekilde uygulanmıştır.

Hastaların tedavi sonrası nöbetlerin kontrol altına alınma süresinin  $98.56 \pm 105.53$  (min. 3-max. 548) gün olduğu bulunmuştur (Tablo 5). Hastaların 10'unda (%33.3) nöbetler devam etmiştir.

Tablo 5: West sendromlu hastaların hastalık sürecine ilişkin özelliklerinin dağılımı

|                                                                 |                       | West Sendromu                     |      |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|------|
|                                                                 |                       | n                                 | %    |
| Hastalığın başlama zamanı                                       | 6 aydan küçük         | 25                                | 83,3 |
|                                                                 | 6 aydan büyük         | 5                                 | 16,7 |
| ACTH tedavisi alma durumu                                       | Evet                  | 22                                | 73,3 |
|                                                                 | Hayır                 | 8                                 | 26,7 |
| Vigabatrin tedavisi alma durumu                                 | Evet                  | 12                                | 40,0 |
|                                                                 | Hayır                 | 18                                | 60,0 |
| Kullanılan ilaç sayısı                                          | Bir ilaç              | 13                                | 43,3 |
|                                                                 | İki ilaç              | 8                                 | 26,7 |
|                                                                 | Üç ilaç ve daha fazla | 6                                 | 20,0 |
|                                                                 | İlaç kullanmıyor      | 3                                 | 10,0 |
| Nöbetlerin kontrol altına alınma durumu                         | Evet                  | 20                                | 66,7 |
|                                                                 | Hayır                 | 10                                | 33,3 |
| Tedavi sonrasında nöbetlerin kontrol altına alınma süresi (gün) |                       | $98.56 \pm 105.53$ (min.3-max548) |      |

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon, Min: minimum, Max: maximum

Tüm hastaların tanı anındaki EEG bulguları, modifiye hipsaritmi paterni ve burst supresyon paterni olarak tanımladığımız West sendromuna özgü EEG bulgularını içermektedir.

Hastalarımızın kranial MRG bulgularına bakıldığında ise en çok saptanan anomali 12 hastada görülen serebral atrofidir, sırasıyla 10 hastada periventriküler lökomalazi/gliozis ve yedi hastada korpus kallozumda atrofi/hipoplazi, dört hastada hidrocefali ve iki hastada serebellar atrofi olduğu görülmüştür. Beş hastada ise normal kranial MRG bulguları tespit edilmiştir.

Tablo 6: West sendromlu hastaların kranial MRG bulguları

| Kranial MRG bulgusu                | Sayı |
|------------------------------------|------|
| Serebral atrofi                    | 12   |
| Periventriküler lökomalazi/gliozis | 10   |
| Korpus kallozumda atrofi/hipoplazi | 7    |
| Normal                             | 5    |
| Hidrocefali                        | 4    |
| Serebellar atrofi                  | 2    |

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

#### 4.1 Fraksiyonel Anizotropi Sonuçları

West sendromlu hastaların sol süperior parietal ( $t=-6.390$ ,  $p<0.001$ ), sol inferior frontal ( $t=-3.192$ ,  $p=0.002$ ), sol middle oksipital ( $t=-2.967$ ,  $p=0.019$ ), sol kortikospinal trakt ( $t=-2.105$ ,  $p=0.040$ ), sol posterior talamik radyasyon ( $t=-7.491$ ,  $p<0.001$ ), sol singulum ( $t=-2.624$ ,  $p=0.001$ ), sol forniks/stria terminalis ( $t=-5.549$ ,  $p<0.001$ ), sol süperior longitudinal fasikül ( $t=-4.150$ ,  $p<0.001$ ), sol inferior frontooksipital fasikül ( $t=-2.412$ ,  $p=0.019$ ) sol sagittal stratum ( $t=-4.848$ ,  $p<0.001$ ) sol genu korpus kallozum ( $t=-6.142$ ,  $p<0.001$ ), sol body korpus kallozum ( $t=-5.227$ ,  $p<0.001$ ) ve sol splenium korpus kallozum ( $t=-8.197$ ,  $p<0.001$ ) FA değerleri basit febril konvülsiyon tanılı hastaların FA değerlerinden anlamlı olarak daha düşüktü (Tablo 7).

West sendromlu hastaların sağ süperior parietal ( $t=-6.757$ ,  $p<0.001$ ), sağ inferior frontal ( $t=-2.374$ ,  $p=0.021$ ), sağ posterior talamik radyasyon ( $t=-7.651$ ,  $p<0.001$ ), sağ singulum ( $t=-2.634$ ,  $p=0.011$ ), sağ forniks/stria terminalis sağ ( $t=-3.167$ ,  $p=0.003$ ), sağ süperior longitudinal fasikül ( $t=-4.385$ ,  $p<0.001$ ), sağ inferior frontooksipital fasikül ( $t=2.231$ ,  $p<0.030$ ), sağ sagittal stratum ( $t=-4.048$ ,  $p<0.001$ ), sağ genu korpus kallozum



( $t=-6.439$ ,  $p<0.001$ ), sağ body korpus kallozum ( $t=-7.634$ ,  $p<0.001$ ) ve sağ splenium korpus kallozum ( $t=-7.586$ ,  $p<0.001$ ) FA değerleri basit febril konvülsiyon tanılı hastaların FA değerlerinden anlamlı olarak daha düşüktü (Tablo 7).

Hasta ve kontrol grubu arasında bilateral amigdala, bilateral talamus, bilateral hipokampus, bilateral serebellum, bilateral unsinate fasikül, sol genu korpus kallozum, sol body korpus kallozum, sağ middle oksipital, sağ kortikospinal trakt FA değerleri ölçüm sonuçlarında anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ) (Tablo 7)

Tablo 7: Fraksiyonel anizotropi ölçümlerinin gruplara göre farklılaşma durumu

| İncelenen Anatomik Bölge           | West sendromu | Basit febril konvülsiyon | İstatistik |                  |
|------------------------------------|---------------|--------------------------|------------|------------------|
|                                    | Ort± SS       | Ort±SS                   | T          | P                |
| Sol Süperior Parietal              | 0.33±0.03     | 0.37±0.02                | -6.390     | <b>&lt;0.001</b> |
| Sol İnfior Frontal                 | 0.32±0.02     | 0.34±0.02                | -3.192     | <b>0.002</b>     |
| Sol Middle Oksipital               | 0.30±0.05     | 0.33±0.02                | -2.967     | <b>0.004</b>     |
| Sol Amigdala                       | 0.18±0.06     | 0.18±0.03                | 0.201      | 0.841            |
| Sol Hipokampus                     | 0.19±0.06     | 0.19±0.03                | -0.543     | 0.590            |
| Sol Serebellum                     | 0.21±0.07     | 0.19±0.02                | 0.867      | 0.389            |
| Sol Kortikospinal Trakt            | 0.36±0.07     | 0.39±0.04                | -2.105     | <b>0.040</b>     |
| Sol Posterior Talamik Radyasyon    | 0.30±0.05     | 0.37±0.03                | -7.491     | <b>&lt;0.001</b> |
| Sol Singulum                       | 0.32±0.07     | 0.37±0.07                | -2.624     | <b>0.011</b>     |
| Sol Forniks/Stria Terminalis       | 0.29±0.05     | 0.36±0.04                | -5.549     | <b>&lt;0.001</b> |
| Sol Süperior Longitudinal Fasikül  | 0.26±0.04     | 0.30±0.03                | -4.150     | <b>&lt;0.001</b> |
| Sol İnfior Frontooksipital Fasikül | 0.31±0.05     | 0.33±0.03                | -2.412     | <b>0.019</b>     |
| Sol Sagittal Stratum               | 0.31±0.05     | 0.36±0.03                | -4.848     | <b>&lt;0.001</b> |
| Sol Unsinate Fasikül               | 0.29±0.05     | 11.55±60.48              | -.985      | 0.329            |
| Sol Genu Korpus Kallozum           | 0.40±0.08     | 0.50±0.04                | -6.142     | <b>&lt;0.001</b> |
| Sol Body Korpus Kallozum           | 0.34±0.08     | 0.43±0.04                | -5.227     | <b>&lt;0.001</b> |
| Sol Splenium Korpus Kallozum       | 0.34±0.09     | 0.49±0.04                | -8.197     | <b>&lt;0.001</b> |
| Sol Talamus                        | 0.26±0.04     | 0.26±0.03                | -.964      | 0.339            |
| Sağ Süperior Parietal              | 0.32±0.02     | 0.36±0.02                | -6.757     | <b>&lt;0.001</b> |
| Sağ İnfior Frontal                 | 0.32±0.03     | 0.34±0.02                | -2.374     | <b>0.021</b>     |
| Sağ Middle Oksipital               | 0.30±0.05     | 0.33±0.03                | -3.094     | 0.003            |
| Sağ Amigdala                       | 0.17±0.06     | 0.16±0.02                | .248       | 0.805            |

|                                      |           |            |        |                  |
|--------------------------------------|-----------|------------|--------|------------------|
| Sağ Hipokampüs                       | 0.19±0.05 | 0.19±0.02  | -.195  | 0.846            |
| Sağ Serebellum                       | 0.20±0.06 | 0.19±0.02  | .583   | 0.562            |
| Sağ Kortikospinal Trakt              | 0.34±0.10 | 0.37±0.05  | -1.777 | 0.081            |
| Sağ Posterior Talamik Radyasyon      | 0.27±0.06 | 0.37±0.03  | -7.651 | <b>&lt;0.001</b> |
| Sağ Singulum                         | 0.28±0.07 | 0.32±0.05  | -2.634 | <b>0.011</b>     |
| Sağ Forniks/Stria Terminalis         | 0.31±0.07 | 0.37±0.06  | -3.167 | <b>0.003</b>     |
| Sağ Süperior Longitudinal Fasikül    | 0.27±0.05 | 0.31±0.03  | -4.385 | <b>&lt;0.001</b> |
| Sağ İnferior Frontooksipital Fasikül | 0.32±0.05 | 0.34±0.03  | -2.231 | <b>0.030</b>     |
| Sağ Sagittal Stratum                 | 0.31±0.06 | 0.36±0.04  | -4.048 | <b>&lt;0.001</b> |
| Sağ Unsinat Fasikül                  | 0.29±0.06 | 0.31±0.03  | -1.584 | 0.119            |
| Sağ Genu Korpus Kallozum             | 0.39±0.07 | 0.50±0.04  | -6.439 | <b>&lt;0.001</b> |
| Sağ Body Korpus Kallozum             | 0.31±0.07 | 0.42±0.04  | -7.634 | <b>&lt;0.001</b> |
| Sağ Splenium Korpus Kallozum         | 0.33±0.10 | 0.49±0.05  | -7.586 | <b>&lt;0.001</b> |
| Sağ Talamus                          | 0.24±0.04 | 0.26±0.003 | -1.802 | 0.077            |

t: Bağımsız örneklem t-testi, Ort: ortalama, SS: standart sapma

Hasta grubumuzu nöbetleri kontrol altına alınan ve alınamayan hastalar olarak kendi içinde karşılaştırdığımızda ise; nöbetleri devam eden hastalarımızın sol amigdala ( $t=2.911$ ,  $p=0.008$ ), sol hipokampüs ( $t=2.420$ ,  $p=0.023$ ) sol serebellum ( $t=3.226$ ,  $p=0.004$ ) sol talamus ( $t=4.128$ ,  $p<0.001$ ) sağ hipokampüs ( $t=3.133$ ,  $p=0.004$ ) sağ serebellum ( $t=3.514$ ,  $p=0.002$ ) sağ talamus ( $t=2.061$ ,  $p=0.049$ ) FA değerleri nöbetleri kontrol altına alınan hastaların FA değerlerine göre anlamlı düzeyde azalmıştır (Tablo 8).

Tablo 8: Fraksiyonel anizotropi ölçümlerinin nöbetlerin kontrol altına alınma durumlarına göre farklılaşma durumu

| İncelenen Anatomik Bölge | Nöbetleri kontrol altına alınan | Nöbetleri kontrol altına alınamayan | İstatistik |              |
|--------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|------------|--------------|
|                          | Ort± SS                         | Ort±SS                              | T          | P            |
| Sol Süperior Parietal    | 0.33±0.03                       | 0.33±0.02                           | 0.094      | 0.926        |
| Sol İnferior Frontal     | 0.32±0.03                       | 0.31±0.02                           | 1.074      | 0.292        |
| Sol Middle Oksipital     | 0.30±0.06                       | 0.30±0.02                           | 0.106      | 0.916        |
| Sol Amigdala             | 0.20±0.07                       | 0.15±0.02                           | 2.911      | <b>0.008</b> |

|                                       |           |           |        |                  |
|---------------------------------------|-----------|-----------|--------|------------------|
| Sol Hipokampüs                        | 0.20±0.07 | 0.16±0.02 | 2.420  | <b>0.023</b>     |
| Sol Serebellum                        | 0.23±0.08 | 0.17±0.02 | 3.226  | <b>0.004</b>     |
| Sol Kortikospinal Trakt               | 0.37±0.08 | 0.34±0.06 | 0.869  | 0.393            |
| Sol Posterior Talamik Radyasyon       | 0.30±0.04 | 0.28±0.05 | 1.040  | 0.308            |
| Sol Singulum                          | 0.32±0.07 | 0.31±0.06 | 0.409  | 0.686            |
| Sol Forniks/Stria Terminalis          | 0.29±0.05 | 0.29±0.06 | -0.063 | 0.950            |
| Sol Süperior Longitudinal Fasikül     | 0.27±0.04 | 0.25±0.04 | 1.600  | 0.122            |
| Sol İnfierior Frontooksipital Fasikül | 0.32±0.05 | 0.30±0.03 | 0.977  | 0.337            |
| Sol Sagittal Stratum                  | 0.32±0.05 | 0.28±0.05 | 2.006  | 0.055            |
| Sol Unsinate Fasikül                  | 0.29±0.05 | 0.27±0.03 | 1.183  | 0.247            |
| Sol Genu Korpus Kallozum              | 0.39±0.09 | 0.41±0.07 | -0.407 | 0.687            |
| Sol Body Korpus Kallozum              | 0.35±0.08 | 0.32±0.07 | 0.764  | 0.453            |
| Sol Splenium Korpus Kallozum          | 0.34±0.08 | 0.34±0.11 | -0.042 | 0.967            |
| Sol Talamus                           | 0.27±0.04 | 0.23±0.02 | 4.128  | <b>&lt;0.001</b> |
| Sağ Süperior Parietal                 | 0.32±0.02 | 0.33±0.02 | -4.496 | 0.624            |
| Sağ İnfierior Frontal                 | 0.33±0.03 | 0.31±0.02 | 1.202  | 0.239            |
| Sağ Middle Oksipital                  | 0.30±0.06 | 0.31±0.01 | -0.618 | 0.542            |
| Sağ Amigdala                          | 0.18±0.07 | 0.14±0.02 | 1.822  | 0.079            |
| Sağ Hipokampüs                        | 0.20±0.06 | 0.16±0.02 | 3.133  | <b>0.004</b>     |
| Sağ Serebellum                        | 0.22±0.07 | 0.16±0.02 | 3.514  | <b>0.002</b>     |
| Sağ Kortikospinal Trakt               | 0.32±0.10 | 0.38±0.07 | -1.689 | 0.103            |
| Sağ Posterior Talamik Radyasyon       | 0.27±0.07 | 0.28±0.05 | -0.697 | 0.491            |
| Sağ Singulum                          | 0.28±0.07 | 0.29±0.05 | -0.244 | 0.809            |
| Sağ Forniks/Stria Terminalis          | 0.32±0.08 | 0.28±0.04 | 1.224  | 0.234            |
| Sağ Süperior Longitudinal Fasikül     | 0.27±0.05 | 0.25±0.04 | 1.172  | 0.252            |
| Sağ İnfierior Frontooksipital Fasikül | 0.33±0.05 | 0.30±0.03 | 1.852  | 0.075            |
| Sağ Sagittal Stratum                  | 0.32±0.06 | 0.29±0.05 | 1.563  | 0.130            |
| Sağ Unsinate Fasikül                  | 0.30±0.06 | 0.26±0.03 | 1.837  | 0.077            |
| Sağ Genu Korpus Kallozum              | 0.40±0.08 | 0.39±0.06 | 0.154  | 0.878            |
| Sağ Body Korpus Kallozum              | 0.31±0.07 | 0.31±0.05 | 0.058  | 0.954            |

|                              |           |           |        |              |
|------------------------------|-----------|-----------|--------|--------------|
| Sağ Splenium Korpus Kallozum | 0.33±0.10 | 0.34±0.10 | -0.171 | 0.865        |
| Sağ Talamus                  | 0.32±0.03 | 0.22±0.02 | 2.061  | <b>0.049</b> |

Ort: ortalama, SS: standart sapma

Çalışmamızda sadece ACTH tedavisi alan, ACTH + vigabatrin tedavisi alan ve sadece VGB tedavisi alan hastaların FA değerleri de kendi içlerinde karşılaştırıldı ancak bu üç grup arasında tüm bölgelerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

#### 4.2 Ortalama Yayılım Sonuçları

West sendromlu hastaların sol süperior parietal ( $t=2.816$ ,  $p=0.007$ ), sol inferior frontal ( $t=2.761$ ,  $p=0.008$ ), sol amigdala ( $t=2.427$ ,  $p=0.019$ ), sol hipokampus ( $t=3.818$ ,  $p<0.001$ ), sol serebellum ( $t=3.364$ ,  $p=0.001$ ), sol posterior talamik radyasyon ( $t=3.535$ ,  $p=0.001$ ), sol fornix stria terminalis ( $t=2.179$ ,  $p=0.034$ ), sol süperior longitudinal fasikül ( $t=3.499$ ,  $p=0.001$ ) ve sol sagittal stratum ( $t=2.542$ ,  $p=0.014$ ) MD değerleri basit febril konvülsiyon tanılı hastaların MD değerlerinden anlamlı olarak daha yüksektir (Tablo 9).

West sendromlu hastaların sağ süperior parietal ( $t=2.905$ ,  $p=0.005$ ), sağ inferior frontal ( $t=2.720$ ,  $p=0.009$ ), sağ amigdala ( $t=2.783$ ,  $p=0.007$ ), sağ hipokampus ( $t=3.336$ ,  $p=0.002$ ), sağ posterior talamik radyasyon ( $t=3.997$ ,  $p<0.001$ ), sağ süperior longitudinal fasikül ( $t=3.836$ ,  $p<0.001$ ), sağ sagittal stratum ( $t=3.353$ ,  $p=0.001$ ), sağ unsinate fasikül ( $t=3.215$ ,  $p<0.001$ ), sağ genu korpus kallozum ( $t=3.928$ ,  $p<0.001$ ), sağ body korpus kallozum ( $t=2.186$ ,  $p<0.001$ ), sağ splenium korpus kallozum ( $t=4.119$ ,  $p<0.001$ ) ve sağ talamus ( $t=4.505$ ,  $p<0.001$ ) MD değerleri basit febril konvülsiyon tanılı hastaların MD değerlerinden anlamlı olarak yüksektir (Tablo 9).

