

Sıcak Su Epilepsisi: Otozomal Dominant Kalıtılan Bir Hastalık mı?

Hot Water Epilepsy: Is It An Autosomal Dominant Inherited Disorder?

Semiha KURT,¹ Serbüent YİĞİT,² Hatice KARAER ÜNALDI,¹ Yüksel KAPLAN,³
Dürdane AKSOY,¹ Betül ÇEVİK,¹ Volkan SOLMAZ,¹ Orhan SÜMBÜL¹

¹Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Tokat;

²Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı;

³İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Malatya

Özet

Amaç: Banyo sırasında sıcak suyun etkisiyle oluşan refleks epilepsi, sıcak su epilepsisi (SSE) ya da banyo epilepsisi olarak adlandırılmaktadır. Epilepsi sendromlarında genetiğin rolü uzun süredir bilinmektedir. Bu çalışmada aile öyküsü mevcut SSE'li beş olgunun aile ağaçları çizilerek kalıtım paterninin tanımlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Pozitif aile öyküsü olan beş indeks olgunun aile ağaçları çizildi ve aile bireyleriyle görüşüldü. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, nöbet tipi (ILAE sınıflandırma ölçeğine göre sınıflandırılan), nöbet sıklığı, nörolojik muayene bulguları, EEG ve varsa beyin MRG sonuçları ile kullanılan ilaçlar kaydedildi.

Bulgular: Beş aileden 16 kişi çalışmaya alındı. Olguların yaşları 15-73 arasında değişiyordu. Hastaların onu erkek, altısı kadındı. Ailelerin dördünde akraba evliliği olmaksızın en az iki kuşak boyunca SSE'li olgular vardı. Bir ailede ise akraba evliliği ve iki kuşakta SSE olguları mevcuttu.

Sonuç: Aile ağaçları değerlendirildiğinde, bir aile hariç, aynı ailede akraba evliliği yapmayan bireyler arasında da hastalığın en az iki kuşakta görüldüğü dikkati çekmiştir. Bizim verilerimiz SSE'nin kalıtım paterninin penetrans ve ekspresivite eksikliği gösteren otozomal dominant olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: Aile ağacı; banyo epilepsisi; otozomal dominant; sıcak su epilepsisi.

Summary

Objectives: Hot water epilepsy (HWE), also called as bathing epilepsy is a reflex epilepsy in which seizures are triggered by the stimulus of bathing in hot water. The relationship between epilepsy syndromes and genetic have been known for a long time. In this study, we aimed to determine the inheritance pattern of the five HWE cases with a positive family history.

Methods: Pedigrees of the five index cases had a positive family history were drawn and their family members were interviewed. Age, sex, seizure types (classified according to ILAE Task Force on Classification and Terminology), seizure frequency, neurological examination findings, if available EEG and MRI results of patients were recorded.

Results: Sixteen patients from five families were included in the study. The patients (ten male, six female) were between 15 and 73 years of age. Four families without consanguineous marriage had patients with HWE at least two generations. One family with consanguineous marriage had with HWE two generations.

Conclusion: When analyzed pedigrees, except one family, the disease appears at least two generation in the same family without consanguineous marriage. Our data suggest that the HWE may be an autosomal dominant inherited disorder with low-penetrance and low-expressivity.

Key words: Pedigree; bathing epilepsy; autosomal dominant; hot water epilepsy.

Geliş (Submitted): 31.07.2014

Kabul (Accepted): 13.08.2014

İletişim (Correspondence): Dr. Semiha KURT

e-posta (e-mail): gsemihakurt@hotmail.com



Giriş

Refleks epilepsiler, duyuşsal uyarımlar tarafından ortaya çıkarılan tüm epileptik nöbet tiplerinin görülebileceği sendromlardır.^[1] Refleks nöbetler, özgül bir uyarımlar veya hastanın aktivitesi ile ortaya çıktığı nesnel ve tutarlı bir biçimde kanıtlanmış nöbetlerdir.^[1] Bu sendromları içeren örnekler arasında sıcak su epilepsileri, idiyopatik fotosensitif oksipital lob epilepsisi, diğer görsel sensitif epilepsiler, primer okuma epilepsisi ve startle epilepsisi vardır.^[1] Epileptik hastalar arasında refleks nöbet prevalansı %5-6 arasındadır.^[2]

