

PINAR TEZCAN KURT

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2022

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**“ÇOCUKLUK ÇAĞI EPİLEPSİLERİNDE VALPROAT
KULLANIMI ÖNCESİ VE TAKİBİNDE KOĞNİTİF
DEĞERLENDİRME”**

“PINAR TEZCAN KURT”

**DANIŞMAN
“PROF.DR. MİNE ÇALIŞKAN”**

**“AİLE SAĞLIĞI ANABİLİM DALI”
ANA ÇOCUK SAĞLIĞI**

İSTANBUL-2022

TEZ ONAYI



BEYAN



İTHAF

Tüm Ailem ve Sevdiklerime ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Eğitim hayatım boyunca desteklerini gördüğüm, benimle bilgi ve tecrübelerini paylaşan *tüm değerli öğretim üyelerine,*

Öğrencisi olmaktan gurur duyduğum tez danışman hocam İÜ. Çocuk Sağlığı Enstitüsü Pediatrik Temel Bilimler Anabilim Dalı *Prof. Dr. Mine Çalışkan'a,*

Tezimin her aşamasında değerli bilgilerini paylaşan Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu ŞH Çocuk Nörolojisi Kliniği *Doç. Dr. Tuğçe Aksu Uzunhan'a,*

Yüksek lisans programına katılmamı her zaman destekleyen Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu ŞH Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Eğitim Sorumlusu *Doç. Dr. Adem Karpuz'a,*

Yüksek lisans programına katılmamı her zaman destekleyen Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu ŞH Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Başasistanı *Uzm. Dr. Emine Türkkan'a*

Destekleriyle yanımda olan meslektaşım Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu ŞH Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği *ÇG Başak İldiz'e*

Tezimin çalışma grubuna katılmayı kabul eden tüm *çocuklara,*

Her zaman destekleriyle yanımda olan ve sevgiyle büyütüp yetiştiren canım *annem İpek, babam Kerim, ablam Duygu, kardeşim Kerem Tezcan'a* ve sevgisi için *eşim Mehmet Murat Kurt'a* sonsuz teşekkürlerimle.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	II
BEYAN	III
İTHAF	IV
TEŞEKKÜRLER	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLO LİSTESİ	VIII
ŞEKİL LİSTESİ	IX
SEMBOLLER/KISALTMALAR	X
ÖZET	XII
ABSTRACT	XIII
1. AMAÇ ve GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Çocukluk Çağı Epilepsileri	4
2.2. Epilepsi Sınıflandırması	4
2.3. Nöbet Sınıflandırması	5
2.4. Epilepsi Tipi ve Epilepsi Sendromları	6
2.5. Tanı	8
2.6. Tedavi	9
2.7. Epilepsi Tanısı Alan Çocuklarda Nörokognitif ve Davranışsal Etkilenme	11
2.7.1. Davranış Bozuklukları	11
2.7.2. Anksiyete Bozuklukları	15
2.7.3. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu	16
2.7.4. Öğrenme Güçlükleri ve Akademik Yetersizlikler	17
2.7.5. Zeka	18
2.7.6. Entelektüel Engellilik	19
2.7.7. Bellek	20
2.7.8. Dil Sorunları	21
2.7.9. Yaygın Gelişimsel Bozukluk	22

2.8. Denge ve Koordinasyon	22
2.9. Antiepileptik İlaçlar ve Nörokognitif Etkilenme	23
2.10. Valproik Asit ve Nörokognitif Etkilenme	25
2.11. Stanford Binet Zeka Testi-Ankara Gelişim Tarama Envanteri	
Gelişimsel Koordinasyon Bozukluğu Formu	27
3. GEREÇ ve YÖNTEM	28
3.1. Etik Kurul Onayı ve Hasta Onamı	28
3.2. Hasta Grubu	28
3.3. Kontrol Grubu	29
3.4. Çalışma Düzeni	29
3.4.1. Stanford Binet Zeka Testi Uygulanışı	30
3.4.2. Ankara Gelişim Tarama Envanteri Uygulanışı	31
3.4.3. Gelişimsel Koordinasyon Bozukluğu Formu Uygulanışı	32
3.5. İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR	35
4.1. Grupların Demografik Özellikleri	35
4.2. Olguların Değerlendirilmesi ve Valproik Asit Tedavisi Öncesi ve Sonrası	
Karşılaştırılması	37
4.3. Olgu Grubu ve Kontrol Grubu Karşılaştırılması	39
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇLAR	54
7. KAYNAKLAR	55
FORMLAR	72
ETİK KURUL KARARI	75
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	76
ÖZGEÇMİŞ	77

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Başlangıç yaşına göre epilepsi sendromları ve epileptik ensefalopatiler

Tablo 2-2: İlk seçilmesi gereken AEİ'ler

Tablo 2-3: Bilişsel tanı için kullanılabilecek standardize zeka ve gelişim testleri

Tablo 2-4: DSM-V'e göre anksiyete bozuklukları

Tablo 2-5: Zeka puanlarına göre zeka bölümleri

Tablo 3-1: Yaş gruplarına göre DCDQ puanları

Tablo 4-1: Olgu ve kontrol grubu sayı ve cinsiyet dağılımı

Tablo 4-2: Olgu ve kontrol grubu çocukların yaş (yıl) karşılaştırması

Tablo 4-3: Kardeş sayıları karşılaştırması

Tablo 4-4: Olgu ve kontrol grubu anne-baba öğrenim düzeyi karşılaştırması

Tablo 4-5: Grup sayıları, ölçek değerleri, standart sapma değerleri

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Epilepsi sınıflamasının özeti

Şekil 2-2: ILAE'nin nöbet sınıflaması

Şekil 4-1: Olgu grubu çocuklarının anne-baba öğrenim düzeyi grafiği

Şekil 4-2: Kontrol grubu çocuklarının anne-baba öğrenim düzeyi grafiği

Şekil 4-3: Stanford Binet Zeka Testi VPA öncesi-VPA sonrası karşılaştırılması

Şekil 4-4: AGTE VPA öncesi-VPA sonrası karşılaştırılması

Şekil 4-5: DCDQ VPA öncesi-VPA sonrası karşılaştırılması

Şekil 4-6: Stanford Binet Zeka Testi VPA öncesi-VPA sonrası-Sağlıklı kontrol karşılaştırılması

Şekil 4-7: AGTE VPA öncesi-VPA sonrası-Sağlıklı kontrol karşılaştırılması.

Şekil 4-8: DCDQ VPA öncesi-VPA sonrası-Sağlıklı kontrol karşılaştırılması

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

μ	:Ortalama Değer
n	:Veri Sayısı
AEİ	:Antiepileptik İlaç
AAB	:Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu
AGTE	:Ankara Gelişim Tarama Envanteri
ACTH	:Adrenokortikotropik Hormon
BRV	:Brivaracetam
BZD	:Benzodiyazapin
CAS	:Bilişsel Değerlendirme Sistemi
CLB	:Klobazam
DEHB	:Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
DCD	:Gelişimsel Koordinasyon Bozukluğu
DSDQ	:Gelişimsel Koordinasyon Bozukluğu Anketi
DSM	:Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DB	:Dil Bilişsel
EEG	:Elektroensefalografi
ESM	:Etosüksimid
ESL	:Eslikarbazepin
FMRG	:Kranial Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
FS	:Febril Nöbet
FBM	:Felbamat
GBP	:Gabapentin
GEÇDA	:Gazi Erken Çocukluk Değerlendirme Aracı
GİDR	:Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi
GG	:Genel Gelişim
GABA	:Gama aminobütirik asit
IQ	:Zeka Katsayısı
ICD	:Uluslararası Hastalık Sınıflaması
ILAE	:Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği

İM	:İnce Motor
KZB	:Karbamazepin
KM	:Kaba Motor
LTJ	:Lamotrijin
LEV	:Levetitasetam
LCM	:Lakozamid
MSS	:Merkezi Sinir Sistemi
OSB	:Otizm Spektrum Bozukluğu
OXC	:Okskarbazepin
PB	:Fenobarbital
PGB	:Pregabalin
PHT	:Fenitoin
PRM	:Primidon
PER	:Perampanel
RUF	:Pufinamid
SAB	:Sosyal Anksiyete Bozukluğu
SB-ÖB	:Sosyal Beceri-Özbakım
SSS	:Santral Sinir Sistemi
TPM	:Topiramat
TGB	:Tiagabin
VPA	:Valproik Asit
VGB	:Vigabatrin
WISC	:Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği
YAB	:Yaygın Anksiyete Bozukluğu
ZY	:Zihinsel Yetersizlik
ZGB	:Zihinsel Gelişim Bozukluğu
ZNS	:Zonisamid

ÖZET

Tezcan Kurt, P. (2022). Çocukluk Çağı Epilepsilerinde Valproat Kullanımı Öncesi Ve Takibinde Kognitif Değerlendirme. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Aile Sağlığı Anabilim Dalı. Yüksek Lisans. İstanbul.

Amaç: Çocukluk çağı epilepsilerinde valproik asit kullanımı öncesinde ve takibinde sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırma yaparak kognitif değerlendirme yapmaktır.

Gereç ve Yöntem: Olgu ve kontrol grubu 3-14 yaş arası çocuktan oluşturuldu. Olgu grubu, yeni tanı epilepsi olup tedavisi, monoterapi olarak VPA başlaması planlanan çocuklardı. Olgu grubu ilaç tedavisi başlamadan hemen önce zeka, gelişim ve koordinasyon testleri kullanılarak kognitif değerlendirmeye alındı. Tedavi süreçleri devam ediyorken yaklaşık 6 ay sonra tekrar aynı testler kullanılarak değerlendirme yapıldı. Kontrol grubu, sağlıklı benzer yaş aralığındaki çocuklara aynı testler tek sefer olmak üzere uygulandı. Veriler SPSS 26 kullanılarak analiz edildi. **Bulgular:** Tedavi öncesi ve tedavi sonrası grupların ortalama değerleri karşılaştırıldığında tedavinin Stanford Binet Zeka Testi skorunda yükseliş sağladığı belirlendi. Bu fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$). AGTE'nin toplam gelişim skorlarında ($p<0.1$) tedavi öncesi grup ile tedavi sonrası grup arasında anlamlı fark bulunduğu gözlemlendi. DCDQ için tedavi öncesi-tedavi arasında ve kontrol ($p>0.5$) grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Stanford Binet Zeka testinde olgu grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında ($p<0.01$) anlamlı sonuç bulunmuş ve sağlıklı kontrol grubunun diğerlerinden farklı olduğu bulundu ($p<0.01$). AGTE testinin genel sonuçları yine yalnızca sağlıklı kontrol grubunun, tedavi-öncesi gruptan anlamlı olarak ayrıştığı gözlenmiştir ($p<0.5$). **Sonuçlar:** Antiepileptik ilaç tedavisi alırken aktif nöbetleri kesilen hastalarda, zeka ve bilişsel gelişim puanlarındaki artışlar, sağlıklı kontrol grubuna yaklaşan veriler belirgin olarak saptanmıştır. Kullanılan AEİ'ler nöbet kontrolünü sağlamaktadır; ancak aynı zamanda nörokognitif ve motor becerilerin de olumlu yönde ilerlemesine katkıda bulunmaktadır. Bu mekanizmanın daha detaylı ve geniş serilerde incelenmesi; çocukların beden ve ruh sağlığının bütünlüğü için önemli olup hayat kalitelerine katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Çocuklarda epilepsi, valproik asit, kognitif değerlendirme, zeka, gelişim.

ABSTRACT

Tezcan Kurt, P. (2022). Cognitive Evaluation Before And After The Use Of Valproate In Childhood Epilepsy. Istanbul University Institute Of Health Sciences Family Health Department. MA. Istanbul.

Aim: To make a cognitive assessment by comparing with a healthy control group before and during the use of valproic acid in childhood epilepsy. **Materials and Methods:** The case and control group consisted of children aged 3-14 years. The case group was children with newly diagnosed epilepsy whose treatment was planned to start VPA as monotherapy. The case group was evaluated cognitively by using intelligence, development and coordination tests just before the start of drug therapy. While the treatment processes were continuing, evaluation was made using the same tests again approximately 6 months later. The same tests were applied to the control group, healthy children of similar age range, once. Data were analyzed using SPSS 26. **Results:** When the mean values of the pre-treatment and post-treatment groups were compared, it was determined that the treatment provided an increase in the Stanford Binet Intelligence Test score. This difference was found significant ($p < 0.01$). It was observed that there was a significant difference between the pre-treatment group and the post-treatment group in the total improvement scores of AGTE ($p < 0.1$). There was no significant difference between the pretreatment-treatment and control ($p > 0.5$) groups for DCDQ. Significant results were found between the case group and the healthy control group ($p < 0.01$) in the Stanford Binet Intelligence test, and the healthy control group was found to be different from the others ($p < 0.01$). The overall results of the AGTE test were also observed to differ significantly from the pre-treatment group only in the healthy control group ($p < 0.5$). **Conclusion:** In our patients whose active seizures stopped while taking antiepileptic drug treatment, the increase in intelligence and cognitive development scores, and data approaching the healthy control group, were significantly detected. AEDs used provide seizure control; however, it also contributes to the positive progress of neurocognitive and motor skills. Examination of this mechanism in more detailed and larger series; It is important for the integrity of children's physical and mental health and will contribute to their quality of life. **Key Words:** Epilepsy in children, valproic acid, cognitive assessment, intelligence, development.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi somatik, psikişik, motor, duysal veya otonomik belirtilerle birlikte olan, beyin fonksiyonlarındaki geçici ve yineleyici bozuklukları kapsayan bir kronik hastalıktır. Epilepsi hastalığı hiçbir neden olmadan ortaya çıkabilir veya beyin ve beyin zarlarını etkileyen enfeksiyonlar, kaza ve travmalar, kanamalar, damar hastalıkları, beslenme bozuklukları, metabolik hastalıklar ve genetik bazı hastalıklar epilepsiye neden olabilir. Akraba evlilikleri de bazı genetik geçişli epilepsileri yaygınlaştırabilmektedir ^{1,2}. Ortalama %0,5-1'lik prevalansı ile çocukluk çağında en sık görülen nörolojik hastalık tanı grupları arasında yer almaktadır ³.

Epilepsi nöbetleri sonucunda gelişen davranışsal ve bilişsel bozuklukların, çocukların yaşamlarında nöbetlerden daha fazla soruna neden olduğu gösterilmiştir. On yaş öncesinde ve özellikle tekrarlayan nöbetleri olan çocuklarda epilepsi; kognitif gelişmeyi durdurabilmekte ve kalıcı davranış sorunlarına yol açabilmektedir. Epilepsi tanısı alan çocukların bir kısmında zeka düzeyinde gerilik, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), dil ve konuşma geriliği, ince ve kaba motor koordinasyon bozuklukları, öğrenme güçlüğü, okul başarısında zayıflık; psikososyal yönden ise anksiyete, depresyon gibi birçok komorbiditenin varlığı bilinmektedir ⁴. Yapılan bir çalışmada, epilepsi tanısı aldıktan sonraki 12 ay içinde test edilen çocuklar; davranış, dikkat süresi, yer öğrenimi ve akademik beceri ile ilgili özellikleri açısından karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha olumsuz sonuçların elde edildiği görülmüştür ^{5,6}.

Epilepside nöbetlerin %70-90'ı antiepileptik ilaç (AEİ) tedavisiyle kontrol altına alınabilmektedir. Epilepsi tedavisinin temel amacı vücut sistemleri henüz büyüyen ve gelişen çocuğun bu potansiyeline zarar vermeden nöbetsizliğin sağlanmasıdır. Tedavi seçimi, nöbet tekrarının yaratacağı risk ile AEİ'nin farmakolojik ve psikososyal yan etki olasılıkları değerlendirilerek bireysel olarak yapılır. Nörokognitif ve psikososyal sorunların bir kısmından nöbetlerin yanı sıra uzun süre kullanılan AEİ'ler sorumlu tutulmaktadır ⁷⁻⁹.

Diğer etki eden faktörler; kontrol altına alınamayan nöbetler, elektroensefalografide (EEG) epileptiform deşarjlar, altta yatan etiyoloji, entelektüel engellilik gibi komorbid sorunlardır. Pek çok hastada birden fazla faktör bir arada bulunmaktadır ¹⁰⁻¹².

Antiepileptik ilaçların neden olduğu nörokognitif bozukluklar kapsamlı bir şekilde tanımlanmıştır, ancak bu tür etkilerin altında yatan mekanizmalar hala tam olarak anlaşılamamıştır. Çocukluk döneminde AEİ tedavisinin bilişsel nörogelişimi kalıcı olarak etkileyip etkilemediği henüz net bir şekilde belirlenmemiştir. Prospektif kronik dozlama çalışmalarından elde edilen bazı verilere göre fenobarbital (PB) ve topiramet (TPM) bilişsel işlev bozukluğuna neden olma açısından en yüksek potansiyele sahip olduğu ve benzodiyazepinle (BZD) uzun süreli tedavinin birçok bilişsel alanda bozulmaya neden olduğu açıklanmıştır. Başka bir çalışma ise monoterapide kullanılan AEİ'lerin PB hariç çocuklarda bilişsel ve davranışsal gelişim üzerinde net bir etkiye sahip olmadığını göstermiştir. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) yöntemi ile lamotrijin (LTJ), karbamazepin (KBZ), pregabalin (PGB), valproik asit (VPA), levetirasetam (LEV) ve TPM'nin bilişsel işlevler üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmada; ilaçlara yönelik spesifik bilgiler sunulsa dahi genellikle nörokognitif bozukluklardan; alta yatan etiyoloji, politerapi ve genetik faktörler gibi komorbiditeler arasındaki karmaşık etkileşimin sorumlu olduğu bildirilmiştir ¹³⁻¹⁷.