Hastaların sol middle oksipital, sol kortikospinal trakt, sol singulum, sol inferior frontooksipital fasikül, sol unsinate fasikül, sol genu korpus kallozum, sol body korpus kallozum, sol splenium korpus kallozum, sol talamus, sağ middle oksipital, sağ serebellum, sağ kortikospinal trakt, sağ singulum, sağ fornix/stria terminalis ve sağ inferior frontooksipital fasikül MD değerleri gruplar arası anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ) (Tablo 9).

Tablo 9: Ortalama yayılım ölçümlerinin gruplara göre farklılaşma durumu

| İncelenen Anatomik Bölge              | West sendromu  | Basit febril konvülsiyon | İstatistik |                  |
|---------------------------------------|----------------|--------------------------|------------|------------------|
|                                       | Ort± SS        | Ort±SS                   | t          | p                |
| Sol Süperior Parietal                 | 10.90±1.84     | 9.81±0.77                | 2.816      | <b>0.007</b>     |
| Sol İnfierior Frontal                 | 10.82±1.36     | 10.00±0.71               | 2.761      | <b>0.008</b>     |
| Sol Middle Oksipital                  | 10.28±1.35     | 9.77±0.73                | 1.740      | 0.088            |
| Sol Amigdala                          | 10.94±1.75     | 10.06±0.62               | 2.427      | <b>0.019</b>     |
| Sol Hipokampüs                        | 14.70±4.31     | 11.41±0.92               | 3.818      | <b>&lt;0.001</b> |
| Sol Serebellum                        | 10.09±1.34     | 9.13±0.62                | 3.364      | <b>0.001</b>     |
| Sol Kortikospinal Trakt               | 8.57±1.10      | 8.32±0.43                | 1.097      | 0.278            |
| Sol Posterior Talamik Radyasyon       | 11.53±1.72     | 10.20±0.88               | 3.535      | <b>0.001</b>     |
| Sol Singulum                          | 9.81±2.35      | 9.42±0.88                | 0.768      | 0.446            |
| Sol Forniks/Stria Terminalis          | 11.61±2.70     | 10.35±1.04               | 2.179      | <b>0.034</b>     |
| Sol Süperior Longitudinal Fasikül     | 9.96±0.87      | 9.22±0.65                | 3.499      | <b>0.001</b>     |
| Sol İnfierior Frontooksipital Fasikül | 9.27±0.49      | 9.03±0.61                | 1.599      | 0.116            |
| Sol Sagittal Stratum                  | 11.14±1.94     | 10.12±0.74               | 2.542      | <b>0.014</b>     |
| Sol Unsinate Fasikül                  | 9.08±3.17      | 9.70±0.54                | 0.984      | 0.329            |
| Sol Genu Korpus Kallozum              | 11.87±3.87     | 10.87±.82                | 1.287      | 0.204            |
| Sol Body Korpus Kallozum              | 12.53±5.09     | 12.19±1.17               | 0.324      | 0.747            |
| Sol Splenium Korpus Kallozum          | 12.32±4.88     | 10.98±0.96               | 1.374      | 0.175            |
| Sol Talamus                           | 10.15±2.31     | 9.37±0.51                | 1.688      | 0.097            |
| Sağ Süperior Parietal                 | 10.41±0.92     | 9.75±0.77                | 2.905      | <b>0.005</b>     |
| Sağ İnfierior Frontal                 | 10.73±1.33     | 9.93±0.72                | 2.720      | <b>0.009</b>     |
| Sağ Middle Oksipital                  | 325.78±1729.33 | 9.66±0.72                | .0931      | 0.356            |
| Sağ Amigdala                          | 11.46±2.11     | 10.24±0.77               | 2.783      | <b>0.007</b>     |
| Sağ Hipokampüs                        | 13.88±3.46     | 11.50±1.19               | 3.336      | <b>0.002</b>     |
| Sağ Serebellum                        | 332.95±1768.78 | 8.95±0.62                | 0.933      | 0.355            |
| Sağ Kortikospinal Trakt               | 8.00±2.07      | 8.14±0.40                | -0.329     | 0.744            |
| Sağ Posterior Talamik Radyasyon       | 11.82±1.57     | 10.35±1.10               | 3.997      | <b>&lt;0.001</b> |
| Sağ Singulum                          | 9.55±2.05      | 9.30±0.79                | 0.566      | 0.574            |
| Sağ Forniks/Stria Terminalis          | 9.81±5.00      | 9.58±3.93                | 0.184      | 0.855            |
| Sağ Süperior Longitudinal Fasikül     | 9.95±0.93      | 9.14±0.59                | 3.836      | <b>&lt;0.001</b> |
| Sağ İnfierior Frontooksipital Fasikül | 9.23±0.59      | 8.96±0.50                | 1.854      | 0.069            |

|                              |            |            |       |                  |
|------------------------------|------------|------------|-------|------------------|
| Sağ Sagittal Stratum         | 11.77±2.00 | 10.34±0.91 | 3.353 | <b>0.001</b>     |
| Sağ Unsinat Fasikül          | 10.18±0.70 | 9.65±0.48  | 3.215 | <b>0.002</b>     |
| Sağ Genu Korpus Kallozum     | 12.73±2.44 | 10.72±0.97 | 3.928 | <b>&lt;0.001</b> |
| Sağ Body Korpus Kallozum     | 12.58±2.48 | 11.42±1.11 | 2.186 | <b>0.033</b>     |
| Sağ Splenium Korpus Kallozum | 13.20±2.89 | 10.74±1.00 | 4.119 | <b>&lt;0.001</b> |
| Sağ Talamus                  | 11.05±1.52 | 9.62±0.60  | 4.505 | <b>&lt;0.001</b> |

t: bağımsız örneklem t-testi, Ort: ortalama, SS: standart sapma

Nöbetleri kontrol altına alınan hastalarda sol body korpus kallozum (t=2.114, p=0.044) MD değerleri nöbetleri kontrol altına alınamayan hastaların MD değerlerine göre anlamlı düzeyde azalmıştır (Tablo 10).

Tablo 10: Ortalama yayılım ölçümlerinin nöbetlerin kontrol altına alınma durumlarına göre farklılaşma durumu

| İncelenen Anatmik Bölge               | Nöbetleri kontrol altına alınan | Nöbetleri kontrol altına alınamayan | İstatistik |       |
|---------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|------------|-------|
|                                       | Ort± SS                         | Ort±SS                              | t          | p     |
| Sol Süperior Parietal                 | 10.93±2.14                      | 10.86±1.13                          | 0.096      | 0.924 |
| Sol İinferior Frontal                 | 10.63±1.30                      | 11.21±1.47                          | -1.100     | 0.281 |
| Sol Middle Oksipital                  | 10.14±1.42                      | 10.57±1.21                          | -0.821     | 0.418 |
| Sol Amigdala                          | 10.65±1.50                      | 11.56±2.17                          | -1.285     | 0.210 |
| Sol Hipokampus                        | 14.31±4.54                      | 15.50±3.89                          | -0.707     | 0.486 |
| Sol Serebellum                        | 9.88±1.23                       | 10.51±1.52                          | -1.222     | 0.232 |
| Sol Kortikospinal Trakt               | 8.39±0.97                       | 8.92±1.30                           | -1.172     | 0.253 |
| Sol Posterior Talamik Radyasyon       | 11.27±1.40                      | 12.00±2.20                          | -1.091     | 0.285 |
| Sol Singulum                          | 9.38±2.89                       | 10.45±1.03                          | -1.119     | 0.275 |
| Sol Forniks/Stria Terminalis          | 11.04±2.03                      | 12.87±3.67                          | -1.639     | 0.114 |
| Sol Süperior Longitudinal Fasikül     | 9.93±0.84                       | 10.00±0.98                          | -0.198     | 0.845 |
| Sol İinferior Frontooksipital Fasikül | 9.20±0.40                       | 9.39±0.63                           | -0.991     | 0.330 |
| Sol Sagittal Stratum                  | 11.11±1.92                      | 11.21±2.08                          | -0.125     | 0.901 |
| Sol Unsinat Fasikül                   | 8.88±3.08                       | 9.49±3.46                           | -0.493     | 0.626 |
| Sol Genu Korpus Kallozum              | 11.35±4.58                      | 12.91±1.48                          | -1.037     | 0.309 |

|                                      |                |            |        |              |
|--------------------------------------|----------------|------------|--------|--------------|
| Sol Body Korpus Kallozum             | 11.21±5.44     | 15.15±3.07 | -2.114 | <b>0.044</b> |
| Sol Splenium Korpus Kallozum         | 11.13±5.24     | 14.69±3.06 | -1.973 | 0.058        |
| Sol Talamus                          | 9.98±2.68      | 10.49±1.35 | -0.560 | 0.580        |
| Sağ Süperior Parietal                | 10.40±0.89     | 10.44±1.04 | -0.092 | 0.928        |
| Sağ İnferior Frontal                 | 10.50±1.21     | 11.18±1.49 | -1.340 | 0.191        |
| Sağ Middle Oksipital                 | 483.59±2118.01 | 10.15±1.06 | 0.701  | 0.489        |
| Sağ Amigdala                         | 11.43±2.37     | 11.51±1.58 | -0.101 | 0.920        |
| Sağ Hipokampus                       | 13.70±3.85     | 14.25±2.68 | 0.400  | 0.692        |
| Sağ Serebellum                       | 494.23±2166.34 | 10.39±1.81 | 0.700  | 0.490        |
| Sağ Kortikospinal Trakt              | 7.95±2.56      | 8.09±0.68  | -0.174 | 0.863        |
| Sağ Posterior Talamik Radyasyon      | 11.91±1.74     | 11.64±1.24 | 0.442  | 0.662        |
| Sağ Singulum                         | 9.19±2.37      | 10.25±0.96 | -1.351 | 0.187        |
| Sağ Forniks/Stria Terminalis         | 10.20±4.07     | 9.11±6.55  | 0.546  | 0.590        |
| Sağ Süperior Longitudinal Fasikül    | 9.97±.98       | 9.92±0.87  | 0.128  | 0.899        |
| Sağ İnferior Frontooksipital Fasikül | 9.21±.63       | 9.27±0.51  | -0.225 | 0.824        |
| Sağ Sagittal Stratum                 | 11.72±2.07     | 11.88±1.98 | -0.195 | 0.847        |
| Sağ Unsinat Fasikül                  | 10.04±0.66     | 10.45±0.74 | -1.539 | 0.136        |
| Sağ Genu Korpus Kallozum             | 12.72±2.82     | 12.76±1.61 | -0.049 | 0.961        |
| Sağ Body Korpus Kallozum             | 12.02±2.09     | 13.58±2.89 | -1.649 | 0.111        |
| Sağ Splenium Korpus Kallozum         | 12.95±3.07     | 13.66±2.63 | -0.618 | 0.542        |
| Sağ Talamus                          | 10.97±1.57     | 11.22±1.50 | -0.417 | 0.680        |

Ort: ortalama, SS: standart sapma

Tablo 11: Hastaların bazı MD ölçümleri ile ACTH dozu alış süresi ve tedavi sonrasında nöbetlerin kontrol altına alınma süresi arasındaki ilişki

| İncelenen Anatmik Bölge         |   | ACTH doz alış süresi | Tedavi sonrasında nöbetlerin kontrol altına alınma süresi |
|---------------------------------|---|----------------------|-----------------------------------------------------------|
| Sol Kortikospinal Trakt         | r | 0.131                | 0.233                                                     |
|                                 | p | 0.592                | 0.253                                                     |
| Sol Posterior Talamik Radyasyon | r | -0.012               | 0.206                                                     |
|                                 | p | 0.957                | 0.285                                                     |

|                                   |   |        |              |
|-----------------------------------|---|--------|--------------|
| Sol Singulum                      | r | 0.067  | 0.227        |
|                                   | p | 0.787  | 0.275        |
| Sol Forniks/ Stria Terminalis     | r | 0.081  | 0.317        |
|                                   | p | 0.734  | 0.114        |
| Sol Süperior Longitudinal Fasikül | r | -0.125 | 0.039        |
|                                   | p | 0.589  | 0.845        |
| Sol Genu Korpus Kallozum          | r | 0.177  | 0.192        |
|                                   | p | 0.430  | 0.309        |
| Sol Splenium Korpus Kallozum      | r | 0.398  | 0.371        |
|                                   | p | 0.067  | <b>0.044</b> |
| Sol Body Korpus Kallozum          | r | 0.353  | 0.349        |
|                                   | p | 0.107  | 0.058        |
| Sağ Kortikospinal Trakt           | r | -0.049 | 0.034        |
|                                   | p | 0.836  | 0.863        |
| Sağ Posterior Talamik Radyasyon   | r | -0.039 | -0.083       |
|                                   | p | 0.863  | 0.662        |
| Sağ Singulum                      | r | -0.109 | 0.247        |
|                                   | p | 0.629  | 0.187        |
| Sağ Forniks/Stria Terminalis      | r | -0.087 | -0.106       |
|                                   | p | 0.708  | 0.590        |
| Sağ Süperior Longitudinal Fasikül | r | -0.076 | 0.025        |
|                                   | p | 0.744  | 0.899        |
| Sağ Genu Korpus Kallozum          | r | 0.165  | 0.009        |
|                                   | p | 0.476  | 0.961        |
| Sağ Splenium Korpus Kallozum      | r | 0.411  | 0.308        |
|                                   | p | 0.064  | 0.111        |

r: korelasyon katsayısı, p= pearson korelasyon analizi

Hastaların sol splenium korpus kallozum MD değeri ile tedavi sonrasında nöbetlerin kontrol altına alınma süresi arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ( $r=0.371$ ,  $p=0.044$ ). Hastaların diğer MD değerleri ile ACTH doz alışı süresi ve tedavi sonrasında nöbetlerin kontrol altına alınma süresi arasında bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 11).



Çalışmada sadece ACTH tedavisi alan, ACTH + vigabatrin tedavisi alan ve sadece VGB tedavisi alan hastaların MD değerleri karşılaştırıldı ancak bu üç grup arasında bakılan tüm bölgelerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Tablo 12: Hastaların bazı FA ölçümleri ile ACTH dozu alış süresi ve tedavi sonrasında nöbetlerin kontrol altına alınma süresi arasındaki ilişki

| İncelenen Anatomik Bölge          |   | ACTH doz alış süresi | Tedavi sonrasında nöbetlerin kontrol altına alınma süresi |
|-----------------------------------|---|----------------------|-----------------------------------------------------------|
| Sol Amigdala                      | r | -0.094               | -0.387                                                    |
|                                   | p | 0.658                | <b>0.042</b>                                              |
| Sol Serebellum                    | r | -0.085               | -0.407                                                    |
|                                   | p | 0.708                | <b>0.025</b>                                              |
| Sol Kortikospinal Trakt           | r | -0.074               | -0.171                                                    |
|                                   | p | 0.757                | 0.393                                                     |
| Sol Posterior Talamik Radyasyon   | r | 0.051                | -0.196                                                    |
|                                   | p | 0.821                | 0.308                                                     |
| Sol Singulum                      | r | -0.472               | -0.082                                                    |
|                                   | p | <b>0.035</b>         | 0.686                                                     |
| Sol Forniks/Stria Terminalis      | r | 0.099                | 0.013                                                     |
|                                   | p | 0.678                | 0.950                                                     |
| Sol Süperior Longitudinal Fasikül | r | 0.017                | -0.299                                                    |
|                                   | p | 0.943                | 0.122                                                     |
| Sol Genu Korpus Kallozum          | r | -0.102               | 0.078                                                     |
|                                   | p | 0.652                | 0.687                                                     |
| Sol Splenium Korpus Kallozum      | r | -0.026               | -0.161                                                    |
|                                   | p | 0.918                | 0.453                                                     |
| Sol Body Korpus Kallozum          | r | 0.147                | 0.008                                                     |
|                                   | p | 0.525                | 0.967                                                     |
| Sol Talamus                       | r | -0.170               | -0.561                                                    |
|                                   | p | 0.448                | <b>0.002</b>                                              |
| Sağ Hipokampus                    | r | -0.120               | -0.416                                                    |
|                                   | p | 0.593                | <b>0.002</b>                                              |

|                                   |   |        |              |
|-----------------------------------|---|--------|--------------|
| Sağ Serebellum                    | r | -0.141 | -0.444       |
|                                   | p | 0.530  | <b>0.014</b> |
| Sağ Kortikospinal Trakt           | r | -0.040 | 0.314        |
|                                   | p | 0.865  | 0.103        |
| Sağ Posterior Talamik Radyasyon   | r | 0.149  | 0.131        |
|                                   | p | 0.507  | 0.491        |
| Sağ Singulum                      | r | -0.243 | 0.047        |
|                                   | p | 0.275  | 0.809        |
| Sağ Forniks/ Stria Terminalis     | r | 0.147  | -0.252       |
|                                   | p | 0.560  | 0.234        |
| Sağ Süperior Longitudinal Fasikül | r | -0.042 | -0.224       |
|                                   | p | 0.861  | 0.252        |
| Sağ Genu Korpus Kallozum          | r | -0.094 | -0.030       |
|                                   | p | 0.684  | 0.878        |
| Sağ Splenium Korpus Kallozum      | r | -0.003 | -0.011       |
|                                   | p | 0.988  | 0.954        |
| Sağ Talamus                       | r | -0.144 | -0.375       |
|                                   | p | 0.533  | <b>0.049</b> |

r: korelasyon katsayısı, p=pearson korelasyon analizi

Hastaların sol amigdala ( $r=-0.387$ ,  $p=0.042$ ), sol serebellum ( $r=-0.407$ ,  $p=0.025$ ), sol talamus ( $r=-0.561$ ,  $p=0.002$ ), sağ hipokampus ( $r=-0.416$ ,  $p=0.002$ ), sağ serebellum ( $r=-0.444$ ,  $p=0.014$ ) ve sağ talamus ( $r=-0.375$ ,  $p=0.049$ ) FA değeri ile tedavi sonrasında nöbetlerin kontrol altına alınma süresi arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir. Hastaların sol singulum FA değerleri ile ACTH doz alışı süresi arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ( $r=-0.472$ ,  $p=0.035$ ). Hastaların diğer FA değerleri ile ACTH doz alışı süresi ve tedavi sonrasında nöbetlerin kontrol altına alınma süresi arasında bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 12).

West sendromlu hastaların hastalığın başlama yaşı ile kullanılan ilaç sayısı arasında anlamlı bir farklılık belirlenmedi ( $p>0.05$ ). Hastalığın başlama yaşı ile tedavi sonrası nöbetlerin kontrol altına alınma durumu arasında pozitif yönde orta düzeyde

anlamalı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=0.386$ ,  $p=0.035$ ). Tedavi sonrası nöbetlerin kontrol altına alınma durumu ile kullanılan ilaç sayısı arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamalı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=0.363$ ,  $p=0.049$ ).

