

Juvenil Miyoklonik Epilepsilerde Nöbet Başlama Yaşı, Nöbet Tipi ve Tedavi Protokolünün Prognoz Üzerine Etkisi / The Effect Of Seizure Type, Age at Onset and Drug Protocols on Prognosis of Juvenile Myoclonic Epilepsy

Kezban Aslan,¹ Hacer Bozdemir,¹ Meltem Demirkıran,² Refik Burgut²
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji,¹ Biyoistatistik² Anabilim Dalı, ADANA

ABSTRACT

The Effect Of Seizure Type, Age at Onset and Drug Protocols on Prognosis of Juvenile Myoclonic Epilepsy

Objectives: The aim of this study is to evaluate the effect of age at seizure onset, seizure types, drugs protocols and the duration of treatment delay on prognosis in juvenile myoclonic epilepsy (JME).

Material and methods: The study included 32 patients (23 women, 9 men; mean age 22.2 ± 4.8 years; range 16 to 37 years) with JME according to ILAE classification (1989). Clinical characteristics of patients including gender, age at seizure onset, seizure types, duration of delay in the initiation of therapy, treatment protocols, response to therapy, interictal electroencephalography (EEG) and magnetic resonance imaging (MRI) were reviewed.

Results: The seizures started at or after 12 years of age in 75 % (n: 24) of the patients. All of our patients had multiple seizure types; 68.7 % (n: 22) of our cases had three types and 31.2 % (n:8) had two types. Thirty one percent were diagnosed as JME and placed on therapy within one year of disease onset, however 68.7 % (n:22) of the cases had a

Key words: JME, seizure types, age at onset, therapy and prognosis

delay in the diagnosis and treatment by a mean of 4.5 (1-14) years. The patients were followed up for a mean of 5.4 (1-13) years. In this study we found that 37 % of patients were seizure free and 62.5 % had partially controlled seizures at the end of our follow -up.

Conclusion: The prognosis was very good in patients on monotherapy (p: 0.034), and it was better in patients with disease onset after 12 years of age. On the other hand, prognosis was very good in patients who had two types of seizures compared to the ones with three types (p:0.001). Seizures were under control in 50 % of patients who did not have any delay in diagnosis and therapy and only in 21.8 % of patients with a delay in the initiation of therapy.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Juvenil Miyoklonik Epilepsili (JME) olgularda, nöbetlerin başlama yaşı, nöbet tipi, tedaviye başlamada gecikme ve tedavi protokolünün prognoz üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntemler: Uluslararası epilepsi ile savaş derneği (ILAE)

Anahtar Kelimeler: JME, nöbet tipleri, başlangıç yaşı, tedavi ve prognoz

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Kezban Aslan
Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı - ADANA
Tel: 0322 338 60 60 - 3206 kezbanaslan@hotmail.com

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 31.10.2005

Revizyon İstenme Tarihi/Sent for revision: 14.11.2005

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 18.11.2005

Bu çalışma, 21. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

sınıflandırmasına (1989) göre JME tanılı, düzenli antiepileptik ilaç sağaltımı alan, yaş ortalaması 22.16 ± 4.77 (16 - 37) olan 23 kadın, 9 erkek, toplam 32 olgu çalışmaya alındı. Olguların, cinsiyet, nöbet başlangıç yaşı ve klinik özellikleri, tedavide gecikme süresi, kullanılan tedavi protokolleri, antiepileptik ilaçların kullanım süresi, tedaviye yanıt özellikleri, interiktal elektroensefalografi (EEG) ve magnetik rezonans incelemesi (MRI) değerlendirilmeye alınmıştır.

Bulgular: Olgularımızın %75 (n: 24)'inde nöbetler 12 yaş ve sonrasında başlamıştır. Hastaların, %68,8 (n: 22)'inde üç, % 31.2 (n:10)'sinde iki tip nöbet kombine olarak görülmüştür. Olguların % 31.3 (n:8)'ünde nöbetlerin başladığı ilk yıl tanı aldıkları ve tedaviye başladığı, %68.7 (n:22)'sinde ise ortalama 4,5 (1-14) yıl gecikme olduğu belirlendi. Hastalar ortalama 5.4 (1-13) yıl süre ile takip edildiler. Olguların %37.5 (n: 12)'inde tam, % 62.5 (n: 20)'inde ise kısmi düzelme gözlemlendi.