Banyo sırasında sıcak suyun etkisiyle oluşan epilepsi, sıcak su epilepsisi (SSE) ya da banyo epilepsisi olarak adlandırılmaktadır. İlk kez 1945 yılında banyo sırasında nöbet geçiren 10 yaşındaki bir erkek çocukta tanımlanmıştır.^[3] Yeni Zelanda, Avustralya, Japonya, Kanada, İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri'nden izole olgu bildirimleri olmuştur.^[4-7] SSE ile ilgili en geniş seriler Hindistan'dan bildirilmiştir.^[7] Satish-chandra ve ark. tüm epilepsili olgularının %3.6-3.9'unun SSE olgularından oluştuğunu bildirmiştir.^[7] Hindistan ve dünyanın diğer bölgeleri arasında olgu sayılarındaki dikkat çekici farklılığı açıklamak için çeşitli spekülasyonlar yapılmıştır. Bu bölgenin iklim koşulları, banyo sırasında 40-50 °C'ye varan aşırı sıcak suyun başın üstünden dökülerek yıkanma alışkanlığı ve genetik özelliklerle bu farklılık açıklanmaya çalışılmaktadır.^[7-9] Genç nüfusun çok olduğu ve geleneksel olarak benzer şekilde sıcak suyun başa dökülerek yıkanma alışkanlığının yaygın olduğu ülkemizde de sıcak su epilepsisinin yüksek oranda beklenmesi doğaldır. Ülkemizden giderek artan sayıda yeni SSE olguları bildirilmektedir.^[3,9] Kliniğimizde takip edilen toplam 20 adet SSE olgusu tüm refleks epilepsili hastalarımızın %55.5'i oluşturmaktaydı.^[9]

Epilepsi sendromları ile genetik ilişki uzun süredir bilinmektedir.^[10] Bizim daha önce yaptığımız çalışmada aile öyküsü SSE'li olguların %55.6'sında pozitif saptanmıştır.^[9] Savitha ve ark.^[8] 71 SSE'li hastanın %32.4'ünde aile öyküsünü pozitif bulmuş, Bebek ve ark. ise SSE olgularında aile öyküsünün %10 oranında pozitif olduğunu bildirmişlerdir.^[11] Refleks epilepsilerin genetik temeli tam olarak açıklanamamıştır. Ailesel özellik gösteren çoğu epilepsi türünde kalıtım şeklini tanımlamak kolay değildir. Bu olgularda birden fazla gen aynı epilepsi sendromuna neden olabilmekte (poligenik), edinsel ve çevresel faktörlerle birlikte rol oynayabilmektedir (multifaktöriyel). Ayrıca aynı epileptik sendroma birden fazla genin yol açması (genetik heterojenite) ve bir genin

birbirinden farklı epilepsi fenotiplerine neden olması (fenotipik heterojenite) da genetik temelin açığa çıkartılmasını güçleştiren özelliklerdir.^[12]

Henüz geni bilinmeyen bir hastalıkta moleküler genetik çalışmaların başlatılabilmesi için genlerin kromozomal lokalizasyonlarının saptanması, bunun için de aile ağacı çalışmaları ve ailelerin formal genetik yönden eksiksiz incelenmesi gerekir.^[12] Bu çalışmada aile öyküsü mevcut SSE'li beş olgunun aile ağaçları çizilerek kalıtım paterninin tanımlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Tanı için temel kriter hasta ve/veya yakınından alınan klinik öyküydü. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yürütüldü. Başlangıçta indeks olgu ile görüldü. Onayı alındıktan sonra kabul eden aile bireyleri değerlendirilmeye alındı. Aile bireyleri ile öncelikle indeks olgunun görüşmesi sağlandı. Tüm hastalardan aydınlatılmış onam formu alındı. 18 yaşın altındaki olgudan ebeveynlerinin de onayı alındı. Tüm aile ağaçları tıbbi biyolog yazar (SY) tarafından çizildi. Toplamda pozitif aile öyküsü olan beş indeks olgu aile ağacı çizimini ve aile bireyleriyle görüşülmesini kabul etti.

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, nöbet tipi (ILAE sınıflandırma ölçeğine göre sınıflandırılan), nöbet sıklığı, nörolojik muayene bulguları, EEG ve varsa MRG sonuçları ile kullanılan ilaçlar kaydedildi.