Tablo 13: West sendromlu hastaların hastalık süreci özellikleri arasındaki ilişki

| Hastalığın zamanı                                      | başlama zamanı         | Hastalığın başlama zamanı | Kullanılan ilaç sayısı | Tedavi sonrası nöbetlerin kontrol altına alınma durumu |
|--------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------|
| Hastalığın zamanı                                      | başlama zamanı         | r                         | 1                      |                                                        |
|                                                        |                        | p                         |                        |                                                        |
| Kullanılan ilaç sayısı                                 |                        | r                         | -0.161                 | 1                                                      |
|                                                        |                        | p                         | 0.394                  |                                                        |
| Tedavi sonrası nöbetlerin kontrol altına alınma durumu | sonrası kontrol durumu | r                         | 0.386                  | 0.363                                                  |
|                                                        |                        | p                         | <b>0.035</b>           | <b>0.049</b>                                           |

$r$ =korelasyon katsayısı,  $p$ =pearson korelasyon analizi

#### 4.3 Voksel Sonuçları

West sendromlu hastalarda sol süperior parietal ( $t=-5.114$ ;  $p<0.001$ ), sol inferior frontal ( $t=-2.965$ ;  $p=0.004$ ), sol middle oksipital ( $t=-1.783$ ;  $p=0.008$ ), sol kortikospinal trakt ( $t=-2.245$ ;  $p=0.029$ ), sol posterior talamik radyasyon ( $t=-4.298$ ;  $p<0.001$ ), sol singulum ( $t=-3.491$ ;  $p<0.001$ ), sol fornix/stria terminalis ( $t=-3.502$ ;  $p<0.001$ ), sol süperior longitudinal fasikül ( $t=-4.904$ ;  $p<0.001$ ), sol sagittal stratum ( $t=-4.078$ ;  $p<0.001$ ), sol genu korpus kallozum ( $t=-4.897$ ;  $p<0.001$ ), sol body korpus kallozum ( $t=-4.690$ ;  $p<0.001$ ), sol splenium korpus kallozum ( $t=-4.273$ ;  $p<0.001$ ) ve sol talamus ( $t=-4.674$ ;  $p<0.001$ ) voksel değerleri basit febril konvülsiyon tanılı hastaların voksel değerlerine göre anlamalı düzeyde azalmıştır (Tablo 14).

West sendromlu hastalarda sağ süperior parietal ( $t=-4.880$ ;  $p<0.001$ ), sağ inferior frontal ( $t=-2.402$ ;  $p=0.020$ ), sağ amigdala ( $t=-3.316$ ;  $p=0.002$ ), sağ kortikospinal trakt ( $t=-2.492$ ;  $p=0.016$ ), sağ posterior talamik radiation ( $t=-3.114$ ;  $p=0.003$ ), sağ singulum ( $t=-3.240$ ;  $p=0.002$ ), sağ süperior longitudinal fasikül ( $t=-3.861$ ;  $p<0.001$ ), sağ sagittal stratum ( $t=-2.649$ ;  $p=0.010$ ), sağ genu korpus kallozum ( $t=-4.981$ ;  $p<0.001$ ), sağ body

korpus kallozum ( $t=-3.937$ ;  $p<0.001$ ), sağ splenium korpus kallozum ( $t=-5.127$ ;  $p<0.001$ ) ve sağ talamus ( $t=-5.112$ ;  $p<0.001$ ) voksel değerleri basit febril konvülsiyon tanılı hastaların voksel değerlerine göre anlamlı düzeyde azalmıştır (Tablo 14).

Hastaların sol amigdala, sol hipokampus, sol serebellum, sol inferior frontookspital fasikül, sol unsinate fasikül, sağ middle oksipital, sağ hipokampus, sağ serebellum, sağ forniks/stria terminalis, sağ inferior frontookspital fasikül ve sağ unsinate fasikül bölgelerinin voksel değerleri gruplar arası anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0.05$ ) (Tablo 14).

Tablo 14: Voksel ölçümlerinin gruplara göre farklılaşma durumu

| İncelenen Anatomik Bölge            | West sendromu  | Basit febril konvülsiyon | İstatistik |                  |
|-------------------------------------|----------------|--------------------------|------------|------------------|
|                                     | Ort± SS        | Ort±SS                   | t          | p                |
| Sol Süperior Parietal               | 177.37±97.59   | 298.55±83.64             | -5.114     | <b>&lt;0.001</b> |
| Sol İnferior Frontal                | 166.30±106.38  | 247.52±103.92            | -2.965     | <b>0.004</b>     |
| Sol Middle Oksipital                | 98.53±98.22    | 143.07±93.53             | -1.783     | <b>0.008</b>     |
| Sol Amigdala                        | 75.96±19.07    | 83.21±19.15              | -1.430     | 0.158            |
| Sol Hipokampus                      | 180.70±66.93   | 187.97±42.38             | -0.496     | 0.622            |
| Sol Serebellum                      | 2847.77±836.46 | 3143.24±653.89           | -1.508     | 0.137            |
| Sol Kortikospinal Trakt             | 12.42±6.13     | 18.28±11.95              | -2.245     | <b>0.029</b>     |
| Sol Posterior Talamik Radyasyon     | 327.31±123.70  | 452.21±95.85             | -4.298     | <b>&lt;0.001</b> |
| Sol Singulum                        | 13.52±11.00    | 26.57±15.52              | -3.491     | <b>&lt;0.001</b> |
| Sol Forniks/ Stria Terminalis       | 11.38±10.43    | 20.50±9.17               | -3.502     | <b>&lt;0.001</b> |
| Sol Süperior Longitudinal Fasikül   | 128.21±82.51   | 224.97±66.94             | -4.904     | <b>&lt;0.001</b> |
| Sol İnferior Frontookspital Fasikül | 58.33±24.82    | 69.72±26.42              | -1.707     | 0.093            |
| Sol Sagittal Stratum                | 106.60±68.82   | 170.69±50.08             | -4.078     | <b>&lt;0.001</b> |
| Sol Unsinate Fasikül                | 65.43±23.37    | 67.76±19.60              | -0.408     | 0.685            |
| Sol Genu Korpus Kallozum            | 73.54±27.91    | 117.76±39.12             | -4.897     | <b>&lt;0.001</b> |
| Sol Body Korpus Kallozum            | 61.33±45.93    | 120.07±47.65             | -4.690     | <b>&lt;0.001</b> |
| Sol Splenium Korpus Kallozum        | 148.78±89.10   | 234.90±59.83             | -4.273     | <b>&lt;0.001</b> |
| Sol Talamus                         | 290.90±79.36   | 381.28±67.41             | -4.674     | <b>&lt;0.001</b> |
| Sağ Süperior Parietal               | 178.60±88.36   | 282.62±74.51             | -4.880     | <b>&lt;0.001</b> |
| Sağ İnferior Frontal                | 173.53±107.51  | 238.72±100.73            | -2.402     | <b>0.020</b>     |
| Sağ Middle Oksipital                | 114.50±86.06   | 156.62±88.64             | -1.852     | 0.069            |

|                                      |                |                |        |                  |
|--------------------------------------|----------------|----------------|--------|------------------|
| Sağ Amigdala                         | 62.80±22.32    | 81.45±20.81    | -3.316 | <b>0.002</b>     |
| Sağ Hipokampus                       | 133.13±46.87   | 149.17±41.27   | -1.393 | 0.169            |
| Sağ Serebellum                       | 2767.17±788.23 | 3078.76±643.71 | -1.660 | 0.102            |
| Sağ Kortikospinal Trakt              | 10.81±5.22     | 17.03±11.94    | -2.492 | <b>0.016</b>     |
| Sağ Posterior Talamik Radyasyon      | 303.80±113.87  | 390.10±98.14   | -3.114 | <b>0.003</b>     |
| Sağ Singulum                         | 24.48±18.36    | 42.72±24.13    | -3.240 | <b>0.002</b>     |
| Sağ Forniks/ Stria Terminalis        | 11.96±9.27     | 15.52±10.10    | -1.306 | 0.198            |
| Sağ Süperior Longitudinal Fasikül    | 134.62±88.06   | 217.52±74.93   | -3.861 | <b>&lt;0.001</b> |
| Sağ İnferior Frontooksipital Fasikül | 51.67±22.38    | 60.55±27.07    | -1.376 | 0.174            |
| Sağ Sagittal Stratum                 | 121.57±42.48   | 154.00±51.29   | -2.649 | <b>0.010</b>     |
| Sağ Unsinat Fasikül                  | 72.97±25.89    | 70.00±17.81    | 0.508  | 0.613            |
| Sağ Genu Korpus Kallozum             | 94.48±34.49    | 143.55±40.32   | -4.981 | <b>&lt;0.001</b> |
| Sağ Body Korpus Kallozum             | 61.07±44.38    | 112.03±52.81   | -3.937 | <b>&lt;0.001</b> |
| Sağ Splenium Korpus Kallozum         | 153.14±87.29   | 258.03±66.06   | -5.127 | <b>&lt;0.001</b> |
| Sağ Talamus                          | 284.66±59.80   | 373.03±71.37   | -5.112 | <b>&lt;0.001</b> |

t: bağımsız örneklem t-testi, Ort: ortalama, SS: standart sapma

Çalışmada sadece ACTH tedavisi alan, ACTH + vigabatrin tedavisi alan ve sadece VGB tedavisi alan hastaların voksel değerleri karşılaştırıldı ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.

## 5. TARTIŞMA

Epilepsi, dünyada en sık karşılan ilk üç nörolojik hastalıktan biri olarak 50 milyondan fazla insanı etkileyen, nöronların eksitasyon ve senkronizasyonundaki hiper aktiviteye bağlı olarak kendiliğinden gelişen nöbetlerle hastaların motor, otonomik, kognitif fonksiyonlarında kısa süreli kayba neden olan MSS hastalığıdır [168]. West sendromu ise süt çocukluğu döneminin başlıca epileptik sendromları arasında yer almaktadır ve spazmlar, psikomotor retardasyon ve tipik EEG paterni ile karakterize ciddi bir epileptik ensefalopatidir. Patogenezi ise net olarak ortaya konulamamıştır ancak yapılan çalışmalarla birlikte etyopatogenezi aydınlatılmaya çalışılmaktadır.

Spazmların başlangıç zamanıyla ilgili yapılan çalışmalar bir gün ile altı yaş arasında değişiklik gösterirken, en sık dört ve altıncı aylar arasında başladığı tespit edilmiştir. Olguların %80-95'inde nöbetlerin bir yaşından önce başladığı bildirilmiştir [3]. Bizim çalışmamızda West Sendromunun erken dönem etkilerinden farklı olarak subakut ve kronik dönem etkilerinin görülmesi amacıyla 0-4 yaş arasındaki çocuklar çalışmaya alınmıştır. Hastalık başlangıç yaşına bakıldığında, literatürle benzer bir şekilde hastaların 25'inde (%83.3) hastalığın altı aydan küçük yaşlarda başladığı görülmüştür. West sendromlu hastaların %26.7'si bir yaşında, %16.7'si iki yaşında, %33.3'ü üç yaşında, %23.3'si dört yaşındaydı. Yaş ortalamaları  $2.53 \pm 1.13$  olarak bulundu. Hastaların %73.3'ünün bir yaşının üstünde olması, bir yaşında olan %26.7'lik grubun ise nöbetlerin aktif dönemini geçirmiş olmaları nedeni ile aslında çalışmamız West sendromunun uzun dönem etkilerini göstermesi açısından önemlidir.

Çalışmalarda erkek/kız oranı 1.1/1 ile 2.2/1 olarak bildirilmekteyken çalışmamızda kız erkek oranı arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir [11].

West sendromunun etiyolojik tanı ve tedavisinde kranial görüntülemelerin yeri çok önemlidir. Nöroradyolojik incelemeler tedavi kararını etkileyebileceğinden dolayı infantil spazmlı tüm hastalara yapılmalıdır. Hatta başlangıçtaki MRG bulguları normal olsa bile nöbetlerin devamı halinde olası kortikal displaziye saptamak için altı ay sonra ve miyelinizasyon tamamlandığında, yani 24-30 aylıkken MRG'nin tekrarlanması önerilmektedir [169]. Aydın ve ark. [170]'larının West sendromlu 143 hastada yaptıkları bir çalışmada olguların %17'sinde normal BBT ve %18'inde normal MRG bulguları rapor edilmiştir. Patolojik BBT bulguları arasında en sık serebral atrofi, ventriküler genişleme

ve ensefalomalazi yer alırken MRG’de serebral malformasyonlar, serebral atrofi ve miyelinizasyonda gecikme görülmüştür. Singhi ve arkadaşlarının çalışmasında da en sık karşılaşılan nöroradyolojik anormallikler serebral atrofi, konjenital malformasyonlar ve tüberler idi [46]. Konjenital malformasyonlar ise korpus kallozumdaki değişikliklerden ve mikrosefaliden oluşmaktaydı. Akut dönemde miyelinizasyonun etkilenmesi, beyaz cevher hasarlanması ilerleyen dönemlerde ortaya çıkacak atrofinin altında yatan neden olabilmektedir. Korpus kallozumun miyelinizasyonu yenidoğan döneminde yeterli değildir ve yaklaşık 6-8. aylarda miyelinizasyon ilerler iki yaşında ise alışık olduğumuz sinyal dansitesine ulaşabilir. Multiple skleroz ve Alzheimer gibi demiyelinizan süreçlerin korpus kallozumu etkileyebildiği bilinmektedir; Çalışmamızda 10 aylıkken nöbetleri başlayan bir hasta dışında, korpus kallozum atrofi olan hastaların nöbetlerinin sekiz aydan önce başladığı görülmekle birlikte hastaların hastalık öncesi MR görüntülerinin olmaması nedeni ile bu atrofinin West sendromunun nöbetlerine bağlı bir değişiklik olup olmadığı söylenemez. Bilindiği gibi yapısal serebral anomaliler prognozu belirgin olarak olumsuz yönde etkileyebildikleri gibi West sendromu ile de sık birliktelik gösterirler. Hastalarımızın kranial MRG bulgularına bakıldığında literatürle uyumlu olarak en sık saptanan anomali 12 hastada görülen serebral atrofidir, sırasıyla 10 hastada periventriküler lökomalazi/gliozis ve yedi hastada korpus kallozumda atrofi/hipoplazi, dört hastada hidrosefali ve iki hastada serebellar atrofi saptanmıştır. Beş hastada ise normal kranial MRG bulguları tespit edilmiştir.

Hastalarımızın tamamında tanı anında West sendromuna özgü epileptik değişiklikler mevcuttu ve bir kısmında nöbetler devam ettiği sürece karakter değiştirerek devam eden epileptiform aktiviteler mevcuttu. Geçmiş EEG’lerin kontrollerinin düzenli ve sabit aralıklarla yapılmaması ve her hasta için benzer dönemlerde ulaşılabilir olmaması nedeni ile bu aktivitelerin varlığı ya da yoğunluğu ile traktrografik çalışmalar arasındaki ilişkiyi değerlendiremedik. Ancak EEG bozuklukları devam eden hastaların nöbet kontrolü sağlanamayan hastalar olması nedeni ile nöbet kontrolü sağlanan ve sağlanamayan hastalar arasında yapılan karşılaştırmalar ile benzer sonuçlar verebileceğini tahmin edebiliriz.

Son yıllarda kullanımı giderek artan difüzyon tensör görüntüleme traktografi, birçok klinik popülasyonda olduğu gibi atipik beyinlerde beyaz cevher yollarının

yörüngelerinin izole edilmesinde ve bu yolların bütünlüğünün ölçülmesinde özellikle yararlıdır. Traktografinin nöro bilim alanında kullanımının yaygınlaşması ile etyolojisi halen net anlaşılamayan pediatrik epilepsi türleri de dahil olmak üzere West sendromunda da yapılan çalışmalar artmaktadır. Erişkin hastalarda yapılan çalışmaların akabinde pediatrik yaş grubunda yapılan çalışmalar da artış göstermeye başlamıştır.

Nilsson ve ark. [171] 'ları, 2008 yılında yaşları 5.9 ve 17.4 yıl arasında değişen sekiz temporal lob epilepsi (TLE) tanılı hastanın temporal lob ve singulat girus bölgelerinin beyaz cevher yolaklarını sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmıştır. Nöbet odağı ve kontralateral tarafta FA, iz, paralel ( $\lambda_{\parallel}$ ) ve dikey ( $\lambda_{\perp}$ ) yayılma hesaplanmış. Temporal lob epilepsi hastalarında, normal kontrollere göre temporal lob ve singulat girus beyaz cevherinde iz, paralel ( $\lambda_{\parallel}$ ) ve dikey ( $\lambda_{\perp}$ ) değerlerinde anlamlı bir artış görülmüş ancak FA'da anlamlı bir fark bulunmamıştır. Temporal lob epilepsi tanısı olan erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda ise FA değerinde azalma gösterilmiştir [170][171]. Bu çalışmada erişkin hastalarda yapılan çalışmaların aksine bir sonuç bulunmuş ve bu duruma hastaların epilepsi sürelerinin, hastaların yaşlarının ve hastalık seyrindeki dalgalanmaların sebep olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca bu çalışma TLE'li çocuklarda beyaz cevher yapılarının difüzyon özelliklerini değerlendiren ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır.

Kim ve ark. [172]'ları ise 2014 yılında anormal talamokortikal ağın, idiyopatik jeneralize epilepsinin (İGE) altında yatan temel patogeneizde önemli bir rol oynadığını varsayarak; idiyopatik jeneralize epilepsi tanılı 49 hastayı 42 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Hasta grubunu; 31 juvenil miyoklonik epilepsi, 17 jeneralize tonik-klonik nöbet ve bir tane juvenil absans epilepsi tanılı hastalar oluşturmakta olup anteromedial talamus, sağ ve sol medial prefrontal korteks, precuneus/posterior singulat korteks anatomik olarak incelenen bölgelerdi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda bakılan tüm bölgelerde gri cevherde hacimsel azalma olduğu ortaya konulmuştur. Bu değişiklikler, İGE'nin beyin ağlarında işlevsel bağlantılarda değişikliklere neden olabileceğini ve hastalığın seyrini anlamak için önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Traktografinin pediatrik hasta grubunda kullanımının güvenilirliğini ölçmek amacıyla 2014 yılında yaşları 4-18 arasında değişen 43 epilepsi tanılı hastanın kontrol



grubu olmaksızın altı beyaz cevher yolunun (forseps, forniks, sağ ve sol singula, sağ ve sol arcuate fasiküller) difüzyon değişkenleri (fraksiyonel anizotropi, ortalama difüzyon, aksial difüzyon ve radyal difüzyon ile trakt hacmi) ölçüldü. Yapılan ölçümler iki farklı traktograf tarafından değerlendirilmiş ve çalışma sonucunda iki ölçüm kendi içinde karşılaştırılmıştır. İki farklı ölçüm sonucunda da bakılan tüm beyaz cevher yollarında aksial difüzyon, radyal difüzyondan daha yüksek bulunmuş. Fraksiyonel anizotropi ve ortalama difüzyon değerleri ise ölçülen farklı beyaz cevher traktuslarında değişiklik göstermiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde forniks ve singulumdaki ölçümlerde diğerlerine göre daha çok fark bulunmuş, bunun sebebi net olarak anlaşılamış olup diğer bölgelerde çok düşük ölçüm değişkenliğine, değerlendirici içi ve değerlendiriciler arası yüksek güvenilirliğe sahip olduğu gösterilmiştir [173].