Sonuç: Nöbetlerin 12 yaş ve sonrasında başladığı olgularda prognozun kısmen daha iyi olduğu görüldü. Bununla birlikte ikili nöbet kombinasyonu olan (p:0.001) ve monoterapi alan hasta grubunda (p: 0.034) prognozun daha iyi olduğu, tedaviye ilk bir yıl içinde başlayanların (n:10) % 50'sinde, tedaviye geç başlayanların ise %21.8 'inde nöbetlerin tam olarak kontrol altına alındığı belirlendi.

GİRİŞ

Juvenil myoklonik epilepsi (JME) ilk kez 1867 yılında Herpin tarafından tanımlanmıştır.^{1,2} Janz'ın "impulsive petit mal" olarak tanımladığı hastalıkta, olgular mental ve nörolojik olarak normal oldukları halde, ailesel geçişin olabildiği, kısmen benign özellikte bir hastalık olduğu açıklanmıştır.^{1,3}

JME, idiyopatik jeneralize epilepsilerin sık görülen formlarından biridir. Tüm epilepsiler içerisinde prevalansı %5-11, insidansı %0.4-0.9 dur.^{1,4-8} Klinik bulgular 8-26 yaşlar arasında başlamakla birlikte, hastaların %75'inden fazlasında 12-18 yaşlarda nöbetler belirgin şekilde tanınmaktadır.^{4,6,7,9} Cinsiyet dağılımının eşit olduğu belirtilse de son yapılan çalışmalarda kadın/erkek oranının 2/1 şeklinde değiştiği vurgulanmaktadır.⁷ En sık myoklonik,^{4,6} ikinci (%80-90) sıklıkla jeneralize tonik-klonik, daha az oranda (%30) absans nöbetler görülmektedir.^{4,6,10,11}

Hastaların büyük bölümü valproat (NaV) monoterapisine oldukça iyi yanıt vermekte ve nöbetler %82-97 oranında kontrol altına alınabilmektedir. Ancak valproat tedavisine dirençliliğin grup içindeki heterojeniteden kaynaklandığı düşünülmektedir.¹²⁻¹⁴ Bu çalışmada juvenil myoklonik epilepsi tanılı 32 olguda,

nöbetlerin başlama yaşı, nöbet tipi ve tedavi protokolünün prognoz üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çukurova Üniversitesi Epilepsi Polikliniğinde, uluslararası epilepsi ve epileptik sendromların sınıflandırmasına (ILAE-1989) göre JME tanısı alan yaş ortalaması 22.16 ± 4.77 (16 - 37) olan, 23 (%71.9) kadın, 9 (%28.1) erkek toplam 32 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Epileptik nöbetlerin tanısına öykü, klinik bulgular, elektrofizyolojik veriler ile radyolojik incelemeler eşliğinde varıldı. Olgular ortalama 5.4 (1-13) yıl süre ile takip edildiler.

Çalışmada olguların; cinsiyet dağılımı, nöbet başlangıç yaşı, nöbet tipleri ile klinik özellikleri, nöbet tiplerinin başlangıç sırası ve başlama yaşları, son bir yıl içinde gözlenen nöbetlerin sıklığı ve tipi, nöbet süresi, tedaviye başlama geçen süre, kullanılan tedavi protokolleri, antiepileptik ilaçların kullanım süresi, hastaların tedaviye yanıt özellikleri, tanı almadan önce ya da tedavinin başlangıcındaki interiktal elektroensefalografik (EEG) incelemesi, magnetik rezonans görüntülemesi (MRI) irdelendi.

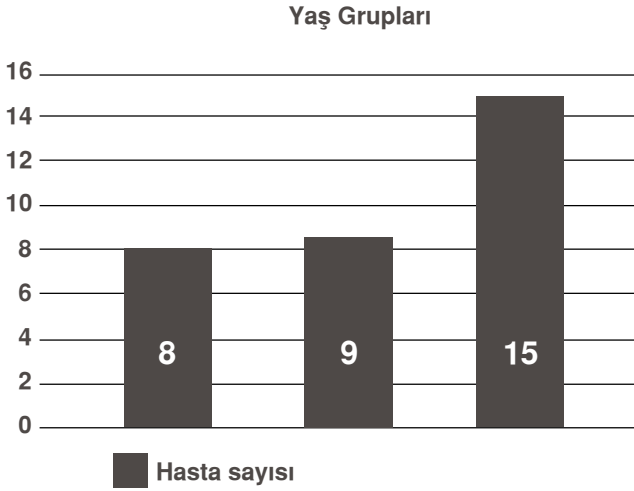
EEG kayıtlama 12 kanallı Nihon-Kohdem EEG cihazında ve MRI görüntülemesi; 0.5 Tesla General Electric MRI cihazı ile gerçekleştirildi.

