

Jüvenil Miyoklonik Epilepsi Sendromunda Tedaviye Dirençli Olguların Klinik ve Elektroensefalografi Özellikleri

Clinical and EEG Features of Therapy-Resistant Patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy

Ebru AYKUTLU, Betül BAYKAN, Işın BARAL-KULAKSIZOĞLU, Candan GÜRSES, Ayşen GÖKYİĞİT

Epilepsi 2004;10(2):100-105

Amaç: Jüvenil miyoklonik epilepsi (JME) sendromunda tedaviye dirençli olguların oranını belirlemek, bu olguların klinik ve elektroensefalografi (EEG) özelliklerini ortaya çıkarmak amaçlandı.

Hastalar ve Yöntemler: Bir yıl içinde JME tanısı konan ardışık 95 hasta incelendi. Olguların klinik, EEG ve kranyal görüntüleme özellikleri değerlendirildi. Tedaviye gerçek direnç, sendroma uygun ve yeterli dozda antiepileptik ilaç tedavisine ve uygun yaşam koşullarına rağmen yılda en az bir jeneralize konvulsiyon ya da ayda iki veya daha fazla sayıda miyokloni kümelerinin görülmesi olarak tanımlandı. "Yalancı-direnç" tedaviye uyumsuzluk, uygun olmayan şekilde yaşam ve sendroma uygun olmayan ilaçlarla tedavi sonucu nöbetlerin sürmesi olarak tanımlandı.

Bulgular: Yedi olguda (%7.3) tedaviye direnç, yedi olguda "yalancı direnç" saptandı. Tedaviye dirençli grupta status epileptikus, sistemik hastalık ve psikiyatrik hastalık öyküsü anlamlı derecede fazla bulundu ($p<0.001$). Dirençli grup ile tedaviye yanıt veren grup arasında diğer klinik ve EEG özellikleri açısından anlamlı farklılık görülmedi. "Yalancı direnç" gösteren grupta psikiyatrik hastalık öyküsü anlamlı derecede fazla bulundu ($p<0.001$).

Sonuç: Tedaviye dirençli JME'li olgular açısından status epileptikus, sistemik ve psikiyatrik hastalıkların ayırt edici özellikler olabileceği düşünüldü.

Anahtar Sözcükler: Antikonvulzan/terapötik kullanım; ilaca direnç; elektroensefalografi; miyoklonik epilepsi, jüvenil/tanı/ilacı tedavisi.

Objectives: This study was designed to determine the incidence and clinical and electroencephalographic (EEG) findings of therapy-resistant patients with juvenile myoclonic epilepsy (JME).

Patients and Methods: The study included 95 consecutive JME patients who were evaluated within a year. Clinical, EEG and neuroimaging findings were reviewed. Resistance to therapy was defined as the occurrence of one or more generalized tonic-clonic seizures within a year or two or more myoclonic seizures within a month despite adequate monotherapy with therapeutic serum levels and appropriate living circumstances. False resistance was defined as the persistence of seizures due to low patient compliance, inadequate lifestyle, or to inadequate drug administration.

Results: Resistance to therapy (7.3%) and false resistance (7.3%) were determined in seven patients, respectively. The incidence of status epilepticus, systemic and psychiatric problems were significantly high in therapy-resistant patients ($p<0.001$). Other clinical and EEG findings did not differ significantly. The presence of psychiatric problems was significantly high in patients showing false resistance to therapy ($p<0.001$).

Conclusion: The presence of status epilepticus, systemic and psychiatric problems may be distinctive features in therapy-resistant JME patients.

Key Words: Anticonvulsants/therapeutic use; drug resistance; electroencephalography; myoclonic epilepsy, juvenile/diagnosis/drug therapy.

Dergiye geliş tarihi: 15.11.2003 Düzeltme isteği: 06.03.2004 Yayın için kabul tarihi: 26.03.2004

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı (Aykutlu, Baykan, Gürses, Gökyiğit); Psikiyatri Anabilim Dalı (Baral-Kulaksızoğlu).