Valproik asit, geniş bir aktivite spektrumu ve etki mekanizması ile yaygın olarak kullanılan bir AEİ'dir. Son elli yıldır çocuklarda nöbet türlerinin çoğu için birinci basamak ilaç olmuştur. Teratojenite ve nörokognitif bozukluklar da dahil olmak üzere çok çeşitli yan etkiler bildirilmektedir ^{18,19}.

Valproik asidin, AEİ'ler içerisinde en yüksek majör konjenital malformasyon riskine sahip olduğu ve çocukluk çağında kullanıldığında bilişsel fonksiyonlar ve davranış üzerindeki etkisinin çoğunlukla daha olumlu olduğu bildirilmiştir. Etosüksimid (ESM) ve LEV monoterapisi VPA'ya göre yürütücü işlevlerde hafif iyileşmelere yol açan ilaçlardır. VPA'nın psikomotor becerileri de olumsuz etkileyebileceği bildirilmiştir.

PB ve VPA kullanırken nöbetsizlik sağlandıktan sonra yapılan nöropsikolojik fonksiyon testlerine göre PB kullanan çocuklarda daha düşük performanslar alınmıştır. Bazı çalışmalarda ise VPA'nın nörokognitif gelişimi olumlu veya olumsuz olarak anlamlı bir şekilde etkilemediği vurgulanmıştır. Literatürde VPA'nın nörokognisyon, motor ve bilişsel becerilere etkileri yönünden çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bu alanda daha geniş ve spesifik çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir²⁰⁻²⁵.

Çalışmamızda amacımız; epilepsili çocukları VPA öncesi ve sonrası zeka, gelişim ve koordinasyon testleri ile değerlendirmek sağlıklı yaş grupları ile karşılaştırmak ve böylelikle VPA'nın nörokognisyon ve motor beceriler üzerine etkilerini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çocukluk Çağı Epilepsileri

Epilepsi çocukluk çağında sık görülen; başlama zamanı, oluş şekli ve prognozu gibi durumlar açısından oldukça çeşitlilik gösteren kronik hastalıklar arasında yer almaktadır.

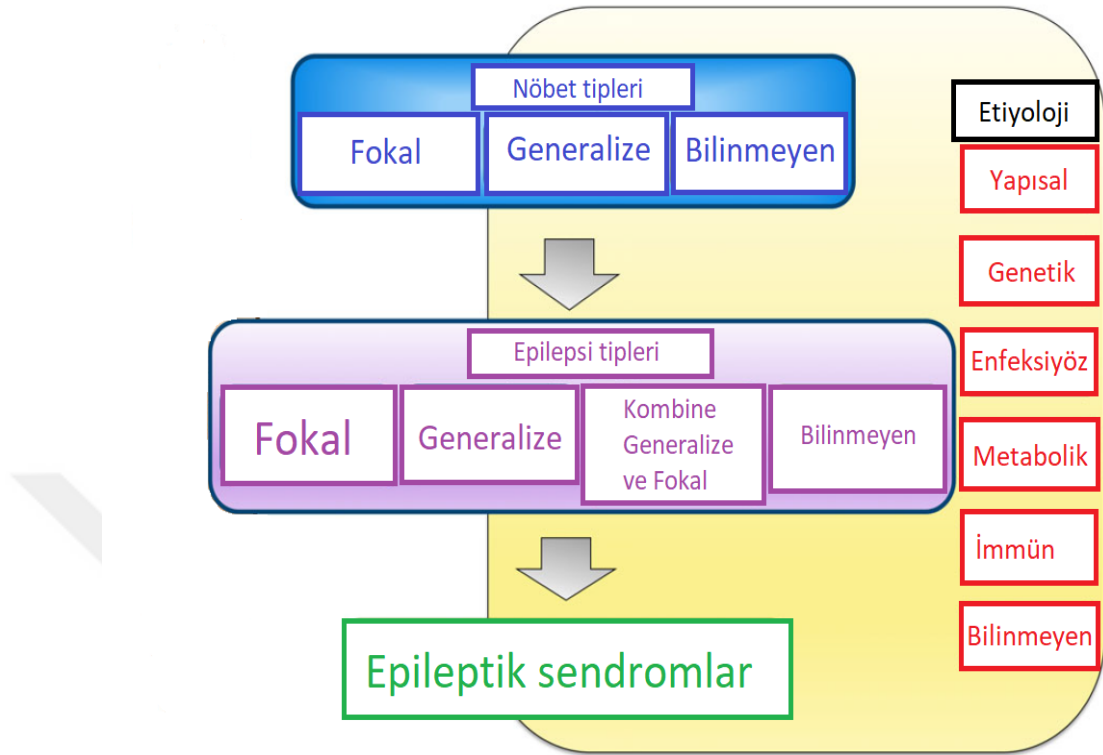
Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ); epilepsiyi beyinde aşırı uyarılabilir haldeki nöron topluluğunun anormal aktivitelerine bağlı olarak oluşan ani ve geçici motor, duyuşsal, otonomik veya zihinsel bir olay ile sonuçlanan beynin bir bölümünün veya tamamının fonksiyon bozukluğu olarak tanımlamıştır. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) ise epilepsiyi aralarında en az 24 saat olmak üzere, en az iki tetiklenmemiş nöbetin olması olarak tanımlamıştır²⁶.

Epilepsinin insidansı toplumdan topluma değişmekle birlikte genellikle yılda 20-50/100.000 olarak bildirilmektedir. Aktif epilepsi prevalansı ise 4-10/1000 olarak, yaşam boyu birikmiş insidans ise yaklaşık %3 olarak verilmektedir. Epilepsi insidansının en yüksek olduğu iki dönem, yaşamın ilk yılı ve 60 yaş sonrasıdır. Epilepsi hastalığı çocukluk ve ergenlik çağında en sık görülen, erişkinlerde ise beyin ve damar hastalıklarının ardından ikinci sıklıkta rastlanan nörolojik hastalık olarak belirtilmektedir²⁷.

Toplumların gelişmişlik düzeyi de epilepsi prevelansını etkilemektedir. Çocuk ve adolesanda görülme oranı gelişmekte olan ülkelerde 61-124/100000, gelişmiş ülkelerde ise 41-50 /100000'dir²⁸.

2.2. Epilepsi Sınıflaması

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği tarafından 1981 nöbet sınıflaması ve 1989 epilepsi sınıflamalarından sonraki yaklaşık 30 yılda, 5-6 yılda bir değişen sınıflamalarla; nöbetler, epilepsi ve epilepsi sendromları tanımlanmaya çalışılmıştır. Epilepsinin geniş sınıflandırma çeşitliliğine sahip olduğu bilinmektedir. Epilepsilerin yeni sınıflandırılması; farklı klinik ortamlarda, epilepsiyi çok yönlü ele alıp sınıflandıracak şekilde tasarlanmıştır. ILAE'nin 2017 epilepsi sınıflamasının özeti şekil 2.1'de verilmiştir²⁹.



Şekil 2-1: Epilepsi sınıflamasının özeti (ILAE 2017).

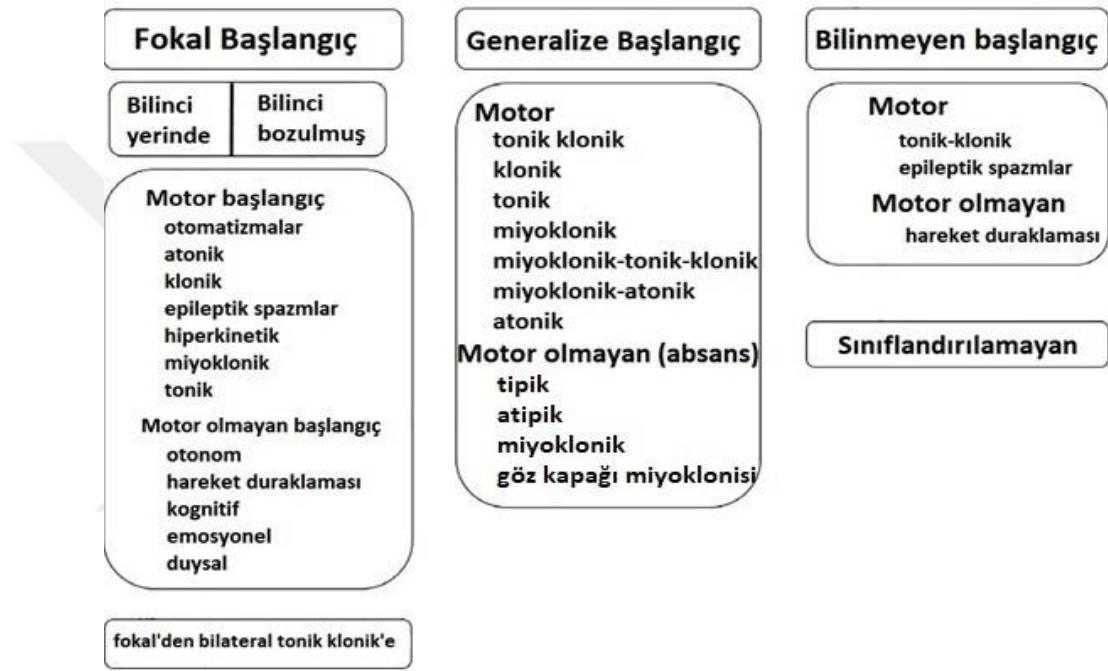
2.3. Nöbet sınıflandırması

Epilepsi sınıflandırma çerçevesinin başlangıç noktası nöbet tipidir. Nöbet tipleri; fokal (parsiyel), jeneralize ve bilinmeyen olarak sınıflandırılır. EEG, video erişimi ve görüntülemenin mümkün olmadığı ve bu nedenle epilepsi tipi ve epileptik sendrom sınıflamasının yapılamadığı durumlarda nöbet tipine göre sınıflandırma tanı için kullanılır. Hastanın perinatal öyküsü, gelişim basamakları, kafa travması, santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu, ailede epilepsi geçmişi ve sık görülen hastalıkların ayrıntılı bir şekilde sorgulanması gerekir. Hastanın sadece tek bir nöbet geçirmiş olması tanı için yetersiz bilgidir^{29,30}.

Nöbetler çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişebilir. İlk nöbetten sonra nöbet nedeni olabilecek etiyolojik faktörlerin belirlenmesi önemlidir ve etiyolojiye sebep olan durum düzeldiğinde nöbet ortadan kalkabilir³¹. Epilepsinin etiyolojisinde; genetik ve perinatal problemlere maruz kalma vurgulanırken %65-67'sinin sebebi tam olarak bilinmemektedir.

Ülkemizde de yaygın olan akraba evliliği, bu genetik geçişi artırmaktadır. Epilepsi gelişim sıklığının, çocuklarda ve yetişkinlerde farklı nedenlere bağlı olarak geliştiği belirtilmektedir. Çocukluk çağı epilepsilerinde epilepsi etiyolojisi açısından; kafa travması, perinatal hipoksi, merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonları ve özellikle febril konvülsiyonlar risk faktörleri arasındadır^{32,33}.

ILAE'nin 2017 nöbet sınıflaması şekil 2.2'de verilmiştir³⁴. Nöbet tipinin bu sıraya göre belirlenmesi önemlidir çünkü AEİ'ler temelde nöbet tipine göre seçilir.



Şekil 2-2: ILAE'nin nöbet sınıflaması (2017).

2.4. Epilepsi Tipi ve Epilepsi Sendromları

Epileptik sendromlar belirli yaşlar arasında ortaya çıkan, ortak EEG bulguları ve prognozları bulunan epilepsi tipleridir. Epilepsi sendromlarının tanısının konması sayesinde tedavi ve prognoz ile ilgili daha net bilgilere sahip olmak mümkündür, böylelikle hastanın nöbetlerinin takibi ve nörogelişimsel sonuçlar için çok daha doğru bir yaklaşım yapılabilir. Yaşa uygun sık görülen epilepsi sendromları tablo 2.1'de sunulmuştur³⁵.

Tablo 2-1: Başlangıç yaşına göre epilepsi sendromları ve epileptik ensefalopatiler**Yenidoğan dönemi**

- Selim familyal yenidoğan nöbetleri
- Selim familyal olmayan yenidoğan nöbetleri
- Erken miyoklonik ensefalopati
- Ohtahara sendromu

Süt çocukluğu dönemi

- Süt çocuğunun migratuar fokal nöbetlerle seyreden epilepsisi
- West sendromu
- Süt çocuğunun miyoklonik epilepsisi
- Dravet sendromu

Çocukluk çağı

- Febril nöbet (FS+)
- Erken başlangıçlı benign çocukluk çağı oksipital epilepsisi (Panayiotopoulos tipi)

- Miyoklonik atonik nöbetlerle epilepsi (Doose sendromu)
- Sentrotemporal dikenli benign epilepsi (BCECTS- Benign Rolandik Epilepsi)

- Geç başlangıçlı çocukluk çağı oksipital epilepsisi (Gastaut tipi)
- Otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi (AD-NFLE)
- Miyoklonik absanslarla epilepsi
- Lennox-Gastaut sendromu
- Uykuda devamlı diken dalga ile epileptik ensefalopati (CSWS)
- Landau-Kleffner sendromu
- Çocukluk çağı absans epilepsisi

Adölesan – Erişkin

- Jüvenil absans epilepsi
- Jüvenil miyoklonik epilepsi
- Progresif miyoklonik epilepsiler
- Yalnızca JTK olan epilepsi

Epileptik ensefalopatiler

- Erken miyoklonik ensefalopati
- Ohtahara sendromu
- Süt çocuğunun migratuar fokal nöbetlerle seyreden epilepsisi
- West sendromu
- Dravet sendromu
- Miyoklonik atonik nöbetlerle epilepsi (Doose sendromu)
- Lennox-Gastaut sendromu
- Uyku sırasında sürekli diken dalga ile epileptik ensefalopati
- Landau-Kleffner sendromu

2.5. Tanı

Epilepsi tanısı nöroloji uzmanı, çocuklarda ise çocuk nöroloji uzmanı tarafından klinik olarak değerlendirilerek konulmaktadır. Hasta ve atağı gören kişilerden bilgi alınır; atağın öncesi, başlangıcı, atak seyri ve atak sonrası durum sorgulanır. Özgeçmiş (mevcut veya geçirdiği hastalıklar) ve soygeçmiş (aile öyküsü) sorgulaması yapılır. Atak anında video kaydı yapabilecek ailelerden bu konuda destek istenmelidir, bu imkan yoksa atak anının dikkatli bir şekilde gözlenmesi doğru tanı için önemlidir. Nörolojik muayene, laboratuvar tetkikleri, nörogörüntüleme incelemeleri ile epilepsi tanısı desteklenir. Epilepsi tanısı aşağıda belirtilen maddeler varlığında söylenebilir:

1. En az iki tetiklenmemiş (veya refleks) nöbetin 24 saat ara ile meydana gelmesi,
2. Tetiklenmemiş bir nöbet (veya refleks nöbet) ve önümüzdeki 10 yıl içinde tekrarlayan nöbet görülmesi olasılığının %60'dan fazla olması,
3. Epilepsi sendromu tanısı,
4. Tekrar riski ve etiyolojik neden tam olarak bilinmiyorsa ikinci nöbet sonrası epilepsi tanısı konulmalıdır³⁶.

İlk nöbet şikayetiyle gelen hastada standartlara uygun (uyanık ve uykulu) rutin EEG çekimi önemli bir testtir. Zemin aktivitesinde belirgin asimetri veya yavaşlama, epileptiform deşarjlar (diken, keskin ve diken-dalga deşarjları) elektroklinik sendromlar hakkında bilgi verir. Normal bir EEG epilepsi tanısını dışlamayabilir. Hasta takibe alınır ve aralıklarla EEG çekim planı yapılır. Aynı şekilde her EEG bulgusu epilepsi tanısı demek değildir. Tipik epileptiform bulgu ilk EEG’de %50 oranında saptanabilirken tekrarlanan EEG’lerde bu oran %80-90’a ulaşmaktadır. EEG’nin tekrarlanması gerektiğinde video EEG yapılması kesin tanı için önemlidir³⁷.

2.6. Tedavi

Epilepsi hastalığının medikal yol ve medikal olmayan yollar ile tedavisi sağlanmaktadır. Medikal tedavide AEİ’ler verilmektedir. Medikal olmayan tedavilerde ise vagal sinir uyarımı, ketojenik diyet ve cerrahi tedavisi bulunmaktadır³⁸.

Tedavinin amacı epilepsi gelişimini engellemek değildir. Nöbetleri ortadan kaldırmak ya da tekrarını mümkün olduğunca azaltmak, uzun dönemli tedaviyle ilişkili yan etkilerden kaçınmak ve hastanın normal psikososyal, gelişim ve eğitim uyumunu koruması ya da yeniden sağlamasına yardım etmek epilepsi tedavisinin temel amaçlarındandır. Tekrar riskini belirlemek için nörolojik muayene, EEG ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemelerinden yararlanılır³⁹. Genel eğilim AEİ tedavisinin 2. nöbetten sonra başlanması yönündedir. AEİ’lerin ilk nöbetten sonra başlanması için aşağıdaki durumlar göz önüne alınmalıdır.

- Hastada nörolojik defisit varsa
- EEG’de patolojik bulgular varsa
- MRG’de yapısal lezyon varsa³⁶.

Geleneksel olarak, epilepsi tedavisi için kullanılan başlıca strateji farmakolojiktir. Bu AEİ’ler, nöbetlerin başlamasını ve yayılmasını baskılamak esasına dayanmaktadır⁴⁰. İlaç seçimi nöbet tipine, epilepsi sendromuna göre olduğu kadar hastanın; yaşı, cinsiyeti, var ise diğer hastalıkları, kullanılan başka ilaçlar vb. kişisel durumlarına göre yapılır ve düzenlenir. İlaç özellikleri iyi bilinerek tedavi kişiselleştirilmelidir. Tablo 2.2’de epilepsi tipleri ve epilepsi sendromuna göre ilk seçilecek ilaçlar sıralanmıştır¹⁸.