Kanada’da 2017 yılında temporal ve frontal lob epilepsi tanılı hastalarda nöbetlerin talamus ve korteks arasındaki bağlantılara bağlı oluşabileceği düşünülerek talamokortikal yapılar incelenmiş. Frontal lob epilepsi tanılı 24, temporal lob epilepsi tanılı 17 hasta ve 25 sağlıklı kontrol grubunda DTI kullanılarak talamokortikal bağlantılar incelenmiş. Hasta ve kontrol grupları arasında yapılan diğer çalışmaların [174] [175] aksine anlamlı fark bulunamamış ancak gruplar arasında bilişsel fonksiyonlar karşılaştırıldığında frontal lob epilepsi tanılı hastaların daha çok etkilendiği sonucuna varılmış. Bu duruma hastalığın ortaya çıkma yaşının daha erken olması ve daha çok sayıda antiepileptik ilaç kullanımının sebep olabileceği düşünülmüştür [176].

Mısır’da 2020 yılında yayınlanan bir başka çalışmada yaşları bir ve sekiz arasında değişen 40 epilepsi tanılı hasta ile 20 kontrol grubu traktografi ile değerlendirilmiş [177]. Epilepsinin 15 ana beyaz cevher yolu üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla korpus kallozum, forseps minör, forseps majör, kortikospinal yol, unsinat fasikül, singulum (singulat girus ve hipokampal kısım dahil), süperior longitudinal fasikül ve inferior longitudinal fasikülde FA ve MD ölçümleri yapılmış. Sonuçlara bakıldığında ise epilepsi tanılı hastalarda sağ singulum (singulat girus kısmı) hariç tüm incelenen yollarda önemli ölçüde düşük FA ve sağ singulum (singulat girus kısmı) ve sağ inferior longitudinal fasikül hariç tüm incelenen beyaz cevher yollarında yüksek MD tespit edilmiş. Çalışmada yer alan konvansiyonel MRG sonuçlarında patoloji olmayan 18 hastanın korpus kallozum, forseps minör, sol kortikospinal trakt ve sol inferior longitudinal fasikül ölçümlerinde önemli derecede düşük FA; korpus kallozum, forseps minör, her iki unsinat

fasikül ve her iki inferior longitudinal fasikül ölçümlerinde ise yüksek MD değerleri bulunmuş. Bu çalışmada, hastaların konvansiyonel MRG sonuçlarının normal olmasına ve yapısal anormallikleri olmamasına rağmen, belirli beyaz cevher yollarının FA ve MD değerlerinde önemli değişiklikler gösterdiğini göstermiştir. Bu, epilepsi tanılı hastaların normal MRG bulgularına sahip olsalar bile beyaz cevher mikroyapısal anormallikleri olduğunu yansıtmaktadır.

Shu ve ark. [178]'ları, 2021 yılında 26 sentrotemporal dikenli iyi huylu çocukluk çağı epilepsi (BECTS) ve 29 çocukluk çağı absans epilepsi (CAE) tanılı hastayı sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak farklı beyaz cevher değişiklikleri ve yapısal asimetri kalıpları gösterip göstermediğini incelemiştir. Anterior talamik yol, kortikospinal yol, singulum, hipokampus, inferior fronto-okspital fasikül, inferior longitudinal fasikül, süperior longitudinal fasikül, unsinate fasikül, arkuat fasikül, splenium ve korpus kallozum olacak şekilde toplam 16 bölgede FA ve MD değerlerine bakılmış. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, BECTS grubu belirlenen lif yollarının %43.75'inde (7/16) yaygın FA azalması ve %50'sinde (8/16) MD artışı gösterirken, CAE grubu %31.25'inde bölgesel FA azalması (5/16) ve %25'inde (4/16) MD artışı göstermiştir.

Salimeen ve ark. [179]'larının 2021 yılında yayınlanan çalışmasında ise yaşları altı ve 60 ay arasında değişen basit febril konvülsiyon ve epilepsi tanılı hastalar traktografi ile değerlendirilmiş ve kontrol grubuyla karşılaştırılmış. Basit febril konvülsiyon grubu 26, epilepsi grubu 33 ve kontrol grubu 28 hastadan oluşturulmuş. Epilepsi grubunda, tüm olgular yeni tanı almış, antiepileptik ilaç kullanma öyküsü olmayan kişilermiş ve 10'unda fokal epilepsi, 23'ünde ise jeneralize epilepsi tanıları varmış. Epilepsi tanılı hastalarda yaygın FA azalması, değişmemiş AD ve artmış RD değerleri bulunurken basit febril konvülsiyon tanılı hastalarda FA, AD veya RD'de önemli bir değişiklik göstermediği tespit edilmiş. Epilepsi tanılı hastalarda saptanan değişikliklerin özellikle korpus kallozum genu, bilateral anterior talamik radyasyon, inferior frontal-okspital fasikülüs, inferior longitudinal fasikülüs, süperior longitudinal fasikülüs ve unsinat fasikülüste olduğu tespit edilmiş. Bu çalışma epilepsi tanılı hastalarda meydana gelen hücresel düzeydeki patolojileri anlamaya çalışmakla beraber basit febril konvülsiyon tanılı hastaların sonuçlarının normal olduğunu göstermiştir.

Japonya’ da 2015 yılında etyolojisi bilinmeyen 23 yeni WS tanısı konulan hastalara DTI uygulanmış [180]. Tüm hastalar toplamda üç kez MRG ve PET ile değerlendirilmiş. İlk taramalar ACTH tedavisinden önce spazmların başlangıcında; ikincisi 12 aylıkken ve üçüncüsü 24 aylıkken yapılmış. On iki ve 24 aylıkken bakılan sonuçları karşılaştırmak için yaş aralığına uygun olarak iki farklı kontrol grubu kullanılmış. Sonuçlar bilişsel ve motor gelişim, EEG bulguları ve nöbetlerle karşılaştırmış. Ayrıca DTI'daki anormal bulguların dağılımlarını FDG-PET'teki hipometabolizma bulgularıyla karşılaştırılmış. On iki aylıkken bakılan sonuçlarda hastaların korpus kallozum, derin beyaz cevher ve temporal loblarındaki subkortikal beyaz cevherde azalmış FA olduğu bulunmuş olup FA'da artış olan herhangi bir alan saptanmamış. Yirmi dört aylıkken bakılan sonuçlarda ise hastalar ve kontroller arasında herhangi bir önemli fark göstermemiş. Yirmi dört aylıkken gelişim ölçeği düşük olan 10 hasta ile kontroller arasındaki karşılaştırmalarda ise hastalarda yaygın beyaz cevherde FA değerlerinin azaldığını ortaya çıkarmış. Gelişim ölçeği normal olan hastalar ve kontroller arasında ise hiçbir alanda anlamlı FA farkı görülmemiş. Etiyolojisi bilinmeyen WS'li hastalarda DTI, 12 aylıkken yaygın beyaz cevher anormallikleri göstermiş. Aksiyel difüzyonite sonuçlarına bakıldığında ise kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmezken, radyal difüzyonite sonuçlarının anlamlı şekilde arttığı görülmüş. Kalıcı EEG anormallliği ve nöbetleri olan hastalarda, normal EEG'si olan ve ilk tedaviden sonra nöbeti olmayan hastalara göre daha belirgin DTI anormallikleri bulunmuş. Yirmi dört aylıkken DTI, tüm hastalar ve kontrollerin karşılaştırmalarında anlamlı bir fark göstermese de, zayıf gelişimsel sonuçlara sahip hastalarda FA'da azalma görülmüş. On iki ve 24 aylık sonuçlar karşılaştırıldığında bu duruma gecikmiş miyelinasyonun sebep olmuş olabileceği öne sürülmüştür. Bu çalışma, etiolojisi bilinmeyen WS'li hastalarda DTI'da anormal bulguları ortaya koyan ilk rapor olma özelliği taşımaktadır.

Bu çalışmanın devamı olarak [167] aynı hasta grubunda 2018 yılında WS'li 17 hastaya; başlangıçta, 12 ve 24 aylıkken görüntüleme yapılmış. Analizler trakt bazlı mekânsal istatistik yöntemi (TBSS) ve trakt spesifik analiz (TSA) yöntemleri kullanılarak hesaplanmış. Trakt bazlı analiz, uncinat fasikül ve inferior longitudinal fasikül gibi TBSS ile ölçülemeyen lif yolları için kullanılmış. Korpus kallozum genu-gövde-splenium, kortikospinal trakt, singulum, uncinat fasikül, inferior longitudinal fasikül, inferior oksipitofrontal fasikül bölgelerinde FA ve MD sonuçları kontrol grupları ile

karşılaştırılmış. Aynı zamanda FA ve MD sonuçlarının 24 aylıkken değerlendirilen gelişim ölçeği ile korelasyonları analiz edilmiş. Başlangıçta TBSS analizi hastalarda korpus kallozum ve beyin sapında daha yüksek FA ve daha düşük MD göstermiş. TSA hastalarda başlangıçta bilateral unsinat fasiküllerde daha düşük MD göstermiş. Sağ frontal lobda başlangıçta FA ile gelişim ölçeği arasında negatif bir korelasyon göstermiş, buna karşın 24 aylık FA, diffüz beyaz cevherdeki gelişim ölçeği ile pozitif bir korelasyon göstermiş. Yirmi dört aylıkken TSA'da bilateral unsinat fasiküllerde için MD, gelişim ölçeği ile pozitif korelasyon göstermiş. Bu çalışmada dorsal beyin sapındaki yüksek FA ve düşük MD sonuçları yalnızca WS'nin başlangıcında tespit edilmiş ve daha sonraki yaşlarda düşük FA ve yüksek MD tespit edilmemiş; bu sonuçların zamanla düzelen hasara bağlı olduğunu düşündürmektedir. Tersine, unsinat fasikül dahil olmak üzere diğer beyaz cevher lif yolları genellikle başlangıçta düşük MD ve daha sonraki yaşlarda FA'da azalma ve MD'de yükselmeler göstermiş; bu duruma sitotoksik ödemin çözülmesi ancak wallerian dejenerasyonu, astrositozis ve miyelin dejenerasyonu gibi uzun vadeli yaygın dejeneratif değişikliklerin oluşmasının sebep olmuş olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmanın, West sendromlu hastalarda başlangıçtan kronik faza kadar beyaz cevher anormalliklerinin altında yatan patolojik süreçleri gösterdiği düşünülmektedir. Aynı zamanda unsinat fasiküldeki mikro yapısal gelişimin, WS'de bilişsel gelişimde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Unsinat fasikül sonuçlarımızın farklı oluşu bu çalışmada özel olarak kullanılan TSA yönteminin farklı olması nedeni ile olabilir.

Literatürde West sendromunun geç dönem traktografi bulguları ile ilgili fazla çalışma yoktur. Çalışmamızda West sendromlu hastaların takip süreçlerindeki traktografi bulgularını görmeyi amaçladık. Daha önce yapılan çalışmalardan farklı olarak akut dönem değil tedavi sonrası dönem değerlendirilmiştir. Böylece bazı çalışmalarda iddia edilen akut dönem nöbetlerin ve tedavilerin neden olabileceği ödeme ikincil difüzyon değişikliklerinin artık öne çıkmadığı bir süreçte değerlendirmelerin yapılması amaçlanmıştır. Çalışmamızdaki bir diğer önemli farklılık diğer çalışmalardan çok daha fazla bölgenin çalışılmış olması olup kortikal yapılarındaki farklılıkların genişliği bu nöbetlerin kortikal yapıları düşündüğümüzden daha fazla bölgede etkilediğini göstermektedir.

Çalışmamızda West sendromlu hastaların bilateral süperior parietal, bilateral inferior frontal, bilateral posterior talamik radyasyon, bilateral singulum, bilateral forniks/

stria terminalis, bilateral süperior longitudinal fasikül, bilateral inferior frontooksipital fasikül, bilateral sagittal stratum, bilateral genu korpus kallozum, bilateral body korpus kallozum, bilateral splenium korpus kallozum, sol middle oksipital, sol kortikospinal trakt bölgelerinin FA değerleri basit febril konvülsiyon tanılı hastaların FA değerlerinden anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Hasta ve kontrol grubunun bilateral amigdala, bilateral hipokampus, bilateral serebellum, bilateral unsinate fasikül, bilateral talamus, sol genu korpus kallozum, sol body korpus kallozum, sağ middle oksipital, sağ kortikospinal trakt FA değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

West sendromlu hastaların bilateral süperior parietal, bilateral inferior frontal, bilateral amigdala, bilateral hipokampus, bilateral posterior talamik radyasyon, bilateral süperior longitudinal fasikül ve bilateral sagittal stratum, sağ posterior talamik radyasyon, sol forniks/stria terminalis, sol serebellum, sağ unsinate fasikül, sağ genu korpus kallozum, sağ body korpus kallozum, sağ splenium korpus kallozum ve sağ talamus MD değerleri kontrol grubunun MD değerlerinden anlamlı olarak yüksektir.

Hasta ve kontrol grubunda bilateral singulum, bilateral inferior frontooksipital fasikül, bilateral middle oksipital, bilateral kortikospinal trakt, sol unsinate fasikül, sol genu korpus kallozum, sol body korpus kallozum, sol splenium korpus kallozum, sol talamus, sağ serebellum, sağ forniks/stria terminalis ve sağ inferior frontooksipital fasikül MD değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Ogawa ve ark.[167]' larının yaptıkları çalışmada korpus kallozum, beyin sapı, serebellumda FA değerlerinde artma, diffüz beyaz cevher ve beyin sapında ise MD değerlerinde azalma gözlenmiştir. Bu durumun sitotoksik ödem ve artmış miyelinizasyona bağlı olabileceği belirtilmiştir. Farklı çalışmalarda ileri dönemlerde azalmış FA ve artmış MD değerleri ise sitotoksik ödemin çözüldüğünü ve Wallerian dejenerasyonu, astrositoz, miyelin dejenerasyonu gibi uzun vadeli yaygın dejeneratif değişikliklerin oluştuğunu gösterebilir.

Natsume ve ark.[180]' larının yaptıkları çalışmada ise korpus kallozum, derin beyaz cevher ve temporal loblardaki subkortikal beyaz cevherde azalmış FA bulunmuş, FA'da artış olan herhangi bir alan saptanmamıştır. Yirmi dört aylıkken bakılan sonuçlarda

ise hastalar ve kontroller arasında herhangi bir önemli fark görülmemiştir. Yirmi dört aylıkken DTI, tüm hastalar ve kontrollerin karşılaştırmalarında anlamlı bir fark göstermese de, zayıf gelişimsel sonuçlara sahip hastalarda FA'da azalma görülmüş. On iki ve 24 aylık sonuçlar karşılaştırıldığında bu duruma gecikmiş miyelinizasyonun sebep olmuş olabileceği öne sürülmüştür.

Bir epileptik sendrom olan West sendromunda çocukların nöbetler başladıktan sonra nörogelişimsel gerilik sergilemelerinin, santral sinir sistemindeki karşılığının olacağı açıktır. Bu çocukların beyaz cevher bütünlüğünün hasar gördüğü, miyelinizasyonun geciktiği düşünülmektedir. Özellikle bebeklerde akson özellikleri, lif koheransı, demiyelinizasyon ve beyaz cevher olgunlaşması gibi çeşitli faktörler DTI'da anormal bulgulara neden olabilir. Kortikal malformasyonlar da genellikle alttaki beyaz cevheri ve korteksi etkiler; beyaz cevher yollarını bozabilir ve anizotropide azalmalara neden olabilir [181]. Beyaz cevher anormallığı ayrıca beyaz cevher yolları boyunca epileptik aktivitelerin yayılmasına da bağlanabilir [182]. Nöronal ödem veya hücrenin küçülmesi, hücre dışı boşluğun artması veya azalması ve doku organizasyonunun kaybı gibi mikro yapısal ortamı değiştiren patolojik süreçlerin, değişmiş difüzyon ve/veya anizotropiye neden olabileceği düşünülmektedir. ACTH tedavisinin de değişmiş difüzyon ve/veya anizotropiye sebep olabileceği düşünülmekle beraber bununla ilgili yeterli çalışma henüz yoktur. Bebeklik döneminde DTI değişikliklerine katkıda bulunan bir diğer önemli faktör beyaz cevher olgunlaşmasıdır. Bu dönemde beyaz cevher yollarında yaşa bağlı su difüzyonuna dayalı özelliklerde değişiklikler gözlenir.

Aslında literatüre bakıldığında, iyi tanımlanmış epilepsi hastalarında yapılmış çalışmalarda daha ileri yaşlarda çocuklarda belirli bölgelerde FA değerlerinin azalması ve MD değerlerinin artmasının bu bölgelerde nöronal hasarlanma ve kayıp ile ilişkilendirildiği görülmektedir. West sendromunda yapılan çalışmalar genel bir yorum yapmak için oldukça az sayıda olmakla birlikte erken dönemleri içermektedir. Bazı çalışmalarda da yer aldığı gibi erken dönem sitotoksik ödem ya da miyelinizasyonda artış çabasının yaygın olduğu ve uzun dönem etkileri tahmin etmemizin güç olduğu verileri bize sunuyor olabilir. Bu nedenle hastalığın akut döneminin sona erdiği hastalarda yapılan ölçümlerin literatüre katkı sağlamak açısından önemli olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda beyaz cevher hasarlanmasına işaret eden FA'da azalma ve MD değerlerinin artışının yanı sıra hacimsel kayıplarda gösterilmiştir. Çalışmamızda da hacimsel değerlendirme için voksel ölçümü yapılmıştır. West sendromlu hastalarda bilateral süperior parietal, inferior frontal, kortikospinal trakt, posterior talamik radyasyon, singulum, süperior longitudinal fasikül, sagittal stratum, genu korpus kallozum, body korpus kallozum, splenium korpus kallozum ve talamus voksel değerleri basit febril konvülsiyonlu hastaların voksel değerlerine göre anlamlı düzeyde azalmıştır. Ayrıca solda middle oksipital ve forniks/ forniks stria terminalis ile sağda amigdala vokselleri belirgin azalmıştır.

Özellikle iki taraflı süperior parietal, inferior frontal, süperior longitudinal fasikül, sagittal stratum, posterior talamik radyasyon bölgelerinde hem FA değerlerinde azalma, MD değerlerinde artma hem de voksel değerlerinde düşmenin birlikte görülmesi nedeni ile bu bölgelerdeki etkilenmenin daha çok ve belirgin olduğu düşünülebilir. Bu bölgeleri kısaca anatomik ve fizyolojik olarak özetlemek gerekirse Süperior parietal fasikül, beyin anatomisinde, parietal lobun üst kısmında yer alan bir beyaz cevher yoludur. Bu fasikül, çeşitli motor ve duyuşsal bilgilerin entegrasyonundan sorumludur ve özellikle mekânsal farkındalık, vücut algısı ve el-göz koordinasyonu gibi işlevlerde önemli rol oynar. Görsel ve dokunsal bilgileri birleştirerek nesnelerin mekândaki konumlarını anlamamıza ve motor eylemleri planlamamıza yardımcı olur. Ayrıca üst parietal bölgeyi diğer beyin bölgelerine bağlayan önemli sinir lifleri içerir [183].