Bulgular

Beş aileden 16 kişi çalışmaya alındı. Olguların yaşları 15-73 arasında değişiyordu. Hastaların onu erkek, altısı kadındı. Olguların 14'ü kompleks parsiyel tipte nöbetler (KPN), biri jeneralize tonik klonik (JTK), biri basit parsiyel (BP) nöbetler geçiriyordu. KPN geçirenlerin altısı ek olarak sekonder JTK ve biri de BP nöbetler geçiriyordu. Tüm olguların yapılan nörolojik muayeneleri normaldi. Nöbet sıklıkları her banyoda nöbet geçirme ile nöbetsizlik arasında değişmekteydi. EEG anormallikleri üç ve dört numaralı ailelerde izlendi. Üç numaralı ailede VI/1 numaralı olgunun EEG'sinde her iki frontalde teta frekansında yavaşlama ve F4 elektrod pozisyonunda belirgin keskin dalgalar; III/2'de sol frontotemporalde teta frekansında yavaşlama vardı. Dört numaralı ailede indeks (IV/1) olgunun EEG'sinde sol frontotemporalde teta frekansında yavaş ve keskin dalgalar, III/1'de sağ

Tablo 1. Olguların demografik, klinik, EEG ve MRG bulguları

Aile	Olgu	Yaş ^a	Cinsiyet	NBY	Nöbet tipi	Nöbet sıklığı	Sl	SN	EEG	MRG	İlaç
1	III/3 ^b	33	Erkek	Çocukluk	KP, JTK	Birkaç yılda bir ^c	Yok	Yok	N	N	Yok
1	III/1	28	kadın	10	KP	3 yıldır nöbetsiz	Yok	Var	N	-	Yok
1	II/1	59	kadın	Çocukluk	KP	Her banyo ^c	Var	Yok	N	-	Yok
2	IV/1 ^b	28	Erkek	Çocukluk	KP	Ayda 1-3	Var	Yok	N	N	Yok
2	III/1	50	kadın	Çocukluk	KP, JTK	Ayda 1	Yok	Var	N	N	LEV
3	V/1 ^b	32	Erkek	6	BP, KP, JTK	Her banyo ^c	Yok	Yok	N	P	OKZ
3	V/2	40	kadın	7	KP	3 yıldır nöbetsiz	Yok	Var	N	P	KBZ
3	VI/1	15	Erkek	7	KP	Her banyo ^c	Yok	Yok	P	-	Yok
3	IV/2	53	Erkek	7	JTK	2-3 yılda bir ^c	Yok	Yok	N	P	Yok
3	III/2	73	kadın	Çocukluk	KP, JTK	Yıllardır nöbetsiz ^c	Yok	Yok	P	P	Yok
4	IV/1 ^b	34	Erkek	15	KP	Ayda 3-4 ^c	Yok	Var	P	N	OKZ
4	III/1	33	Erkek	Çocukluk	KP, JTK	Ayda bir	Yok	Yok	P	N	VA
4	III/2	39	Erkek	18	BP	Yıllardır nöbetsiz ^c	Yok	Yok	-	-	Yok
5	IV/1 ^b	26	Erkek	20	KP, JTK	Her banyo ^c	Yok	Var	N	N	KBZ, LEV
5	III/1	28	Erkek	Çocukluk	KP	Yıllardır nöbetsiz ^c	Yok	Yok	-	-	Yok

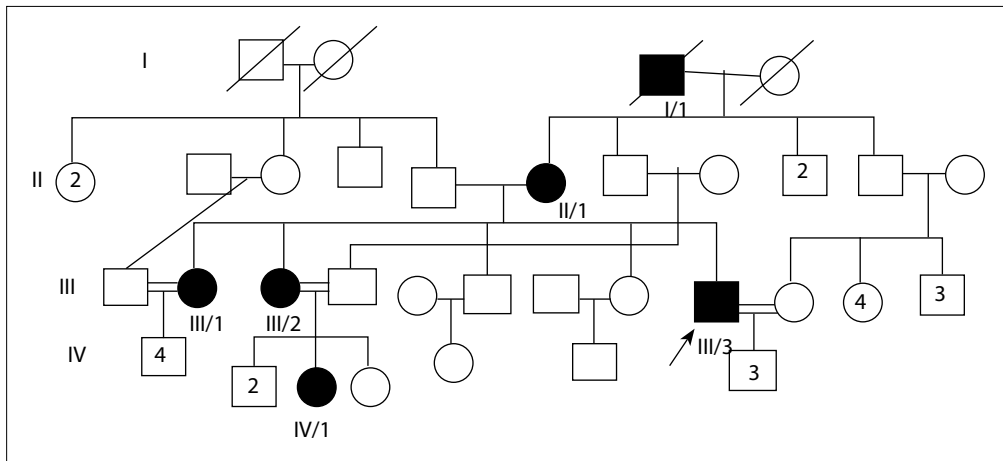
a: Hastaların değerlendirildikleri sıradaki yaşlarıdır; b: İndeks olguları göstermektedir; c: Banyo alışkanlığının değişmesinden faydalanan hastalar; NBY: Nöbet başlangıç yaşı; Sl: Self induksiyon; SN: Spontan nöbet; N: Normal; P: Patolojik; BP: Basit parsiyel; KP: Kompleks parsiyel; JTK: Jeneralize tonik klonik; LEV: Levetresetam; KBZ: Karbamazepin; OKZ: Okskarbazepin; VA: Valproik asit.