Tablo 2-2: İlk seçilmesi gereken AEİ'ler

Nöbet tipi ve epileptik sendrom	İlk seçilecek ilaçlar (tek veya kombinasyon)
Fokal	OXC (veya KBZ), LEV
Generalize	VPA, LEV
Rolandik epilepsi	LEV, VPA, OXC
Çocukluk çağı absans epilepsi	ESM, VPA
Juvenil miyoklonik epilepsi	LEV, VPA, LTG
West sendromu	VGB, ACTH, steroidler
Lennox-Gastaut sendromu	VPA, CLB, TPM, LTG
Geç başlangıçlı çocukluk çağı oksipital epilepsisi (Gastaut tipi)	OXC (veya KBZ)
Dravet sendromu	VPA, CLB, STP, TPM
Doose sendromu	VPA, CLB, LEV

ACTH:adrenokortikotropikhormon;KBZ:karbamazepin;CLB:klobazam;ESM:etosüksimid;LEV:levetiracetam;LTG:lamotrijin;OXC:okskarbazepin;TPM:topiramet;VGB:vigabatrin;VPA:valproik asit¹⁸.

Tedaviye başlamadan önce tam kan sayımı, karaciğer enzimleri, böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler istenir ve belirli aralıklarla bu veriler takip edilir.

Özellikle idyosinkrazik reaksiyonlar ilk 3-6 ayda görüldüğünden bu periyotta daha dikkatli izlem yapılmalıdır. Her ilaca ait özelliklere göre de başlangıç ve izlem tetkikleri planlanır¹⁸. Tedaviye tek bir AEİ ile monoterapi şeklinde başlamak önceliktir ve düşük dozda başlanarak hastanın ihtiyacına göre kademeli olarak artırılması gerekmektedir. AEİ dozu, yan etkileri klinik değerlendirme ve laboratuvar verileri ile takip edilerek nöbetler kontrol altına alınıncaya kadar artırılmalıdır⁴¹. İlk AEİ ile nöbetler kontrol altına alınamadıysa diğer AEİ ile monoterapi önerilmektedir. Öncelikli hedef tek AEİ ile nöbet kontrolünü sağlamaktır³⁶. İkinci ilaç da etkisiz kalır ise politerapiye geçilmelidir. Politerapi, monoterapiye kıyasla daha fazla olumsuz bilişsel sorunlara yol açabilmektedir¹⁸.

Düzenli olarak laboratuvar verileri ve EEG bakılarak hastaya uygun ilaç seçimi ve idame doz ayarlanmalıdır. Takiplerde EEG'yi tekrarlayarak bulgulardaki değişiklikleri görmek gerekmektedir. Özellikle ilaç kesim zamanını belirlemek ve ilaç kesildikten sonra nöbet eğilimini saptamak için EEG gereklidir⁴¹.

Monoterapi veya kombinasyon halinde verilen, en az iki uygun AEİ denemesine rağmen uzun süreli nöbetsizlik durumuna ulaşamayan hastalar ILAE 2010 kriterlerine göre ilaca dirençli epilepsi olarak tanımlanır^{36,42}.

2.7. Epilepsi Tanısı Alan Çocuklarda Nörokognitif ve Davranışsal Etkilenme

Kognitif sorunların oluşmasında en çok etkisi olan faktörler; nöbetin tipi, başlama yaşı, sıklığı ve süresi, önceden var olan beyin hasarı, nöbetlerin oluşturduğu epileptik deşarjlar, AEİ tedavisi ve psikososyal faktörleri içermektedir. Nöbet aktivitesinin nöropsikolojik bozukluklara yol açması için zihinsel işlevlerle ilgili yapılarda, bu yapıların gelişiminde, bağlantı yollarında geçici veya kalıcı sorun yaratması gerekmektedir. Tekrarlayıcı nöbetlerin çeşitli mekanizmaları etkileyerek zihinsel sorunlara yol açtığı gösterilmiştir. Örneğin; glutamerjik sinapsların normal gelişiminin engellenmesi, sinaptik bağlantıda azalmaya yol açarak, sinir hücrelerinde bilgileri öğrenme ve zihinde tutma yetisini bozmaktadır^{43,44}.

Epilepsi tedavisinde AEİ'lerin kullanımı, nöbet kontrolünü en üst düzeye çıkarırken olumsuz bilişsel yan etkileri en aza indirmeye çalışarak sürekli bir risk-yarar analizi gerektirir. AEİ'lerin tümü, özellikle politerapi ile artan dozaj ve antikonvülsan kan seviyeleri ile bilişsel yan etkilere neden olabilir. Hafıza, dikkat ve dil gelişimini etkileyen değişiklikler; bilgi öğrenme hızında bozulmalara yol açabilir^{45,46}. Epilepsi ile bilişsel süreçler arasındaki ilişkinin üzerinde durulmasının en önemli nedeni; bilişsel süreçlerin çok geniş ve çeşitli zihinsel işlemleri içermesidir. Epilepsi tanısı alan çocukların bir kısmının bilişsel fonksiyonlarında; davranış bozuklukları, zeka düzeyinde gerilik, DEHB, dil ve konuşma geriliği, ince ve kaba motor koordinasyon bozuklukları, öğrenme güçlüğü, okul başarısında zayıflık; psikososyal yönden ise anksiyete, depresyon durumları gözlenebilmektedir⁴⁷.

Epilepsi hastalarında nörobilişsel değerlendirmenin amacı; antiepileptik tedavinin kognisyon üzerindeki yan etkileri ve epileptik bozuklukla ilişkili zayıflayan bilişsel, davranışsal ve psikososyal değişimleri incelemektir. Çocuklar için gelişimsel açıdan kritik bir dönem olan özellikle gelişimin en hızlı olduğu 0-6 yaş grubunda kullanılan AEİ'lerin, epilepsi nöbetlerinin ve epileptik ensefalopatilerin sadece kazanılmış fonksiyonları değil, aynı zamanda yaşa bağlı olarak gelişmesi beklenen yeni becerileri de olumsuz olarak etkileyeceği için bu yaş grubunda kognitif etkilenmeyi takip etmek önemlidir^{48,49}.

Bilişsel değerlendirme, epilepsi tedavisinde temel bir araç haline gelmiştir. Çocuklarda beyin fonksiyonlarının, gelişim özelliklerinin ve altta yatan hastalıkların belirlenmesini sağlayabilir ve böylece nörokognitif beceriler ve eksikliklerin tespiti yapılarak çocukların normal bilişsel süreçlere ulaşması için yapılması gerekenleri ortaya çıkarır⁵. Çocuklarda epilepsinin erken tanı alması ve tedavinin erken dönemde başlanması, ortaya çıkabilecek bilişsel sorunların önlenmesi için önemlidir. Bilişsel etkilenme durumunu erken tanımak ve müdahale etmek için bu çocukların epilepsi nedeniyle yapılan rutin muayenelerinde belirli aralıklarla zihinsel işlemlerin değerlendirilmesi önemlidir ve yaşa uygun olarak standardize gelişim ve zeka testleri kullanılabilir. Özel eğitim ve rehabilitasyona ihtiyaç durumları belirlenir ve hayat standartlarının artırılması için yönlendirme yapılır^{47,49}.

Ülkemizde bilişsel tanı ve değerlendirme için kullanılan standardize zeka ve gelişim testleri tablo 2.3'te verilmiştir⁵⁰.

Tablo 2-3: Bilişsel tanı için kullanılabilecek zeka ve gelişim testleri

Zeka Testleri: • Stanford-Binet Zeka Testi • Wechsler Intelligence Scale For Children-WISC-IV (Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği) • WISC-R Zeka Testi • Cognitive Assessment System- CAS (Bilişsel Değerlendirme Sistemi) Testi
Gelişim Testleri: • Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE) • Denver II Gelişim Tarama Testi • Gazi Erken Çocukluk Değerlendirme Aracı (GEÇDA) • Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi (GİDR) • Bayley Bebek Gelişim Envanteri • Metropolitan Okul Olgunluğu Testi • Peabody Resimli Kelime Testi • DCDQ'07 Değerlendirme Formu (The Developmental Coordination Disorder Questionnaire 2007/Gelişimsel Koordinasyon Bozukluğu Formu 2007)

2.7.1. Davranış Bozuklukları

Duygu ve davranış bozukluğu olan çocuklar ve gençler; yaşına uygun olmayan, sosyal ve kültürel kurallardan farklı duygusal tepki ve davranışlar göstermesi nedeniyle özel eğitim ve rehabilitasyon hizmetine gereksinim duyan, sosyal çevrelerinde yaşamlarını etkileyen uyumsuz davranış problemleri gösteren birey olarak tanımlanırlar.

Davranış bozuklukları arasında; aşırı hareketlilik, düzen bozucu davranış, karşı koyucu davranış, davranım bozukluğu, saldırganlık, aşırı inatçılık, aşırı sinirlilik, hırçınlık, düşük benlik algısı, toplumsal-sosyal uyumsuzluk ve uyku bozukluğu yer almaktadır^{51,52}. Çocukta uyumsuz davranışların nedenleri; genetik ve çevre etkilerini kapsayan bireysel özellikler, kronik hastalıklar, kullanılan ilaçlar, fiziksel veya psikolojik travmalar, aile yapısından doğan sebepler; sosyoekonomik, psikososyal, gelişimsel ve bakım ihtiyaçlarının karşılanmaması gibi nedenlere bağlanmaktadır⁵³.

Tüm çocukların %10'unda duygusal ve davranışsal sorunlar tanımlanırken epilepsi gibi kronik hastalığı olan çocuklarda bu oranın %20' ye kadar ulaştığı bildirilmektedir. Sürekli ilaç kullanan çocukların kullanmayanlara oranla daha yüksek problem davranış gösterdikleri ve yine sürekli ilaç kullanan çocukların kullanmayanlara göre yaşam kalitelerinin de anlamlı düzeyde olumsuz etkilendiği saptanmıştır. Yaşam kalitesi; psikolojik olarak iyi olma hali, uyum, işlevsellik olarak tanımlandığından, kronik hastalıklardaki uzun süren tedavi, hastane süreçleri, ilaç kullanım durumları gibi faktörler yaşam kalitesini bozmakta ve davranış problemlerinin daha sık görülmesine sebep olmaktadır⁵⁴.

Epilepside yaşam kalitesinin boyutlarını; nöbetler, hastalığın ve tedavinin getirdiği belirtiler, fiziksel ve sosyal işlevsellik, duygu durum, bilişsel durum, uyku/dinlenme, enerji, sağlığı algılama ve genel olarak yaşamda aktif olunan fiziksel ve sosyal alanlar oluşturmaktadır⁵⁵. İlk tanı sırasında ebeveynler ve öğretmenler tarafından davranış problemleri sıklıkla bildirilmektedir. Tekrarlayan nöbetleri olan çocuklar, nöbet tekrarı olmayanlarla karşılaştırıldığında daha yüksek oranda davranış problemi göstermektedir. Epilepsili çocuklarda davranış problemleri oranı, MSS'yi etkilemeyen diğer kronik hastalıklardaki davranış problemleri oranının iki katı olduğu bulunmuştur⁵⁶⁻⁵⁸.

2.7.2. Anksiyete Bozuklukları

Anksiyete ya da günlük dildeki ifadesiyle kaygı, bunaltı, sıkıntı; en basit tanımı ile bedenin tehlike karşısında verdiği tepkidir. Tehlike algısına karşı verilen abartılı yanıt uzun sürer ve yaşam uyumunu azaltarak işlevselliği etkilerse bozukluk haline gelebilir. Zihin ve beden arasındaki uyum kontrolden çıkmış gibi algılanır.

Kişinin, kendisine ya da başkalarına zarar gelmesinden korkması, belli bir durum hakkında yoğun olarak endişelenmesi, yüksek düzeyde stres hissetmesi, akademik ya da sosyal işlevsellik düzeyinde bozulmalara yol açan korkular, patolojik anksiyete olarak sınıflandırılır. Özellikle çocuklarda yaşanan en yaygın anksiyete belirtileri; bağlanma, ağlama, okula gitmek istememe, korkma, üzgün davranma, istenilen bir şeyi yapmayı reddetme, ayrılık korkusu, odaklanma zorluğu, uykuya dalma zorluğu, titreme, nefes darlığı, baş dönmesi ve sersemlik hissidir⁵⁹⁻⁶¹. DSM-V'e göre (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) anksiyete bozuklukları tablo 2.4.'te verilmiştir⁶².

Tablo 2-4: DSM-V'e göre anksiyete bozuklukları

- Yaygın Anksiyete Bozukluğu (YAB)
- Panik Bozukluk
- Sosyal Anksiyete Bozukluğu (SAB-Sosyal Fobi)
- Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu (AAB)
- Travma Sonrası Stres ve İlişkili Bozukluklar
- Özgül Fobiler
- Tıbbi Hastalıklar ve İlaç/Maddenin Tetiklediği Anksiyete

Bozuklukları

Anksiyete, epilepsili hastalarda en sık karşılaşılan ve yaşam kalitesini en çok azaltan psikolojik problemdir. Epilepsi tanısı almış çocuklar, sağlık durumlarıyla ilgili anksiyete bozukluğuna yol açabilecek birçok psikolojik stresörle karşılaşır. Bu durum nöbet korkusu, nöbetlerin zamanının tahmin edilememesi, sosyal bir ortamda nöbet geçirme ihtimali, aile-çevre tutumları, damgalanma, akran zorbalığı ve ölüm korkusundan kaynaklanabilir. Epilepsi diğer kronik hastalıklarla karşılaştırıldığında nöbet zamanını bilinmezliğinden dolayı hastalık seyrinin tahmin edilmesindeki zorluk, belirsizlik yaratarak kişinin kendi yaşamını kontrol etme algısını önemli oranda düşürmektedir. Bu durumlar anksiyete-kaygı, depresyon, sosyal olarak kendini izole etme gibi birçok soruna sebep olmaktadır. Epilepsi tanılı çocuk ve ergenlerde anksiyete bozukluğu yaygınlığının %5-33 arasında olduğu bildirilmiştir^{63,64}.

2.7.3. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

DEHB çocukluk çağında % 5-10, erişkinlikte ise % 4 oranında görülen çok yaygın bir bozukluktur. DEHB'nin temel özelliği, kalıcı ve sürekli olan dikkat süresinin kısalığı, dürtüsellik engellemeye yönelik denetim eksikliği nedeniyle davranışlarda ya da zihinde ortaya çıkan ataklık ve huzursuzluktur. Bunun sonucu olarak çocukta bulunduğu gelişim dönemine uymayan, akademik ve sosyal yaşamını etkileyen dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik vardır. Genetik ve çevre etkisiyle oluştuğu düşünülmektedir. DSM-V'e göre, DEHB'nin dikkat eksikliği, hiperaktivite/dürtüsellik ve birleşik tip olmak üzere üç alt tipi vardır^{62,65-67}.

DEHB, okul öncesi ve okul çağı çocuklarında, epilepsiye eşlik eden en yaygın bozukluktur⁶⁸. Dikkat, çevredeki çok çeşitli uyaranlar arasından, o anki ihtiyaçlar ve amaçlarla ilgilenmeyi sağlayan bir işlev olarak tanımlanır. Dikkat sorunları yeni başlangıçlı epilepsilerde görülebileceği gibi, kronik epilepsilerde de görülmektedir⁶⁹.

Çocuklarda özellikle frontal bölgelerdeki epileptik odakların dikkat üzerine olumsuz etkileri bilinmektedir ve rolandik epilepside dikkatin sürdürülmesinde sorun vardır. Epilepsi durumunda dikkatin olumsuz etkilendiği bildirilmiştir bu durumda çocuklarda dikkat-odaklanma sorunları öğrenme ve hafıza sorunlarına yol açabilmektedir⁵².

Frontal lob ve absans epilepsilerinde daha yaygın DEHB belirtileri görülmektedir. Epilepsili çocuklarda, özellikle dürtüselliğin yoğun görüldüğü DEHB komorbiditesinin varlığı durumunda, DEHB olmadan sadece epilepsi hastalığı olan çocuklara göre yaşam kalitesinde olumsuzluklara ve daha çok okul başarısında düşmeye yol açmaktadır⁷⁰⁻⁷².

Epilepsi ve DEHB arasında çift yönlü bir ilişki vardır. Epilepsili çocuklarda DEHB gelişme riskinin, sağlıklı kontrollere göre 2,5-5,5 kat fazla olduğu; aynı şekilde DEHB'li çocuklarda da epilepsinin, 2,7 kat daha sık olduğu ve normalden daha yüksek EEG anormallliği oranı bildirilmiştir. DEHB gelişen epilepsili hastalarda, epilepsi bulgularının daha ciddi olduğu, nöbetlerin daha erken yaşta başladığı belirtilmektedir. DEHB benzeri yan etkilerle ilişkili antiepileptikler arasında gabapentin (GBP), PB, VGB ve TPM bulunmaktadır⁷³⁻⁷⁵.

2.7.4. Öğrenme Güçlükleri ve Akademik Yetersizlikler

Öğrenme güçlüğü tanımı ilk kez 1963 yılında Kirk tarafından yapılmış ve bu çocukların eğitim sisteminde ayrı bir yer alması üzerinde durulmuştur. Öğrenme güçlüğü; zekası normal ya da normal üstü olan, herhangi bir duyuşal, nörolojik, fiziksel, ruhsal ve kültürel özürlü olmayan dinleme, konuşma, basit okuma (dyslexia), anlama, aritmetik hesap yapma (dyscalculia), matematiksel mantık kurma ve yazılı anlatımda (agraphia) bozulma ile giden bir takım işlevlerde bozulmayı ifade eder. DSM-V'de tüm öğrenme güçlüklerinin, özgül öğrenme bozukluğu başlığı altında toplandığı görülmektedir. Özgül öğrenme güçlüklerinden biri veya birkaçının epilepsili çocuklarda görülmesi akademik başarıda yaşlılarından geride kalmalarına neden olabilmektedir⁷⁶⁻⁷⁸.