İletişim adresi: Dr. Ebru Aykutlu, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, 34390 Çapa, İstanbul. Tel: 0212 - 414 20 00 / 32578 Faks: 0212 - 533 43 93 e-posta: draykutlu@hotmail.com

Jüvenil miyoklonik epilepsi (JME), idyopatik jeneralize epilepsi (İJE) sendromlarının sık görülen ve iyi seyirli bir formudur.^[1,2] Klinik tabloyu, çocukluk ya da ergenlik döneminde başlayan, genellikle sabah uandıktan kısa süre sonra iki taraflı, tekrarlayıcı, kollarda belirgin olan ancak bilincin korunduğu miyoklonikler ile bazı olgularda eşlik edebilen jeneralize tonik-klonik nöbetler ve/veya absans nöbetleri oluşturur.^[3] Ani uyanma, uykusuzluk, yorgunluk, stres, alkol, menses, ışıklı uyaranlar gibi faktörlerle nöbetlerin daha kolay ortaya çıkması JME'nin tipik özelliklerinden biridir.^[3-4] Jüvenil miyoklonik epilepsi tedavisinde valproat monoterapisi ile nöbet kontrolünde başarı oranını %82-97 arasında bildirilmiştir.^[1] Valproat tedavisinin yan etkileri genellikle hafif ve geçici olmasına rağmen, yan etkiler nedeniyle ilacın tolere edilemediği durumlarda ve/veya valproatın nöbet kontrolünde başarısız olduğu olgularda tedaviye klonazepam, lamotrijin, topiramatin da eklenmesi veya barbitüratların denenmesi önerilmektedir.^[5] Bu sendromun tedavisi için uygun olmayan karbamazepin, difenilhidantoin, vigabatrin, hatta lamotrijin ile kötüleşen JME olguları bildirilmiştir.^[2,6]

Yeterli dozda, uygun antiepileptik tedavi ile uygun yaşam koşulları sağlandığında oldukça iyi seyirli olan bu sendromda az sayıda hastada tedaviye iyi yanıt alınamamaktadır. Bu farklılığı yaratan faktörler ise bilinmemektedir.

Bu çalışmada, JME'li olgular içinde tedaviye dirençli olguların oranını belirlemek, bu olguların klinik ve elektroensefalografi (EEG) özelliklerini gözden geçirerek tedaviye direnç açısından risk faktörlerini ortaya çıkarmak amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada, bir yıllık süre içinde, epilepsi polikliniğine başvuran, en az bir yıl izlenmiş, tanısı ILAE (International League against Epilepsy-1989)^[7] sınıflamasına göre konmuş, JME'li 95 hastanın poliklinik kayıtları ve tüm EEG incelemeleri retrospektif olarak değerlendirildi.

Seyir özelliklerine göre olgular üç gruba ayrıldı:

Grup I (tedaviye yanıtlı grup): Uygun ve yeterli dozda tedavi ile hiç jeneralize konvulsiyonu olmayan ya da ayda ikiden az sayıda miyoklonik nöbet kümesi geçiren olgular.

Grup II (tedaviye gerçekten dirençli grup): Uygun ve yeterli dozda tedaviye ve uygun yaşam koşullarına rağmen yılda en az bir jeneralize konvulsiyon ya da ayda iki veya daha fazla sayıda miyoklonik nöbet geçiren olgular.

Grup III (tedaviye "yalancı-direnç" gösteren grup): Tedaviye uyumsuzluk, uygun olmayan şekilde yaşam ve uygun olmayan ilaçlarla tedavi sonucu nöbetleri süren olgular.

Olguların cinsiyet, nöbet başlangıç yaşı, epilepsi süresi, doğru sendrom tanısı konulana kadar kaybedilen zaman, nöbet tipleri, JME sendromu için tipik olan nöbetler sırasında bazen görülebilen fokal semiyolojik özellikleri, sistemik hastalık öyküleri, psikiyatrik değerlendirmeleri, öyküde febril nöbet varlığı, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri, mental durum muayeneleri ve kranyal görüntüleme özellikleri değerlendirilmeye alındı. Psikiyatrik değerlendirmeler, hastanın kendisinin ve yakınlarının şikayetleri doğrultusunda ya da olguyu değerlendiren çalışmacı hekimin gerek duyması üzerine aynı psikiyatri uzmanı tarafından yapıldı.

Elektroensefalografi bulgularında JME sendromu için tipik olan jeneralize 3-6 Hz multi-diken dalga bulgularının ve temel aktivitenin normal olmasının yanı sıra tedaviye direnç ile ilişkilerini araştırmak amacıyla epileptiform deşarjlarda amplitüd asimetrisi; diken-dalga deşarjlarda asenkron başlangıç; eşlik edebilen fokal bulguların varlığı, fotosensitivite varlığı gibi özellikler incelendi.