Nöbet frekansına göre olgular üç grupta değerlendirilmiştir. Birinci grup; (tam düzelme): en az bir yıldır tüm nöbet tipleri kontrol altında olanlar, ikinci grup; (kısmi düzelme): son bir yıl içinde tedavinin başlangıcından itibaren nöbet sıklığında %70 oranında düzelme gözlenen olgular, üçüncü grup (aynı): nöbet sıklığında azalma olmakla birlikte, myoklonik ve /veya absans nöbetlerin ayda en az 3-4 defa gözlemlendiği olgular, şeklinde sınıflandırıldı.

IQ değerlendirmesi için Porteus Kent testi, istatistiksel değerlendirme de Fisher'in Exact testi, sonuçların geçerliliğinden emin olmak amacı ile Mc Nemar testi uygulandı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

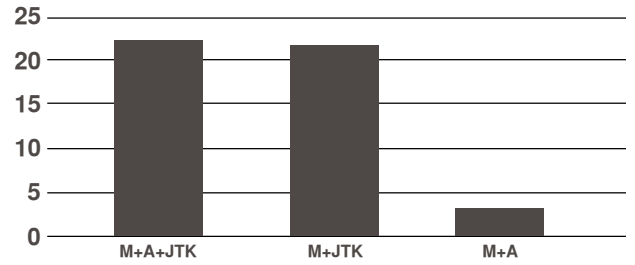
BULGULAR

Olguların 8 (%25)'inde nöbetler 11 yaş altında, 9 (%28.1) olguda 11-14 yaşlar arasında, 15 (%46,9) olguda ise 15 yaş üstünde başlamıştır. Nöbet süreleri ortalama $8,84 \pm 4.76$ (2-20) yıldır (Şekil 1).



Şekil 1. Nöbet başlama yaşı dağılımı

JTK, %75'inde ise absans nöbetlerin olduğu belirlendi. Olguların %90.6 (n:29)'sında nörolojik muayene bulguları normal, %9.38 (n:3)'inde ise ilımlı mental retardasyon saptandı.



Şekil 2. Gözlenen nöbet tipleri (M: myoklonik, A: absans, JTK: jeneralize tonik klonik)

Tablo 1. EEG bulguları

EEG	n	%
Aktif subkortikal	22	68.75
Subkortikal yavaş aktivite	2	6.25
Fokal irritatif	2	6.25
Fokal yavaş aktivite	3	9.37
Sekonder jeneralizasyon	1	3.13
Normal	2	6.25
Toplam	32	100

Nöbet tipleri irdelendiğinde; %68,8 (n: 22) hastada myoklonik, absans ve jeneralize tonik klonik (JTK) nöbetler, %25 (n: 8)'inde myoklonik ve JTK, geriye kalan %6.3 (n: 2) olguda ise myoklonik ve absans nöbetler kombine olarak görüldü (Şekil 2). Bununla birlikte olguların %100'ünde myoklonik, % 93'ünde

Tedavi öncesi EEG incelemelerinde 24 (%75) olguda subkortikal aktivite bozukluğu, altı (%18.75) olguda fokal anormallik ve geriye kalan 2 (%6.25) olguda ise normal bulgular elde edildi.