Epilepsi ve öğrenme güçlüğü sıklıklar birlikte görülmektedir. Öğrenme güçlüğü ile başvuran hastaların %30-40'ında epilepsi saptanabilir. Çocuklarda tekrarlayan, sık ve şiddetli nöbetlerde öğrenme güçlükleri ve buna bağlı olarak düşen akademik başarıya rastlanmaktadır⁷⁹.

Epilepsinin baskın hemisferde başladığı çocuklarda, baskın olmayan hemisferde başlayanlara oranla; okuma, yazma ve matematik alanlarında daha fazla zorluk yaşadıkları gösterilmiştir⁸⁰. En yaygın fokal epilepsi türü olan temporal lob epilepsili çocuklarda, yazılı dil becerilerinde, özellikle yazım, okuma, yüksek sesle okuma ve okuduğunu anlama becerilerinde güçlükler yoğun görülmektedir. Temporal epilepsisi olan 92 hastadan 41'inde okuma zayıflığı bulunmuştur⁸¹⁻⁸³.

Sosyokültürel değişkenler düzeltildikten sonra bile epilepsili çocuklarda öğrenme güçlüklerinin daha sık olduğu görülmektedir. Genel olarak, epilepsili çocuklarda özel eğitim hizmeti talep etme oranı daha yüksektir⁸⁴.

2.7.5. Zeka

Zeka; kavramlar ve algılar yardımıyla soyut ya da somut nesneler arasındaki ilişkiyi kavrayabilme, soyut düşünebilme, olayları yargılayabilme ve bu zihinsel işlevleri uyumlu şekilde bir amaca yönelik olarak kullanabilme yeteneğidir. Günümüzde zekaya ilişkin kuramlar, zekanın geliştirilebilecek bir kapasite ya da potansiyel olduğu ve biyolojik temellerinin bulunduğu konusunda birleşmektedir. Bireyin genetik olarak sahip olduğu MSS işlevleri, yaşam içerisinde çevresindeki uyaranlarla, deneyimlerle şekillenmektedir⁸⁵.

Zekâ ölçümü kişinin bulunduğu kültürde geçerlik ve güvenilirliği olan, yaşına uygun, bireysel olarak uygulanan zekâ katsayısı (IQ) testleri ile ölçülür. IQ testlerinin yanında klinik gözlemde önemlidir. DSÖ tarafından yapılan, zeka puanlarına göre zeka bölümleri tablo 2.5.'te verilmiştir⁸⁶.

Genel popülasyonla karşılaştırıldığında epilepsi tanısı alan çocukların bir kısmında zeka düzeylerinde düşüklük olduğu saptanmıştır⁵². Kolsal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, epilepsi tanısı alan 11 çocuk WISC ile değerlendirilmiştir. 4 hastada hafif derecede zihinsel yetersizlik, bir tanesinde de donuk zeka olduğu belirtilmiştir⁸⁷.

Rolandik epilepsili çocukların, sağlıklı yaş grupları ile WISC-R kullanılarak karşılaştırıldığı bir çalışmada; IQ puanlarında anlamlı derecede düşüklük bulunmuştur⁸⁸.

Tablo 2-5: Zeka puanlarına göre zeka bölümleri

• 20 ve Altından= Derin Zihinsel Yetersizlik Zeka Bölümü
• 21-35= Ağır Derecede Zihinsel Yetersizlik Zeka Bölümü
• 36-50= Orta Derecede Zihinsel Yetersizlik Zeka Bölümü
• 51-70 = Hafif Derecede Zihinsel Yetersizlik Zeka Bölümü
• 71-79 = Sınırdaki Zeka Bölümü
• 80-89= Donuk Zeka Bölümü
• 90-109= Normal Zeka Bölümü
• 110-119= Parlak Zeka Bölümü
• 120-129= Üstün Zeka Bölümü
• 130 Ve Üstü= Çok Üstün Zeka Bölümü

2.7.6. Entelektüel Engellilik

Entelektüel engellilik (zihinsel yetersizlik), 18 yaşından önce başlayan, zihinsel gelişim dönemlerinde ortaya çıkan, çevreye uyum ve davranışlardaki bozulma ile birlikte etkileri ömür boyu görülen, genel zihinsel fonksiyonların ortalamasının anlamlı derecede altında olması olarak tanımlanabilir. Amerika Zihinsel Engelliler Derneği (AZED) zihinsel yetersizliği; 2002 yılında kavramsal ve sosyal becerilerle ifade edilen fonksiyon ve davranışların belirgin bir şekilde kısıtlanması ile belirlenen engellilik olarak tanımlamıştır.

DSÖ tarafından 2019'da yayımlanan Uluslararası Hastalıkların Sınıflandırılması-11'de (ICD-11) DSM-V ile uyumlu olarak zihinsel yetersizliği zihinsel gelişim bozukluğu olarak değiştirmiştir. Her iki tanı sisteminde de zihinsel yetersizlik (ZY)/zihinsel gelişim bozukluğu (ZGB) nörogelişimsel bozukluklar çatısı altında tanımlanmış ve engellilik vurgusunun yerini gelişimsel sağlık sorunu almıştır.

Ancak ülkemizde ZY/ZGB'li bireyler değerlendirilirken beceri ölçekleri rutin olarak kullanılmamaktadır. ZY/ZGB düzeyini belirlemede IQ puanı daha belirleyici olmaktadır. Zihinsel yetersizlik, zeka bölümü olarak 70 IQ altında olmak ve özbakım, sosyal beceriler, iletişim becerileri gibi günlük yaşama uyumu ve akademik hayatı etkileyen faktörlerdir. Zihinsel yetersizlik birçok nedene bağlı olarak gelişebilmektedir. Bunlar doğum öncesi, doğum sırasında, doğum sonrasında oluşumlarına göre sınıflandırılmıştır^{86,89-91}.

Zihinsel işlevlerle ilgili beynin sorumlu bölgelerinin olgunlaşması için pek çok içsel ve dışsal uyarana gereksinim vardır. Nöbet etkinliği bu bölgeleri baskı altında tutarak bu olgunlaşma ve gelişim sürecini engelleyebilir ve beyin işlevlerinin atipik şekillenmesine neden olabilir⁹². Zihinsel yetersizlik ve epilepsinin birlikte görülme durumu oldukça yaygındır. Zihinsel yetersizliği olan bireylerin %14-24'ünün epilepsi tanısı vardır⁹³.

Epilepsi nöbetlerinin, beyin işlevselliğini etkileyerek zihinsel yetersizliğe neden olan ana faktör olduğu düşünülmektedir. Epilepsili çocuklarda zihinsel yetersizlik olasılığını artıran faktörler; nöbetlerin erken yaşta başlaması, tekrarlayan sık ve şiddetli nöbetlerin olması veya tedaviye geç başlanmasıdır. Jeneralize nöbetleri olan çocuklarda, fokal nöbetleri olan çocuklara göre zihinsel yetersizlik daha sık görülür⁹⁴.

1985'ten 1987'ye kadar Nijerya Üniversitesi Eğitim Hastanesi Enugu Pediatrik Nöroloji Kliniğinde takip edilen 580 epilepsi tanılı hastanın yüzde 18'inin zihinsel yetersizliğe sahip olduğu ve bunun genel popülasyona göre çok daha yüksek bir sıklık oranı olduğu belirtilmiştir⁹⁵.

2.7.7. Bellek

Bellek; edinilen bilgileri doğru, tam ve güvenilir biçimde zihinde tutma becerisidir. Duyu organları yardımıyla algılanan uyarılar, beynin belirli bölmelerinde saklanarak işlem görür ve gerektiğinde yeniden hatırlanırlar. Bellek, bilginin zihinsel depolanma alanı ve yeniden kullanabilme yeteneği olarak tanımlanmaktadır. Duyusal bellek, kısa süreli bellek ve uzun süreli bellek olarak ve sözel/sözel olmayan bellek olarak sınıflandırılmaktadır^{96,97}.

Epilepsili çocuklarda bellek sorunları sıklıkla yaşanmaktadır ve kompleks parsiyel nöbetlerde bellek sorunları daha sık görülmektedir⁹⁸. Yapılan çalışmaların birçoğunda, epilepsili çocukların bellek ölçümlerinde sağlıklı kontrollerden daha düşük puan aldığı ortaya konulmuştur⁹⁹.

Lespinet ve arkadaşları, epilepsinin çocuklarda başlama yaşı ile bellek arasındaki etkilenme durumunu karşılaştırmıştır. Epilepsinin başlama yaşı 5 yaş altı olan grup, 10 yaş üstü gruba göre sözel ve sözel olmayan bellek sorunlarını daha fazla yaşamaktadırlar¹⁰⁰. Kullanılan ilaç yoğunluğu artıkça da hafıza/bellek sorunları daha sık görülmektedir. Sözel hafıza eksikliklerinin sol temporal nöbetlerde, görsel hafıza eksikliklerinin ise sağ temporal nöbetlerde görüldüğü öngörülmektedir^{101,102}.

2.7.8. Dil Sorunları

Birinci yaştan sonlarına kadar bebeğin ilk sözcükleri ortaya çıkmaz fakat bebek doğumdan itibaren yüz ifadeleri, ağlamalar, hece tekrarı ve diğer seslerle sözel olmayan şekilde iletişim kurmaktadır. Dil diğer bilişsel işlevlerle etkileşim halindedir, onlardan etkilenerek ve onları etkileyerek gelişir. Dil gelişimde kalıtım ve çevrenin etkileri savunulmaktadır. Özellikle dil gelişimin kritik olduğu dönemlerde gelişen kronik hastalıklar bu gelişimi olumsuz etkileyebilmektedir^{103,104}.

Dil sorunları, epilepsili çocuklarda görülen bilişsel komorbiditenin bir parçasıdır. Dil gelişimi, çocukluk döneminde kritik öneme sahiptir. Bu dönemlerde gelişen nöbetler, dil gelişimini olumsuz yönde etkileyebilir. Çok sayıda nörokognitif ve görüntüleme çalışması, epilepsili çocuklarda atipik dil bağlantısının olduğunu göstermektedir. Konuşma ve dil bozukluğu olan çocuklarda yüksek sıklıkla EEG'de, anormallikleri görülmektedir^{105, 106}.

Selim parsiyel epilepsili çocukların ileriye dönük konuşma becerilerinin incelendiği çalışmada; dil özellikleri olarak normal yaş grupları ile karşılaştırıldığında kişiler arası ilişkileri anlama, alıcı dil becerileri ve ifade edici dilde kullanılan kelime sayılarında anlamlı derecede eksiklik ve öğrenme, akademik performansla ilgili zayıflık bulunmuştur¹⁰⁷. Korkmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, epilepsi nöbetlerinin 3 yaşından önce başlaması durumunda dil bozukluğu daha şiddetli olduğu gösterilmiştir¹⁰⁸.

2.7.9. Yaygın Gelişimsel Bozukluklar

Otizm spektrum bozukluğu (OSB); sosyal etkileşim ile sosyal iletişimde kalıcı bozukluklar ve sınırlı, tekrarlayıcı, takıntılı davranışlarla karakterize olan ve gelişimin erken dönemlerinde ortaya çıkan nörolojik gelişimsel bir bozukluktur. DSM-V tanı kriterine göre, OSB olan çocukların sosyal etkileşim ve dil gelişimi alanında yaşadıkları güçlükler sendromun tanı ölçütlerinden biridir ve OSB'nin şiddeti, çocukların sosyal iletişim bozukluklarının ve sınırlı tekrarlayıcı davranışlarının şiddetine göre belirlenmektedir⁶².

Otizm spektrum bozukluğunda epilepsi eş tanısının sık görüldüğü ve özellikle ergenlik döneminde epilepsi riskinde artış olduğu önceki araştırmalarda bildirilmiştir¹⁰⁹. Otizm spektrum bozuklukları artmış epilepsi oranı ile ilişkilidir, ancak birinin diğerine neden olduğuna dair kanıt yoktur¹¹⁰. Otizmde görülen özel bir EEG bulgusu yoktur ancak otizmlili çocukların % 10'unda EEG'de paroksizmal anomaliler saptanabilir¹¹¹.

OSB'li kişilerde epilepsi varlığı, çeşitli yapısal değişiklikler, genetik koşullar veya metabolik işlev bozuklukları ile gelişir. Her ikisi de aynı genetik bozukluğun bağımsız sonuçları olabilir veya belirli beyin ağlarının gelişimini engelleyen epileptik nöbetler, otizmde görülen sosyal ve iletişimsel sorunlara yol açabilir^{112,113}.

2.8. Denge ve Koordinasyon

Motor hareketlerin gelişimi, bireyin bedeninin birkaç bölümünün birlikte ve uyum içerisinde çalışmasını gerektirmektedir. Yaşam boyu devam eden psiko-motor gelişim; sinir-kas işlevlerinde meydana gelen değişiklikleri, motor becerilerin kazanılması ve dengeye kavuşma sürecini kapsarken, motor beceriler; hız, denge, koordinasyon ve kuvvetten oluşmaktadır¹¹⁴.

Denge ve koordinasyon fiziksel aktiviteleri açıklamak için kullanılan terimlerdir. Denge; destek tabanı üzerinde vücut ağırlık merkezini koruma yeteneği olarak tanımlanır. Statik ve dinamik olmak üzere 2 bölümde incelenir¹¹⁵. Koordinasyon, sinir sistemi ve iskelet kasları arasında işbirliği içindeki etkileşim olarak tanımlanmıştır¹¹⁶. Koordinasyon gelişimi, bedensel olgunluğa ve yapılan aktivitelere göre şekillenmektedir. Denge, koordinasyonu oluşturan faktörler içerisinde yer almaktadır.

Sırtbaş'ın epilepsili çocuklar ve sağlıklı yaşlılarının fiziksel uygulamalarının karşılaştırıldığı çalışmada; epilepsili çocukların trunk-lift, flamingo denge testi ve 6 dakika yürüme testi değerlerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak düşük olduğu belirlenmiştir. Ayrıca epilepsili çocukların pedometre ile ölçülen ortalama adım sayısı, ortalama enerji tüketimi, ortalama yürüyüş mesafesi ve ortalama yürüyüş süresi sağlıklı çocuklara oranla anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır¹¹⁷.

Yapılan bazı çalışmalar, çocuklarda motor gelişimin epilepsiden etkilenmediğini ortaya koyarken bazı çalışmalarda ise hastalarda kullanılan AEİ'lerin yan etkisi olarak yürüme bozukluğu ortaya çıktığını savunmaktadır^{118,119}.

2.9. Antiepileptik İlaçlar ve Nörokognitif Etkilenme

11 Mayıs 1857'de Charles Locock'un Lancet'te, hastalarda potasyum bromür kullanması ile ilgili yayını ve 1912'de Alfred Hauptmann tarafından PB'nin antikonvülsan özelliklerinin tesadüfen keşfiyle AEİ'ler kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonra Houston Merritt ve TracyPutnam tarafından kedilerde "elektrik nöbetlere" karşı etkili potansiyel taşıyan terapötik ajanlar incelenmiştir. Bu gibi çalışmaların sonucunda 1938'de fenitoin (PHT) piyasaya sürülmüştür. Daha sonra primidon (PRM), ESM, KBZ ve VPA gelmiş ve bunların tümü birinci nesil AEİ'ler olarak kabul edilmiştir¹²⁰.

1989-2009 arasında klinik kullanım için 14 yeni AEİ ruhsatlandırılmıştır ve bunlar yeni ikinci ve üçüncü nesil AEİ olarak adlandırılmıştır. İkinci nesil AEİ'ler felbamat (FBM), rufinamid (RUF), tiagabin (TGB), zonisamid (ZNS), GBP, LTG, LEV, OXC, PGB, STP, TPM ve VGB'yi içerir. Üçüncü nesil AEİ'leri eslikarbazepin asetat (ESL) ve lakozamid (LCM), perampanel (PER) ve brivaracetam (BRV)'dir^{121,122}.

Antiepileptikler çoğunlukla epilepsinin birincil tedavisinde kullanılan ilaçlar olmakla birlikte diğer kullanım alanları kronik ağrı ve psikiyatrik hastalıklardır. Mevcut AEİ'lerle, bilişsel fonksiyonlar, ruh sağlığı ve endokrin sistem üzerindeki olumsuz etkiler en aza indirilerek epileptik nöbetlerin tekrarlamasını önlemek amaçlanmaktadır.

Sinaptik iletim ve zar uyarılabilirliği düzeyinde farklı mekanizmalarla hareket ederler. AEİ'lere olan tepkiler bireysel olarak farklılık göstermektedir¹²³⁻¹²⁶.

Birkaç çalışma, AEİ tedavisinin epilepsili çocuklarda ve ergenlerde zeka, biliş ve davranışı kalıcı veya geri dönüşümlü olarak etkileyebileceğini ileri sürmektedir. PB dünyada en yaygın kullanılan AEİ'dir ve zararlı bilişsel ve davranışsal yan etkileri sıklıkla belirtilmiştir. Monoterapi olarak PB alan 6-12 yaş çocuklar kontrol grubuyla IQ olarak karşılaştırıldığı çalışmada, PB kesildikten sonra çocuklarda kontrol grubuna kıyasla artan IQ bulunmuştur. İyileşme daha çok sözel olmayan alanlarda bulunmuş, sözel olan alanlarda iyileşme belirtilmemiştir^{127,128}.