İnferior frontal fasikül, beynin frontal lobu ile temporal ve parietal lobları arasında bağlantı sağlayan önemli bir beyaz cevher yoludur. Bu fasikül, Broca ve Wernicke alanları arasındaki bağlantıyı sağlar, bu da dil becerilerinin gelişiminde kritik bir öneme sahiptir, dilin anlamlandırılması ve üretilmesinde önemli bir rol oynar. Motor becerilerle ilgili bilgilerin entegrasyonunu sağlar, bu da dikkat ve motor kontrol süreçlerinde etkili olmasına olanak tanır. Sosyal durumları anlama ve uygun yanıtlar verme yeteneği ile ilişkilidir [184].

Süperior longitudinal fasikül (SLF); frontal ve parietal lobların geniş alanlarını birbirine bağlayan devasa bir demettir. Bu nedenle, muhtemelen farklı işlevsel bağlantılarla ilgilidir. Geleneksel olarak SLF üç bölüme ayrılmıştır. Bununla birlikte, parietal prekuneusu süperior frontal girusa bağlayan SLF I, singulum ile asimile edilebilir

görülmektedir. Bu nedenle, varlığı ve rolü şu anda belirsizdir. SLF II ve III ise Broca ve Wernicke alanları arasında bağlantı sağlayarak dil üretimi ve anlayışında önemli bir rol oynar. Görsel bilgilerin işlenmesi ve mekânsal farkındalığın sağlanması ile ilgilidir. Motor eylemler için gerekli olan bilgilerin entegrasyonunu sağlar, bu da el-göz koordinasyonu gibi işlevlerde önemlidir [185].

Sagittal stratum; parietal, oksipital, singulat ve temporal bölgelerden talamustaki, pontin çekirdeklerindeki ve diğer beyin sapı yapılarındaki subkortikal hedeflere lifler ileten majör bir kortikosubkortikal beyaz cevher demetidir. Ayrıca afferentler lifleri esas olarak talamustan kortekse iletir. Bu nedenle, lateral genikülat çekirdeğini kalkarın korteksine bağlayan bir lif yolu değil, majör bir subkortikal lif sistemi olarak görülür. Bu yapının sözel ve sözel olmayan dil işleme, okuma, görsel tanıma ve görsel bilgi ile ilgili olduğu düşünülmektedir [183][186][187].

Posterior talamik radyasyon, talamusun arka kısmında yer alır ve görsel alanlardan gelen bilgileri primer görsel kortekse taşıyan sinir liflerini içerir. Posterior talamik radyasyon, retinadan gelen görsel sinyalleri toplar ve bunları görsel kortekse ileterek görsel algının temelini oluşturur. Görsel bilgilerin yanı sıra diğer duyuusal bilgilerin de entegrasyonuna katkıda bulunur, bu da daha karmaşık bilişsel süreçlerin desteklenmesine yardımcı olur [188].

Çalışmamızda sol forniks/stria terminalisin hem voksel hem de MD sonuçlarında etkilendiği ve bilateral olarak da FA değerlerinde etkilenme olduğu görüldü. Forniks/stria terminalis beynin derinliklerinde yer alan ve birbirleriyle yakından ilişkili iki önemli fiber demettir. Bu yapılar, limbik sistemin bir parçası olarak duygusal tepkiler, öğrenme, hafıza ve motivasyon gibi birçok önemli beyin fonksiyonunda rol oynarlar. Forniks hipokampus ile beyindeki diğer birçok bölge arasında bilgi iletişimini sağlayan bir köprü görevi görür. Özellikle uzun süreli hafıza oluşumu ve uzamsal bellek için oldukça önemlidir [189]. Stria terminalis ise amigdala ile beyindeki diğer birçok bölge arasında bilgi iletişimini sağlayan bir köprü görevi görür. Özellikle anksiyete ve depresyon gibi duygusal durumların düzenlenmesi, sosyal davranışlar ve stres yanıtında önemli bir rol oynar [190]. Her iki yapı da limbik sistemin bir parçası olarak, duygusal ve bilişsel süreçlerde önemli rol oynar. Forniks, daha çok hafıza ve öğrenme ile ilişkiliyken, stria terminalis duygusal tepkilerin düzenlenmesi ile daha yakından ilişkilidir. Ancak, bu iki yapı birbirinden



bağımsız değildir. Beynin farklı bölgeleri arasındaki karmaşık bir iletişim ağı içinde yer alarak birlikte çalışırlar.

Solda genu korpus kallozum, korpus kallozumun gövdesi ve spleniumu da voksel değerlerinde etkilenmişti. Bu bölgelerde ayrıca Sağda MD değerleri ve bilateral olarak FA değerleri etkilenmişti. Korpus kallozum, beyin iki yarımküresi arasındaki iletişimi sağlayan büyük bir beyaz cevher yoludur. Bu yapı, yaklaşık 200 milyon sinir lifinden oluşur ve beyin iki tarafı arasında bilgi alışverişine olanak tanır. Korpus kallozum, iki yarımküre arasında hızlı ve etkili bir iletişim sağlar. Bu, karmaşık bilişsel görevlerin, motor kontrolün ve duyuusal bilgilerin entegrasyonunun gerçekleştirilmesinde önemlidir. Duygu, hafıza, dil ve problem çözme gibi bilişsel süreçler üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Örneğin, sağ yarımküre genellikle mekan algısı ve yaratıcı düşünme ile ilişkilendirilirken, sol yarımküre dil ve analitik düşünme ile ilişkilendirilir [191].

Sonuçlara bakıldığında beklenilenin aksine sol middle oksipital, sol kortikospinal trakt, sol inferior frontooksipital fasikül, sol genu korpus kallozum, sol body korpus kallozum, sol splenium korpus kallozum, sağ forniks/stria terminalis, sağ inferior frontooksipital fasikül ve bilateral singulum ölçümlerinde FA değerinde azalma tespit edilmiş ancak MD değerleri arasında kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durum bize bu bölgelerde FA azalmasına sebep olan hacimsel kayıp ya da miyelinizasyonda azalma olduğunu ancak bu azalmayı kompanse etmek için henüz hücre düzeyindeki ödemin oluşmadığını düşündürmektedir. Bu bölgelerin aralıklı MRG çekimleri ile yapılacak olan takiplerinde MD değerinde artış saptanabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuçlarımızın; belirli bölgelerdeki anatomik ve fonksiyonel etkilenimlere bağlı olarak hastalarda ortaya çıkan görsel, işitsel, mental ve motor fonksiyonlardaki gerilemeye ışık tutabileceğini düşünüyoruz.

Partikian ve ark. [66]'ları en az 12 ay izledikleri 159 West sendromlu hastanın, %53,2'sinde dirençli epilepsi geliştiğini, %21,1'inde ise nöbetlerin sonlandığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise %66.7 (20 hasta) hastada nöbetlerinin kontrol altına alındığı, %33.3 (10 hasta) hastada nöbetlerin devam ettiği belirlenmiştir. Nöbetleri devam eden hastalarımızın tamamının nöbetlerinin sıklığı ve şiddeti başlangıca göre azalmış olmakla beraber nöbetler aralıklı şekilde devam etmekteydi.

Çalışmamızda özellikle hasta ve kontrol grubu arasında bilateral amigdala, bilateral talamus, bilateral hipokampus, bilateral serebellum, bilateral unsinate fasikül, sol genu korpus kallozum, sol body korpus kallozum, sağ middle oksipital, sağ kortikospinal trakt FA değerleri ölçüm sonuçlarında anlamlı farklılık izlenmemişken; nöbetleri devam eden hastaların sol amigdala, sol hipokampus, sol serebellum, sol talamus, sağ hipokampus, sağ serebellum, sağ talamus FA değerlerinin nöbetleri kontrol altına alınan hastaların FA değerlerine göre anlamlı düzeyde azalmış olması, aslında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında etkilenmemiş görünen bazı alanların, kötü nöbet kontrolü olan hastalarda farklılık gösterdiğine işaret etmektedir. Bu nedenle özellikle bu bölgelerin erken dönem ve kötü nöbet kontrolünde daha çok etkilendiği düşünülebilir.

West sendromunun kötü prognozlu bir hastalık olması ve ağır psikomotor retardasyona sebebiyet vermesi nedeniyle tanısının erken konularak tedaviye başlanması önemlidir. Tedavinin amacı spazmların kesilmesi ve mental geriliğin iyileşmesidir. Amerikan Nöroloji Akademisi ve Çocuk Nörolojisi Derneğinin 2004 Cochrane verilerine göre ulaştıkları ortak görüş, ACTH ve VGB'nin WS'nin tedavisinde etkili iki ilaç olduğudur [192]. Hastalarımızın 15'inin hastalığın başlangıcında sadece ACTH tedavisi aldığı, 7'sinin VGB ve ACTH tedavisi aldığı, 5'inin sadece VGB, 3 hastanın ise steroid tedavisi aldığı görüldü. ACTH tedavisi almayan hastaların bir dönem ilaca ulaşma problemleri nedeni ile sadece vigabatrin tedavisi aldıkları öğrenilmiştir. Cossette ve ark. [193]'ları ile Thodeson ve ark. [194] 'larının yaptıkları retrospektif analizlerde ACTH ve vigabatrin tedavileri arasında ciddi bir fark olmadığı bildirilmiştir. Bunun yanı sıra vigabatrinin ilk tercih olarak kullanılmasını öneren çalışmalar da vardır [69] [195]. Çalışmamızda sadece ACTH tedavisi alan 15 hastanın 11'inde (%73.3), sadece Vigabatrin tedavisi alan 5 hastanın 3'ünde (%60), ACTH ve Vigabatrin tedavisini birlikte alan 7 hastanın 4'ünde (%57.1) nöbetler kontrol altına alınmıştır. Sadece ACTH tedavisi alan, ACTH + vigabatrin tedavisi alan ve sadece VGB tedavisi alan hastaların FA değerleri ve MD değerleri de kendi içlerinde karşılaştırıldı ancak bu üç grup arasında tüm bölgelerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bunun nedeni tedavi gruplarının geçerli bir istatistik değerlendirme için küçük olması da olabilir.

Ayrıca FA değerleri ve MD değerlerinin alınan ACTH dozu ile ilişkilendirildiği istatistik değerlendirmelerde, hastaların sol singulum FA değerlerinde ACTH doz alışı süresi ile negatif bir ilişki belirlenmiş olup bu ilişki aslında hastalığın nöbet kontrolünün

sağlandığı dönemin uzamasına da işaret ediyor olacağı için anlamlı kabul edilmemiştir. Hastaların diğer MD değerleri ile ACTH doz alışı süresi ve tedavi sonrasında nöbetlerin kontrol altına alınma süresi arasında bir ilişki saptanmadı. Vigabatrin ve ACTH tedavisinin akut dönemde kortikal bazı değişikliklere neden olabileceği ile ilgili görüşler mevcuttur. Correa ve ark. [196]' larının yaptıkları çalışmada vigabatrin tedavisine bağlı bilateral globus pallidus, talamus, subtalamik çekirdekler, serebral pedinküller, orta beyin, orta longitudinal fasiküller, serebellumun dentat nükleusu ve dorsal beyin sapını etkileyen ve T2 ağırlıklı görüntülemelerde simetrik hiperintens sinyale ve difüzyon kısıtlamasına neden olan patolojilerin varlığı belirtilmiştir. Histopatolojik analizler ise beyaz cevher vakuolizasyonu ve intramiyelinik ödem oluştuğunu ortaya koymaktadır. Bir çalışmada vigabatrin etkilerinin globus pallidus, beyin sapı, talamus, dentat çekirdekte belirgin olduğu 165 mg/kg/gün ve bu dozu aşan kullanımlarda ayrıca erken dönemlerde belirgin olduğu, tedavi kesimi sonrasında, ilacın kesilmesinin ortalama üçüncü ayında geri dönüşlü etkiler olduğu belirtilmiştir [197]. Cohen ve ark. [198] ' larının insan otopsi ve cerrahi sonrası histopatolojik incelemelere dayanan araştırmalar için yaptıkları derlemede insanlarda vigabatrin ilişkili intramiyelinik ödemin hayvan deneylerinde saptananın aksine görülmediği belirtilmiştir. Bu çalışmada beklenen intramiyelinik ödemin histopatolojik olarak görülmemiş olması daha önceki çalışmalarda bahsedildiği gibi vigabatrinin etkilerinin geri dönüşlü olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda hastaların vigabatrin kullanımları devam etmediği için ilaç kullanımına bağlı bir farklılık görülmediğini düşünüyoruz. Ancak elbetteki daha büyük sayılarda hastalarla yapılan çalışmalar bu konuda daha önemli bilgi verecektir. ACTH tedavisinin benzer etkilerinin olabileceği ile ilgili şüpheler olsa da bu konu ile ilgili yapılmış bir çalışma yoktur. Çalışmamızda tespit edilen kortikal değişiklikler ACTH tedavisinden çok sonra görüldüğü için etkili olduğu düşünülmemekle birlikte ilaç grupları arasında santral sinir sistemi yapılarındaki değişimler arasındaki bir fark zaten bulunmamıştır.

West sendromlu hastalarda hastalığın başlama yaşı ile tedavi sonrası nöbetlerin kontrol altına alınma durumu arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Bu sebeple hastaların erken tanı alması ve tedaviye bir an önce başlanması hastalığın kontrol altına alınması hususunda önemlidir. Hastalığın başlama yaşı ile kullanılan ilaç sayısı arasında anlamlı bir farklılık belirlenmedi. Tedavi sonrası nöbetlerin

kontrol altına alınma durumu ile kullanılan ilaç sayısı arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır.

West sendromunun heterojenliği ve sınırlı insan biyolojik materyaline erişim gibi çalışmamızda karşılaştığımız bazı zorluklar göz önüne alındığında, tüm bu olumsuz koşullara rağmen elde edilen bulguların WS etiyolojisi ile ilişkili olabileceğini, ancak kesinlik kazanmadığını ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğunu söyleyebiliriz. Bu çalışmanın sonuçları, özellikle azalmış FA ve artmış MD değerlerini gösteren, epilepsi ile ilişkili DTI anormalliklerini ortaya koyan önceki DTI çalışmalarıyla da uyumlu görünmektedir.

Çalışmamızın eksik yönleriye EEG ve psikometrik değerlendirme takibini yapamamış olmamızdır. Tüm hastalarımızın başlangıçta EEG bulguları hipsaritmiydi ancak tedavi sonrası EEG bulgularına verilerin eksik olması sebebiyle ulaşılamamıştır ve bu sebeple EEG bulgularıyla ilgili bir değerlendirme yapılamamıştır. Ayrıca nöbetleri kontrol altına alınan ve alınamayan hastalar arasındaki karşılaştırmaların daha yüksek hasta sayıları ile daha anlamlı sonuçların elde edilebileceğini düşünüyoruz.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızda Çocuk Nöroloji Polikliniğimizden takipli 0-4 yaş arası West sendromu tanılı hasta ile aynı yaş grubunda olan 29 basit febril konvülsiyon tanılı hastanın difüzyon tensör görüntülemesi yapılarak FA, MD ve voksel değerleri karşılaştırıldı.

1. West sendromlu hastaların 15'inin (%50) kadın, 15'inin (%50) erkek idi.
2. West sendromlu hastaların sekiz tanesi (%26.7) bir yaşında, beş tanesi (%16.7) iki yaşında, 10 tanesi (%33.3) üç yaşında, yedi tanesi (%23.3) dört yaşında ve yaş ortalamaları  $2.53 \pm 1.13$  yıl idi.
3. West sendromlu hastaların 25'inde (%83.3) hastalığın altı aydan küçükken başladığı, beş hastada (%16.7) ise altı aydan daha büyükken başladığı görüldü.
4. Hastaların 15'inin hastalığın başlangıcında sadece ACTH tedavisi aldığı, yedi hastanın vigabatrin ve ACTH tedavisi aldığı, beş hastanın sadece vigabatrin tedavisi aldığı görüldü. Hastaların 18'inin (%60) vigabatrin tedavisi almadığı, 13'ünün (%43.3) bir ilaç ile tedavisinin sağlandığı ve 20'sinin (%66.7) nöbetlerinin kontrol altına alındığı belirlendi.
5. Sadece ACTH tedavisi alan 15 hastanın 11'inde (%73.3), sadece Vigabatrin tedavisi alan beş hastanın üçünde (%60), ACTH ve Vigabatrin tedavisini birlikte alan yedi hastanın dördünde (%57.1) nöbetlerin kontrol altına alındığı görüldü.
6. Hastaların tedavi sonrası nöbetlerin kontrol altına alınma süresinin  $98.56 \pm 105.53$  (min.3-max548) gün olduğu görüldü.
7. Kranial MRG bulgularına bakıldığında en çok saptanan anomali 12 hastada görülen serebral atrofi olup 10 hastada periventriküler lökomalazi/gliozis ve yedi hastada korpus kallozumda atrofi/hipoplazi, dört hastada hidrocefali ve iki hastada serebellar atrofi tespit edilmiş, beş hasta ise normal olarak değerlendirilmiştir.
8. West sendromlu hastaların sol süperior parietal, sol inferior frontal, sol middle oksipital, sol kortikospinal trakt, sol posterior talamik radyasyon, sol singulum, sol fornix stria terminalis, sol süperior longitudinal fasikül, sol

inferior frontooksipital fasikül, sol sagittal stratum, sol genu korpus kallozum, sol body korpus kallozum ve sol splenium korpus kallozum FA değerleri basit febril konvülsiyon tanılı hastaların FA değerlerinden anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

9. West sendromlu hastaların sağ süperior parietal, sağ inferior frontal, sağ posterior talamik radyasyon, sağ singulum, sağ forniks stria terminalis, sağ süperior longitudinal fasikül, sağ inferior frontooksipital fasikül, sağ sagittal stratum, sağ genu korpus kallozum, sağ body korpus kallozum ve sağ splenium korpus kallozum FA değerleri basit febril konvülsiyon tanılı hastaların FA değerlerinden anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.
10. Hasta ve kontrol grubu arasında bilateral amigdala, bilateral talamus, bilateral hipokampüs, bilateral serebellum, bilateral unsinate fasikül, sol genu korpus kallozum, sol body korpus kallozum, sağ middle oksipital, sağ kortikospinal trakt FA değerleri ölçüm sonuçlarında anlamlı farklılık göstermediği tespit edilmiştir.
11. Hasta grubumuzu nöbetleri kontrol altına alınan ve alınamayan hastalar olarak kendi içinde karşılaştırdığımızda ise; nöbetleri devam eden hastalarımızın sol amigdala, sol hipokampüs, sol serebellum, sol talamus, sağ hipokampüs, sağ serebellum, sağ talamus FA değerleri nöbetleri kontrol altına alınan hastaların FA değerlerine göre anlamlı düzeyde azaldığı görülmüştür.
12. Çalışmamızda sadece ACTH tedavisi alan, ACTH + vigabatrin tedavisi alan ve sadece VGB tedavisi alan hastaların FA değerleri kendi içlerinde karşılaştırıldı ancak bu üç grup arasında tüm bölgelerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.
13. West sendromlu hastaların sol süperior parietal, sol inferior frontal, sol amigdala, sol hipokampüs, sol serebellum, sol posterior talamik radyasyon, sol forniks stria terminalis, sol süperior longitudinal fasikül ve sol sagittal stratum MD değerleri basit febril konvülsiyon tanılı hastaların MD değerlerinden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.
14. West sendromlu hastaların sağ süperior parietal, sağ inferior frontal, sağ amigdala, sağ hipokampüs, sağ posterior talamik radyasyon, sağ süperior

longitudinal fasikül, sağ sagittal stratum, sağ unsinate fasikül, sağ genu korpus kallozum, sağ body korpus kallozum, sağ splenium korpus kallozum ve sağ talamus MD değerleri basit febril konvülsiyon tanılı hastaların MD değerlerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

15. Sol middle oksipital, sol kortikospinal trakt, sol singulum, sol inferior frontooksipital fasikül, sol unsinate fasikül, sol genu korpus kallozum, sol body korpus kallozum, sol splenium korpus kallozum, sol talamus, sağ middle oksipital, sağ serebellum, sağ kortikospinal trakt, sağ singulum, sağ fornix stria terminalis ve sağ inferior frontooksipital fasikül MD değerleri gruplar arası anlamlı farklılık göstermemiştir.
16. Nöbetleri kontrol altına alınan hastalarda sol body korpus kallozum MD değerleri nöbetleri kontrol altına alınamayan hastaların MD değerlerine göre anlamlı düzeyde azaldığı tespit edilmiştir.
17. Hastaların sol splenium korpus kallozum MD değeri ile tedavi sonrasında nöbetlerin kontrol altına alınma süresi arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Hastaların diğer MD değerleri ile ACTH doz alış süresi ve tedavi sonrasında nöbetlerin kontrol altına alınma süresi arasında bir ilişki saptanmamıştır.
18. Çalışmamızda sadece ACTH tedavisi alan, ACTH + vigabatrin tedavisi alan ve sadece VGB tedavisi alan hastaların MD değerleri karşılaştırıldığında bu üç grup arasında bakılan tüm bölgelerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.
19. Hastaların sol amigdala, sol serebellum, sol talamus, sağ hipokampus, sağ serebellum ve sağ talamus FA değeri ile tedavi sonrasında nöbetlerin kontrol altına alınma süresi arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Hastaların sol singulum FA değerleri ile ACTH doz alış süresi arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Hastaların diğer FA değerleri ile ACTH doz alış süresi ve tedavi sonrasında nöbetlerin kontrol altına alınma süresi arasında bir ilişki saptanmamıştır.
20. West sendromlu hastaların hastalığın başlama yaşı ile kullanılan ilaç sayısı arasında anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir.