parietookspital bölgede delta-teta frekansında yavaşlama vardı. Daha önce bildirdiğimiz^[13] beyin MRG anormallikleri saptadığımız üç numaralı aile dışında hiçbir olguda MRG anormalliği izlenmedi. Bu ailede indeks (V/I) olguda beyin MRG'de periventriküler ak maddede iskemi veya demyelinizasyona bağlı olabilecek T2'de hiperintens lezyonlar; V/II'de posterior parietalde subkortikal T2'de hiperintens, iskemik gliyozis lehine lezyonlar; IV/2'de her iki parietal lobda birkaç adet küçük T2'de hiperintens lezyonlar; III/2'de serebral atrofi, posterior periventriküler ak maddede iskemik gliyotik

lezyonlar vardı. Olguların demografik, klinik, EEG ve MRG bulguları Tablo 1'de özetlendiği şekildedir.

Bir numaralı ailede SSE dört kuşak boyunca izlenmişti. Ak-raba evliliği olmaksızın üç kuşak boyunca (I/1→II/1→III/3) SSE'li olgular vardı. I/1 numaralı erkek hastanın tek kızı (II/1) hasta idi. III/3 numaralı erkek hastanın ise kız çocuğu yoktu (Şekil 1).

İki numaralı ailede III/1 ve IV/2 numaralı olgular arasında



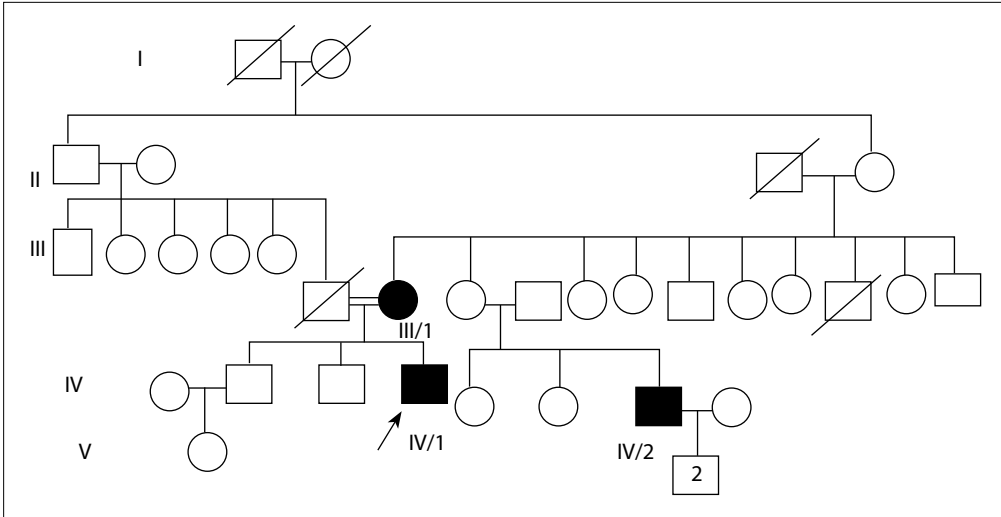
Şekil 1. Bir numaralı aileye ait aile ağacı. Yuvarlak kutular kadınları, kare kutular erkekleri, siyah kutular etkilenen hastaları göstermektedir. İndeks olgu okla gösterilmiştir.

akraba evliliği olmaksızın iki kuşak boyunca SSE izlenmişti. IV/2 numaralı erkek hastanın kız çocuğu yoktu (Şekil 2).