Fokal başlangıçlı nöbetleri olan 6-16 yaş grubu çocukta, ESL'nin nörobilişsel ve davranışsal etkilerinin incelendiği çalışmada istatistiksel olarak anlamlı etkiler bulunmamıştır¹²⁹. Epilepsi tanısı alan çocuklarda tedaviden önce ve LEV, VPA, ESM, OXC ve KBZ ile monoterapiyle 12 aylık tedavilerinden sonra görsel-uzamsal zeka ve bellek işlevleri değerlendirilen çalışmada; VPA, ESM, KBZ alan çocukların daha kötü performans gösterdiği, LEV ve OXS alan çocuklarda önemli değişiklik göstermediği bulunmuştur¹³⁰.

Jüvenil absans epilepsisi tanısı alan çocuklarda; absans nöbetleri ve epileptiform deşarjlarının AEİ'lerle ortadan kaldırılmasının bilişsel ve motor işlevler üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Nöbetleri ve epileptiform deşarjları kesilen çocukların dikkat, görsel hafıza ve ince motor becerilerinde gelişmeler gözlemlenmiştir¹³¹.

AEİ'lerin biliş üzerine etkisi net değildir yapılan birçok çalışmada; PB'nin, dikkat ve hafızayı etkileyen yüksel bilişsel riski olduğu, PHT'nin orta ve yüksek doz politerapisinde zihin hızını etkilediği, VPA, hiperamonyemi açısından takip edilirse, bilişi olumsuz etkilemediği, TPM'nin, yetişkinlerde ve çocuklarda dikkat, hafıza ve dil işlevlerini bozduğu, LEV'in biliş üzerinde olumsuz bir etkisinin görülmediği, LTG'nin, dikkat ve bilişsel özellikleri iyileştirici etkisinin olduğu, VGB için bilişsel yan etkilere dair hiçbir kanıt bulunmadığı ve ESM'nin bilişsel bozuklukla ilişkili olmadığı belirtilmiştir¹³².

2.10. Valproik Asit ve Nörokognitif Etkilenme

Valproik asit, 1978'de Amerika Birleşik Devletleri'nde epilepsi tedavisinde kullanım için onaylanmıştır¹³³. VPA, yaygın olarak kullanılan klasik AEİ'lerdendir. Jeneralize ve fokal epilepsileri tedavi etmek için kullanılır. İnhibitör nörotransmitter olan, gama-aminobutirik asit (GABA) seviyesini artırır. Beyin ve postsinaptik reseptördeki GABA'nın etkisini artırır¹³⁴.

VPA'nın; geçici saç dökülmesi, alopesi, kilo alımı, doza bağımlı tremor sık görülen yan etkilerindendir. Gastrointestinal olarak bulantı, kusma, mide-bağırsak sorunları görülebilir¹³³.

Fetal valproat sendromu, ilk olarak 1984 yılında tanımlanmıştır. VPA plasentayı geçer. Monoterapinin ve politerapinin bir parçası olarak VPA, fetusta nöral tüp kusurlarında, yarık dudak ve damakta 20 kat artış, kardiyovasküler anormallikler, genitoüriner kusurlar, gelişimsel gecikme, endokrinolojik bozukluklar, uzuv kusurları ve otizm dahil olmak üzere çeşitli majör ve minör konjenital malformasyonlarla ilişkilendirilmiştir. Gebelikte VPA kullanan kadınların çocuklarında doz bağımlılığı olmaksızın hem düşük hem de yüksek doz kullanımında ortaya çıkabilecek yaygın dismorfik yüz özellikleri ve minör iskelet anomalileri bildirilmektedir^{135,136}. Gebeyken VPA kullanan annelerin çocuklarında IQ seviyelerinde azalma saptanmıştır¹³⁷.

Dört gen (Mtap2, Bmp8b, Stat3 ve Heyl), VPA'nın neden olduğu malformasyonlardan sorumlu altta yatan teratojenik mekanizma için hedef genlerdir^{138,139}.

KBZ veya LTG ile karşılaştırıldığında VPA kullanımında malformasyon oranları, sürekli olarak 2 ila 3 kat daha yüksek bulunmuştur¹⁴⁰. Mümkünse, majör konjenital malformasyonlar ve olumsuz bilişsel sonuç riskini azaltmak için gebeliğin 1. Trimesterinde VPA tedavisinden kaçınılması gerekmektedir¹⁸.

Epilepsili kadın grubunu, epilepsisi olmayan kontrol grubuyla karşılaştırılan birçok çalışmada gebelikleri sırasında AEİ tedavisi olarak özellikle VPA kullananların çocuklarında; boylamsal olarak değerlendirildiğinde kontrol grubuna göre nörogelişimsel bozukluklara daha sık rastlandığı ve bu bozukluklar arasında en sık olanın OSB olduğu belirtilmektedir^{141,142}.

Epilepsili çocuklarda uzun süreli AEİ tedavisinin doğal büyüme ve serum kalsiyum düzeyleri üzerinde olumsuz etkileri olup olmadığını araştıran bir çalışmada; 4 ila 18 yaş arası 27 çocukta bir yıllık VPA monoterapisi sonunda, doğal büyümenin kontrol grubuna göre anlamlı derecede bozulduğu ve bu durumun VPA'nın serum kalsiyum seviyesindeki değişikliklerden hariç büyüme plakası kondrositlerinin proliferasyonu üzerindeki etkisine bağlı olabileceği belirtilmiştir¹⁴³.

Masur ve arkadaşlarının yaptığı prospektif randomize kör bir çalışmada absans epilepsisi olan çocuklarda VPA'nın hafızayı, ESM veya LTG'den daha fazla olumsuz etkilediği bulunmuştur¹⁴⁴. Absans epilepsili ve VPA tedavisi alan çocukların motor becerilerinin incelendiği çalışmada, VPA tedavisi alan iki çocukta düşme atakları gözlemlenmiş ve bu atakların VPA tedavisi kesildiğinde ortadan kalktığı belirtilmiştir¹⁴⁵.

İdiyopatik jeneralize epilepsili 6 ila 14 yaş arası 19 çocukta, VPA monoterapisinin dikkat, konsantrasyon ve öğrenme becerileri açısından sağlıklı benzer yaş grupları ile karşılaştırıldığı çalışmada; her tür davranış ve bilişsel performans açısından epilepsili çocuklar ile sağlıklı kontroller arasında belirgin farklılıklar olduğu bulunmuştur. Anormal davranış (dikkat ve konsantrasyon bozuklukları, dürtüsel davranış kalıpları) ve uyarılmış potansiyellerdeki önemli değişiklikler, VPA'nın serum seviyeleri ve bazı VPA metabolitleri ile ilişkili görülmüştür¹⁴⁶.

Antiepileptik ilaç monoterapisi alan çocuklar başlangıçta ve tedavinin kesilmesinden 7 ay sonra bilişsel işlevler yönünden değerlendirildiği bir çalışmada; AEİ kesildikten sonraki bilişsel performans testinde ve bilgi işleme hızında anlamlı artışlar bulunmuştur. Bu artışın KBZ kullananlarda daha belirgin, VPA kullananlarda ise anlamlı oranda olmadığı bulunmuştur¹⁴⁷.

2.11. Stanford Binet Zeka Testi-Ankara Gelişim Tarama Envanteri-Gelişimsel Koordinasyon Bozukluğu Formu

Araştırmaya dahil edilen çocukların zeka düzeylerini ölçmek için kullanılan Stanford Binet Zeka Testi; Alfred Binet ve Theodore Simon tarafından 1905 yılında geliştirilmiştir. İlk versiyon ‘Binet-Simon’ testi adını almıştır. Dünya çapında bilinen en yaygın zeka testinin revizyonu yıllar içinde yapılmıştır.

Stanford Üniversitesi’nde Terman tarafından 1916 yılında standardize edilmiştir. 1937 yılında da revize edilerek şimdiki adı olan Stanford- Binet Zeka Testi adı altında yayınlanmıştır. Testin Türkçe’ye çevrilmesi ise 1944 yılında Muzaffer Şerif Başol ve Refia Uğurel Şemin tarafından yapılmıştır. 1960 revizyonu, Şemin tarafından 1972’de Türkiye uyarlaması çalışması yapılarak standardize edilmiş ve ‘Zekanın Değerlendirilmesi’ kitabında yayınlanmıştır. Türkiye’de L formu kullanılmaktadır. Daha sonrada 1987 yılında L ve M formları birleştirilmiştir. Test M ve L formlarından oluşmaktadır^{148,149}.

Ankara Gelişim Tarama Envanteri; Işık Savaşır, Nihan Sezgin ve Neşe Erol tarafından Hacettepe Üniversitesi’nde 1992 yılında geliştirilmiştir. Envanter en son 4. baskısıyla yayımlanmıştır¹⁵⁰.

Gelişimsel Koordinasyon Bozukluğu Formu; ilk olarak 90’lı yılların sonlarında Kanada Calgary’deki Alberta Çocuk Hastanesi’nde geliştirildi. Nüfusa dayalı bir örneklemele daha fazla çalışarak, Wilson ve Crawford DCDQ’07 veya DCD-Q olarak adlandırılan bir revizyon geliştirdiler¹⁵¹.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı ve Hasta Onamı

Çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 22/11/2019 tarih ve 19 sayılı toplantısında onaylandı. Ayrıca çalışmaya katılan tüm katılımcılar ve aileleri çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilerek, ailelerden ve 12 yaş ve üzeri hastalardan aydınlatılmış onam alındı.

3.2. Hasta Grubu

Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Çocuk Nöroloji Polikliniğine başvuran ve Çocuk Nöroloji Uzmanı tarafından epilepsi tanısı konulan ve VPA başlanması planlanan 3-14 yaş arası 41 çocuk, hasta grubunu oluşturmaktadır.

Çalışmaya alınma kriterleri:

1. 3-14 yaş arası olması
2. Epilepsi türü ayırt edilmeden epilepsi tanısı almış olması
3. Yeni tanı olması ve aktif epilepsi ilacı kullanmaması
4. Gönüllü onamı imzalayarak çalışmaya dahil olmayı kabul etmiş olması

Çalışmaya alınmama kriterleri:

1. Yaşın <3 veya >14 olması
2. Epilepsi türü ayırt edilmeden çocukluk çağı epilepsisi tanısı almamış olması
3. Yeni tanı olmaması ve aktif epilepsi ilacı kullanması
4. Gönüllü onamı vermemesi

Çalışmadan çıkarılma kriterleri:

1. Yapılan incelemelerden sonra hastanın tanısının değişmesi
2. VPA tedavisi ile nöbetlerin durdurulamaması
3. Tedaviye VPA yanında ek ilaç eklenerek politerapiye geçilmesi

3.3. Kontrol Grubu

Herhangi bir nörolojik veya psikiyatrik hastalığı olmayan, 3.5-14 yaş arası normal gelişim ve normal zeka gösteren 40 sağlıklı çocuk, kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Kontrol grubu çalışmaya alınma kriterleri:

1. 3-14 yaş arası olması
2. Bilinen bir nörolojik veya psikiyatrik rahatsızlığının olmaması
3. Normal gelişim ve normal zeka göstermesi
4. Gönüllü onamı imzalayarak çalışmaya dahil olmayı kabul etmiş olması

Sağlıklı çocuklarda çalışmaya alınmama kriterleri:

1. Yaşın <3 veya >14 olması
2. Herhangi bir nörolojik veya psikiyatrik rahatsızlığının olması
3. Normal gelişim ve normal zeka göstermemesi
4. Gönüllü onamı vermemesi

3.4. Çalışma Düzeni

Klinik değerlendirme, muayene ve EEG-MRG görüntüleme sonuçları doğrultusunda epilepsi tanısı konulan ve VPA tedavisi başlanması planlanan çocuk hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm olgulardan (hasta-kontrol grubu); demografik bilgiler, anne-baba, kardeş bilgileri, genel sağlık durumu, hastalardan geçirilmiş nöbet sayısı, nöbet-tip, tedaviye yanıtı, hastane yatışı olup olmadığı, sürekli kullandığı AEİ bilgileri, ailede epilepsi öyküsü, ailedeki diğer hastalıklar ve sosyoekonomik bilgileri toplandı.

Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Çocuk Kliniğinde Çocuk Gelişimcisi tarafından, VPA tedavisi başlamadan hemen önce yaş gruplarına uygun olan, Stanford Binet Zeka Testi, AGTE ve DCDQ'07 ile değerlendirildi.

Çocuk Gelişimcisi: Çocuk gelişimi alanında eğitim veren fakülte ve yüksekokullardan sağlık lisansiyeri olarak mezun olan; çocukların sağlıklı bir ortamda yaşayabilmelerinin sağlanması ve yaşam kalitelerinin artırılabilmesi için; doğumdan itibaren ergenlik dönemi sonuna kadar zihinsel, dil, motor, öz bakım, sosyal ve duygusal gelişim alanlarında, çocuğu gelişimsel açıdan değerlendirerek, çocuk sağlığı izleminde rol alan, destekleyici, gelişimsel programlar ile çocuğa, aileye, profesyonellere ve topluma hizmet sunan, sağlık, eğitim ve sosyal hizmetler alanlarında çalışan meslek mensubudur¹⁵².

Hasta grubu, epilepsi tedavisi almaya devam ederken 6 ay sonra, uygulanan ölçekler ile tekrar değerlendirmeye alındı. Kontrol grubuna dahil edilen hastalar ise belirtilen ölçekler ile tek seferlik değerlendirmeye alındı. Tüm hasta çocukların kraniyal MRG'leri normal bulundu. Epilepsi tedavisi sırasında (VPA monoterapi) nöbet tekrarı yaşanmadı.

3.4.1. Stanford Binet Zeka Testi Uygulanışı

Stanford- Binet Zeka Testi, 2-16 yaş arasındaki çocuklar ve orta yetişkinler için bir, üstün yetişkinler için üç seri olarak düzenlenmiştir. Ölçtüğü zihinsel kümeler bakımından Stanford Binet Sözel Yargılama, Görsel-Soyut Yargılama, Niceliksel Yargılama ile Kısa Süreli Bellek olmak üzere 4 grupta toplanmaktadır. Testi uygulama yeterliliği olan uygulayıcının, teste katılan çocuğa verdiği birtakım yönergeler izlenerek test tamamlanmaktadır. Değerlendirme çocuğun beklenen zihinsel yaşının bir alt grubundaki yaştan başlanır. Çocuk eğer bu sorularda başarısız olursa başarılı oluncaya kadar bir önceki düzeyler denir. Başarılı olunan düzey çocuğun temel yaşı olarak kabul edilir. Temel yaş belirlendikten sonra uygulayıcı daha yüksek düzeylere geçmeye başlar ve çocuk testin kalan kısmında tümüyle başarısız oluncaya kadar sürer. Testin uygulama süresi 60 dakika civarındadır. Çocuğun performansı test süresinin değişiklik göstermesine sebep olabilmektedir. Test puanlanırken, temel yaşın üzerine eklenen verilmiş doğru cevaplarla çocuğun zeka yaşı bulunur. Örneğin; kronolojik yaşı 4 olan bir çocuk 4 yaş 6 aylık bir çocuktan beklenecek seviyede performans gösteriyorsa bu çocuğun zekâ yaşı 4 yaş 6 ay olarak hesaplanır. İkinci bir işlem ile erişilen zihinsel performans sayılara dökülür ve çocuğun zekâ bölümü elde edilir.

Zeka bölümü; zeka yaşının takvim yaşına bölünüp kesirden kurtarmak için yüz ile çarpılması ile hesaplanır. Zeka ve takvim yaşı ay olarak ele alınır. Zekâ bölümü ölçü birimi olarak kullanılan IQ, zeka testlerinde alınan 100 puan ortalamayı yansıtır. Yani normal zeka bölümüdür¹⁵³. Çalışmamızda uygulanan zeka testi sonucunda elde edilen IQ skorları, tablo 2.5.'te verilen DSÖ tarafından yapılan zeka bölümlerinin sınıflandırılmasına göre değerlendirilmiştir.

3.4.2. Ankara Gelişim Tarama Envanteri Uygulanışı

Test 0-6 yaş grubuna uygulanabilmektedir. Dil-bilişsel, ince motor, kaba motor, sosyal beceri-öz bakım olmak üzere dört alt testten oluşmaktadır. Birincil bakım veren kişiye sorularak uygulanmaktadır¹⁵⁰.

AGTE'nin uygulanması çocuğun takvim yaşı ve becerilerine bağlı olarak ortalama 30-45 dakika sürmektedir. Envanter, çeşitli yaş gruplarına göre düzenlenen ve annelere sorularak "Evet, Hayır, Bilmiyorum" şeklinde yanıtlanan 154 maddeden oluşmaktadır. Alt testler:

- **Dil-Bilişsel Gelişim (D-B.):** 65 maddeden oluşmakta ve basit ses ve sözel davranışlar ile karmaşık dil ifadeleri, dili anlama ve açık olarak ifade edebilme, basit problem çözme, sayı-zaman kavramı gibi becerileri kapsar.
- **İnce Motor (İ.M.):** 26 maddeden oluşur ve basit el-göz koordinasyonundan karmaşık ince motor davranışlara dayanan görsel-motor becerileri içine alır.
- **Kaba Motor (K.M.):** 24 maddeden oluşur ve harekete dayanan kuvvet, denge ve koordinasyonu ölçer.
- **Sosyal Beceri-Özbakım (SB-ÖB):** 39 maddeden oluşur. Yeme, giyinme gibi özbakım alışkanlıkları ile özerklik, sosyal etkileşim gibi özelliklerin genel ölçümünü içerir.

Sorulara nereden başlanacağı çocuğun takvim yaşına göre ayarlanır. Çocuğun gerçek yaş diliminin hemen öncesindeki yaş diliminden başlanır. Örneğin; çocuk 48 aylık ise '36 Aydan 48 Ay Sonuna Kadar' başlıklı yaş diliminden başlanır. Eğer buradan geçemediği maddeler varsa bir önceki yaş dilimine dönülür.