Olguların 25 (%78.12)'inde MRI'de anlamlı

Tablo 2. Nöbet başlama yaşı ve prognoz ilişkisi

Nöbet Başlama yaşı	Prognoz		Kısmi Düzleme		Toplam	
	Tam Düzleme					
	n	%	n	%	n	%
<11	1	12.5	7	87.5	8	25
12 ve üzeri	11	45.9	13	54.1	24	75
Toplam	12	37.5	20	62.5	32	100

p: 0.073

anormalliğe rastlanmamıştır. Sadece 7 (%21.88) olguda nonspesifik (2: araknoid kist, 2: serebral atrofi, 2: ventriküler genişleme, 1: gliotik odak) değişiklikler görüldü. Hastaların 23 (%72)'ü tedaviyi monoterapi ile sürdürürken, geriye kalan 9 olgudan 7'sinde ikili, diğer iki olguda ise üçlü antiepileptik ilaç tedavisi uygulanmıştır. Tüm hastalar ortalama 5.81 ± 4.5 yıl tedavi aldılar. Düzenli antiepileptik tedavi sonrası olguların %37.5 (n: 12)'inde nöbetlerin tam kontrol altına alındığı görüldü. Nöbetlerin kısmen kontrol edilebildiği %62.5 (n: 20) olgunun jeneralize tonik klonik nöbet geçirmediği, bu olguların geçirdikleri absans ya da myoklonik nöbetlerin ise frekanslarında belirgin azalma olduğu dikkati çekti.

Nöbetlerin 11 yaş ve altında başladığı 8 (%25) olgunun birinde (%12.5) tam düzelme görülürken 7 (%87.5) olguda kısmi düzelme görüldü. Nöbetlerin 12 ve üzeri yaşlarda başladığı 24 olgunun 11

(%45.9)'inde tam düzelme, 13 (%54.1)'ünde ise nöbet frekansında azalma görülmüştür. Nöbetleri tam kontrol altına alınan 12 olgunun 11 (%91.7)'ini epileptik nöbetleri 12 yaş ve sonrasında başlayan hasta grubu oluşturmuştur. Nöbetlerin 12 yaş ve sonrasında başlayan olgularda prognoz daha iyi olduğu görülmekle birlikte bu düzelme istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0.073).

Nöbetlerin tam kontrol altına alındığı gruba bakıldığında, olguların % 66.7 (n: 8)'sini ikili nöbet kombinasyonu olan hastalar oluşturmaktaydı. Bununla birlikte üçlü nöbet kombinasyonu olan 22 olgunun sadece 4 (% 18.2)'ünde nöbetlerin kontrol edildiği halde, ikili nöbet kombinasyonu olan hasta grubunda prognoz daha iyi olduğu belirlendi (p:0.001).

Olguların %31.3'ünde nöbetlerin başladığı ilk yıl tedaviye başladığı, geriye kalan 22 (%68.7)

Tablo 3. Nöbet tipleri ve prognoz ilişkisi

Nöbet kombinasyonları	Prognoz		Kısmi Düzleme		Toplam	
	Tam Düzleme					
	n	%	n	%	n	%
M+A+JTK	4	18.2	18	81.8	22	68.8
M+JTK veya A+JTK	8	80	2	20	10	31.3
Toplam	12	37.5	20	62.5	32	100

p:0.001

Tablo 4. Tedaviye başlama süresi ve prognoz ilişkisi

	Prognoz		Kısmi Düzeltme		Toplam	
	Tam Düzeltme					
	n	%	n	%	n	%
Aynı yıl AEİ başlananlar	5	50	5	50	10	31.3
Bir yıl ve daha sonra AEİ başlananlar	7	21.8	15	68.2	22	68.7
Toplam	12	37.5	20	62.5	32	100

p: 0.328

hastanın tedaviye başlanmasında ortalama $4,5 \pm 1-14$ yıl gecikme olduğu belirlendi. Tedaviye ilk bir yıl içinde başlananlarda nöbetlerin %50, tedaviye bir yıldan daha uzun süre sonra başlanan hasta grubunda ise %21.8 oranında nöbetler tam olarak kontrol altına alınmıştır (p:0.328).

TARTIŞMA

Juvenil myoklonik epilepsi, jeneralize epilepsiler içerisinde yer alan kısmen benign özellik gösteren epilepsi sendromlarından biridir. JME her ne kadar iyi gidişli nöbet grubu olarak belirtirse de, yapılan çalışmalarda kötü prognozdan, hatta prematür ölümlerden bahsedilmiştir.¹⁵ Başlangıçta, JME sendromunda kadın erkek oranının eşit olduğu belirtilmekle birlikte, bu oranın 2/1 olarak değiştiği ve kadınlarda daha fazla görüldüğü gösterilmiştir.^{7,16} Olgularımız arasında cinsiyet dağılımına bakıldığında kadınların çoğunluğu oluşturdukları (2.5/1) görülmüştür.