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS 10.0 programı kullanıldı; tanımlayıcı istatistiklerin dışında, belirtilen üç grubun klinik, EEG ve manyetik rezonans görüntüleme özelliklerinin karşılaştırılması Fisher exact testi ile yapıldı.

BULGULAR

Tüm olguların demografik özellikleri ile bazı klinik ve EEG bulguları Tablo 1'de özetlendi.

Tedaviye gerçekten dirençli grupta anlamlı olarak fazla oranlarda status epileptikus (%57.1), sistemik komorbid hastalık (%57.1) ve komorbid psikiyatrik hastalık (%42.9) saptandı ($p<0.001$) (Tablo 2).

Gerçekten dirençli grupta erkek hastalar %71.4 oranındaydı. Diğer gruplara göre yüksek olan bu oran istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

Tedaviye gerçekten dirençli grupta, tedaviye yanıtı gruba göre her üç nöbet tipini de (miyoklonik nöbetler, jeneralize tonik klonik nöbetler, absans nöbetleri) yaşayan olguların görece daha sık olduğu (%42.3), fotosensitif özelliğe ise daha az rastlandığı (%14.3) dikkati çekti (Tablo 1). Ancak bu bulgular istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı.

Tedaviye yanıtı ve tedaviye gerçekten dirençli gruplar arasında nöbet başlangıç yaşı, epilepsi süresi, doğru sendrom tanısının konmasına kadar geçen süre, febril konvulsiyon öyküsü, ailede epilepsi öyküsü, nörolojik muayene, fokal semiyolojik ve EEG özellikleri, görüntüleme özellikleri açısından anlamlı farklılık yoktu.

Nöropsikolojik testlerde tedaviye gerçekten dirençli grupta ve tedaviye "yalancı-direnç" gösteren grupta istatistiksel olarak tedaviye yanıtı gruptan farklı olmamakla birlikte top-

lam dört olguda hafif düzeyde dikkat bozuklukları ve buna bağlı bellek bozuklukları saptandı. Kranyal görüntülemelerde tedaviye gerçekten dirençli grupta ve tedaviye "yalancı-direnç" gösteren grupta spesifik olmayan bazı bulgular (2 olguda kortikal atrofi, 1 olguda araknoid kist) görüldü. Tedaviye yanıtı grupta da ak madde değişiklikleri, mega sisterna magna ve venöz anjiyom gibi spesifik olmayan komorbid durumlar saptandı.

"Yalancı-direnç" grubunda araştırılan tüm parametreler içinde yalnızca psikiyatrik hastalık öyküsü anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.001$).

TARTIŞMA

Çalışmamızda JME'de tedaviye direnç gösteren olguların oranı %7.3 bulundu. Bu oranın literatürde benzer özellik gösteren tek çalışmada^[2] bildirilen orandan (%15.5) daha düşük olmasının en önemli nedeni, bu çalışmanın ke-

TABLO 1

Jüvenil miyoklonik epilepsi olgularının demografik özellikleri ve bazı klinik ve EEG bulguları

Özellik/bulgu	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Sayı (n)	81	7	7
Cinsiyet			
Kadın (n)	52	2	5
Erkek (n)	29	5	2
Nöbet başlangıç yaşı (ort.±SD)	14±3.4	12.7±3.4	15.1±5.8
Epilepsi süresi (ort.±SD yıl)	10.3±6.8	15.4±6.4	14±8.6
Doğru sendrom tanısı konana kadar geçen ortalama süre (yıl)	2	3	3.3
Febril nöbet (n)	14	1	1
Soygeçmişinde epilepsi öyküsü (n)	27	2	2
Üç nöbet tipinin birlikte görülmesi (n)	20	3	1
Fokal nöbet semiyolojisi özelliğinin görülmesi (n)	4	1	1
Rotatuvar nöbet	1	-	-
Hemiklonik-hemitonik nöbet, göz-baş deviyasyonu	3	1	1
Asimetrik EEG bulgusu (n)*	13	1	2
Asimetrik amplitüdü jeneralize diken dalga deyarjı	8	1	1
Jeneralize diken dalga aktivitesinde asenkron başlangıç	1	-	1
Fokal süren diken	4	-	-
Fotosensitivite (klinik ve/veya EEG) (n)	36	1	3

Grup 1: Tedaviye yanıt veren grup; Grup 2: Tedaviye gerçekten dirençli grup;

Grup 3: Tedaviye "yalancı-direnç" gösteren grup; *Sendrom için tipik bulguların yanı sıra.