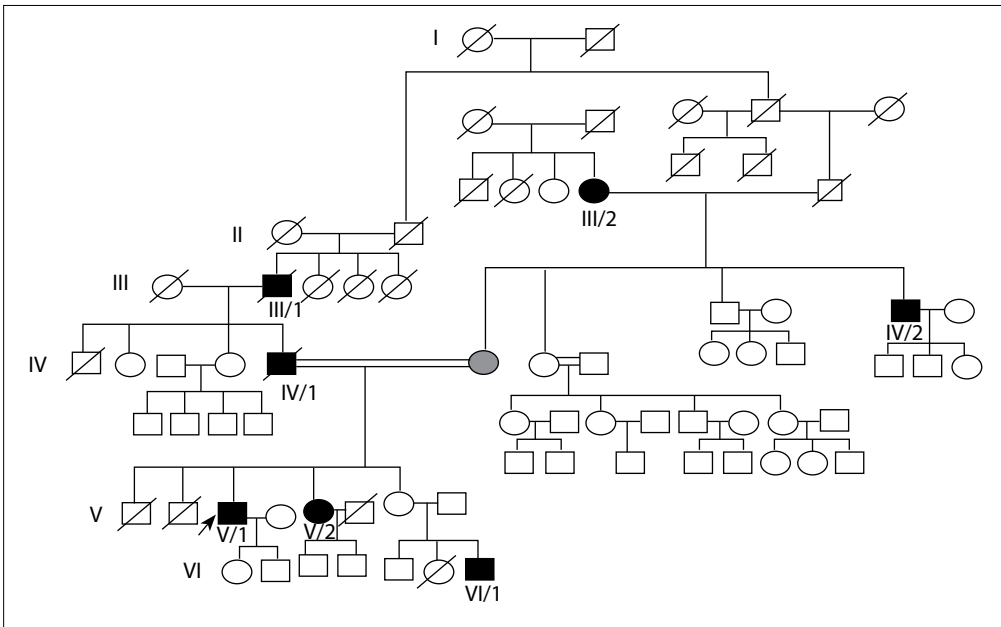
Üç numaralı ailede SSE olguları dört kuşak; akraba evliliği olmaksızın da ikişer kuşak boyunca izlenmişti (III/2→IV/2; III/1→IV/1; V/1 ve V/2→VI/1). III/1 numaralı erkek hastanın oğlu da (IV/1) hasta idi (Şekil 3).

Dört numaralı ailede akraba evliliği olmaksızın üç kuşak üst üste SSE olguları izlenmişti (II/1, II/2→III/1, III/2→IV/1). III/1 ve III/2 numaralı erkek hastaların sağlıklı kızları vardı (Şekil 4).

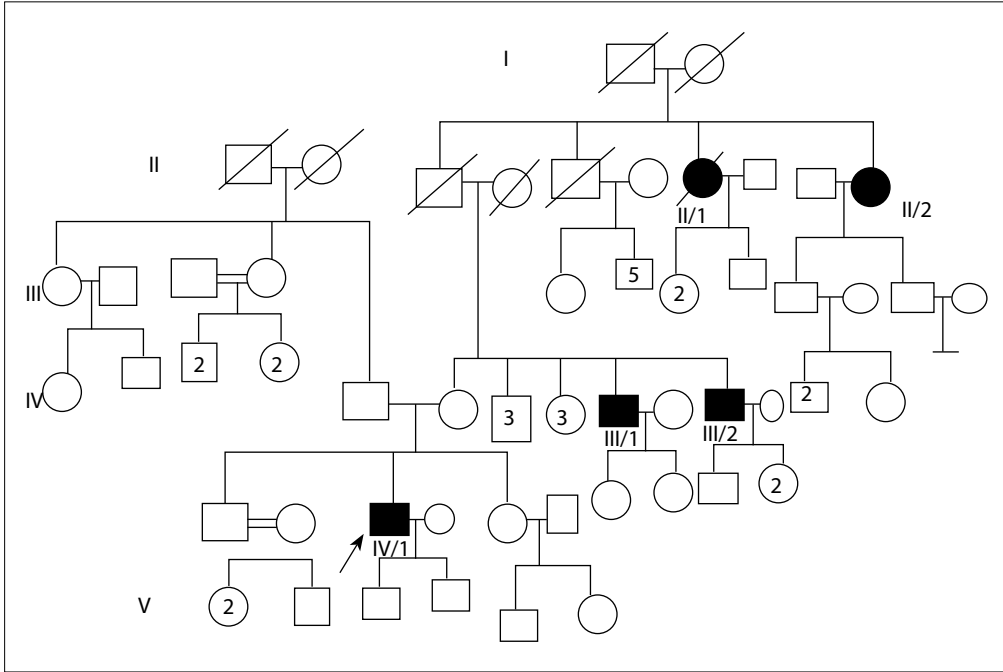
Beş numaralı ailede iki kuşak boyunca SSE olguları vardı fakat IV/1 numaralı indeks olgunun anne ve babası kuzendi



