

Çocukluk Dönemi Epilepsilerinde Takip ve Tedavi Planlaması

Semra Hız Kurul

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Doç.Dr.

Çocukluk çağının en sık kronik hastalıklarından olan epilepsinin tedavisi hasta, aile ve hekim için sabır ve dayanışma gerektiren uzun bir süreçtir. Tedavinin başarısı doğru tanı ve doğru ilaç seçimine olduğu kadar hasta ve ailenin desteklenmesine de bağlıdır. Epilepsi tedavisi planlanırken yanıtlanması gereken bazı sorular vardır.

Olay gerçekten epileptik bir nöbet mi?

Çocukluk çağında epilepsi tedavisine genel yaklaşımda ilk kural atağın gerçekten epileptik bir nöbet olup olmadığının ortaya konmasıdır. Çünkü çocukluk ya da adolesan dönemde görülen senkop, konversiyon, tik bozuklukları, gece terörü, migren, benign uyku miyoklonileri, soluk tutma atakları, benign paroksizmal vertigo gibi durumların klinisyenlerce bile epileptik nöbetler ile karıştırılması mümkündür. Aileden iyi öykü alınmalı, olanak varsa nöbetler gözlenmeli ya da video kayıtları izlenmeli, kuşkulu durumlarda EEG ve laboratuvar incelemeleri ile tanıya gidilmeye çalışılmalıdır. Olay sırasında EEG kaydının alınıp video görüntüsünün de kaydedildiği videoEEG yöntemi bu gibi kuşkulu durumların aydınlatılmasında en yol gösterici metoddur. EEG epilepsi tanı ve izleminde vazgeçilmez bir yöntemdir. Eğer nöbet kaydedildi ise tanı kesindir. Ancak çocukların çoğu ender nöbet geçirir ve bunun kaydedilmesi güçtür. Çoğu EEG kaydı interiktal dönemi yansıtmaktadır. Bu durumda çocuk epileptik bile olsa EEG normal olabilmekte, ayrıca normal popülasyonda da EEG anormalliklerine rastlanabilmektedir. Epilepsi tedavisinde bu durum göz önünde bulundurulmalı ve herhangi bir nöbet belirtisi olmaksızın öykü, muayene ve diğer incelemeler dikkate alınmadan yalnız EEG bulguları ile antiepileptik tedaviye başlanmamalıdır. Benzer şekilde epilepsi tanısı görüntüleme yöntemlerine göre de konmamalıdır (1-3).

Epilepside hangi incelemeler gereklidir?

Epilepsisi olan bir çocukta yapılacak incelemelerin amacı nöbet etiyojisini saptamak ve takip ve tedavi planını yapmaya yöneliktir. Örneğin hastanın nöbet geçirmesinin nedeni beyin tümörü ise cerrahi müdahalenin geç kalınmadan planlanması gerekir. Çocuk altta yatan serebral disgenезis gibi kalıcı ve süreğen bir durum nedeniyle nöbet geçirmekte ise hastanın izlemi serebral disgenезisin olası komplikasyonları göz önüne alınarak yapılmalıdır. Epilepsinin etiyojisi genetik bir sendrom veya kromozomal bir anomali ise rekürrens ve genetik risklerin belirlenmesi için gerekli incelemeler yapılmalı, aile bilgilendirilerek genetik danışma verilmelidir.

Epilepside yapılan incelemeler elektroensefalografi, nörogörüntüleme yöntemleri (bilgisayarlı beyin tomografisi, manyetik rezonans görüntüleme, SPECT veya PET gibi), hematolojik, biyokimyasal, metabolik, moleküler genetik ve kas, deri gibi dokuların histolojik incelemeleridir (4-6).