Klinik bulgular 8 - 26 yaş gibi geniş bir yelpazede başlayabilmektedir. Ancak olguların %75'inden fazlasında 12-18 yaşlar arasında nöbetler klinik olarak tanınmaktadır.^{4,6,7,9} Çalışmamızda, nöbetler, %25 (n: 8) olguda 11 yaş altında, %75 (n: 24)'ünde ise 11 yaştan sonra başladığı görülmüştür (Şekil 1). Burada görüldüğü ve diğer çalışmalarda da tanımlandığı gibi, nöbetlerin en fazla 12 yaş ve sonrasında ortaya çıktığı görülmektedir.

Nöbetlerin 11 yaş altında başladığı 8 (%25) olgudan sadece birinde (%12.5) tam düzeltme görülmüştür. Bununla birlikte nöbetleri tam kontrol altına alınan, 12 olgunun %91.7 (n: 11) 'sinde nöbetlerin 12 yaş ve sonrasında başladığı belirlenmiştir. Erken yaşta başlayan nöbetler daha zor kontrol edilmektedir. Nöbetlerin 12 yaş ve sonrasında başlayan olgularda prognoz daha iyi olduğu görülmekle birlikte bu düzeltme istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0.073, Tablo 2).

Hastaların tamamında (%100) myoklonik nöbetler gözlenirken, ikinci sıklıkla JTK (%80-90) ve üçüncü sıklıkta da absans nöbetler (%30) gözlenmektedir.^{5,16,29,30} Çalışma grubumuzda, olguların %100'ünde myoklonik, %93'de JTK ve %75'inde absans nöbetlerin gözlenmesi ile kısmen benzer bir oran elde edilmiştir. Ancak nöbet kombinasyonlarına bakıldığında %68.8 (n: 22) olguda myoklonik, JTK ve absans nöbetler birlikte görülürken, %25 (n: 8) olguda myoklonik ve JTK, %6.3 (n: 2) olguda ise myoklonik ve absans nöbet kombinasyonları gözlenmektedir (Şekil 2, Tablo 3). Literatürde genellikle %17 oranında tek nöbet tipi olarak myoklonik, %25 oranında üçlü nöbet kombinasyonu ve %58 oranında myoklonik ve JTK nöbetlerin birlikte izlendikleri bildirilmektedir.^{1,3} Çalışmaya sadece myoklonik ya da tek tip nöbet tanımlayan olguların alınmaması, çalışma kriterlerini tam olarak tamamlamayan olguların dışlanması nedeni ile olgularımızdaki nöbet kombinasyonlarının

literatürde gözlenen veriler ile benzerlik göstermemesine neden olmuştur.

Nöbet tiplerinin prognoz üzerinde etkili olduğu belirtilmektedir. Özellikle üçlü nöbet kombinasyonunun birlikte görüldüğü JME olgularında prognoz daha kötü olduğu bilinmektedir.^{8,17} Çalışmamızda ikili nöbet kombinasyonu birlikte görüldüğü 10 hastanın 8 (%80)'inde nöbetlerin tam olarak kontrol altına alındığı, üç nöbet tipinin birlikte görüldüğü 22 olgunun sadece 4 (%18.2)'ünde nöbetlerin tam kontrol edildiği görülmektedir (Tablo 3). Görüldüğü gibi bizim çalışma grubumuzda da üçlü nöbet kombinasyonu olan grupta prognoz daha kötü olduğu saptanmıştır. En iyi prognoz ikili nöbet kombinasyonlu grupta olduğu belirlendi (p:0.001). İzlem sırasında tedaviye direnç gösteren, uyum bozukluğu ve konsantrasyon güçlüğü olan olgular psikiyatrik açıdan değerlendirildiğinde 3 olguda (%9.37) ılımlı mental retardasyon saptandı. Bu olguların tamamında nöbetler kısmen (n: 3) kontrol altına alınmıştır. Nöbetleri tamamen kontrol altına alınan olguların (%37.5) tümünün nörolojik muayeneleri normal olarak değerlendirildi. Burada olgular mental retardasyonu olanlar ve olmayanlar şeklinde değerlendirildiklerinde mental retardasyonun prognozu olumsuz yönde etkilediği ancak sonucun istatistiksel olarak anlam taşımadığını belirledik (p: 0.083).