Böylece bakım veren kişi çocukların başarıyla yaptığı şeylerden söz ederek görüşmeye başlamış olurlar. Bu durum onları rahatlatır ve sağlıklı bilgi alma süreciyle görüşme devam edebilir. Bakım veren kişi üst üste (birbiri ardına) 8 soruyu olumsuz yani ‘hayır’ şeklinde cevapladığı zaman görüşme bitirilir.

Sorulara verilen ‘evet’ cevapları ‘1’, ‘hayır’ cevapları ‘0’ puan olarak değerlendirilir. Başlama noktasından önceki soruların hepsini yapabildiği var sayılarak 1'er puan verilir. Bitirme noktasından sonraki bütün soruları da yapamadığı var sayılır ve ‘0’ puan verilir.

Belirtilen dört alandan elde edilen puanların toplamı, genel puanı yansıtır. Genel puanların T-puan tablosundaki anlamı; ham puanların standart puana çevrilmesinde ortalama 50, standart sapma 10 olarak kabul edilmiştir. Böylece profilde 50 T-puanı karşılığındaki puanlar ortalamayı, 60 ve 40 T-puanı karşılığındaki ham puanlar ortalamadan bir standart sapma uzaklığı; 70 ve 30 T-puanı karşılığındaki ham puanlar ise ortalamadan iki standart sapma uzaklığı göstermektedir.

Özetle çocuğun ham puan karşılığı olan T-puan, 60-40 arasında ise çocuğun gelişiminin yaşına uygun olduğu söylenebilir. Özellikle ham puan karşılığı 35 T-puanı ve altında çıkarsa gelişimin yaş düzeyine uygun olmaması söz konusudur.

3.4.3. Gelişimsel Koordinasyon Bozukluğu Formu Uygulanışı

Çocuklardaki koordinasyon bozukluklarını taramak için 5-15 yaş arası tasarlanmış kısa bir ebeveyn anketidir. DCDQ'07'nin Türk çocukları uyarlanması 2019 yılında yapılmıştır. 5-15 yaş arası çocukların motor performansını değerlendirmek için geçerli ve güvenilir bir tarama aracıdır¹⁵⁴.

Anket ebeveynlerin ortalama 10-15 dakikada cevapladığı 15 maddeden oluşmaktadır. Bu maddeler; hareket sırasındaki kontrol, ince motor becerisi, genel koordinasyon becerisini ölçen sorulardan oluşmaktadır. Maddelere 1; çocuğunuza hiç benzemiyor, 2; çocuğunuza çok az benziyor, 3; çocuğunuza az benziyor, 4; çocuğunuza bayağı benziyor, 5; çocuğunuza çok benziyor şeklinde uygun puan verilerek doldurulur.

Ortaya çıkan toplam puan çocuğun yaş grubuna göre değerlendirilerek, koordinasyon bozukluğu belirtisi/koordinasyon bozukluğu beklentisi veya muhtemelen koordinasyon bozukluğu değil sonuçları çıkmaktadır. Yaş grubuna göre puan sonuçları tablo 3-1’de verilmiştir.

Tablo 3-1: Yaş gruplarına göre DCDQ puanları

Yaş	Gelişimsel Koordinasyon Bozukluğu	Gelişimsel Koordinasyon Bozukluğu Değil
5-7 yaş 1 ay	15-46	47-75
8-9 yaş 11 ay	15-55	56-75
10-15 yaş	15-47	58-75

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS 26 kullanılmıştır. Hasta ve kontrol grubu çocukların yaşlarının karşılaştırması; shapiro-Wilk testine göre dağılımlar normal olarak bulunmadığı için ($p < 0.5$), ikili karşılaştırma Mann-Whitney U testi ile gerçekleştirilmiştir.

Tedavi öncesi ve sonrası ikili karşılaştırma; Valporat tedavisi öncesi ve sonrası Stanford Binet Zeka Testi skorlarının karşılaştırılmasında Shapiro-Wilk testine göre dağılımın normal olması durumunda bir parametrik test olan eşleştirilmiş t-testi, eğer dağılım normal değil ise parametrik olmayan Mann-Whitney test kullanılmıştır. Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE) toplam gelişim skorlarının karşılaştırılmasında dağılımlar Shappiro-Wilk testine göre ($p > 0.5$) normal olarak belirlendiği için eşleştirilmiş t-test testinin kullanılmasına karar verilmiştir.

AGTE’nin alt testlerini incelediğimizde ise Shappiro-Wilk testine göre dil-bilişsel (AGTE-DB), (AGTE-İM) için dağılımın normal olması nedeni ile eşleştirilmiş t-testi uygulanmıştır. Kaba-motor (AGTE-KM) ve sosyal beceri – özbakım (AGTE-SB) için dağılımların normal olmadığı belirlendiği için Mann-Whitney test kullanılmıştır.

Gelişim Koordinasyon Bozukluğu Anketi için tedavi öncesi ve tedavi arasında yapılacak karşılaştırmada dağılımın normal bulunması nedeniyle eşleştirilmiş t-test kullanılmıştır.

Tedavi öncesi, tedavi sonrası ve sağlıklı kontrol gruplarında üçlü karşılaştırma; Üçlü karşılaştırma için Shapiro-Wilk testine göre normal dağılımın sağlandığı durumlarda gruplar arasında fark olup olmadığı parametrik test olan tek-yönlü ANOVA testi ve ardından hangi grupların birbirinden ayrıştığını belirlemek için post-hoc test olarak Tukey testi kullanılmıştır.

Normal dağılım sağlanmadı ise gruplar arasında fark olup olmadığını belirleyebilmek için parametrik olmayan Kruskal-Wallis testi ve grupların ayrışmalarını inceleyebilmek için de post-hoc test olarak Dunn testi kullanılmıştır. Stanford Binet Zeka Testi ile yapılacak karşılaştırma için Shappiro-Wilk testine göre dağılımlar normal bulunduğu için tek-yönlü ANOVA testinin kullanılmasına karar verilmiştir. Farklı olan grupları tespit etmek için Tukey testi yapılmıştır. AGTE-DB normal dağılımı sağladığı için tek-yönlü ANOVA testi ile incelenirken diğer AGTE karşılaştırmaları için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. AGTE-İM ve AGTE genel sonuçları için hangi grupların birbirinden ayrıştığının belirlenmesi için post-hoc Dunn testi uygulanmıştır.

DCDQ için yapılacak üçlü karşılaştırmada normal dağılım sağlandığı için tek-yönlü ANOVA testi seçilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Grupların Demografik Özellikleri

Yapılan araştırmada 16 erkek, 25 kız olmak üzere 41 epilepsi olgusundan oluşan grup yer almış, sağlıklı kontrol grubu 22'si erkek, 18'i kız olup toplam sayı 40'tır (Tablo 4-1). Olguların yaş ortalaması 7.47, kontrol grubunun 7.57 yıl idi (Tablo 4-2). Epilepsi olgu grup ve sağlıklı kontrol grubu arasında sayı, cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Tüm grupların kardeş sayıları, anne-baba öğretim düzeyleri tablo 4-3, 4-4 ve şekil 4-1, 4-2'de verilmiştir.

Tablo 4-1: Olgu ve kontrol grubu sayı ve cinsiyet dağılımı

	Erkek	Kız
Olgu	16	25
Kontrol	22	18

Tablo 4-2: Olgu ve kontrol grubu çocukların yaş (yıl) karşılaştırması

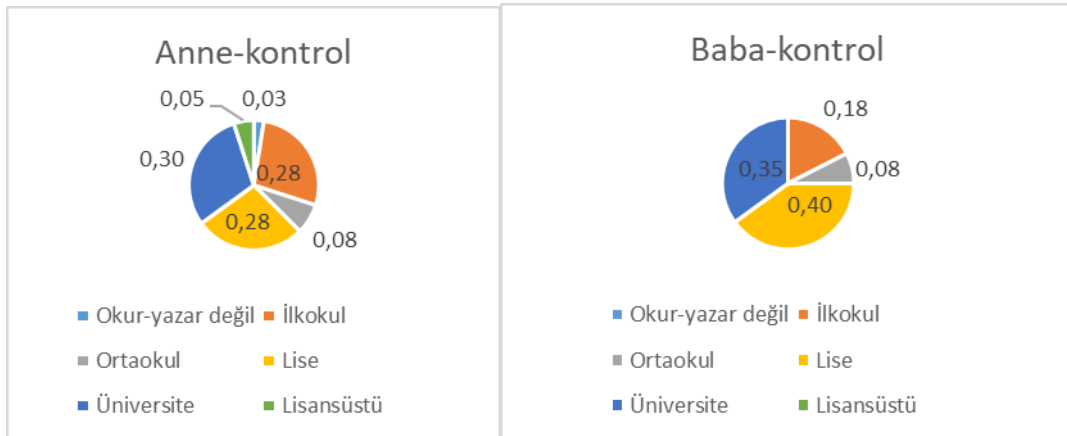
	Ortalama (yıl)	Medyan	Standart Sapma	En Küçük	En Büyük	p
Olgu	7.47	6.75	3.09	3.33	14.08	.71
Kontrol	7.57	7.04	2.99	3.58	14.25	

Tablo 4-3: Kardeş sayıları karşılaştırması

	Ortalama	Medyan	Standart Sapma	En Küçük	En Büyük
Olgu	1.85	2.00	1.15	0.00	6.00
Kontrol	1.05	1.00	0.71	0.00	3.00

Tablo 4-4: Olgu ve kontrol grubu anne-baba öğrenim düzeyi karşılaştırması

Eğitim	Kontrol		Olgu	
	Baba	Anne	Baba	Anne
Okur-yazar değil	0.00	0.03	0.00	0.10
İlkokul	0.18	0.28	0.49	0.39
Ortaokul	0.08	0.08	0.22	0.20
Lise	0.40	0.28	0.20	0.22
Üniversite	0.35	0.30	0.07	0.10
Lisansüstü	0.00	0.05	0.02	0.00

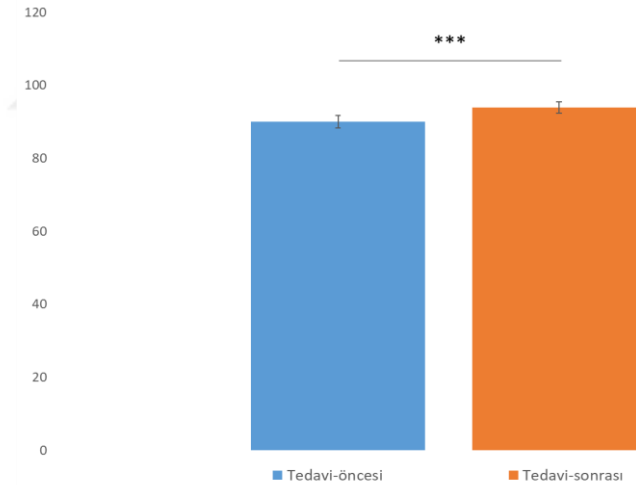
**Şekil 4-1: Olgu grubu çocuklarının anne-baba öğrenim düzeyi grafiği.****Şekil 4-2: Kontrol grubu çocuklarının anne-baba öğrenim düzeyi grafiği.**

Tüm olgu grubu monoterapi olarak VPA kullanırken; tedaviye yanıtı tam, kraniyal MRG bulguları normal, hastane yatışları yok ve ailede diğer nörolojik hastalık bulunmamıştır. Olgu grubunun nöbet sayısı-tipi, ailede epilepsi öyküsü ve EEG bulguları ek-1’de, olgu ve kontrol grubunun zeka-gelişim ve koordinasyon test sonuçları ek 2 ve 3’te verilmiştir. VPA öncesi zeka skorları ile nöbet sayısı-tipi, aile öyküsü ve EEG sonuçları arasında anlamlı bir sonuç bulunmamıştır (Ek-1).

4.2. Olguların Değerlendirmesi ve Valproik Asit Tedavisi Öncesi-Sonrası Karşılaştırılması

Stanford Binet Zeka Testi 41 olgunun tamamına uygulanmıştır. VPA öncesi ortalama zeka oranı 90.08 ilken VPA sonrası 93.92’dir (Tablo 4-5).

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası grupların ortalama değerleri karşılaştırıldığında tedavinin Stanford Binet Zeka Testi skorunda yükseliş sağladığı belirlenmiştir ($p<0.01$). Bu fark anlamlı bulunmuştur (Şekil 4-3).

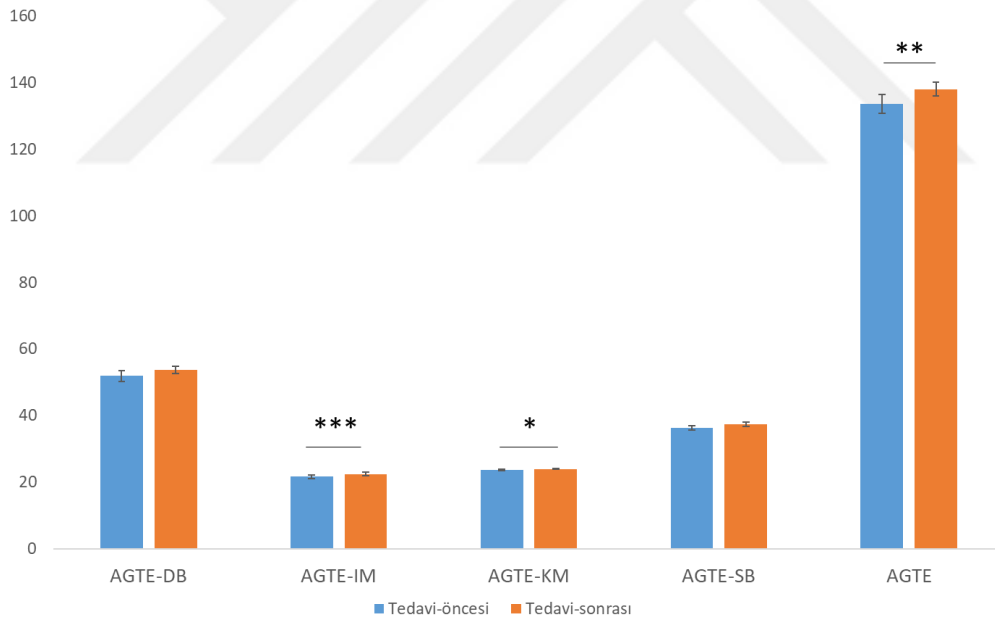


Şekil 4-3: Stanford Binet Zeka Testi VPA öncesi-VPA sonrası karşılaştırılması.

* $p<0.05$ ** $p<0.01$ *** $p<0.001$

AGTE 15 olgu grubuna uygulanmıştır. AGTE toplam gelişim değerlerinin ortalaması VPA öncesi; 133.53 iken VPA sonrası 138.00'dir (Tablo 4-5). AGTE'nin toplam gelişim skorlarında ($p<0.1$) tedavi öncesi grup ile tedavi sonrası grup arasında anlamlı fark bulunduğu gözlenmiştir. Tedavi sonrası genel puanlarda artış gözlemlenmiştir.

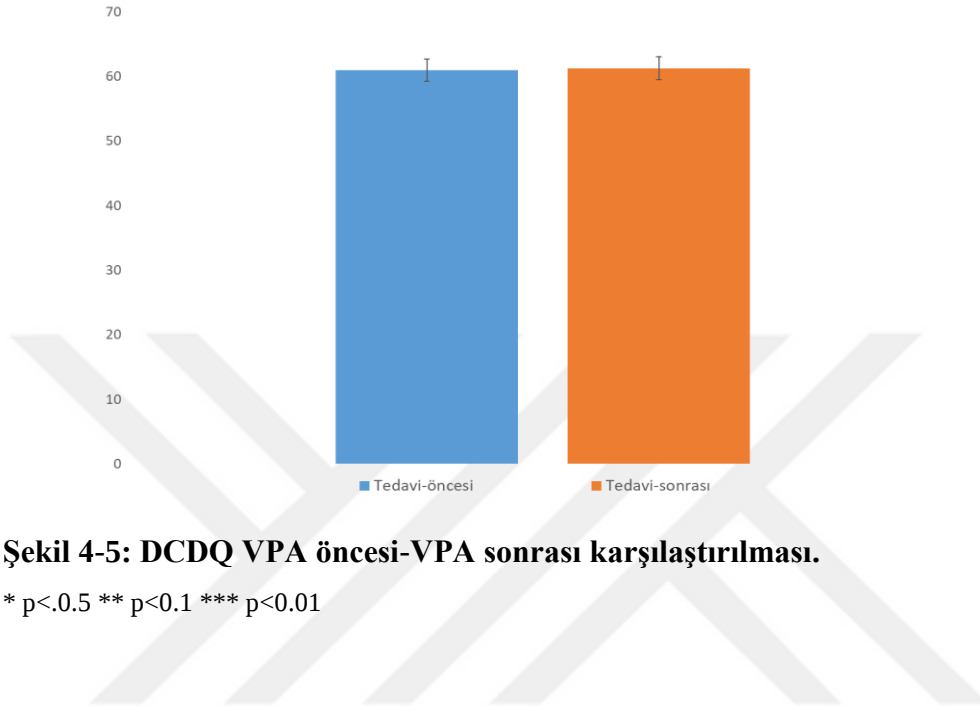
AGTE-DB ortalama değerleri; VPA öncesi 51.93 ve VPA sonrası 53.67'dir. AGTE-DB için tedavi öncesi ve sonrası grupları arasında anlamlı fark bulunmazken ($p>0.5$), AGTE-İM ortalama değerleri; VPA öncesi 21.67 ve VPA sonrası 22.47'dir. AGTE-KM ortalama değerleri; VPA öncesi 23.60 ve VPA sonrası 24.00'dir. AGTE-SB ortalama değerleri; VPA öncesi 36.33 ve VPA sonrası 37.40'tır (Tablo:4-5). AGTE-İM için anlamlı fark ($p<0.01$) olduğu belirlenmiştir. AGTE-KM ($p<0.5$) için anlamlı fark bulunurken, AGTE-SB ($p>0.5$) için yapılan karşılaştırmada anlamlı fark bulunamamıştır (Şekil 4-4).