21. Hastalığın başlama yaşı ile tedavi sonrası nöbetlerin kontrol altına alınma durumu arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir.
22. Tedavi sonrası nöbetlerin kontrol altına alınma durumu ile kullanılan ilaç sayısı arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır.
23. West sendromlu hastalarda sol süperior parietal, sol inferior frontal, sol middle oksipital, sol kortikospinal trakt, sol posterior talamik radyasyon, sol singulum, sol forniks stria terminalis, sol süperior longitudinal fasikül, sol sagittal stratum, sol genu korpus kallozum, sol body korpus kallozum, sol splenium korpus kallozum ve sol talamus voksel değerleri basit febril konvülsiyonlu hastaların voksel değerlerine göre anlamlı düzeyde azalmıştır.
24. West sendromlu hastalarda sağ süperior parietal, sağ inferior frontal, sağ amigdala, sağ kortikospinal trakt, sağ posterior talamik radiation, sağ singulum, sağ süperior longitudinal fasikül, sağ sagittal stratum, sağ genu korpus kallozum, sağ body korpus kallozum, sağ splenium korpus kallozum ve sağ talamus voksel değerleri basit febril konvülsiyon tanılı hastaların voksel değerlerine göre anlamlı düzeyde azalmıştır.
25. Sol amigdala, sol hipokampus, sol serebellum, sol inferior frontooksipital fasikül, sol unsinate fasikül, sağ middle oksipital, sağ hipokampus, sağ serebellum, sağ forniks stria terminalis, sağ inferior frontooksipital fasikül ve sağ unsinate fasikül bölgelerinin voksel değerleri gruplar arası anlamlı farklılık göstermemektedir.
26. Çalışmada sadece ACTH tedavisi alan, ACTH + vigabatrin tedavisi alan ve sadece VGB tedavisi alan hastaların voksel değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.



## 6. KAYNAKLAR

- [1] H. Per and M. Canpolat, "Süt çocukluğu dönemi malign epileptik sendromları{dotless}," *Erciyes Tıp Derg.*, vol. 35, no. 4, pp. 189–197, 2013, doi: 10.5152/ETD.2013.55.
- [2] A. S. Galanopoulou and S. L. Moshé, "Neonatal and Infantile Epilepsy: Acquired and Genetic Models," 2024, doi: 10.1101/cshperspect.a022707.
- [3] S. M. Zuberi *et al.*, "ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions," *Epilepsia*, vol. 63, no. 6, pp. 1349–1397, Jun. 2022, doi: 10.1111/EPI.17239.
- [4] O. Dulac, "What is West syndrome?," *Brain Dev.*, vol. 23, no. 7, pp. 447–452, Nov. 2001, doi: 10.1016/S0387-7604(01)00268-6.
- [5] T. Tsuji, A. Okumura, H. Ozawa, M. Ito, and K. Watanabe, "Current treatment of West syndrome in Japan," *J. Child Neurol.*, vol. 22, no. 5, pp. 560–564, May 2007, doi: 10.1177/0883073807302606.
- [6] D. Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ç. Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, and Ç. Nöroloji Bilim Dalı Uluç Yiş Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, "Çocukluk Çağında Epileptik Ensefalopatiler," *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg.*, vol. 20, no. 3, pp. 183–191, Dec. 2006, Accessed: Mar. 16, 2024. [Online]. Available: <https://dergipark.org.tr/en/pub/deutip/issue/4646/63387>
- [7] P. Pavone, P. Striano, R. Falsaperla, L. Pavone, and M. Ruggieri, "Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: what we know in 2013," *Brain Dev.*, vol. 36, no. 9, pp. 739–751, Oct. 2014, doi: 10.1016/J.BRAINDEV.2013.10.008.

- [8] R. A. Hrachovy and J. D. Frost, "Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia (infantile spasms/West syndrome)," *J. Clin. Neurophysiol.*, vol. 20, no. 6, pp. 408–425, 2003, doi: 10.1097/00004691-200311000-00004.
- [9] R. R and D. M, "Incidence and aetiology of infantile spasms from 1960 to 1976: a population study in Finland," *Dev. Med. Child Neurol.*, vol. 21, no. 3, pp. 333–343, 1979, doi: 10.1111/J.1469-8749.1979.TB01625.X.
- [10] L. D. Cowan and L. S. Hudson, "The epidemiology and natural history of infantile spasms," *J. Child Neurol.*, vol. 6, no. 4, pp. 355–364, 1991, doi: 10.1177/088307389100600412.
- [11] L. D. Cowan, J. B. Bodensteiner, A. Leviton, and L. Doherty, "Prevalence of the epilepsies in children and adolescents," *Epilepsia*, vol. 30, no. 1, pp. 94–106, 1989, doi: 10.1111/J.1528-1157.1989.TB05289.X.
- [12] A. L. Lux, "Latest American and European updates on infantile spasms," *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, vol. 13, no. 3, Feb. 2013, doi: 10.1007/S11910-012-0334-Z.
- [13] S. Ohtahara, Y. Ohtsuka, Y. Yamatogi, E. Oka, H. Yoshinaga, and M. Sato, "Prenatal etiologies of West syndrome," *Epilepsia*, vol. 34, no. 4, pp. 716–722, 1993, doi: 10.1111/J.1528-1157.1993.TB00451.X.
- [14] J. M. Pellock *et al.*, "Infantile spasms: a U.S. consensus report," *Epilepsia*, vol. 51, no. 10, pp. 2175–2189, Oct. 2010, doi: 10.1111/J.1528-1167.2010.02657.X.
- [15] R. Sidenvall and O. Eeg-Olofsson, "Epidemiology of infantile spasms in Sweden," *Epilepsia*, vol. 36, no. 6, pp. 572–574, 1995, doi: 10.1111/J.1528-1157.1995.TB02569.X.
- [16] K. Jellinger, "Neuropathological aspects of infantile spasms," *Brain Dev.*, vol. 9, no. 4, pp. 349–357, 1987, doi: 10.1016/S0387-7604(87)80106-7.
- [17] J. Motte, C. Billard, N. Fejerman, Z. Sfaello, H. Arroyo, and O. Dulac, "Neurofibromatosis type one and West syndrome: a relatively benign

- association," *Epilepsia*, vol. 34, no. 4, pp. 723–726, 1993, doi: 10.1111/J.1528-1157.1993.TB00452.X.
- [18] J. F. Bale, "Human cytomegalovirus infection and disorders of the nervous system," *Arch. Neurol.*, vol. 41, no. 3, pp. 310–320, 1984, doi: 10.1001/ARCHNEUR.1984.04050150092023.
- [19] H. Yamanouchi *et al.*, "An analysis of epilepsy with chromosomal abnormalities," *Brain Dev.*, vol. 27, no. 5, pp. 370–377, 2005, doi: 10.1016/J.BRAINDEV.2004.04.012.
- [20] A. Fois, "Infantile spasms: review of the literature and personal experience," *Ital. J. Pediatr.*, vol. 36, no. 15, Feb. 2010, doi: 10.1186/1824-7288-36-15.
- [21] A. Okumura, K. Watanabe, F. Hayakawa, and T. Kato, "The timing of brain insults in preterm infants who later developed West syndrome," *Neuropediatrics*, vol. 32, no. 5, pp. 245–249, 2001, doi: 10.1055/S-2001-19118.
- [22] R. Cusmai, S. Ricci, J. M. Pinard, P. Plouin, G. Fariello, and O. Dulac, "West syndrome due to perinatal insults," *Epilepsia*, vol. 34, no. 4, pp. 738–742, 1993, doi: 10.1111/J.1528-1157.1993.TB00455.X.
- [23] K. Watanabe, "West syndrome: Etiological and prognostic aspects," *Brain Dev.*, vol. 20, no. 1, pp. 1–8, 1998, doi: 10.1016/S0387-7604(97)00085-5.
- [24] R. D'Alonzo, D. Rigante, E. Mencaroni, and S. Esposito, "West Syndrome: A Review and Guide for Paediatricians," *Clin. Drug Investig.*, vol. 38, no. 2, pp. 113–124, Feb. 2018, doi: 10.1007/S40261-017-0595-Z.
- [25] J. C. Cuvellier and A. Lépine, "Childhood periodic syndromes," *Pediatr. Neurol.*, vol. 42, no. 1, pp. 1–11, Jan. 2010, doi: 10.1016/J.PEDIATRNEUROL.2009.07.001.
- [26] C. E. Stafstrom and G. L. Holmes, "Infantile spasms: criteria for an animal model," *Int. Rev. Neurobiol.*, vol. 49, pp. 391–411, 2002, doi: 10.1016/S0074-7742(02)49023-X.
- [27] M. Coleman, "Infantile spasms associated with 5-hydroxytryptophan

- administration in patients with Down's syndrome," *Neurology*, vol. 21, no. 9, pp. 911–919, 1971, doi: 10.1212/WNL.21.9.911.
- [28] M. R. Pranzatelli and B. Eng, "Chronic ACTH Treatment: Influence on 5-HT<sub>2</sub> Receptors and Behavioral Supersensitivity Induced by 5,7-Dihydroxytryptamine Lesions," *Peptides*, vol. 10, pp. 5–8.
- [29] "Infantile epileptic spasms syndrome: Etiology and pathogenesis." Accessed: Apr. 11, 2024. [Online]. Available: <https://medilib.ir/uptodate/show/6163>
- [30] P. Howitz and P. Platz, "Infantile spasms and HLA antigens," *Arch. Dis. Child.*, vol. 53, no. 8, pp. 680–682, 1978, doi: 10.1136/ADC.53.8.680.
- [31] "Pediatric Epilepsy: Diagnosis and Therapy - Google Kitaplar." Accessed: Mar. 19, 2024. [Online]. Available: [https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=47fckyBY2XwC&oi=fnd&pg=PA249&dq=related:p1veAXParc\]:scholar.google.com/&ots=cTpq2TywD\\_&sig=KgzzDotIU1gVpgQ9LiHdsRtzugA&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=47fckyBY2XwC&oi=fnd&pg=PA249&dq=related:p1veAXParc]:scholar.google.com/&ots=cTpq2TywD_&sig=KgzzDotIU1gVpgQ9LiHdsRtzugA&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false)
- [32] M. Kato and W. B. Dobyns, "X-linked lissencephaly with abnormal genitalia as a tangential migration disorder causing intractable epilepsy: proposal for a new term, 'interneuronopathy,'" *J. Child Neurol.*, vol. 20, no. 4, pp. 392–397, 2005, doi: 10.1177/08830738050200042001.
- [33] R. B. David, "Child and adolescent neurology," (*No Title*), Accessed: Mar. 20, 2024. [Online]. Available: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1130000798189620992>
- [34] H. Heiskala *et al.*, "West syndrome: Individualized ACTH therapy," *Brain Dev.*, vol. 18, no. 6, pp. 456–460, Nov. 1996, doi: 10.1016/S0387-7604(96)00024-1.
- [35] T. Z. Baram, "What are the reasons for the strikingly different approaches to the use of ACTH in infants with West syndrome?," *Brain Dev.*, vol. 23, no. 7, pp. 647–648, 2001, doi: 10.1016/S0387-7604(01)00308-4.
- [36] P. Kellaway, R. A. Hrachovy, J. D. Frost, and T. Zion, "Precise characterization and quantification of infantile spasms," *Ann. Neurol.*, vol. 6, no. 3, pp. 214–218,

1979, doi: 10.1002/ANA.410060306.

- [37] P. Uldall, J. Alving, L. K. Hansen, M. Kibæk, and J. Buchholt, "The misdiagnosis of epilepsy in children admitted to a tertiary epilepsy centre with paroxysmal events," *Arch. Dis. Child.*, vol. 91, no. 3, pp. 219–221, Mar. 2006, doi: 10.1136/ADC.2004.064477.
- [38] P. J. Langlais, M. L. Wardlow, and H. Yamamoto, "Changes in CSF neurotransmitters in infantile spasms," *Pediatr. Neurol.*, vol. 7, no. 6, pp. 440–445, 1991, doi: 10.1016/0887-8994(91)90028-J.
- [39] D. G. Glaze and T. E. Zion, "Infantile spasms," *Curr. Probl. Pediatr.*, vol. 15, no. 11, pp. 6–39, 1985, doi: 10.1016/0045-9380(85)90007-6.
- [40] P. M. JEAVONS, B. D. BOWER, and M. DIMITRAKOUDI, "Long-term prognosis of 150 cases of 'West syndrome,'" *Epilepsia*, vol. 14, no. 2, pp. 153–164, 1973, doi: 10.1111/J.1528-1157.1973.TB03952.X.
- [41] R. A. Hrachovy and J. D. Frost, "Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia (infantile spasms/West syndrome)," *J. Clin. Neurophysiol.*, vol. 20, no. 6, pp. 408–425, 2003, doi: 10.1097/00004691-200311000-00004.
- [42] R. DRUCKMAN and D. CHAO, "Massive spasms in infancy and childhood," *Epilepsia*, vol. 4, no. 1, pp. 61–72, 1955, doi: 10.1111/J.1528-1157.1955.TB03174.X.
- [43] R. A. Hrachovy, J. D. Frost, and P. Kellaway, "Hypsarrhythmia: variations on the theme," *Epilepsia*, vol. 25, no. 3, pp. 317–325, 1984, doi: 10.1111/J.1528-1157.1984.TB04195.X.
- [44] R. A. Hrachovy, J. D. Frost, and P. Kellaway, "Sleep characteristics in infantile spasms," *Neurology*, vol. 31, no. 6, pp. 688–694, 1981, doi: 10.1212/WNL.31.6.688.
- [45] J. F. Donat and W. D. lo, "Asymmetric hypsarrhythmia and infantile spasms in west syndrome," *J. Child Neurol.*, vol. 9, no. 3, pp. 290–296, 1994, doi: 10.1177/088307389400900314.

- [46] P. Singhi and M. Ray, "Profile of West syndrome in North Indian children," *Brain Dev.*, vol. 27, no. 2, pp. 135–140, Mar. 2005, doi: 10.1016/j.braindev.2003.10.007.
- [47] C. Harini *et al.*, "Detailed Magnetic Resonance Imaging (MRI) Analysis in Infantile Spasms," *J. Child Neurol.*, vol. 33, no. 6, pp. 405–412, May 2018, doi: 10.1177/0883073818760424.
- [48] N. G. S. Mota, M. T. Rezkallah-Iwasso, M. T. S. Peracoli, and T. C. B. Montelli, "Demonstration of antibody and cellular immune response to brain extract in West and Lennox-Gastaut syndromes," *Arq. Neuropsiquiatr.*, vol. 42, no. 2, pp. 126–131, 1984, doi: 10.1590/S0004-282X1984000200004.
- [49] P. Pavone *et al.*, "West syndrome: a comprehensive review," *Neurol. Sci.*, vol. 41, no. 12, pp. 3547–3562, Dec. 2020, doi: 10.1007/S10072-020-04600-5.
- [50] J. C. Cuvellier and A. Lépine, "Childhood periodic syndromes," *Pediatr. Neurol.*, vol. 42, no. 1, pp. 1–11, Jan. 2010, doi: 10.1016/J.PEDIATRNEUROL.2009.07.001.
- [51] M. Özmen, B. Tatli, and B. Ekici, "Epileptic syndromes of newborn and infant," *Turk Pediatr. Ars.*, vol. 46, no. 3, pp. 191–195, 2011, doi: 10.4274/TPA.46.73.
- [52] J. C. Beal, K. Cherian, and S. L. Moshe, "Early-onset epileptic encephalopathies: Ohtahara syndrome and early myoclonic encephalopathy," *Pediatr. Neurol.*, vol. 47, no. 5, pp. 317–323, Nov. 2012, doi: 10.1016/J.PEDIATRNEUROL.2012.06.002.
- [53] Y. Yamatogi and S. Ohtahara, "Early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts, Ohtahara syndrome; its overview referring to our 16 cases," *Brain Dev.*, vol. 24, no. 1, pp. 13–23, 2002, doi: 10.1016/S0387-7604(01)00392-8.
- [54] M. Clarke, J. Gill, M. Noronha, and I. McKinlay, "Early infantile epileptic encephalopathy with suppression burst: Ohtahara syndrome," *Dev. Med. Child Neurol.*, vol. 29, no. 4, pp. 520–528, 1987, doi: 10.1111/J.1469-8749.1987.TB02512.X.