Epilepsisi olan çocuklarda aşağıdaki durumların varlığında nörogörüntüleme incelemelerinin yapılması uygundur (7):

- Nörolojik defisit veya asimetrisi olan çocuklar (örn. hemiparezi)
- Nörokutan sendrom bulgusu olanlar
- Psikomotor veya mental gerileme gösterenler
- Basit veya kompleks parsiyel nöbeti olanlar
- Yaşamının ilk bir yılında infantil spazm veya miyoklonik nöbet geçirenler
- Klasifiye edilemeyen persistan nöbetli olgular
- Başlangıçtaki iyi kontrole rağmen nöbetlerinde açıklanamayan relaps olanlar

Epilepsisi olan çocuklarda aşağıdaki durumların varlığında ise rutin olarak nörogörüntüleme incelemelerinin yapılması gerekli değildir:

- Primer (idiyopatik) jeneralize nöbeti olan çocuklar
- EEG'de sentrotemporal veya oksipital diken saptananlar
- Basit febril konvülsiyonlu olgular
- EEG'de fokal deşarjı olanlar

İlaç tedavisine ne zaman başlanmalı?

Çocukluk çağında absans ya da miyoklonik nöbeti olan olgular genellikle klinisyene başvurana dek bir çok kez nöbet geçirmişlerdir. Bununla beraber jeneralize tonik klonik nöbet geçiren bir olgu çoğu kez tek bir nöbetten sonra klinisyene ulaşır. İlk nöbetten sonra tedavi başlanıp başlanmaması tartışmalıdır. İlaç başlama taraftarlarının gerekçesi çocuğun nöbetlere bağlı fiziksel yaralanmalardan ve psikososyal stresten korunmasının sağlanmasıdır. İlaç başlanmasının kuramsal gerekçelerinden bir diğeri ise geçirilen bir nöbetin ikincisini, ikincinin üçüncüsünü "tetikleyeceği", böylece tedavisi zor kronik bir epilepsi durumunun ortaya çıkabileceği düşüncesidir. Ancak deneysel çalışmaların sonucu olarak bildirilen bu durum insanlarda kanıtlanamamıştır (8).

Çocukluk çağındaki metaanaliz çalışmalarında genel olarak ilk nöbetten sonra ikinci kez nöbet geçirme riskinin %40 olduğu bildirilmektedir. Üçüncü nöbet riski ise %80 olarak rapor edilmektedir (9,10). Organik beyin lezyonu, fokal nörolojik bulgu ve spesifik EEG bozukluğunun varlığı nöbet yineleme riskini arttırmaktadır. Herhangi bir uyarı ile oluşmamış tek nöbet, ailede epilepsi yoksa, EEG ve beyin görüntülemesi normal bulunmuşsa antiepileptik tedavi başlanmayabilir. Bu durumda nöbet tekrarının ilaç kesmeyi gerektiren ilaç reaksiyonu riskinden daha az olduğu bildirilmektedir. İki veya daha fazla nöbeti olan ve nöbetler arası süre bir yıldan kısa olan olgularda ise tedavi başlanması önerilmektedir. Ailesel yatkınlığı olan, belirlenen ilerleyici beyin hastalığı, fokal nörolojik bulgu-

ları, spesifik EEG anormalliği ve kraniyal görüntüleme yapısal lezyonu olan olgularda tedavi başlanmalıdır. Antiepileptik ilaç başlanması noktasında aile ile öngörülen tedavinin çeşitli yönleri hakkında konuşulmalı ve ilaç başlanmasının nöbet sorununun sona erdiği anlamına gelmediği açıklanmalıdır (8).

Epilepsi tedavisine hangi ilaç ve hangi dozla başlanmalı?