Şekil 4-4: AGTE VPA öncesi-VPA sonrası karşılaştırılması.

* $p<0.5$ ** $p<0.1$ *** $p<0.01$

Gelişim Koordinasyon Bozukluğu Anketi 32 olgu grubuna uygulanmıştır. VPA öncesi ortalama değerler 60.97 iken VPA sonrası 61.25'tir (Tablo 4-5). DCDQ için tedavi öncesi ve tedavi arasında ($p>0.5$) gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Şekil: 4-5).

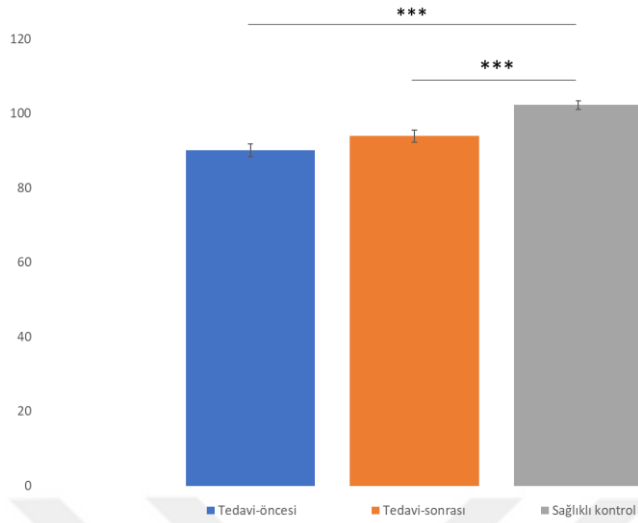


Şekil 4-5: DCDQ VPA öncesi-VPA sonrası karşılaştırılması.

* $p<0.5$ ** $p<0.1$ *** $p<0.01$

4.3. Olgu Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

Stanford Binet Zeka testinde olgu grubu (n:41) ile sağlıklı kontrol grubu (n:40) arasında ($p<0.01$) anlamlı sonuç bulunmuş ve sağlıklı kontrol grubunun diğerlerinden farklı olduğu bulunmuştur ($p<0.01$). Kontrol grubunun ortalama zeka değeri 102.21'dir (Tablo 4-5). Tedavi öncesi ve sonrası gruplar arasında fark bulunmadığı gözlemlenmiştir (Şekil 4-6).

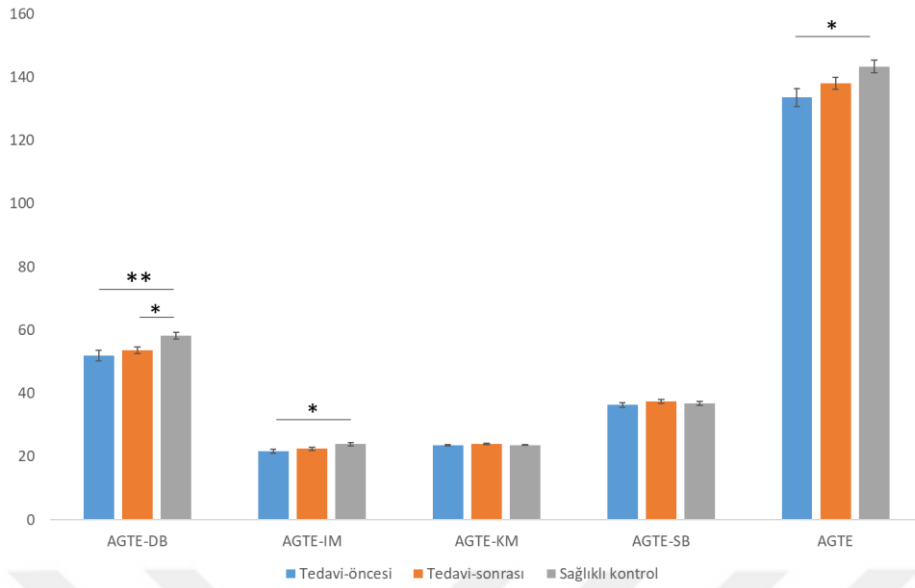


Şekil 4-6: Stanford Binet Zeka Testi VPA öncesi-VPA sonrası-Sağlıklı kontrol karşılaştırılması.

* $p < 0.5$ ** $p < 0.1$ *** $p < 0.01$

AGTE (n:15), AGTE-DB için ($p < 0.1$) gruplar arasında anlamlı fark olduğu belirlenmiştir. AGTE-DB ortalamaları; VPA öncesi 51.93, VPA sonrası 53.67 ve kontrol grubu 58.20'dir (Tablo 4-5). Sağlıklı kontrol grubunun, tedavi-öncesi ($p < 0.1$) ve tedavi-sonrası ($p < 0.5$) farklı olduğu, tedavi öncesi ve sonrası gruplar arasında fark bulunmadığı gözlemlenmiştir. Kontrol grubu AGTE-SB ve AGTE-KM ortalama değerleri; 36.73 ve 23.67'dir. AGTE-SB ($p > 0.5$) ve AGTE-KM ($p > 0.5$) için anlamlı fark bulunmamıştır.

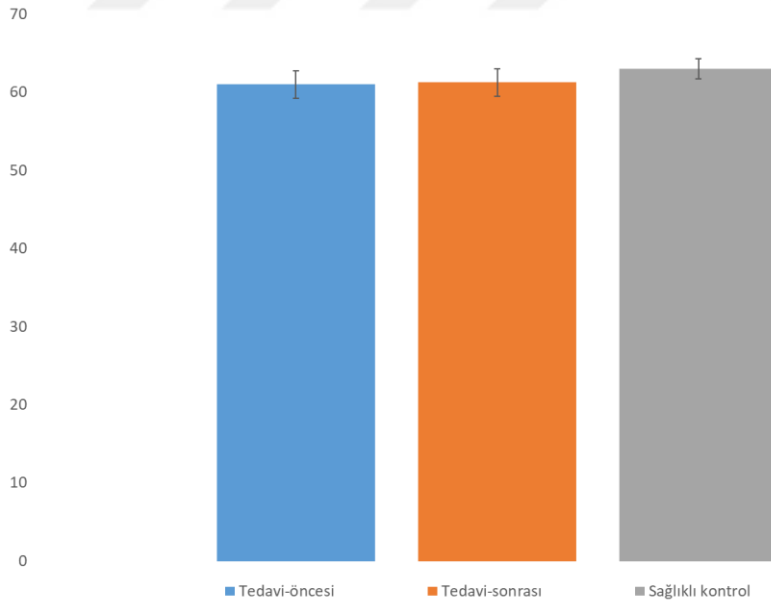
AGTE-İM ortalamaları; VPA öncesi 21.67, VPA sonrası 22.47 ve kontrol grubu 23.97'dir. AGTE genel puanlar ortalaması; VPA öncesi 133.53, VPA sonrası 138.00 ve kontrol grubu 143.33'tür (Tablo 4-5). AGTE-İM ($p < 0.5$) sonuçlarında yalnızca sağlıklı kontrol grubunun, tedavi-öncesi gruptan anlamlı olarak ayrıştığı gözlenmiştir ($p < 0.5$) ve AGTE testinin genel sonuçları yine yalnızca sağlıklı kontrol grubunun, tedavi-öncesi gruptan anlamlı olarak ayrıştığı gözlenmiştir ($p < 0.5$) (Şekil:4-7).



Şekil 4-7: AGTE VPA öncesi-VPA sonrası-Sağlıklı kontrol karşılaştırılması.

* $p < 0.5$ ** $p < 0.1$ *** $p < 0.01$

DCDQ kontrol grubu (n:31) ortalama değeri 62.97 ve yapılan üçlü karşılaştırma sonucunda ($p > 0.5$) gruplar arasında anlamlı fark yoktur (Şekil 4-8).



Şekil 4-8: DCDQ VPA öncesi-VPA sonrası-Sağlıklı kontrol karşılaştırılması.

* $p < 0.5$ ** $p < 0.1$ *** $p < 0.01$

Tablo 4-5: Grup sayıları, ölçek değerleri, standart sapma değerleri

		<i>n</i>	μ	<i>St.Dev</i>	<i>Q1</i>	<i>Median</i>	<i>Q3</i>
Binet	Tedavi-öncesi	41	90.08	10.68	83.20	90.90	3.00
	Tedavi-sonrası	41	93.92	10.19	87.30	94.50	102.30
	Sağlıklı kontrol	40	102.21	6.90	97.73	101.15	106.23
AGTE	Tedavi-öncesi	15	133.53	11.17	125.00	135.00	143.00
	Tedavi-sonrası	15	138.00	7.70	133.00	135.00	144.00
	Sağlıklı kontrol	15	143.33	3.75	141.00	145.00	146.00
AGTE-DB	Tedavi-öncesi	15	51.93	6.30	48.00	52.00	57.50
	Tedavi-sonrası	15	53.67	3.94	50.50	53.00	57.00
	Sağlıklı kontrol	15	58.20	2.88	56.50	58.00	60.00
AGTE-IM	Tedavi-öncesi	15	21.67	2.13	20.00	21.00	23.50
	Tedavi-sonrası	15	22.47	1.88	21.50	22.00	23.50
	Sağlıklı kontrol	15	23.93	2.63	22.50	23.00	24.00
AGTE-KM	Tedavi-öncesi	15	23.60	0.91	23.00	24.00	24.00
	Tedavi-sonrası	15	24.00	0.65	24.00	24.00	24.00
	Sağlıklı kontrol	15	23.67	0.82	23.50	24.00	24.00
AGTE-SB	Tedavi-öncesi	15	36.33	2.72	35.00	37.00	38.50
	Tedavi-sonrası	15	37.40	2.35	36.00	39.00	39.00
	Sağlıklı kontrol	15	36.73	3.86	37.00	38.00	39.00
DCDQ	Tedavi-öncesi	32	60.97	9.86	56.50	63.00	68.00
	Tedavi-sonrası	32	61.25	9.92	55.00	62.50	68.50
	Sağlıklı kontrol	31	62.97	7.01	59.50	63.00	68.00

Ek-1: Olgu grubu nöbet sayısı-tipi-ailede epilepsi öyküsü-EEG bulguları				
Olgu	Nöbet sayısı	Nöbet tipi	Ailede epilepsi öyküsü	EEG
1.	>10	Jeneralize başlangıç (Absans)	Yok	Jeneralize epileptiform deşarjlar
2.	3	Fokal başlangıçlı	Amcanın 2 çocuğunda	Fokal epileptiform deşarjlar
3.	5	Fokal başlangıçlı	Yok	Normal
4.	2	Jeneralize başlangıçlı	Dede kardeş ve Anne amcası	Normal
5.	1	Jeneralize başlangıçlı	Yok	Jeneralize epileptiform deşarjlar
6.	2	Fokal başlangıçlı	Yok	Fokal epileptiform deşarjlar
7.	2	Fokal başlangıçlı	Yok	Normal
8.	>10	Jeneralize başlangıçlı (absans)	Teyze	Jeneralize epileptiform deşarjlar
9.	8	Jeneralize başlangıçlı	Kardeşi	Jeneralize epileptiform deşarjlar
10.	5	Fokal başlangıçlı	Yok	Normal
11.	2	Fokal başlangıçlı	Yok	Normal
12.	>10	Jeneralize başlangıçlı (absans)	Yok	Jeneralize epileptiform deşarjlar
13.	2	Jeneralize başlangıçlı	Yok	Normal
14.	2	Fokal başlangıçlı	Yok	Normal
15.	4	Jeneralize başlangıçlı	Yok	Jeneralize epileptiform deşarjlar
16.	2	Fokal başlangıçlı	Yok	Normal
17.	2	Jeneralize başlangıçlı	Yok	Normal
18.	5	Fokal başlangıçlı	Teyze çocuğu ve dedesi	Fokal epileptiform deşarjlar
19.	2	Fokal başlangıçlı	Yok	Normal

20.	1	Bilinmeyen başlangıçlı	Yok	Normal
21.	3	Fokal başlangıçlı	Yok	Normal
22.	2	Fokal başlangıçlı	Yok	Fokal epileptiform deşarjlar
23.	4	Fokal başlangıçlı	Yok	Normal
24.	1	Jeneralize başlangıçlı	Yok	Jeneralize epileptiform deşarjlar
25.	2	Jeneralize başlangıçlı	Yok	Jeneralize epileptiform deşarjlar
26.	2	Fokal başlangıçlı	Yok	Normal
27.	2	Fokal başlangıçlı	Yok	Fokal epileptiform deşarjlar
28.	2	Bilinmeyen başlangıçlı	Yok	Normal
29.	3	Fokal başlangıçlı	Yok	Normal
30.	>10	Jeneralize başlangıçlı (absans)	Yok	Jeneralize epileptiform deşarjlar
31.	3	Fokal başlangıçlı	Yok	Fokal epileptiform deşarjlar
32.	2	Bilinmeyen başlangıç	Yok	Normal
33.	1	Bilinmeyen başlangıçlı	Yok	Fokal epileptiform deşarjlar
34.	2	Jeneralize başlangıçlı	Yok	Jeneralize epileptiform deşarjlar
35.	>10	Jeneralize başlangıçlı (absans)	Yok	Jeneralize epileptiform deşarjlar
36.	1	Jeneralize başlangıçlı	Yok	Jeneralize epileptiform deşarjlar
37.	10	Jeneralize başlangıçlı	Yok	Jeneralize epileptiform deşarjlar
38.	4	Jeneralize başlangıçlı	Yok	Normal
39.	1	Jeneralize başlangıçlı	Yok	Jeneralize epileptiform deşarjlar
40.	2	Jeneralize başlangıçlı	Yok	Normal
41.	10	Jeneralize başlangıçlı	Yok	Normal

Ek-2: Olgu grubu zeka-gelişim-koordinasyon test sonuçları

OLGU	VPA ÖNCESİ			VPA SONRASI		
	ST BİNET	AGTE	DCDQ	ST BİNET	AGTE	DCDQ
1.	110 PZ	----	64 Dcd yok	102,3 NZ	----	63 Dcd yok
2.	83,3 DZ	DB.49,İ.M.19,K.M.24,Ö.B37 GP.129 T tablosu %40	----	85,4 DZ	DB.53,İM.21KM.23,SÖ35 GP.132 T tablosu %40	-----
3.	80,9 DZ	DB42,İ.M19,K.M22SÖ31 GP114Ttablosu%25inaltında	----	104 NZ	DB.53,İM.20KM.23,SB.35 GP131 T tablosu %40	-----
4.	85,8 DZ	----	52 Dcd var	90,3 NZ	----	55 Dcd var
5.	78 SZ	DB.47,İ.M20, K.M23,S.Ö31 GP.12 Ttablosu%25inaltında	59 Dcd yok	80 DZ	DB.50, İM.20KM.24SÖ31 GP.125Ttablosu%25altında	60 Dcd yok
6.	85,7 DZ	----	61 Dcd yok	92,4 NZ	----	55 Dcd var
7.	99 NZ	----	67 Dcd yok	98 NZ	----	66 Dcd yok
8.	72,5 SZ	DB45,İ.M19,K.M23,S.Ö34 GP121 T tablosu %35	-----	78,2 SZ	DB51,İM20,KM24,SÖ.36 GP.131 T tablosu %40	----
9.	67,3 HZE	-----	64 Dcd yok	71 SZ	----	59 Dcd yok
10.	98,6 NZ	-----	35 Dcd var	97,5 NZ	----	44 Dcd var
11.	100 NZ	DB55,İ.M21,K.M24,S.B38 GP.138 T tablosu %50	-----	103,6 NZ	DB58 İM22,SB24,KM.39 GP.143 Ttablosu%50üstü	-----
12.	81,3 DZ	----	66 Dcd yok	96,7 DZ	----	61 Dcd yok
13.	95 NZ	----	75 Dcd yok	96 NZ	----	75 Dcd yok
14.	102 NZ	----	50 Dcd var	103,7 NZ	----	53 Dcd var
15.	96 NZ	----	60 Dcd yok	96,5 NZ	----	60 Dcd yok
16.	90,5 NZ	----	60 Dcd yok	99 NZ	----	47 Dcd var
17.	88,1 DZ	----	60 Dcd yok	90 NZ	----	60 Dcd yok
18.	101,6 NZ	DB.59,İ.M25 K.M26,SB.39 GP.149 T tablosu %50 üstü	67 Dcd yok	107,4 NZ	DB60 İM26 K.M26 SB39 GP. 151T tablosu%50üstü	67 Dcd yok
19.	107 NZ	----	55 Dcd yok	109,2 NZ	----	73 Dcd yok
20.	92,5 NZ	----	57 Dcd yok	93 NZ	----	60 Dcd yok
21.	80 DZ	----	73 Dcd yok	87,3 DZ	----	73 Dcd yok
22.	93,8 NZ	----	75 Dcd yok	103,7 NZ	----	75 Dcd yok
23.	102,7 NZ	----	48 Dcd var	105,9 NZ	----	54 Dcd var
24.	80,4 DZ	----	60 Dcd yok	84,5 DZ	----	63 Dcd yok
25.	96,4 NZ	-----	70 Dcd yok	108,8 NZ	----	71 Dcd yok
26.	80,9 DZ	DB.51,İ.M21K.M23,SB36 GP.131T tablosu%45 altı	-----	83,3 DZ	DB.53 İM.22KM.24 SB36 GP.135T tablosu%50 altı	-----