- [55] A. Djukic Aleksandra, F. A. Ladoa, S. Shinnar, and S. L. Moshé, "Are early myoclonic encephalopathy (EME) and the Ohtahara syndrome (EIEE) independent of each other?," *Epilepsy Res.*, vol. 70 Suppl 1, no. SUPPL.1, 2006, doi: 10.1016/J.EPLEPSYRES.2005.11.022.
- [56] P. R. Camfield, "Definition and natural history of Lennox-Gastaut syndrome," *Epilepsia*, vol. 52, no. SUPPL. 5, pp. 3–9, Aug. 2011, doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03177.x.
- [57] P. M. JEAVONS, B. D. BOWER, and M. DIMITRAKOUDI, "Long-term prognosis of 150 cases of 'West syndrome,'" *Epilepsia*, vol. 14, no. 2, pp. 153–164, 1973, doi: 10.1111/J.1528-1157.1973.TB03952.X.
- [58] A. L. Lux and J. P. Osborne, "A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group," *Epilepsia*, vol. 45, no. 11, pp. 1416–1428, Nov. 2004, doi: 10.1111/J.0013-9580.2004.02404.X.
- [59] P. F. Chong *et al.*, "Deletions of SCN2A and SCN3A genes in a patient with West syndrome and autistic spectrum disorder," *Seizure*, vol. 60, pp. 91–93, Aug. 2018, doi: 10.1016/J.SEIZURE.2018.06.012.
- [60] M. M. Taghdiri and H. Nemati, "Infantile Spasm: A Review Article," *Iran. J. Child Neurol.*, vol. 8, no. 3, p. 1, 2014, Accessed: Mar. 23, 2024. [Online]. Available: /pmc/articles/PMC4135273/
- [61] R. Klein and S. Livingston, "The effect of adrenocorticotrophic hormone in epilepsy," *J. Pediatr.*, vol. 37, no. 5, pp. 733–742, Nov. 1950, doi: 10.1016/S0022-3476(50)80071-9.
- [62] L. SOREL and A. DUSAUCY-BAULOYE, "[Findings in 21 cases of Gibbs' hypsarrhythmia; spectacular effectiveness of ACTH].," *Acta Neurol. Psychiatr. Belg.*, vol. 58, no. 2, pp. 130–141, Feb. 1958, Accessed: May 09, 2024. [Online]. Available: <https://europepmc.org/article/med/13532578>
- [63] C. E. Stafstrom *et al.*, "Treatment of infantile spasms: emerging insights from clinical and basic science perspectives," *J. Child Neurol.*, vol. 26, no. 11, pp.

1411–1421, Nov. 2011, doi: 10.1177/0883073811413129.

- [64] J. Yin *et al.*, “Effectiveness and Safety of Different Once-Daily Doses of Adrenocorticotrophic Hormone for Infantile Spasms,” *Paediatr. Drugs*, vol. 19, no. 4, pp. 357–365, Aug. 2017, doi: 10.1007/S40272-017-0225-5.
- [65] T. Z. Baram, “What are the reasons for the strikingly different approaches to the use of ACTH in infants with West syndrome?,” *Brain Dev.*, vol. 23, no. 7, pp. 647–648, 2001, doi: 10.1016/S0387-7604(01)00308-4.
- [66] A. Partikian and W. G. Mitchell, “Major adverse events associated with treatment of infantile spasms,” *J. Child Neurol.*, vol. 22, no. 12, pp. 1360–1366, Dec. 2007, doi: 10.1177/0883073807310988.
- [67] S. ichiro Hamano, S. Yamashita, M. Tanaka, S. Yoshinari, M. Minamitani, and Y. Eto, “Therapeutic efficacy and adverse effects of adrenocorticotrophic hormone therapy in west syndrome: differences in dosage of adrenocorticotrophic hormone, onset of age, and cause,” *J. Pediatr.*, vol. 148, no. 4, pp. 485–488, Apr. 2006, doi: 10.1016/J.JPEDS.2005.11.041.
- [68] S. Guang *et al.*, “Hormonal Therapy for Infantile Spasms: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Front. Neurol.*, vol. 13, p. 772333, Feb. 2022, doi: 10.3389/FNEUR.2022.772333/BIBTEX.
- [69] F. Vigevano and M. R. Cilio, “Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: A randomized, prospective study,” *Epilepsia*, vol. 38, no. 12, pp. 1270–1274, Dec. 1997, doi: 10.1111/J.1528-1157.1997.TB00063.X.
- [70] R. D. Elterman, W. D. Shields, R. M. Bittman, S. A. Torri, S. M. Sagar, and S. D. Collins, “Vigabatrin for the treatment of infantile spasms: final report of a randomized trial,” *J. Child Neurol.*, vol. 25, no. 11, pp. 1340–1347, Nov. 2010, doi: 10.1177/0883073810365103.
- [71] D. N. Franz *et al.*, “Long-Term Use of Everolimus in Patients with Tuberous Sclerosis Complex: Final Results from the EXIST-1 Study,” 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0158476.



- [72] T. M. Pierson *et al.*, "GRIN2A mutation and early-onset epileptic encephalopathy: personalized therapy with memantine," *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, vol. 1, no. 3, pp. 190–198, Mar. 2014, doi: 10.1002/ACN3.39.
- [73] B. I. Kalappa *et al.*, "Potent KCNQ2/3-specific channel activator suppresses in vivo epileptic activity and prevents the development of tinnitus," *J. Neurosci.*, vol. 35, no. 23, pp. 8829–8842, 2015, doi: 10.1523/JNEUROSCI.5176-14.2015.
- [74] E. H. Kossoff, "Infantile spasms," *Neurologist*, vol. 16, no. 2, pp. 69–75, Mar. 2010, doi: 10.1097/NRL.0B013E3181D1416C.
- [75] E. H. Kossoff and J. L. Dorward, "The modified Atkins diet," *Epilepsia*, vol. 49 Suppl 8, no. SUPPL. 8, pp. 37–41, Nov. 2008, doi: 10.1111/J.1528-1167.2008.01831.X.
- [76] H. Nariai *et al.*, "Scalp EEG Ictal gamma and beta activity during infantile spasms: Evidence of focality," *Epilepsia*, vol. 58, no. 5, pp. 882–892, May 2017, doi: 10.1111/EPI.13735.
- [77] Ö. Çokar and G. Kutlu, "Çocukluğun Epileptik Ensefalopatileri Epileptic Encephalopathies in Infancy," 2014, doi: 10.5505/epilepsi.2014.85047.
- [78] S. Yilmaz, H. Tekgul, G. Serdaroglu, A. Akcay, and S. Gokben, "Evaluation of ten prognostic factors affecting the outcome of West syndrome," *Acta Neurol. Belg.*, vol. 116, no. 4, pp. 519–527, Dec. 2016, doi: 10.1007/S13760-016-0611-8.
- [79] R. A. Hrachovy and J. D. Frost, "Infantile spasms," *Handb. Clin. Neurol.*, vol. 111, pp. 611–618, Jan. 2013, doi: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00063-4.
- [80] A. Iyer and R. Appleton, "Improving Outcomes in Infantile Spasms: Role of Pharmacotherapy," *Paediatr. Drugs*, vol. 18, no. 5, pp. 357–366, Oct. 2016, doi: 10.1007/S40272-016-0188-Y.
- [81] R. Riikonen, M. Sillanpää, M. Saarinen, and D. Schmidt, "Infantile spasms: Long-term mortality of the patients," *Eur. J. Paediatr. Neurol.*, vol. 21, p. e186, Jun. 2017, doi: 10.1016/j.ejpn.2017.04.773.

- [82] K. Ziabska, M. Ziemka-Nalecz, P. Pawelec, J. Sypecka, and T. Zalewska, "Aberrant Complement System Activation in Neurological Disorders," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, no. 9, May 2021, doi: 10.3390/IJMS22094675.
- [83] D. Dougherty *et al.*, "Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures," *Pediatrics*, vol. 121, no. 6, pp. 1281–1286, Jun. 2008, doi: 10.1542/PEDS.2008-0939.
- [84] J. F. Annegers, S. A. Blakley, W. Allen Hauser, and L. T. Kurland, "Recurrence of febrile convulsions in a population-based cohort," *Epilepsy Res.*, vol. 5, no. 3, pp. 209–216, 1990, doi: 10.1016/0920-1211(90)90040-3.
- [85] A. Aydin, A. Ergor, and H. Ozkan, "Effects of sociodemographic factors on febrile convulsion prevalence," *Pediatr. Int.*, vol. 50, no. 2, pp. 216–220, Apr. 2008, doi: 10.1111/J.1442-200X.2008.02562.X.
- [86] M. Canpolat, H. Per, H. Gumus, F. Elmali, and S. Kumandas, "Investigating the prevalence of febrile convulsion in Kayseri, Turkey: An assessment of the risk factors for recurrence of febrile convulsion and for development of epilepsy," *Seizure*, vol. 55, pp. 36–47, Feb. 2018, doi: 10.1016/J.SEIZURE.2018.01.007.
- [87] J. J. Millichap and J. G. Millichap, "Diurnal and Seasonal Occurrence of Febrile Seizures," *Pediatr. Neurol. briefs*, vol. 29, no. 4, p. 29, Apr. 2015, doi: 10.15844/PEDNEURBRIEFS-29-4-4.
- [88] S. Shinnar and T. A. Glauser, "Febrile seizures," *J. Child Neurol.*, vol. 17 Suppl 1, no. SUPPL. 1, 2002, doi: 10.1177/08830738020170010601.
- [89] M. Offringa *et al.*, "Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: a pooled analysis of individual patient data from five studies," *J. Pediatr.*, vol. 124, no. 4, pp. 574–584, 1994, doi: 10.1016/S0022-3476(05)83136-1.
- [90] A. YAKUT, "Febril Konvülsiyon," *Türkiye Klin. Pediatr. Özel Derg.*, vol. 1, no. 2, pp. 119–127, 2003, Accessed: Mar. 25, 2024. [Online]. Available: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-febril-konvulziyon-35332.html>

- [91] İ. Kafadar, A. Hahn, and B. A. Neubauer, "Febril Konvülsiyona Güncel Bakış," *TÜRKİYE AİLE HEKİMLİĞİ DERGİSİ*, vol. 8, no. 1, pp. 34–40.
- [92] A. K. C. Leung and W. L. M. Robson, "Febrile seizures," *J. Pediatr. Health Care*, vol. 21, no. 4, pp. 250–255, Jul. 2007, doi: 10.1016/J.PEDHC.2006.10.006.
- [93] L. J. Racacho, R. S. McLachlan, G. C. Ebers, J. Maher, and D. E. Bulman, "Evidence favoring genetic heterogeneity for febrile convulsions," *Epilepsia*, vol. 41, no. 2, pp. 132–139, 2000, doi: 10.1111/J.1528-1157.2000.TB00132.X.
- [94] E. Lahat, M. Livne, J. Barr, and Y. Katz, "Interleukin-1 $\beta$  levels in serum and cerebrospinal fluid of children with febrile seizures," *Pediatr. Neurol.*, vol. 17, no. 1, pp. 34–36, Jul. 1997, doi: 10.1016/S0887-8994(97)00034-9.
- [95] T. Tsuboi and S. Okada, "Seasonal variation of febrile convulsion in Japan," *Acta Neurol. Scand.*, vol. 69, no. 5, pp. 285–292, 1984, doi: 10.1111/J.1600-0404.1984.TB07814.X.
- [96] J. Naric, J. Rissland, A. Simon, M. Poryo, L. Gortner, and S. Meyer, "Role of multiplex PCR analysis in children with febrile seizures," *Wien. Med. Wochenschr.*, vol. 167, no. 11–12, pp. 246–250, Sep. 2017, doi: 10.1007/S10354-016-0462-1.
- [97] F. E. Babl, S. Lewena, and L. Brown, "Vaccination-related adverse events," *Pediatr. Emerg. Care*, vol. 22, no. 7, pp. 514–522, Jul. 2006, doi: 10.1097/01.PEC.0000227874.44878.40.
- [98] D. Audenaert, C. Van Broeckhoven, and P. De Jonghe, "Genes and loci involved in febrile seizures and related epilepsy syndromes," *Hum. Mutat.*, vol. 27, no. 5, pp. 391–401, May 2006, doi: 10.1002/HUMU.20279.
- [99] A. Cremades, R. Penafiel, F. Monserrat, I. Ceron, and D. Perez-Flores, "Free amino acids in the cerebrospinal fluid of children with febrile seizures," *Neuropediatrics*, vol. 20, no. 3, pp. 129–131, 1989, doi: 10.1055/S-2008-1071277.
- [100] "Cytokines and the nervous system. I: Expression and recognition - PubMed."

Accessed:Mar.25,2024.[Online].Available:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7537419/>

- [101] S. Tütüncüoğlu, N. Kütükçüler, L. Kepe, C. Çoker, A. Berdeli, and H. Tekgül, "Proinflammatory cytokines, prostaglandins and zinc in febrile convulsions," *Pediatr. Int.*, vol. 43, no. 3, pp. 235–239, 2001, doi: 10.1046/J.1442-200X.2001.01389.X.
- [102] S. Haspolat, E. Mihçi, M. Coşkun, S. Gümüşlü, T. Özbenm, and O. Yegin, "Interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha, and nitrite levels in febrile seizures," *J. Child Neurol.*, vol. 17, no. 10, pp. 749–751, Oct. 2002, doi: 10.1177/08830738020170101501.
- [103] S. Akarsu, S. Yilmaz, S. Ozan, A. Kurt, F. Benzer, and M. K. Gurgoze, "Effects of febrile and afebrile seizures on oxidant state in children," *Pediatr. Neurol.*, vol. 36, no. 5, pp. 307–311, May 2007, doi: 10.1016/J.PEDIATRNEUROL.2007.01.010.
- [104] S. L. Kugler and W. G. Johnson, "Genetics of the febrile seizure susceptibility trait," *Brain Dev.*, vol. 20, no. 5, pp. 265–274, 1998, doi: 10.1016/S0387-7604(98)00020-5.
- [105] J. M. Stanhope, J. A. Brody, and E. Brink, "Convulsions among the Chamorro people of Guam, Mariana islands. I. Seizure disorders," *Am. J. Epidemiol.*, vol. 95, no. 3, pp. 292–298, 1972, doi: 10.1093/OXFORDJOURNALS.AJE.A121396.
- [106] B. Öztürk, B. Nalbantoğlu, E. Çelik Güzel, S. Hatipoğlu, and A. Nalbantoğlu, "Çocuk Acil Ünitesine Febril Konvülziyon Tanısıyla Başvuran Beş Ay-Beş Yaş Arasındaki Çocukların Retrospektif Olarak İncelenmesi Klinik Araştırma" *Çocuk Derg.*, vol. 11, no. 3, pp. 114–121, 2011, doi: 10.5222/j.child.2011.114.
- [107] D. K. Smith, K. P. Sadler, and M. Benedum, "Febrile Seizures: Risks, Evaluation, and Prognosis," *Am. Fam. Physician*, vol. 99, no. 7, pp. 445–450, Apr. 2019, Accessed:Apr.07,2024.[Online].Available:<https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2019/0401/p445.html>
- [108] C. for D. C. and Prevention, "Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Healthcare Personnel During the Coronavirus Disease

2019 (COVID-19) Pandemic," 2020.

- [109] E. K. St. Louis and G. D. Cascino, "Diagnosis of Epilepsy and Related Episodic Disorders," *Continuum (Minneap. Minn.)*, vol. 22, no. 1 Epilepsy, pp. 15–37, Feb. 2016, doi: 10.1212/CON.0000000000000284.
- [110] C. M. Verity, E. M. Ross, and J. Golding, "Outcome of childhood status epilepticus and lengthy febrile convulsions: findings of national cohort study," *BMJ*, vol. 307, no. 6898, pp. 225–228, Jul. 1993, doi: 10.1136/BMJ.307.6898.225.
- [111] P. K. Duffner *et al.*, "Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure," *Pediatrics*, vol. 127, no. 2, pp. 389–394, 2011, doi: 10.1542/PEDS.2010-3318.
- [112] N. P. Rosman, "Evaluation of the child who convulses with fever," *Paediatr. Drugs*, vol. 5, no. 7, pp. 457–461, 2003, doi: 10.2165/00128072-200305070-00003.
- [113] D. Laino, E. Mencaroni, and S. Esposito, "Management of Pediatric Febrile Seizures," *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 15, no. 10, Oct. 2018, doi: 10.3390/IJERPH15102232.
- [114] A. Okumura, N. Uemura, M. Suzuki, K. Itomi, and K. Watanabe, "Unconsciousness and delirious behavior in children with febrile seizures," *Pediatr. Neurol.*, vol. 30, no. 5, pp. 316–319, May 2004, doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2003.10.010.
- [115] Y. C. Chang, N. W. Guo, S. T. Wang, C. C. Huang, and J. J. Tsai, "Working memory of school-aged children with a history of febrile convulsions: a population study," *Neurology*, vol. 57, no. 1, pp. 37–42, Jul. 2001, doi: 10.1212/WNL.57.1.37.
- [116] A. Fetveit, "Assessment of febrile seizures in children," *Eur. J. Pediatr.*, vol. 167, no. 1, pp. 17–27, Jan. 2008, doi: 10.1007/S00431-007-0577-X.
- [117] D. R. Nordli, S. L. Moshé, and S. Shinnar, "The role of EEG in febrile status

- epilepticus (FSE)," *Brain Dev.*, vol. 32, no. 1, pp. 37–41, Jan. 2010, doi: 10.1016/J.BRAINDEV.2009.09.015.
- [118] Y. A. Al-Eissa, A. O. Al-Omair, A. S. Al-Herbish, A. A. Al-Jarallah, and J. B. Familusi, "ANTECEDENTS AND OUTCOME OF SIMPLE AND COMPLEX FEBRILE CONVULSIONS AMONG SAUDI CHILDREN," *Dev. Med. Child Neurol.*, vol. 34, no. 12, pp. 1085–1090, Dec. 1992, doi: 10.1111/J.1469-8749.1992.TB11421.X.
- [119] P. K. Duffner *et al.*, "Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure," *Pediatrics*, vol. 127, no. 2, pp. 389–394, 2011, doi: 10.1542/PEDS.2010-3318.
- [120] D. Teng *et al.*, "Risk of intracranial pathologic conditions requiring emergency intervention after a first complex febrile seizure episode among children," *Pediatrics*, vol. 117, no. 2, pp. 304–308, Feb. 2006, doi: 10.1542/PEDS.2005-0759.
- [121] J. Natsume *et al.*, "New guidelines for management of febrile seizures in Japan," *Brain Dev.*, vol. 39, no. 1, pp. 2–9, Jan. 2017, doi: 10.1016/J.BRAINDEV.2016.06.003.
- [122] S. Chung, "Febrile seizures," *Korean J. Pediatr.*, vol. 57, no. 9, pp. 384–395, Sep. 2014, doi: 10.3345/KJP.2014.57.9.384.
- [123] G. Tarihi, B. Elmas, G. Tabanlı Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, and P. Anabilim Dalı, "Febril Konvülsiyona Yaklaşım," *Sak. Tıp Derg.*, vol. 6, no. 4, pp. 254–261, Dec. 2016, doi: 10.5505/sakaryamedj.2016.53315.
- [124] A. T. Berg, S. Shinnar, W. A. Hauser, and J. M. Leventhal, "Predictors of recurrent febrile seizures: a metaanalytic review," *J. Pediatr.*, vol. 116, no. 3, pp. 329–337, 1990, doi: 10.1016/S0022-3476(05)82816-1.
- [125] C. R. Warden, J. Zibulewsky, S. Mace, C. Gold, and M. Gausche-Hill, "Evaluation and management of febrile seizures in the out-of-hospital and emergency department settings," *Ann. Emerg. Med.*, vol. 41, no. 2, pp. 215–222, Feb. 2003, doi: 10.1067/mem.2003.48.