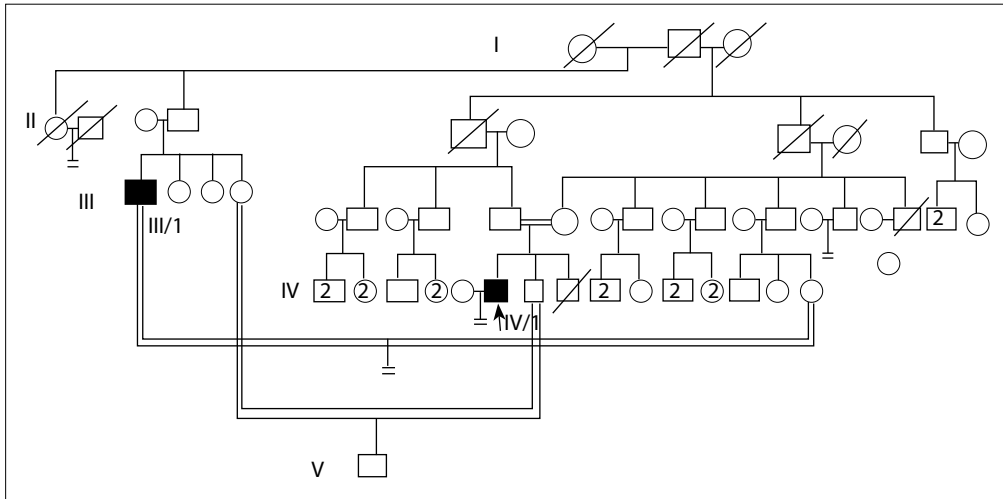
Şekil 2. İki numaralı aileye ait aile ağacı. Yuvarlak kutular kadınları, kare kutular erkekleri, siyah kutular etkilenmiş hastaları göstermektedir. İndeks olgu okla gösterilmiştir.



Şekil 3. Üç numaralı aileye ait aile ağacı. Yuvarlak kutular kadınları, kare kutular erkekleri, siyah kutular etkilenmiş hastaları, gri kutu bir diğer hastalığı (sıcak su dışı epilepsi) göstermektedir. İndeks olgu okla gösterilmiştir.



Şekil 4. Dört numaralı aileye ait aile ağacı. Yuvarlak kutular kadınları, kare kutular erkekleri, siyah kutular etkilenmiş hastaları göstermektedir. İndeks olgu okla gösterilmiştir.



Şekil 5. Beş numaralı aileye ait aile ağacı. Yuvarlak kutular kadınları, kare kutular erkekleri, siyah kutular etkilenmiş hastaları göstermektedir. İndeks olgu okla gösterilmiştir.

(Şekil 5). III/1 numaralı erkek hastanın babası sağlıklı olmakla birlikte indeks olgu baba tarafından akrabasıydı.

Tartışma

Refleks epilepsilerde gözlenen nöbetler, diğer epilepsilerde gözlenenlerden farklı değildir. Sadece nöbeti tetikleyecek

özgül bir uyarana ihtiyaçları vardır. Bu nedenle refleks epilepsiler normal bir beyinin epileptik bir beyne nasıl dönüştüğünü anlamamıza yardımcı olabilir.^[14] SSE'de dokunma ve ısı uyarınının kompleks bir şekilde nöbeti tetiklediği düşünülmektedir.^[15] İlk kez 1945 yılında bir erkek çocukta tanımlanan SSE'de erkek hakimiyeti bildirilmiştir.^[3,11,16] Bizim olgularımızın da benzer şekilde 10'u erkek, altısı kadındı. Ol-

gularımız %87.5 oranında KPN nöbet geçiriyordu. Hastalarımızın nöbet semiyolojisi daha önceki çalışmalarla benzerlik gösteriyordu. Bu çalışmalarda KPN oranı %67-80 arasında bildirilmiştir.^[7,9,11,17,18] Olgularımızda interiktal EEG anormalliği toplam dört olguda izlenmişti ve bunların ikisi üç numaralı ailenin, diğer ikisi dört numaralı ailenin bireyleriydi. Literatürde interiktal EEG'lerin genelde normal olduğu, %15-20 olguda yaygın yavaşlama bulunabileceği bildirilmiştir.^[7,9] İlginç olarak Türkiye'den bildirilen iki makalede SSE olgularında EEG anormalliği %40.9 ve 60 kadar yüksek oranlarda bildirilmiştir.^[9,11,18] Bizim EEG anormalliklerimizin iki ailede toplanmış olması EEG anormalliklerine genetik yakınlıkla ilişkili olabilir.