TABLO 2

İstatistiksel olarak anlamlılık gösteren klinik özelliklerin gruplara göre dağılımı

Klinik özellik	Grup 1(n=81)	Grup 2 (n=7)	Grup 3 (n=7)	p
Psikiyatrik hastalık öyküsü	4	3	*4	=0.0097, *=0.0009
Sistemik hastalık öyküsü	1	4	1	=0.0001
Status epileptikus görülen olgu sayısı	0	4	0	=0.0001

sitsel olarak yapılması ve belli bir zaman aralığında polikliniğimize başvurmuş olguların çalışmaya alınmış olmasıdır. Ayrıca, çalışmamızda sistemik hastalık, doz azaltımı, ilaç değiştirme gibi faktörlerle JME nin seyrindeki geçici bozulmalar tedaviye gerçek direnç olarak tanımlanmamıştır.

Jüvenil miyoklonik epilepside tedaviye dirençli olgularla karşılaşıldığında öncelikle sendrom tanısının doğruluğu, hastanın almakta olduğu tedavi, tedaviye uyumu ve yaşam koşulları sorgulanmalıdır. Karbamazepin veya difenilhidantoin gibi sendroma uygun olmayan antiepileptik ilaçlarla tedavi sırasında nöbetlerin devam etmesi gerçek direnç olarak tanımlanamaz. Çalışmamızda olduğu gibi, bu olgular tedaviye "yalancı-direnç" gösteren grup olarak tanımlanmalıdır. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte "yalancı-direnç" gösteren grupta doğru sendrom tanısı konana kadar geçen süre diğer iki gruptan daha uzundur. Dolayısıyla, bu olgularda uygun tedaviye daha geç başlanmıştır. Bu grupta, istatistiksel bir anlamı olmamakla birlikte, literatürde geç tanı konan olgularda belirtildiği gibi,^[8] fokal EEG ve klinik özelliklere daha çok rastlanmıştır. Ancak, fokal klinik ve EEG özelliklerinin varlığı, gerek tedaviye gerçekten dirençli grup gerekse "yalancı-direnç" gösteren grup için ayırt edici bir bulgu değildir.^[1]

Olguların antiepileptik tedavileri valproat ile değiştirildiğinde ve yaşam koşulları düzeltilindiğinde nöbet kontrolünün sağlandığı dikkati çekmiştir. Bu çalışmanın kesitsel yapılmış olması nedeniyle, %7.3 olarak saptanan "yalancı-direnç" oranının genel "yalancı-direnç" oranını yansıtmayabileceği ve gerçek oranın daha yüksek olduğu düşünülmüştür.

Bu çalışmada tedaviye gerçekten dirençli grupta tedaviye yanıtı gruba kıyasla anlamlı derecede fazla ($p<0.001$) status epileptikus (%57.1), sistemik hastalık (%57.1) ve psikiyatrik

hastalık (%42.9) öyküsü saptanmıştır (Tablo 2). Tedaviye yanıtı ve "yalancı-direnç" gösteren gruplarda status epileptikus öyküsü hiç yokken, tedaviye gerçekten dirençli yedi olgunun dördünde, yeterli dozda ve uygun antiepileptik tedaviye rağmen ve eşlik eden tetikleyen faktör olmaksızın status epileptikus görüldü. Bunların üçünde jeneralize konvulzif status epileptikus, birinde miyoklonik status epileptikus vardı.

Asconape ve Penry^[9] JME'li 12 olgunun beşinde bilinç kaybı olmadan miyoklonik status olduğunu bildirmişlerdir. Ancak bu olgular tedaviye dirençli olgular değildir. Literatürde, tedaviye dirençli olguların hiçbirinde status epileptikus bildirilmemiştir. Dirençli seyreden JME olguları ile status epileptikus arasındaki ilişki ilk kez çalışmamızda bildirilmektedir. Status epileptikusun genetik faktörlerle ilişkisi net olarak çözümlenememiştir. Bu nedenle, bu olgularda status epileptikus görülmesinin güçlü epileptojenik mekanizmaların bir başka göstergesi mi, yoksa direnç varlığına yol açan bağımsız bir faktör mü olduğu açık değildir. Ancak ilk nöbet status epileptikus şeklinde değilken, zaten dirençli seyreden bir olguda status epileptikus gelişmesi ilk varsayımın daha akla yakın olduğunu düşündürmüştür. Olgularımızdaki status epileptikus tablolarının ateş ya da diğer bilinen tetikleyici faktörlerle bağlantısı bulunamamıştır.