Jeneralize epilepsili olguların EEG incelemelerinde genellikle çoklu diken dalga komplekslerinin paroksizmal boşalımını şeklinde anormallikler gözlenmektedir.¹⁰ Karakteristik interiktal EEG bulgusu generalize 4-6 Hz çoklu diken ve yavaş dalga kompleksidir. Hastaların %10'undan daha azında ise EEG anormallik göstermemektedir.^{6,8} Farklı çalışmalarda olguların %16-38'inde EEG'de fokal asimetri olduğu belirtilmiştir.^{6,9,11} Olgularımızın EEG kayıtlamalarında %68.8 (n: 22) oranında aktif subkortikal boşalım, %6.3 (n: 2)'ünde yavaş aktivitenin subkortikal boşalım ve 2 (%6.25) olguda ise anormallik görülmemiştir (Tablo 1).

Hastaların valproat monoterapisine oldukça iyi yanıt verdiği, %82-97 oranında nöbetlerin kontrol altına alınabildiği bilinmektedir.¹²⁻¹⁴ Ancak olguların yaklaşık %30'unun valproat monoterapisine dirençli olmasının grup içindeki heterojeniteye bağlı olduğu düşünülmüştür. Valproata dirençli gruptaki hastaların nöbetlerinin atipik karakterlere sahip olduğu belirtilmektedir. Bu grup olgulardaki anormallikler asimetrik EEG bulguları, atipik nöbet varlığı, nörolojik ve nöroradyolojik anormalliklerden bir veya birkaçının birlikte olması şeklinde yorumlanmaktadır.¹⁴ Valproat monoterapisi alan olgularımızda prognoz daha iyi olduğu (%52.2 tam düzelme), ancak politerapi alan olguların hiç birinde nöbetlerin tam olarak kontrol altına alınamadığı (tam düzelme %47.8) görülmüştür (p: 0.034). Ayrıca politerapi uygulanan olgularda ikili ya da üçlü antiepileptik tedavi almanın prognozu anlamlı ölçüde değiştirmediği görülmüştür.

JME hastalarında tanı gecikme veya yanlış tedavi nadir değildir. Farklı çalışmalarda bu oranın %25 -90 oranında olduğu bildirilmiştir.¹¹ Grünewald ve ark. (1992) hastalarının gerçek tanı almasında 14,5 yıl, Panayiotopoulos ve ark. (1994) 8.3 yıl, Montalenti ve ark. (2001) 13,3 yıl, Ataklı ve ark. (1998) 5.9 yıl, Çelik ve ark. (2001) ise 45 ay gecikme olduğunu bildirmişlerdir.^{2,11,18,19} Bizim çalışmamızda olguların %31.3 (n:10)'ünde hastalık başladığı yıl tanı aldığı ve tedaviye başladığı, geriye kalan 22 hastada tedaviye başlanmasında ortalama 4,5 (1-14) yıl gecikme olduğu belirlendi. Tedaviye ilk bir yıl içinde başlanan 10 hastanın %50 (n:5)'sinde nöbetler tam olarak kontrol edildiği, diğer grubun ise %21.8 (n:7)'inde tam kontrol sağlandığı belirlendi (p:0.328).

Baykan ve ark. (1991) çalışmalarında hastaların hastalık başlangıcından yaklaşık 4.6 yıl sonra doktora başvurduklarını bildirmişlerdir.²⁰ Olgularımızın 15 (%46.8)'inde myokloniler ilk gözlenen nöbetler olarak tanımlanmıştır. Dört (%2.5) olguda absans, 5 (%15.6) olguda ise JTK ilk gözlenen nöbet tipi olmuş. Geriye kalan 8 (%25) olguda ise aynı yıl içinde başlayan nöbet tiplerinin

sıralaması belirlenemedi. Özellikle JTK nöbet geçiren olguların hekime daha erken başvurdıkları, myoklonik ve /veya absans nöbetleri olan hastalar ise genelde JTK başladıktan sonra tıbbi yardım istedikleri gözlemlendi. Bu durum hastalarda tanı ve tedavide gecikmeye neden olmuştur. Baykan ve ark. (1991) benzer nedenlerle hastalarında tanı ve tedaviye başlamada gecikme olduğunu vurgulamışlardır.²⁰