Sıcak su epilepsisinde sıklıkla beyin MRG anormalliği saptanmamaktadır. Bildirilen az sayıda olguda hipokampal-parahipokampal atrofi, hipokampal skleroz, pineal kist, kavum septum pellusidi, kortikal displazi ve araknoid kist gibi çeşitli yapısal lezyonlar tanımlanmıştır.^[6,19-21] Üç numaralı ailenin indeks olgusunda beyin MRG'sinde demiyelinizan iskemik ayırımı tam olarak yapılamayan ak madde lezyonları saptandı. Bu olgunun ailesinde de yedisi SSE olmak üzere sekiz epileptik hasta vardı. Bunların üçünün MRG'sinde ak madde lezyonları izlendi.^[13]

Kompleks kalıtım, genetik heterojenite ve fenotip değişikliği epilepside genetik etiolojinin az bilinmesine yol açmıştır.^[12] Basit ve kompleks kalıtım paterninin saptanması moleküler genetik araştırmalar açısından son derece önemlidir. Kalıtım paterninin saptanabilmesi için ön koşul olan aile ağacında bazen otozomal dominant (OD) ve otozomal resesif (OR) geçiş ayırımını yapmak zor olmaktadır. Yüksek gen sıklığı ve etkilenen hastaların anne ve babalarının akraba olması gibi nedenlerle otozomal resesif (OR) geçişli hastalıklar birden fazla kuşakta görülebilmekte ve bu durum yalancı dominans olarak adlandırılmaktadır.^[22] Bizim ailelerimizde de akraba evlilikleri vardı. Fakat aile ağaçları daha ayrıntılı değerlendirildiğinde, beş numaralı aile hariç, aynı ailede akraba evliliği yapmayan bireyler arasında da hastalığın en az iki kuşak boyunca görüldüğü dikkati çekiyordu.

Bizim verilerimiz SSE'nin OD kalıtıldığını düşündürmektedir. Ancak tüm kuşaklarda görülmemiştir. Hastalığa yol açan gen ya da genlerin penetrans ve ekspressivite eksikliği nedeniyle iki, üç, dört, beş numaralı ailelerde SSE hastalık fenotipinin kuşak atladığı kanaatine varılmıştır. Ratnapriya ve ark. da 2009 yılında Hindistan'da yaptıkları iki çalışmada

benzer şekilde SSE'li ailelerde OD kalıtım bildirmişlerdir.^[14,15] Bu çalışmalardan birinde dört kuşakta SSE görülen geniş bir ailede gen bağlantı analizi yapılmış ve kromozom 4q24-q28'de anlamlı bağlantı saptanmıştır.^[14] Diğer çalışmada ise yazarlar 10 tane bireyi SSE'li olan geniş bir ailede kromozom 10q21'de bağlantının delillerini yakalamışlar ve bu ailenin dışında beş farklı SSE'li aileyi daha analiz edip, beş ailenin üçünde yine kromozom 10q21'de bağlantı delillerini bulmuşlardır.^[15] Yazarlar aynı zamanda kendi laboratuvarlarında ne 10q21.3-q22.3 ne de 4q24-q28 lokusunda bağlantı olmayan SSE'li aileler olduğunu bildirmişlerdir.^[14] Bu da SSE'nin OD kalıtılsa bile poligenik bir kalıtımın söz konusu olduğunu düşündürmektedir.

X'e bağlı dominant (XD) kalıtım da kimi zaman OD kalıtılan hastalıklarla karışabilmektedir. XD kalıtılan hastalıklarda, hasta babanın tüm kız çocukları hasta, erkek çocukları ise sağlamdır. Hasta kadınların ise erkek ve kız çocuklarının yarısı hastadır. OD kalıttan ayırt edilmesini sağlayan en önemli özellik erkekten erkeğe geçiş olmamasıdır.^[23] Bir ve iki numaralı ailelerde babadan oğula geçişin olmaması ve erkek hastaların da kız çocuklarının bulunmaması nedeniyle XD kalıtım ekarte edilememiştir, fakat XD kalıtılan çok az sayıda hastalık vardır ve erkeklerde klinik çok daha ağır seyretmektedir.^[23] Bizim hastalarımızda ise erkek ve kadın hastaların klinikleri arasında bariz bir fark saptanmamıştır.

Epilepsi sendromlarının genetik temelini anlaşılması tanı açısından önemli bir aşamadır. Genetik araştırmayla olgunun ve ailenin genetik danışmanlığının yanı sıra, hastalığın altında yatan etmenlerin anlaşılması, buna bağlı olarak yeni tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi mümkün olabilir.^[12] Tüm bunların başlangıcında aile ağaçlarının özenle çizilmesi gerekmektedir. Biz beş SSE'li olguyu değerlendirdiğimizde kalıtım paterninin OD olabileceği (penetrans ve ekspressivite eksikliği gösteren) kanaatindeyiz. Bu ailelerde sorumlu gen veya genlerin saptanabilmesi için gen bağlantı analizleri gibi ileri inceleme yöntemlerine ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Engel J Jr. International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42(6):796-803.
2. Xue LY, Ritaccio AL. Reflex seizures and reflex epilepsy. *Am J Electroneurodiagnostic Technol* 2006;46(1):39-48.
3. Bebek N, Gürses C. Refleks epilepsiler. İçinde: Bora İ, Yeni SN, Gürses C editörler. *Epilepsi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;