Başka bir önemli nokta, tedaviye gerçekten dirençli grupta sistemik hastalık öyküsü olan dört olgunun saptanmasıdır. Bu olguların ikisinde hipotiroidi, birinde HBV-hepatiti, diğerinde ise akciğer tüberkülozu vardı. Başlangıçtan itibaren yeterli dozda uygun antiepileptik tedavilere rağmen, epileptik nöbetler dördünde de devam etmekteydi. Gelisse ve ark.^[2] tedaviye yanıtı grupta yer alan, doğuştan hipotiroidisi olan bir olguda miyoklonik status olduğunu bildirmişlerdir. Bu olgunun nöbetle-

ri hormon replasman tedavisiyle kontrol altına alınmıştır. Bu olguda hipotiroidinin nöbet kontrolünü geçici olarak bozduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda da hipotiroidi saptanan iki olgunun birinde status epileptikus öyküsü mevcuttu; ancak hastanın hipotiroidi ile status epileptikus geçirmesi eşzamanlı değildi. Hipotiroidisi olan iki olguda da uygun hormon replasman tedavisine rağmen nöbetler devam etmekteydi. Uzun süre antitüberküloz tedavi alan olgunun da bu tedavi sonlandıktan sonra nöbetleri bir ölçüde azalmasına rağmen sonlanmamıştı.

Jüvenil miyoklonik epilepsili olgularda hafif düzeyde kişilik bozuklukları daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir.^[10] Tedaviye dirençli olgularda psikiyatrik bozuklukların önemli bir risk faktörü olduğu ilk kez Gelisse ve ark.^[2] tarafından belirtilmiştir. Çalışmamızda tedaviye gerçekten dirençli grupta psikiyatrik değerlendirme sonucunda ikisinde kişilik bozukluğu, birinde majör depresyon olmak üzere üç olguda (%42.9) psikiyatrik hastalık saptanmıştır. "Yalancı-direnç" gösteren grupta da psikiyatrik hastalık öyküsü (%57.1) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0.001). Bu grupta psikiyatrik hastalıkların tedaviye uyumu bozduğu ve kullanılan diğer ilaçların anti-epileptik tedaviyi olumsuz etkilediği düşünülebilir.

İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, literatürde de belirtildiği gibi,^[1] tedaviye gerçekten dirençli grupta erkek olguların sayısı (%71.4) daha fazladır ve bu grupta nöbetlerin başlama yaşı ortalaması (12.7 yıl) tedaviye yanıtı gruba oranla daha erkendir (14 yıl). Gelisse ve ark.nun^[2] çalışmasında anlamlı olduğu belirtilen bir durum olan, her üç nöbet tipinin görüldüğü olguların daha yüksek oranda dirençli grupta yer alması, çalışmamızda da saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda, tedaviye gerçekten dirençli grupta status epileptikus, sistemik ve psikiyatrik hastalıkların varlığı anlamlı özellikler olarak ortaya çıkmıştır. Ancak, bu özellikler ile gerçek direnç arasında neden sonuç ilişkisi kurmak güçtür.

Genetik temeli olduğu düşünülen JME sendromunun etyolojisinde yer alan genleri araştırmaya yönelik çalışmalarda henüz kesin bir so-