Sonuçta; JME'lerin iyi huylu olduğu düşünülmesine karşın, nöbetlerin 12 yaş ve sonrasında başladığı grupta prognozun daha iyi olduğu gözlenmiştir. Ayrıca farklı nöbet tiplerinin birlikteliği ve kullanılan antiepileptik ilaçların sayısı da prognozu etkilemiştir. Çalışmaya alınan hasta sayısının az olması nedeni ile daha kesin bulguların elde edilebilmesi, aynı ölçütler ile daha geniş serilerde yapılacak çalışmalarla mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Dreifuss EF. Juvenile Myoclonic Epilepsy: Characteristics of a Primary Generalized Epilepsy. *Epilepsia*. 1989; 30 (suppl. 4): 1-7.
2. Grünewald RA, Chroni E, Panayiotopoulos PP. Delayed diagnosis of juvenile myoclonic epilepsy. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:487-499.
3. Jain S, Padma VM, Puri A, Maheshwari MC. Juvenile myoclonic epilepsy: disease expression among Indian families. *Acta Neurol Scand*. 1998;97:1-7.
4. Trescher HW, Lesser RP. The Epilepsies. In: Bradley GW, Daroff BR. *Neurology in Clinical Practice*. 3rd. (ed) USA Buterworth-Heineman. 2000:1745-1779.
5. Wallace J. Seizures in Children. In: Laidlaw J, Richens A, Oxley J A. Eds. *Textbook of Epilepsy*. 3rd. Ed., Great Britain: Churchill Livingstone Limited. 1988:78-143.
6. Wheless WJ, Kim LH. Adolescent Seizures and Epilepsy Syndromes. *Epilepsia*. 2002;43 (suppl.3):33-52.
7. Pedersen BS, Petersen KA. Juvenile myoclonic epilepsy: clinical and EEG features. *Acta Neurol Scand*. 1998;97:160-163.
8. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan RA. Juvenile Myoclonic Epilepsy: A 5 -Year Prospective Study. *Epilepsia*. 1994; 35(2):285-296.
9. So M G, Thiele A E, Sanger T. et.al. Electroencephalogram and Clinicial Focalities in Juvenile Myoclonic Epilepsy. *J Child Neurol*. 1998;13:541-545
10. Alving J. Juvenile Myoclonic Epilepsy and Other Awakening Epilepsies. In: Sillanpaa M, Johannessen SI, Blennow G. (Eds). *Pediatric Epilepsy*. Denmark: Wrightson Biomedical Publishing Ltd. 1990:131-135.
11. Montalenti E, Impreiale D, Rovera A. et al. Clinical features, EEG findings and diagnostig pitfalls in juvenil myoclonic epilepsy: a series of 63 patient. *J Neurol Sci*. 2001; 184:65-70.
12. Chadwick D. Comparison of Monotherapy with Valproate and Other Antiepileptic Drugs in the Treatment of Seizure Disorders. *Am J Med*. 1988; 84 (Suppl 1A): 3-6.
13. Wilder BJ, Rangel JR. Review of Valproate Monotherapy in the Treatment of Generalized Tonic-Clonic Seizures. *Am J Med*. 1988; 84 (Suppl 1A): 7-13.
14. Fernando-Dongas M C, Radtke R A. et al., Characteristics of valproic acid resistant juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 2000; 9: 385-388.
15. Genton P, Gelisse Ph. Premature death in juvenile myoclonic epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2001;104:125-129.
16. Delgado-Escueta AV, Enrile-Bascal F. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. *Neurology*. 1984;34:285-294.
17. Gelisse P, Genton P. et al. Clinical factors of drug resistance in juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70:240-243.
18. Ataklı D, Sözüer D, Atay T, Baybas S, Arpacı B. Misdiagnosis and treatment in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 1998; 7: 63-66.
19. Çelik Y, Karaağaç N, Yeni SN. Juvenil myoklonik epilepsili hastaların klinik ve elektroensefalografik değerlendirilmesi. *Epilepsi*. 2001; 7(3):84-88.
20. Baykan B, Gökyiğit A, Çalışkan A. Juvenil Myoklonik Epilepsi. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 1991;28(1):41-47.