Antiepileptik ilaç tedavisinde amaç beyin fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilemeden hastanın nöbetsiz olmasının sağlanmasıdır. Tedaviye epileptik sendroma veya öykü ya da video kayıtları ile saptanan nöbet tipine uygun ve en etkili olduğu bilinen ilaç ile başlanır. Bu tercihi yaparken yaş ve cinsiyet de göz önüne alınarak en az yan etkisi olan, kullanımı kolay ve pahalı olmayan ilaçlar seçilmelidir. Epilepsi tedavisinde sık olarak kullanılan bazı antiepileptik ilaçlar ve özellikleri tablo 1'de, nöbet tipine göre seçilecek ilaçlar ise tablo 2'de yer almaktadır. Genel bir bakış açısı olarak halen çocukluk yaş grubunda jeneralize epilepsi ve epileptik sendromlar için önerilen antiepileptik ilaç valproik asit, parsiyel epilepsi ve epileptik sendromlar için önerilen antiepileptik ilaç ise karbamazepindir. Miyokloni ve absans nöbetleriyle seyreden sendromlarda valproat ilk seçenektir. Karbamazepinin miyoklonik ve tipik absans nöbetleri tetikleyebileceği unutulmamalı ve bu ilaç juvenil miyoklonik nöbetlerde kullanılmamalıdır.

İnfanıl spazmlarla seyreden ve süt çocukluğunun epileptik sendromlarından biri olan West sendromunun tedavisinde ACTH veya vigabatrin ilk tercih edilecek ilaçlardır.

Fenobarbital ve fenitoin gibi ilaçlar özellikle bilişsel fonksiyonlar ve davranışlar üzerindeki yan etkileri nedeniyle çocukluk çağı epilepsisinde ilk seçenek ilaçlar olarak tercih edilmemektedir. Ancak diğer ilaçlarla kontrol altına alınamayan ve nöbet kontrolünün önemli olduğu durumlarda ve fenobarbitalin yenidoğan nöbetlerinde kullanılması önerilmektedir.

İlaç toksisitesini en azda tutmak için tedaviye tek ilaçla başlanmalı, hangi ilaçla başlanırsa başlansın doza bağlı herhangi bir yan etkiden kaçınmak için en düşük etkili dozla başlanmalı, doz çocuğun vücut ağırlığına göre hedef idame dozuna ve etkin plazma seviyesine ulaşılan kadar yavaşça arttırılmalıdır. Her ilacın etkili ve düzenli plazma düzeyine ulaşması için belli bir süre geçmesi gereklidir. Bu nedenle ilaç dozu ve tipi sık değiştirilmemelidir, politerapi için acele edilmemelidir. Her ilacın dozu maksimum tolere edilebilir doza ulaşılmadan ikinci bir ilaç denenmemelidir. İlaçların aniden kesilmesi status epileptikusun en sık nedenidir. Bu durum aile ve hastaya önemle anlatılmalıdır. Bir antiepileptik ilacın etkinliğini değerlendirmek için tedaviden önceki ve tedavi sırasındaki nöbet sıklığı ve şiddetinin çok iyi not edilmiş olması gerekir. Ayrıca her antiepileptik ilacın kanda kararlı seviyeye ulaşması için en az beş yarı ömür süresi kadar zaman geçmesi gereklidir. Bu süre dolmadan ilacın etkin olup olmadığı ile ilgili erken karar verilmemelidir (11,12).

Tek ilaçla nöbet kontrolü sağlanamazsa ne yapılmalı?

Genel olarak olguların %65-70'inde doğru seçilmiş tek ilaçla nöbet kontrolü sağlanır. Eğer nontoksik en yüksek plazma seviyesine ulaşıldığı halde nöbet kontrolü sağlanamıyorsa ya da ilaca bağlı istenmeyen yan etkiler geliştirse tedaviye ikinci bir ilacın eklenmesi gerekir. Klinisyen tedaviye eklediği ikinci ilacın nöbet kontrolü sağlamadaki etkinliğinin %5-10 olduğunu bilmeli, eklenecek üçüncü bir ilaçta bu yüzdenin daha da düşeceği ancak ilaç etkileşimleri ve istenmeyen ilaç etkilerinin artacağını bilmelidir. Bu nedenle toksisite ve ilaç etkileşimleri yönünden tedavide mümkün olduğunca en az sayıda ilaç tercih edilmeli, ikinci ilaç başlandıktan sonra birinci ilaç yavaşça kesilmelidir. Tek ilaç ile nöbet kontrolünün sağlanamadığı durumlarda kombinasyon tedavisi denenmelidir. Kombinasyon tedavisinde birbiri ile geçimsiz ilaçların kullanılmamasına dikkat edilmeli, sinerjik etkili olduğu bilinen antiepileptikler tercih edilmelidir (Tablo 3,4). Örneğin sinerjik etkili bir kombinasyon olan valproat-lamotrigin kombinasyonunda şiddetli döküntü, uyku hali ve baş ağrısı riski nedeniyle lamotrigin dozu diğer ilaç kombinasyonlarında kullanılanlardan daha düşük dozda verilmelidir. Yine karbamazepin-valproat ve karbamazepin-lamotrigin kombinasyonlarında karbamazepin toksisitesinin artabileceğine dikkat edilmelidir. Ayrıca kullanılan diğer ilaçların antiepileptiklerin farmakokinetiklerini etkileyebilecekleri akıldan tutulmalı, aile bu konuda bilgilendirilmelidir (8,13).