nuç elde edilememiştir. Bunun en önemli nedeni JME'nin hem genetik hem de klinik olarak heterojen bir sendrom olmasıdır.^[11,12] Bunun yanı sıra, uzun süreli bir hastalık olan ve yaşam boyu tedavi gerektirdiği bilinen bu sendromda, araya giren enfeksiyon hastalıkları, endokrin ve metabolik bozukluklar gibi sistemik hastalıklar ve bu hastalıkların tedavileri gibi bazı faktörler hastalığın fenotipik özellikleri üzerinde anlamlı değişikliklere yol açabilirler. Bu sistemik hastalıkların tedavisi bittikten sonra da, uygun anti-epileptik ilaçlara rağmen nöbetlerin devam etmesi durumunda tedaviye gerçek dirençlilikten bahsedilebilir. Ayrıca, hasta nüfusunun farmakogenetik özellikleri de direnç üzerinde etkili bir başka faktör olabilir. Tedaviye gerçek dirençten sorumlu genetik ve çevresel faktörlerin anlaşılması, JME'nin farklı fenotipik özelliklerini açıklayan genetik temellerinin anlaşılmasıyla mümkün olabilecektir. Genetik temeli JME'ye göre çok daha net olarak aydınlatılmış bazı sendromlarda (örn. otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi) aynı aile içinde bile çok farklı klinik seyir özelliklerinin (iyi huylu seyirden ilaçlara yanıtız şekle dek değişen bir dağılım içinde) birlikte bulunabileceği de bilinmektedir. Bu gözlemler dikkate alındığında, JME'deki dirençli grubu belirleyen majör genetik farklılıklar kadar, gen ekspresyonlarında değişikliğe yol açan ya da ilaca yanıtı belirleyen genlerdeki polimorfizmlere dek birçok olası faktörün etkisi de ileri sürülebilir.

Tedaviye gerçekten direnç gösteren grup dışında, aynı oranda (%7.3) bir yalancı-dirençli grubun varlığı da dikkat çekicidir. Bu grupta tedaviye uyumu bozabileceği düşünülen psikiyatrik hastalık öyküsü anlamlı bulunmuştur. Bu nedenle, olguların nöbetlerinin kontrolünde uygun tedavi düzenlenmesi ve yaşam şeklinin düzeltilmesi yanı sıra psikiyatrik değerlendirmenin ve belirlenen sorunlara yönelik tedavinin gerektiği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Fernando-Dongas MC, Radtke RA, Van Landingham KE, Husain AM. Characteristics of valproic acid resistant juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2000;9:385-8.
2. Gelisse P, Genton P, Thomas P, Rey M, Samuelian JC, Dravet C. Clinical factors of drug resistance in juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:240-3.
3. Grunewald RA, Panayiotopoulos CP. Juvenile

- myoclonic epilepsy. A review. Arch Neurol 1993; 50:594-8.
4. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan AR. Juvenile myoclonic epilepsy: a 5-year prospective study. Epilepsia 1994;35:285-96.
 5. Thomas P, Genton P, Gelisse P, Wolf P. Juvenile myoclonic epilepsy. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 3rd ed. London: John Libbey; 2002. p. 407-30.
 6. Biraben A, Allain H, Scarabin JM, Schuck S, Edan G. Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine. Neurology 2000;55:1758.
 7. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Epilepsia 1989;30:389-99.
 8. Grunewald RA, Chroni E, Panayiotopoulos CP. Delayed diagnosis of juvenile myoclonic epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55:497-9.
 9. Asconape J, Penry JK. Some clinical and EEG aspects of benign juvenile myoclonic epilepsy. Epilepsia 1984;25:108-14.
 10. Janz D, Durner M. Juvenile myoclonic epilepsy. In: Engel JR, Pedley TA, editors. Epilepsy: a comprehensive textbook. 1st ed. Vol. 2, Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 2389-400.
 11. Liu AW, Delgado-Escueta AV, Gee MN, Serratosa JM, Zhang QW, Alonso ME, et al. Juvenile myoclonic epilepsy in chromosome 6p12-p11: locus heterogeneity and recombinations. Am J Med Genet 1996;63:438-46.
 12. Elmslie FV, Rees M, Williamson MP, Kerr M, Kjeldsen MJ, Pang KA, et al. Genetic mapping of a major susceptibility locus for juvenile myoclonic epilepsy on chromosome 15q. Hum Mol Genet 1997; 6:1329-34.

- 5. sayfada hipotiroidi ile status epileptikus varlığı doğru ifade edilmiş mi?
- 5. kaynak için, Panel discussion şeklinde değil, derginin belirli sayfalarında gösterilen, başlığı olan belli bir yazıyı, yazarlarıyla birlikte belirtiniz.
- 10 kaynakta sayfa numaralarını kontrol ediniz ve kitabın kaçınıcı cildi olduğunu belirtiniz.