2008. s. 333-47.
4. Auvin S, Lamblin MD, Pandit F, Bastos M, Derambure P, Vallée L. Hot water epilepsy occurring at temperature below the core temperature. *Brain Dev* 2006;28(4):265-8.
 5. Kowacs PA, Marchioro IJ, Silva Jr EB, Rocha SF, Simão CA, Meneses MS. "Hot-water epilepsy", "warm-water epilepsy", or bathing epilepsy? Report of three cases and considerations regarding an old theme. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63(2B):399-401.
 6. Lee YC, Yen DJ, Lirng JF, Yiu CH. Epileptic seizures in a patient by immersing his right hand into hot water. *Seizure* 2000;9(8):605-7.
 7. Satishchandra P. Hot-water epilepsy. *Epilepsia* 2003;44 Suppl 1:29-32.
 8. Savitha MR, Krishnamurthy B, Ashok DA, Ramachandra NB. Self abortion of attacks in patients with Hot Water Epilepsy. *Indian Pediatr* 2007;44(4):295-8.
 9. Kurt S, Çevik B, Aksoy D, Solmaz V, Erkorkmaz Ü. Refleks epilepsiler: kliniğimizin on yıllık deneyimi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2013;33(6):1360-5.
 10. Büyük I, Tugrul B, Yılmaz H, Onur E, Vatandaş G, Doğan Bozyiğit D. Association between idiopathic generalized epilepsy and EFHC1 gene mutations of 662 G>A and 685 T>C. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2012;32 (5):1247-53.
 11. Bebek N, Gürses C, Gokyigit A, Baykan B, Ozkara C, Dervent A. Hot water epilepsy: clinical and electrophysiologic findings based on 21 cases. *Epilepsia* 2001;42(9):1180-4.
 12. Bebek N, Çine N. Epilepsilerin genetik yönü. İçinde: Bora I, Yeni SN, Gürses C, editörler. *Epilepsi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. s. 47-61.
 13. Kaplan Y, Kurt SG, Karaer H, Sarikaya B, Bebek N. Intra-familial incidence and characteristics of hot water epilepsy. *Can J Neurol Sci* 2009;36(5):575-81.
 14. Ratnapriya R, Satishchandra P, Dilip S, Gadre G, Anand A. Familial autosomal dominant reflex epilepsy triggered by hot water maps to 4q24-q28. *Hum Genet* 2009;126(5):677-83.
 15. Ratnapriya R, Satishchandra P, Kumar SD, Gadre G, Reddy R, Anand A. A locus for autosomal dominant reflex epilepsy precipitated by hot water maps at chromosome 10q21.3-q22.3. *Hum Genet* 2009;125(5-6):541-9.
 16. Meghana A, Sinha S, Sathyaprabha TN, Subbakrishna DK, Satishchandra P. Hot water epilepsy clinical profile and treatment-a prospective study. *Epilepsy Res* 2012;102(3):160-6.
 17. Satishchandra P, Ullal GR, Sinha A, Shankar SK. Pathophysiology and genetics of hot-water epilepsy. In: Berkovick SF, Genton P, Hirsch E, Picard F, editors. *Genetics of focal epilepsy*. London: John Libbey; 1999. p. 169-76.
 18. Yalçın AD, Toydemir HE, Forta H. Hot water epilepsy: clinical and electroencephalographic features of 25 cases. *Epilepsy Behav* 2006;9(1):89-94.
 19. Grosso S1, Farnetani MA, Francione S, Galluzzi P, Vatti G, Cordelli DM, et al. Hot water epilepsy and focal malformation of the parietal cortex development. *Brain Dev* 2004;26(7):490-3.
 20. Tajima Y, Minami N, Sudo K, Moriwaka F, Tashiro K. Hot water epilepsy with pineal cyst and cavum septi pellucidi. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1993;47(1):111-4.
 21. Tezer FI, Ertas N, Yalcin D, Saygi S. Hot water epilepsy with cerebral lesion: a report of five cases with cranial MRI findings. *Epilepsy Behav* 2006;8(3):672-6.
 22. Caglar MK, Altugan FS, Ozyurt H, Atasoy HI. Screening of family members of children with Familial Mediterranean Fever: true-autosomal and pseudo-autosomal inheritance. *Acta Reumatol Port* 2008;33(4):415-20.
 23. Demirhan-Erdemir A. Genetik danışmana gerek duyulan genetik hastalıklar ve tıbbi etikteki yeri. *T Klin J Med Ethics* 1998;6(2):73-82.