İlaç kan düzeyi ne zaman ölçülmeli?

- Yeni başlanan bir ilacın kullanımını takiben yeterli süreye rağmen yeterli düzeyde nöbet kontrolü sağlanamadığında veya beklenmedik biçimde yan etkiler ortaya çıktığında,
- Kullanılan ilacın dozunda değişiklik yapıldığında,
- Bilinci kapalı veya çok küçük çocuklar gibi yan etkilerin saptanmasının kolay olmadığı olgularda ve öğrenme güçlüğü, iletişim bozukluğu gibi toksisite semptomları tarif edilemediğinde tablonun değerlendirilmesi amacıyla,
- Klinik gidişte beklenmedik ağırlaşmalar, araya giren özellikle renal, hepatik ve GIS hastalıkları gibi hastalıklarda ya da aniden ortaya çıkan yan etkilerde,
- Konvülviz veya nonkonvülviz status epileptikus durumunda
- Hasta ve ailenin uyumundan kuşkulandığında
- İlaç etkileşimlerinin fazla ve biyofarmakolojisinin anstabil olması nedeniyle özellikle politerapi şeklinde fenitoin alan hastalarda (14,15).

Antiepileptik ilaç kullanan çocuklarda rutin laboratuvar incelemeleri gerekir mi?

İstenmeyen etkilerin değerlendirilmesinde laboratuvar incelemelerinden ziyade klinik belirti ve bulgular daha büyük önem taşır. Bu nedenle antiepileptik kullanan asemptomatik olgularda tam kan sayımı, serum elektrolitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri gibi incelemelerin rutin olarak yapılmaması, ancak klinik endikasyon varsa bakılmaları önerilmektedir (16). İlaçlara bağlı istenmeyen etkiler en çok doza bağlı etkilerdir ve santral sinir sistemi belirtileri ile dikkat çekerler. Bunlar bilişsel işlevlerdeki değişiklikler, uyukluluk, dikkat azalması, inkoordinasyon, ataksi ve diplopi gibi belirtilerdir. Karaciğer toksisitesi ile ilgili istenmeyen etkilerin erken

klirik belirtileri ise iştshszlık, bulantı, kusma, karın ağrısı ve letarjdir. Bu gibi klinik belirtiler hakkında aile aydınlatılmalı ve gerekli incelemeler yapılmalıdır. Bununla birlikte bazı otörler tedaviden önce ve tedaviye başladıktan sonra olmak üzere tam kan sayımı ve biyokimyasal incelemelerin yapılmasını önermektedir. Ayrıca küçük çocuklarda valproat başlanmadan önce doğumsal metabolik hastalıklar yönünden metabolik incelemelerin yapılması önerilmektedir (8).

Tedavi ne zaman sonlandırılabilir?