- [126] P. Camfield, C. Camfield, K. Cordon, and J. Dooley, "What types of epilepsy are preceded by febrile seizures? A population-based study of children," *Dev. Med. Child Neurol.*, vol. 36, no. 10, pp. 887–892, 1994, doi: 10.1111/J.1469-8749.1994.TB11779.X.
- [127] J. F. Annegers, W. A. Hauser, L. R. Elveback, and L. T. Kurland, "The risk of epilepsy following febrile convulsions," *Neurology*, vol. 29, no. 3, pp. 297–303, 1979, doi: 10.1212/WNL.29.3.297.
- [128] J. H. Baumer, "Evidence based guideline for post-seizure management in children presenting acutely to secondary care," *Arch. Dis. Child.*, vol. 89, no. 3, pp. 278–280, Mar. 2004, doi: 10.1136/ADC.2003.044743.
- [129] A. A. Kimia, R. G. Bachur, A. Torres, and M. B. Harper, "Febrile seizures: emergency medicine perspective," *Curr. Opin. Pediatr.*, vol. 27, no. 3, pp. 292–297, Jan. 2015, doi: 10.1097/MOP.0000000000000220.
- [130] A. T. Berg and S. Shinnar, "Unprovoked seizures in children with febrile seizures: short-term outcome," *Neurology*, vol. 47, no. 2, pp. 562–568, 1996, doi: 10.1212/WNL.47.2.562.
- [131] V. Wong *et al.*, "Clinical Guideline on Management of Febrile Convulsion Guideline Review Panel Date of Review Clinical Guideline," vol. 7, pp. 143–151, 2002.
- [132] D. W. Giang and M. C. McBride, "Lorazepam versus diazepam for the treatment of status epilepticus," *Pediatr. Neurol.*, vol. 4, no. 6, pp. 358–361, 1988, doi: 10.1016/0887-8994(88)90083-5.
- [133] A. K. C. Leung, K. L. Hon, and T. N. H. Leung, "Febrile seizures: an overview," *Drugs Context*, vol. 7, 2018, doi: 10.7573/DIC.212536.
- [134] T. Glauser *et al.*, "Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society," *Epilepsy Curr.*, vol. 16, no. 1, pp. 48–61, 2016, doi: 10.5698/1535-7597-16.1.48.

- [135] S. Murata *et al.*, "Acetaminophen and Febrile Seizure Recurrences During the Same Fever Episode," *Pediatrics*, vol. 142, no. 5, Nov. 2018, doi: 10.1542/PEDS.2018-1009.
- [136] T. Davis, "NICE guideline: feverish illness in children--assessment and initial management in children younger than 5 years," *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.*, vol. 98, no. 6, pp. 232–235, Dec. 2013, doi: 10.1136/ARCHDISCHILD-2013-304792.
- [137] R. J. Baumann and P. K. Duffner, "Treatment of children with simple febrile seizures: The AAP practice parameter," *Pediatr. Neurol.*, vol. 23, no. 1, pp. 11–17, Jul. 2000, doi: 10.1016/S0887-8994(00)00148-X.
- [138] W. Rose, C. Kirubakaran, and J. X. Scott, "Intermittent clobazam therapy in febrile seizures," *Indian J. Pediatr.*, vol. 72, no. 1, pp. 31–33, 2005, doi: 10.1007/BF02760577.
- [139] I. McKinlay and R. Newton, "Intention to treat febrile convulsions with rectal diazepam, valproate or phenobarbitone," *Dev. Med. Child Neurol.*, vol. 31, no. 5, pp. 617–625, 1989, doi: 10.1111/J.1469-8749.1989.TB04047.X.
- [140] C. C. Huang, S. T. Wang, Y. C. Chang, M. C. Huang, Y. C. Chi, and J. J. Tsai, "Risk factors for a first febrile convulsion in children: a population study in southern Taiwan," *Epilepsia*, vol. 40, no. 6, pp. 719–725, 1999, doi: 10.1111/J.1528-1157.1999.TB00769.X.
- [141] G. L. C. Yosten *et al.*, "A novel reproductive peptide, phoenixin," *J. Neuroendocrinol.*, vol. 25, no. 2, pp. 206–215, Feb. 2013, doi: 10.1111/J.1365-2826.2012.02381.X.
- [142] A. Dal, Ç. Nörolojisi Bilim Dal, J. Liebig Üniversitesi, Ç. Klini, and N. Bilim Dal, "İstanbul Üniversitesi Cerrahpasa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları," 2004.
- [143] F. Bloch Edward Mills Purcell, "The Nobel Prize in Physics 1952 'for their development of new methods for nuclear magnetic precision measurements and discoveries in connection therewith'".



- [144] Y. Assaf and O. Pasternak, "Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review," *J. Mol. Neurosci.*, vol. 34, no. 1, pp. 51–61, Jan. 2008, doi: 10.1007/S12031-007-0029-0.
- [145] P. J. Basser, J. Mattiello, and D. Lebihan, "Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo," *J. Magn. Reson. B*, vol. 103, no. 3, pp. 247–254, 1994, doi: 10.1006/JMRB.1994.1037.
- [146] K. Yamada *et al.*, "Brain fiber tracking with clinically feasible diffusion-tensor MR imaging: initial experience," *Radiology*, vol. 227, no. 1, pp. 295–301, Apr. 2003, doi: 10.1148/RADIOL.2271020313.
- [147] D. Le Bihan and P. Van Zijl, "From the diffusion coefficient to the diffusion tensor," *NMR Biomed.*, vol. 15, no. 7–8, pp. 431–434, Nov. 2002, doi: 10.1002/NBM.798.
- [148] M. E. Moseley *et al.*, "Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system," *Radiology*, vol. 176, no. 2, pp. 439–445, 1990, doi: 10.1148/RADIOLOGY.176.2.2367658.
- [149] C. Pierpaoli, P. Jezzard, P. J. Basser, A. Barnett, and G. Di Chiro, "Diffusion tensor MR imaging of the human brain," *Radiology*, vol. 201, no. 3, pp. 637–648, 1996, doi: 10.1148/RADIOLOGY.201.3.8939209.
- [150] A. Demir, "Beyin Beyaz Cevher Yolaklarının Difüzyon Tensör Görüntüleme ile Gösterilmesi," 2015, Accessed: Apr. 30, 2024. [Online]. Available: <https://www.researchgate.net/publication/266521479>
- [151] "Current Clinical Applications of Diffusion-Tensor Imaging in Neurological Disorders," 2018, doi: 10.3988/jcn.2018.14.2.129.
- [152] K. M. Curran, L. Emsell, and A. Leemans, "Quantitative DTI Measures," *Diffus. Tensor Imaging A Pract. Handb.*, pp. 65–87, Jan. 2016, doi: 10.1007/978-1-4939-3118-7\_5.
- [153] D. A. Lee *et al.*, "Identifying juvenile myoclonic epilepsy via diffusion tensor imaging using machine learning analysis," *J. Clin. Neurosci.*, vol. 91, pp. 327–

333, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.jocn.2021.07.035.

- [154] L. J. O'donnell and C.-F. Westin, "An introduction to diffusion tensor image analysis", doi: 10.1016/j.nec.2010.12.004.
- [155] G. T. Stebbins, "Diffusion Tensor Imaging in Parkinson's Disease," *Encycl. Mov. Disord. Three-Volume Set*, pp. 308–310, Jan. 2010, doi: 10.1016/B978-0-12-374105-9.00020-4.
- [156] S. (Susumu) Mori and B. J. Crain, "MRI atlas of human white matter," p. 239, 2005.
- [157] "Arıncı - Anatomi." Accessed: Oct. 30, 2024. [Online]. Available: <https://www.guneskitabevi.com/urun/arinci-anatomi-1-2>
- [158] J. . Waschke, T. M. . Böckers, F. Paulsen, and M. F. Sargon, "Sobotta anatomi konu kitabı," p. 829, 2016.
- [159] V. R. Vattipally and R. A. Bronen, "MR imaging of epilepsy: Strategies for successful interpretation," *Neuroimaging Clin. N. Am.*, vol. 14, no. 3, pp. 349–372, Aug. 2004, doi: 10.1016/j.nic.2004.04.002.
- [160] J. Von Oertzen *et al.*, "Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 73, no. 6, pp. 643–647, Dec. 2002, doi: 10.1136/JNNP.73.6.643.
- [161] J. S. Duncan and K. Trimmel, "Advanced neuroimaging techniques in epilepsy," *Curr. Opin. Neurol.*, vol. 35, no. 2, pp. 189–195, Apr. 2022, doi: 10.1097/WCO.0000000000001007.
- [162] J. M. Wilmschurst *et al.*, "Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics," *Epilepsia*, vol. 56, no. 8, pp. 1185–1197, Aug. 2015, doi: 10.1111/EPI.13057.
- [163] T. E. J. Behrens, S. N. Sotiropoulos, and S. Jbabdi, "MR Diffusion Tractography," *Diffus. MRI From Quant. Meas. to vivo Neuroanat. Second Ed.*, pp. 429–451, Jan. 2014, doi: 10.1016/B978-0-12-396460-1.00019-6.

- [164] D. W. Gross and 2e3 19 Mackenzie, "Diffusion tensor imaging in temporal lobe epilepsy," *Epilepsia*, vol. 52, no. SUPPL. 4, pp. 32–34, Jul. 2011, doi: 10.1111/J.1528-1167.2011.03149.X.
- [165] J. V. Manjón and P. Coupé, "volBrain: An Online MRI Brain Volumetry System," *Front. Neuroinform.*, vol. 10, no. JUL, p. 30, Jul. 2016, doi: 10.3389/FNINF.2016.00030.
- [166] "George, D. ve Mallery, M. (2010) Windows için SPSS Adım Adım Basit Bir Kılavuz ve Referans, 17.0 Güncellemesi, 10. Baskı, Pearson, Boston. - Referanslar - Bilimsel Araştırma Yayıncılığı." Accessed: Aug. 03, 2024. [Online].Available: <https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=2333867>
- [167] C. Ogawa *et al.*, "Cytotoxic edema at onset in West syndrome of unknown etiology: A longitudinal diffusion tensor imaging study," *Epilepsia*, vol. 59, no. 2, pp. 440–448, Feb. 2018, doi: 10.1111/EPI.13988.
- [168] C. E. Stafstrom, "Recognizing Seizures and Epilepsy," *Epilepsy*, pp. 1–9, Mar. 2014, doi: 10.1002/9781118456989.CH1.
- [169] E. C. Wirrell *et al.*, "How should children with West syndrome be efficiently and accurately investigated? Results from the National Infantile Spasms Consortium," *Epilepsia*, vol. 56, no. 4, pp. 617–625, Apr. 2015, doi: 10.1111/EPI.12951.
- [170] N. Aydinli, M. Çalışkan, M. Özmen, and E. Tonguç, "Neuroradiologic aspects of West syndrome," *Pediatr. Neurol.*, vol. 19, no. 3, pp. 211–216, Sep. 1998, doi: 10.1016/S0887-8994(98)00058-7.
- [171] D. Nilsson *et al.*, "Bilateral diffusion tensor abnormalities of temporal lobe and cingulate gyrus white matter in children with temporal lobe epilepsy," *Epilepsy Res.*, vol. 81, pp. 128–135, 2008, doi: 10.1016/j.epilepsyres.2008.05.002.
- [172] J. Bin Kim, S. Il Suh, W. K. Seo, K. Oh, S. B. Koh, and J. H. Kim, "Altered thalamocortical functional connectivity in idiopathic generalized epilepsy,"

*Epilepsia*, vol. 55, no. 4, pp. 592–600, 2014, doi: 10.1111/EPI.12580.

- [173] H. L. Carlson *et al.*, “Reliability and variability of diffusion tensor imaging (DTI) tractography in pediatric epilepsy,” *Epilepsy Behav.*, vol. 37, pp. 116–122, Aug. 2014, doi: 10.1016/J.YEBEH.2014.06.020.
- [174] E. Widjaja, M. Zamyadi, C. Raybaud, O. C. Snead, and M. L. Smith, “Abnormal Functional Network Connectivity among Resting-State Networks in Children with Frontal Lobe Epilepsy,” *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, vol. 34, no. 12, p. 2386, Dec. 2013, doi: 10.3174/AJNR.A3608.
- [175] H. M. H. Braakman *et al.*, “Frontal lobe connectivity and cognitive impairment in pediatric frontal lobe epilepsy,” *Epilepsia*, vol. 54, no. 3, pp. 446–454, Mar. 2013, doi: 10.1111/EPI.12044.
- [176] X. N. Law, X. M. L. Smith, and X. E. Widjaja, “Thalamocortical Connections and Executive Function in Pediatric Temporal and Frontal Lobe Epilepsy”, doi: 10.3174/ajnr.A5691.
- [177] A. M. Mohsen, N. F. El-Ameen, M. M. Mounir, and O. A. Sokarno Ali, “The Role of Diffusion Tensor MRI and Fiber Tractography of the Brain in Evaluation of Pediatric Epilepsy,” *MJMR*, vol. 31, no. 3, p. 274, 2020.
- [178] M. Shu *et al.*, “Alterations in white matter integrity and asymmetry in patients with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes and childhood absence epilepsy: An automated fiber quantification tractography study,” *Epilepsy Behav.*, vol. 123, p. 108235, Oct. 2021, doi: 10.1016/J.YEBEH.2021.108235.
- [179] M. S. A. Salimeen *et al.*, “Exploring Variances of White Matter Integrity and the Glymphatic System in Simple Febrile Seizures and Epilepsy,” *Front. Neurol.*, vol. 12, p. 595647, Apr. 2021, doi: 10.3389/FNEUR.2021.595647.
- [180] X. J. Natsume *et al.*, “White Matter Abnormality Correlates with Developmental and Seizure Outcomes in West Syndrome of Unknown Etiology”, doi: 10.3174/ajnr.A4589.

- [181] S. H. Eriksson, F. J. Rugg-Gunn, M. R. Symms, G. J. Barker, and J. S. Duncan, "Diffusion tensor imaging in patients with epilepsy and malformations of cortical development," *Brain*, vol. 124, no. Pt 3, pp. 617–626, 2001, doi: 10.1093/BRAIN/124.3.617.
- [182] D. W. Gross, L. Concha, and C. Beaulieu, "Extratemporal white matter abnormalities in mesial temporal lobe epilepsy demonstrated with diffusion tensor imaging," *Epilepsia*, vol. 47, no. 8, pp. 1360–1363, Aug. 2006, doi: 10.1111/J.1528-1167.2006.00603.X.
- [183] Y. Kobayashi, "[Neuroanatomy of the Parietal Association Areas]," *Brain Nerve*, vol. 68, no. 11, pp. 1301–1312, Nov. 2016, doi: 10.11477/MF.1416200594.
- [184] R. G. Briggs *et al.*, "Anatomy and white matter connections of the inferior frontal gyrus," *Clin. Anat.*, vol. 32, no. 4, pp. 546–556, May 2019, doi: 10.1002/CA.23349.
- [185] F. Janelle, C. Iorio-Morin, S. D'amour, and D. Fortin, "Superior Longitudinal Fasciculus: A Review of the Anatomical Descriptions With Functional Correlates," *Front. Neurol.*, vol. 13, Apr. 2022, doi: 10.3389/FNEUR.2022.794618.
- [186] E. Chan-Seng, S. Moritz-Gasser, and H. Duffau, "Awake mapping for low-grade gliomas involving the left sagittal stratum: anatomofunctional and surgical considerations: Clinical article," *J. Neurosurg.*, vol. 120, no. 5, pp. 1069–1077, May 2014, doi: 10.3171/2014.1.JNS132015.
- [187] H. Duffau, S. Moritz-Gasser, and E. Mandonnet, "A re-examination of neural basis of language processing: Proposal of a dynamic hodotopical model from data provided by brain stimulation mapping during picture naming," *Brain Lang.*, vol. 131, pp. 1–10, Apr. 2014, doi: 10.1016/J.BANDL.2013.05.011.
- [188] P. Zhang *et al.*, "QTL mapping of adult-plant resistance to leaf rust in the wheat cross Zhou 8425B/Chinese spring using high-density SNP markers," *Front. Plant Sci.*, vol. 8, p. 793, May 2017, doi: 10.3389/FPLS.2017.00793/FULL.

- [189] S. Senova, A. Fomenko, E. Gondard, and A. M. Lozano, "Anatomy and function of the fornix in the context of its potential as a therapeutic target," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 91, no. 5, p. 547, May 2020, doi: 10.1136/JNNP-2019-322375.
- [190] D. L. Walker, D. J. Toufexis, and M. Davis, "Role of the bed nucleus of the stria terminalis versus the amygdala in fear, stress, and anxiety," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 463, no. 1–3, pp. 199–216, Feb. 2003, doi: 10.1016/S0014-2999(03)01282-2.
- [191] E. Mooshagian, "Anatomy of the corpus callosum reveals its function," *J. Neurosci.*, vol. 28, no. 7, pp. 1535–1536, Feb. 2008, doi: 10.1523/JNEUROSCI.5426-07.2008.
- [192] M. T. Mackay *et al.*, "Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society," *Neurology*, vol. 62, no. 10, pp. 1668–1681, May 2004, doi: 10.1212/01.WNL.0000127773.72699.C8.
- [193] P. Cossette, J. J. Riviello, and L. Carmant, "ACTH versus vigabatrin therapy in infantile spasms: A retrospective study," *Neurology*, vol. 52, no. 8, pp. 1691–1694, May 1999, doi: 10.1212/WNL.52.8.1691.
- [194] D. Thodeson and Y. Sogawa, "Practice Experience in the Treatment of Infantile Spasms at a Tertiary Care Center," *Pediatr. Neurol.*, vol. 51, no. 5, pp. 696–700, Nov. 2014, doi: 10.1016/J.PEDIATRNEUROL.2014.07.019.
- [195] K. Fatema, M. Rahman, S. Akhter, and J. Shefa, "ACTH versus Vigabatrin as First line Treatment for West Syndrome-A Prospective Study", Accessed: Sep. 25, 2024. [Online]. Available: [www.euacademic.org](http://www.euacademic.org)
- [196] D. G. Corrêa, B. Telles, and T. de A. L. Freddi, "The vigabatrin-associated brain abnormalities on MRI and their differential diagnosis," *Clin. Radiol.*, vol. 79, no. 2, pp. 94–101, Feb. 2024, doi: 10.1016/J.CRAD.2023.11.010.
- [197] G. Reyes Valenzuela *et al.*, "Vigabatrin-associated brain abnormalities on MRI and other neurological symptoms in patients with West syndrome," *Epilepsy*

*Behav.*, vol. 129, Apr. 2022, doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108606.

- [198] J. A. Cohen, R. S. Fisher, M. G. Brigell, R. G. Peyster, and S. Gordon Sze, "The Potential for Vigabatrin-Induced Intramyelinic Edema in Humans," *Epilepsia*, vol. 41, no. 2, pp. 148–149, 2000, doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb00134.x.