Bu konuda kesin bir süre olmamakla birlikte çocukların %70'inde antiepileptik ilaç tedavisinin 1-2 yıllık nöbetsiz dönemin ardından başarı ile kesilebileceği bildirilmektedir. alışmalar bu sürenin 4-5 yıla uzatılmasının başarı oranını değiştirmediğini göstermiştir. Antiepileptik ilaç tedavisinin başarılı bir şekilde sonlandırılabilieceğinin göstergeleri nöbetlerin jeneralize tipte olması, 10 yaşından önce başlamış olması, nörolojik muayenenin normal olması ve bazı araştırmalara göre interiktal EEG bulgularının normal olmasıdır. Nöbetsiz 2-3 yıllık periyoddan sonra ilaç kesim kararı EEG'den ziyade klinik bulgulara göre verilmelidir. Antiepileptik ilaç kesilmeden önce çekilen EEG'de diken ve yavaş dalgaların saptanması çocukta ilaç kesimi sırasında veya sonrasında artmış nöbet riski ile birlikte ancak bu durum mutlaka nöbet tekrarının olacağı anlamına gelmemektedir. Benzer şekilde ilaç kesiminden önce EEG'nin normal olarak saptanması nöbet rekürrensini olmayacağının garantisi olamaz (17,18).

Juvenil miyoklonik epilepsi gibi bazı epileptik sendromlarda ilaç kesiminden sonra nöbet relaps oranı yüksek iken, çocukluk çağı absans epilepsisi ve rölandik epilepsi gibi bazı epileptik sendromlarda ise bu riskin düşük olduğu bilinmektedir. Genel olarak çocukluk çağı epilepsisinde ilaç tedavisinin kesilmesinden sonra nöbet tekrar oranı %20-25 olarak bildirilmektedir. Bu tekrar %70-80 oranda ilk bir yıl içinde görölür (8).

Tablo 1. Antiepileptik ilaçlar ve bazı özellikleri				
İlaç adı	Nöbet tipi	Doz	Terapötik aralık	Yan etki
Karbamazepin	Basit ve kompleks parsiyel, jeneralize tonik klonik nöbetler	10-20 mg/kg/gün	4-12 µg/mL	Diplopi, ataksi, uyku hali, bulantı-kusma, kemik iliği depresyonu, hepatotoksisite, hiponatremi (Absans ve miyoklonik nöbetleri uyarabilir!)
Okskarbazepin	Basit ve kompleks parsiyel, jeneralize tonik klonik nöbetler	10-40 mg/kg/gün	5-50 µg/mL	Absans ve miyoklonik nöbetleri uyarabilir !
Valproat	Absans, miyoklonik, jeneralize tonik klonik, parsiyel nöbetler	10-60 mg/kg/gün	50-100 µg/mL	Tremor, irritabilite, hepatotoksisite, gastrik intolerans, kilo artışı, saç dökölmesi, menstrüel düzensizlik
Fenobarbital	Jeneralize tonik klonik, parsiyel, neonatal konvülziyonlar, status epileptikus	3-7 mg/kg/gün	15-45 µg/mL	Sersemlik, sedasyon, ataksi, irritabilite, hiperaktivite, döküntü, öğrenme güçlüğü, davranış bozukluğu
Fenitoin	Jeneralize tonik klonik, parsiyel nöbetler, status epileptikus	5-10 mg/kg/gün	10-25 µg/mL	Başdönmesi, diplopi, ataksi, koreiform hareket bozukluğu, hepatotoksisite, döküntü, dişeti hipertrofisi, hirsutismus, folat eksikliği, osteomalazi, akne
Klonazepam	Miyoklonik, parsiyel, jeneralize tonik klonik nöbetler	0.01-0.3 mg/kg/gün	0.050-0.110 µg/mL	Sedasyon, irritabilite
Etosüksimid	Absans	10-40 mg/kg/G	40-100 µg/mL	Bulantı, başdönmesi, başağrısı
Lamotrigin	Jeneralize tonik klonik, absans, miyoklonik, atonik, parsiyel nöbetler	0.5-15 mg/kg/gün (Valproat ile birlikte kullanılıyorsa 0.5-5 mg/kg/gün)	2-20 µg/mL	Döküntü, sedasyon, görme bulanıklığı, ataksi, bulantı-kusma, diplopi, tremor
Topiramet	Parsiyel, jeneralize tonik klonik, absans, miyoklonik, atonik nöbetler	1-10 mg/kg/gün	2-25 µg/mL	İştshszlık, kilo kaybı, sedasyon, konsantrasyon azalması, halsizlik
Vigabatrin	Jeneralize tonik klonik, parsiyel nöbetler, West sendromu, Lennox Gastaut sendromu, tuberoz skleroz	30-100 mg/kg/gün	?	Uyku hali, irritabilite, Absans ve miyoklonik nöbetleri uyarabilir! Uzun süre kullanımda görme alanı defekti yapabilir !
Gabapentin	Parsiyel, jeneralize tonik klonik nöbetler	15-50 mg/kg/gün	4-16 µg/mL	Sedasyon, >12 yaş kullanılır !
Klobazam	Miyoklonik, jeneralize tonik klonik, absans, parsiyel, atonik nöbetler, West sendromu, Lennox Gastaut sendromu	0.1-1 mg/kg/G	?	Sedasyon, irritabilite
Levetirasetam	Parsiyel, jeneralize tonik klonik, miyoklonik nöbetler	10-40 mg/kg/G	20-60 µg/mL	Halsizlik, uyku hali, başağrısı, başdönmesi, hırçınlık, duygusal dalgalanmalar

NÖBET TIPI	Birinci	İkinci	Üçüncü
Jeneralize			
Tonik klonik	Valproat	karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin, topiramamat, lamotrigin	Fenobarbital
Miyoklonik	Valproat	Klonazepam, levetirasetam, lamotrigin	Klobazam
Atonik	Valproat	Lamotrigin, topiramamat	Karbamazepin, klonazepam, fenobarbital
Absans	Valproat, Etosüksimid	Lamotrigin, topiramamat, levetirasetam	Klobazam,
Parsiyel			
Basit / Kompleks	Karbamazepin, okskarbazepin	Valproat, lamotrigin, topiramamat	Fenitoin, klobazam

İlaç	Nöbet tipi
Valproat + etosüksimid	Absans
Valproat + karbamazepin	Kompleks parsiyel
Topiramamat + lamotrigin	Dirençli epilepsi
Valproat + lamotrigin	Parsiyel ve jeneralize
Lamotrigin + tiagabin	Parsiyel

İlaç kombinasyonu	Etkileşim
Karbamazepin ve valproat	Karbamazepin toksisitesi artabilir
Karbamazepin ve lamotrigin	Karbamazepin toksisitesi artabilir
Valproat ve fenitoin	Valproatın etkinliği azalabilir
Fenitoin ve etosüksimid	Fenitoin toksisitesi artabilir
Valproat ve lamotrigin	Sinerjik etkili bir kombinasyon ancak döküntü ve tremor riski artabilir

İlaç tedavisine yanıt vermeyen dirençli epilepsilerde ne yapılmalı?

Çalışmalar tüm akılcı ilaç uygulamalarına rağmen farmakolojik tedavi ile nöbetlerin %20'sinde başarı elde edilemeyebileceğini göstermektedir. Uygun doz ve sürede ilaç kullanılmasına rağmen epilepsileri devam eden ve nöbet remisyonu bakımından prognozu kötü olan olgularda başarı şansları her zaman çok yüz güldürücü olmamakla beraber ilgili merkezlerde uygulanacak epilepsi cerrahisi, vagal sinir stimülasyonu veya ketojenik diyet gibi yöntemler denenebilir (19-21).

Aile ve hastaya verilmesi gereken bilgiler ve uyarılar:

- Aile tanı ve hastalığın prognozu hakkında aydınlatılmalıdır.
- Tedavinin amaç ve süresi konusunda bilgi verilmelidir.
- Antiepileptik ilaçların olası yan etkileri anlatılmalıdır.
- İlaç kullanımına ailenin uyumunun önemi vurgulanmalı, ilacın düzenli olarak ve reçetelendiği şekilde alınmasına, doktor kontrolü olmadan kesilmemesine dikkat çekilmelidir.
- Unutulan dozların bölünerek sonraki dozlara ilave edilmesi gerektiği bildirilmelidir.
- Ateş, uykusuzluk, açlık, yorgunluk, ışık, uzun süre ve yakından televizyon seyretme, bilgisayar başında oturma, stres ve hiper-ventilasyonun nöbetleri uyabileceği aile ve hastaya anlatılmalıdır.
- Atlama, tırmanma, dağcılık, binicilik, yüzme gibi sporlara izin verilmemelidir.

Kaynaklar

1. Camfield PR, Camfield CS. Pediatric epilepsy: An overview. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, eds. Pediatric Neurology, 4th ed. Philadelphia: Mosby Inc. 2006; pp 981-9.
2. Dimario FJ Jr. Paroxysmal nonepileptic events of childhood. Semin Pediatr Neurol 2006;13:208-21.
3. Lobello K, Morgenlander JC, Radtke RA, Bushnell CD. Video/EEG monitoring in the evaluation of paroxysmal behavioral events: duration, effectiveness, and limitations. Epilepsy Behav 2006;8:261-6.
4. Gibbs J, Appleton RE, Carty H, Beirne M, Acomb BA. Focal electroencephalographic abnormalities and computerised tomography findings in children with seizures. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993; 56: 369-71.
5. Shinnar S, O'Dell C, Mitnick R, Berg AT, Moshe SL. Neuroimaging abnormalities in children with an apparent first unprovoked seizure. Epilepsy Res 2001; 43: 261-9.
6. Harvey SA, Berkovic SF. Functional neuro-imaging with SPECT in children with partial epilepsy. J Child Neurol 1994; 9 (Suppl 1): S71-S81.
7. ILAE Neuroimaging Commission. ILAE Neuroimaging Commission recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. Epilepsia 1997; 38 (Suppl 10): 1-2.
8. Conway JM, Kriel RL, Birnbaum AK. Antiepileptic drug therapy in children. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, eds. Pediatric Neurology, 4th ed. Philadelphia: Mosby Inc. 2006; pp 1105-30.

9. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: A meta-analysis. *Neurology* 1991;41:965-72.
10. Shinnar S, Shinnar S, Berg AT, et al. Predictors of multiple seizures in a cohort of children prospectively followed from the time of their first unprovoked seizure. *Ann Neurol* 2000; 48: 140-7.
11. Roger J, Bureau M, Dravet C, et al. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 3rd ed. London: John Libby 2003.
12. Guerrini R, Parmeggiani R. Practitioner review: Use of antiepileptic drugs in children. *J Child Psychol Psychiatry* 2006;47:115-26.
13. Buelow JW, Shore CP. Childhood epilepsy: failures along the path to diagnosis and treatment. *Epilepsy Behav* 2006; 9: 440-7.
14. Kozar E, Scolnik D, Agamata WM, et al. Utility of antiepileptic drug monitoring in the pediatric emergency department. *Ther Drug Monit* 2003; 25:17-22.
15. Januzzi G, Cian P, Fattore C, et al. A multicenter randomized controlled trial on the clinical impact of therapeutic drug monitoring in patients with newly diagnosed epilepsy. The Italian TDM Study Group in Epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 222-9.
16. Harden CL. Therapeutic safety monitoring: What to look for and when to look for it. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 8): S37-41.
17. Bouma PAD, Peters ACB, Brouwer OF. Long-term course of childhood epilepsy following relapse after antiepileptic drug withdrawal. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 507-10.
18. Appleton RE. Withdrawal of long-term antiepileptic treatment in children. *Seizure* 1999; 8: 381-3.
19. Snead OC. Surgical treatment of medically refractory epilepsy in childhood. *Brain Dev* 2001; 23: 199-207.
20. Vagus Nerve Stimulation Study Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology* 1995; 45: 224-30.
21. Lefevre F, Aronson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: a systematic review of efficacy. *Pediatrics* 2000; 105: E46.