27.	91,8 NZ	DB57, İ.M24K.M24, SB39 GP. 144 T tablosu %50 üzeri	54 Dcd yok	90 NZ	DB56,İ.M.25KM24, SB39 GP.144T tablosu%50	54 Dcd yok
28.	104,5 NZ	-----	70 Dcd yok	104,2 NZ	-----	70 Dcd yok
29.	69,7 HZE	DB52,İ.M.21K.M23,SB35 GP.131T tablosu%45 altı	-----	79 SZ	DB.52 İM22 KM.24 SB.38 GP.136T tablosu%50 altı	-----
30.	96,2 NZ	-----	64 Dcd yok	96,4 NZ	-----	64 Dcd yok
31.	90,9 NZ	DB.58,İ.M.22KM.23,SB.39 GP. 142T tablosu%50 üzeri	70 Dcd yok	101,6 NZ	DB: 58İM:23KM:24SB:39 GP.144T tablosu%50 üzeri	70 Dcd yok
32.	83,2 DZ	-----	69 Dcd yok	91,6 NZ	----	70 Dcd yok
33.	91,8 NZ	-----	68 Dcd yok	92.1 NZ	----	68 Dcd yok
34.	87,2 DZ	----	62 Dcd yok	88 DZ	-----	62 Dcd yok
35.	100,8 NZ	-----	44 Dcd var	102,3 NZ	-----	36 Dcd var
36.	87,1 DZ	DB.61 İM.24KM.24 SB38 GP.147T tablosu%50 üzeri	65 Dcd yok	94,5 NZ	DB.61 İM.24KM.24SB39 GP.148T tablosu%50üzeri	65 Dcd yok
37.	67,7 HZE	-----	39Dcdvar	67,2 HZE	-----	39 Dcd var
38.	94 NZ	DB.51 İM.22KM.24 SB38 GP.135T tablosu%45	-----	87,2 DZ	DB.50 İM22KM.24 SB38 GP.134T tablosu%40	-----
39.	86,9 DZ	DB.41 İM.20KM.23 SB.35 GP.119T tablosu%30 altı	-----	94,1 NZ	DB.49 İM22KM.24SB.39 GP.134T tablosu%50 altı	-----
40.	104,2 NZ	DB.59 İM.25KM.24 SB.39 GP.147T tablosu%50 üstü	68 Dcd yok	107,8 NZ	DB.60İM.25KM.24SB.39 GP.148T tablosu%50 üstü	68 Dcd yok
41.	88 DZ	DB.52 İM.23KM.24 SB.36 GP.135T tablosu%50	----	86,9 DZ	DB.51 İM23KM24 SB.36 GP.134T tablosu%50 altı	-----

DB: Dil-Bilişsel, İM: İnce Motor, KM: Kaba Motor, SB/Ö: Sosyal-Özbakım Beceriler, GP: Genel Puan
DZ: Donuk Zeka, DCD: Gelişimsel Koordinasyon Bozukluğu, HZN: Hafif Zihinsel Engel NZ: Normal
Zeka, PZ: Parlak Zeka, SN: Sınır Zeka

Ek-3: Kontrol grubu zeka-gelişim-koordinasyon test sonuçları			
KONTROL GRUBU			
SAYI	ST BİNET	AGTE	DCDQ
1.	100 NZ	----	54 Dcd yok
2.	119 PZ	DB58,İ.M26K.M24,S.B39 GP.147T tablosu%50 üstü	69 Dcd yok
3.	90 NZ	DB59,İ.M23K.M24,S.B39 GP.145T tablosu%50 üstü	72 Dcd yok
4.	106,9 NZ	----	53 Dcd var
5.	100 NZ	DB59,İ.M32K.M24, S.B39 GP.145T tablosu%50 üstü	----
6.	100 NZ	----	63 Dcd yok
7.	110 PZ	----	73 Dcd yok
8.	93 NZ	----	72 Dcd yok
9.	118 PZ	-----	68 Dcd yok
10.	110 PZ	-----	56 Dcd yok
11.	110 PZ	DB.56, İ.M26K.M24, S.B39 GP.145T tablosu %50 üstü	66 Dcd yok
12.	102 NZ	----	67 Dcd yok
13.	106 NZ	-----	60 Dcd yok
14.	102 NZ	-----	71 Dcd yok
15.	100 NZ	DB.51,İ.M22K.M24 S.B28 GP.135T tablosu%50	----
16.	103 NZ	D.B63, İ.M24, K.M23, S.B37 GP.147T tablosu%50 üstü	51 Dcd yok
17.	108 NZ	D.B61, İ.M24K.M23, S.B37 GP.145T tablosu%50 üstü	----
18.	93,3 NZ	----	59 Dcd yok
19.	100 NZ	D.B56, İ.M22K.M24, SB37 GP.139T tablosu%50 üstü	----
20.	105,5 NZ	DB61 İ.M24K.M24, SB38 GP.147T tablosu%50 üstü	----
21.	114,7 PZ	DB61 İM24K.M25 SB27 GP.147T tablosu%50 üstü	57 Dcd yok
22.	95,5 PZ	DB.59, İM.23K.M24, SB39 GP.145T tablosu%50	63 Dcd yok
23.	93,7 NZ	-----	66 Dcd yok
24.	90,3 NZ	DB.57, İM22KM.22, SB39 GP.140T tablosu%50 üstü	----
25.	103,3 NZ	----	64 Dcd yok
26.	96 NZ	DB.56, İM.21KM22 SB.39 GP.138T tablosu%50	----

27.	98 NZ	DB.58 İM23KM24 SB37 GP.142T tablosu%50 üstü	----
28.	97,5 NZ	-----	66 Dcd yok
29.	101,5 NZ	-----	60 Dcd yok
30.	97,8 NZ	-----	72 Dcd yok
31.	101,2 NZ	-----	65 Dcd yok
32.	97 NZ	-----	60 Dcd yok
33.	110 PZ	----	44 Dcd var
34.	105,5 NZ	DB.58 İM23KM24 SB37 GP.143T tablosu%50 üstü	-----
35.	101,1 NZ	----	61 Dcd yok
36.	97,4 NZ	-----	62 Dcd yok
37.	102,3 NZ	-----	58 Dcd yok
38.	98 NZ	-----	72 Dcd yok
39.	110,2 PZ	-----	68 Dcd yok
40.	100,8 NZ	-----	60 Dcd yok

DB: Dil-Bilişsel, İM: İnce Motor, KM: Kaba Motor, SB/Ö: Sosyal-Özbakım Beceriler, GP: Genel Puan,
DCD: Gelişimsel Koordinasyon Bozukluğu, NZ: Normal Zeka, PZ: Parlak Zeka.

5. TARTIŞMA

Beyin ve sinir bilimleri ile uğraşan bilim insanları, normal ve normalden farklı çalışan beyinde nasıl işlevsel ve yapısal olaylar gerçekleşmekte ve bunun temelleri nedir sorusuna yanıt aramak için çeşitli araçlarla (EEG, MRG, PET vb.) anlamaya çalışmışlardır. Nöropsikolojik değerlendirmeler, klinik gözlemler, sorgulamalar ve standardize edilmiş veya edilmemiş testlerin kullanılması bu sürecin bir parçasıdır. Nöropsikolojik değerlendirme bütün kognitif işlev alanlarının tek tek gözden geçirilmesi şeklinde yapılmaktadır. Kognitif süreçlerden söz edildiğinde; yürütücü işlevler, biliş, görsel-mekansal işlevler, bellek, dil gibi alanlar ve bunların birbirine bağlı etkileşimli yapılar olduğu bilinmektedir. Epilepsi, beyin fonksiyonlarını etkileyen kronik bir hastalık olarak özellikle çocuklarda kognitif etkileri literatürde oldukça yer almaktadır¹⁵⁵.

Çalışmamızda nöropsikolojik değerlendirme ölçeklerinden zeka, gelişim ve koordinasyon testleri birlikte kullanılmıştır. Böylece nörokognitif yön kapsamlı şekilde birbirine bağlı alanlar değerlendirilip incelenmiştir. Olgu grubunun monoterapi kullanılarak tedaviye alınması, epilepsi türü ayırt edilmeksizin tüm çocukluk çağı epilepsilerinin dahil edilmesi ve sağlıklı benzer yaş grubuyla karşılaştırılmanın yapılması, epilepsili çocukların kognitif özelliklerinin incelenmesine katkı sağlayacağı düşünülebilir.

Çalışmamızda; epilepsili çocukları VPA öncesi ve sonrası zeka, gelişim ve koordinasyon testleri ile değerlendirip sağlıklı yaş grupları ile karşılaştırarak VPA'nın nörokognisyon ve motor beceriler üzerine etkilerini incelemeyi hedefledik. Stanford Binet Zeka Testine göre olgu grubu VPA sonrası, VPA öncesine göre yüksek puanlar almıştır ($p<0.01$). Valproik asitin çalışmamızda IQ puanları üzerinde olumsuz etkisi görülmedi hatta tedavi sonrası IQ puanlarının yükseldiği belirlendi. Karşılaştırmaya sağlıklı kontrol grubu dahil edildiğinde VPA öncesi-sonrası arasındaki farkın belirgin olarak azaldığı görüldü. Burada sağlıklı kontrol grubunun, epilepsi tanısı alan olgu grubundan (hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası) yüksek IQ puanlarına sahip olduklarını gözlemliyoruz ($p<0.01$).

Genel popülasyonla karşılaştırıldığında epilepsi tanısı alan çocukların bir kısmında IQ puanlarında düşüklük olduğu yapılan çalışmalarda ifade edilmektedir⁵². Çalışmamızda olguların tamamının kraniyal MRG'lerinin normal olduğu ve çalışma sırasında nöbet geçirmediikleri dikkate alınmalıdır.

D'Agati ve arkadaşlarının daha az olgu sayısı kullanarak yaptığı çalışmada VPA kullanan çocuklarla sağlıklı kontrol grubu çocukları karşılaştırıldığında problem çözme, bellek türlerinde fark bulunmazken; dil, akıcılık, görev planlama süresi ve dikkat alanlarında anlamlı fark bulunmuştur. Bizim çalışmamızla benzer şekilde sağlıklı kontrol grubunun VPA tedavisi alan çocuklardan yüksek IQ puanlarına ve bahsedilen alanlarda daha iyi gelişim özelliklerine sahip oldukları belirtilmiştir¹⁵⁶.

Valproik asitin, PHT gibi diğer AEİ' lerle karşılaştırıldığı bir çalışmada VPA kullanan çocukların IQ puanlarının daha iyi olduğu belirtilmektedir¹⁵⁷. WISC ile zeka değerlendirmesi yapılan çalışmada VPA alan epilepsi tanılı çocuklara, tedavi sürecinde yaklaşık 9-12 ay sonra tekrar test uygulandığında zeka puanlarında anlamlı artış olduğu bildirilmiştir¹⁵⁸. Çalışmamızda bu açıdan literatürle benzer sonuçlar elde ettik. Tedavi sonrası nöbetler durduğunda IQ puanlarında artış görülmektedir ancak yine de sağlıklı kontrollerden IQ puanı olarak geridedirler. Epilepsili çocukla, sağlıklı kontrol grubunun IQ puanlarında belirgin farklılıklar olduğu, sağlıklı grubun yüksek değerlere sahip olduğu yorumu getirilebilir.

Ankara Gelişimsel Tarama Envanteri 0-6 yaş arası çocukların gelişimlerini değerlendiren bir tarama testidir. Dil-bilişsel, ince motor, kaba motor, sosyal beceri-öz bakım alanlarını kapsar. Çocuğa bakım veren kişiye standart sorular sorulur ve çocuk test sırasında gözlemlenir, veriler doğrultusunda çocuğun takvim yaşına göre gelişim basamaklarının hangi aşamada olduğu belirlenmektedir.

Çalışmamızda 2-6 yaş arası çocuklara uygulanan AGTE'de; VPA tedavisi sonrası genel puanlarda yükseliş görüldü ($p<0,1$) ve hem ince hem de kaba motor alanında VPA tedavisi sonrası puanların öncesinden anlamlı derecede arttığı belirlenmiştir ($p<0.01$, $p<0.5$). Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmada dil bilişsel ve sosyal-özbakım alanlarında anlamlı fark bulunmamıştır.

Olgu grubu sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; dil bilişsel, ince motor ve genel gelişim alanlarında; kontrol grubunun verileri tedavi öncesinden yüksek ve farklar belirginken ($p<0.1$, $p<0.5$, $p<0.5$) tedavi sonrası olgu grubunun puanlarının kontrol grubuna yaklaştığı görülmektedir. Dil bilişsel alanda tedavi sonrasıyla kontrol grubu arasında olan fark istatistiksel anlamlı olarak değişmiştir. Tedavi sonrası dil bilişsel alanda iyileşmeler belirlenmiştir. İnce motor ve genel gelişim puanı alanları için tedavi sonrası ve sağlıklı kontrol arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızda uygulanan VPA tedavisinin; dil bilişsel, ince motor ve genel gelişim puanlarında iyileşmeyi sağladığı gözlemlenmiştir.

Kölfen ve arkadaşlarının geniş bir seride zeka, motor ve koordinasyon beceriler testleri kullanarak epilepsili çocuklar ve benzer yaş sağlıklı kontrol grubuyla yaptığı çalışmada, epilepsili olgu grubunda herhangi bir psikiyatrik belirti gözlenmezken; bilişsel, dil ve ince motor gelişim alanlarında belirgin farklar bulunmuştur. Sağlıklı kontrol grubunun belirtilen alanlardaki puanlarının epilepsili çocuklardan daha önde olduğu vurgulanmıştır¹⁵⁹.

Özmen ve arkadaşlarının, AGTE kullanarak epilepsili çocukları sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdığı çalışmada; dil bilişsel gelişim hariç diğer gelişim alanlarında ve genel gelişim puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır. Epilepsili grubun dil bilişsel alanda, kontrol grubundan daha düşük gelişim puanlarına sahip olduğu belirtilmiştir¹⁶⁰. Literatürde, zeka yönünde yapılan çalışmalarda olduğu gibi dil bilişsel yönden de epilepsili çocukların genel popülasyondan düşük puanlara sahip oldukları belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da zeka ve dil bilişsel alanlar için benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Antiepileptik ilaç tedavisi kesilen ve bir yıldan fazla nöbeti olmayan ve AEİ'si kesilen ama seyrek nöbet geçiren iki farklı grup epilepsili çocuğun, sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslandığı bir çalışmada; AEİ tedavisini bıraktıktan sonra nöbetsiz olan çocuklarda herhangi bir psikiyatrik rahatsızlık gözlenmemişken, seyrek nöbet geçirenlerde sıklıkla davranış sorunları görülmüştür. AEİ tedavisini bıraktıktan sonra nöbeti olmayan çocuklarda, ara sıra nöbet geçirenlere ve sağlıklı kontrollere kıyasla hiçbir nörokognitif gecikme veya gerilik belirtilmemiştir¹⁶¹.

Bizim çalışmamızda genel olarak epilepsi olgu grubu, sağlıklı gruptan düşük performanslar sergilerken tedavi sonrası gecikmeler devam etse de zeka, dil-bilişsel, ince motor ve genel gelişim alanlarında sağlıklı gruba bir yaklaşıma görülmektedir ve çalışmamızda aktif nöbet geçiren hastalar dahil edilmemiştir. Burada AEİ tedavisinin nöbetler üzerindeki etkinliği vurgulanırken, AEİ kesildikten sonraki nöbetsiz kaldığı sürece artan performans değerleri bize nöbetlerin nörokognitifi oldukça etkilediğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda AEİ kullanırken artan puanların sebebi, AEİ'ler veya nöbetsizlik olabilir. Aktif ve kontrol altına alınmayan nöbetlerin, çocukları davranış ve nörokognitif olarak etkilediği düşünülebilir. Antiepileptik ilaçların kognitif alanda olumlu veya olumsuz etkilerinin daha detaylı incelenmesi gerektiği yorumu getirilebilir.

Gelişimsel Koordinasyon Bozukluğu Formu; 2019 yılında Türk çocuklarına uyarlaması yapılmış, 5-15 yaş grubuna uygulanabilen motor becerilerin ölçülmesi için ebeveynler tarafından standart sorular doldurularak yapılan bir testtir. Burada amaç; çocuğun takvim yaşından beklenen kalem tutma, yazı yazma, denge, koşma, zıplama vb. koordinasyon gerektiren becerilerin ölçülmesidir.

Çalışmamızda 5-14 yaş arası çocuklara DCDQ testi uygulanmıştır. VPA öncesi ve sonrası karşılaştırmada anlamlı fark bulunmamıştır. Yine aynı şekilde sağlıklı kontrol grubuyla olgu grubu arasında da anlamlı fark bulunmamıştır. Aynı anket serebral palsili çocuklar çıkarılarak 69 çocuk ile geniş bir seride yapılan çalışmada; aktif epilepsili çocukların %30'unda DCD gözlemlendiği kanıtlanmıştır. Yine aynı çalışmada motor güçlükleri epilepsiye bağlayan bir nörobiyolojik mekanizmanın bulunmadığına değinilmektedir¹⁶².

Gelişimsel Koordinasyon Bozukluğu Anketi kullanılan diğer bir çalışmada serebral palsili ve ciddi düzeyde zihinsel engelli çocuklar dışlandığında, aktif epilepsisi olan 69 çocuğun %29'unda DCD tanımlanmıştır. Çocukluk çağı epilepsisinde DCDQ'daki motor koordinasyon güçlüklerinden el yazısının, çocukların okul başarısını doğrudan etkileyebileceği ve genel koordinasyon açısından uyum riski olabileceği vurgulanmıştır. Bununla birlikte, çocukluk çağı epilepsisinde DCD semptomlarının spesifik bir profilinin olup olmadığını görmek için epilepsisi olmayan bir gruba karşılaştırma yapılması gerektiğine değinilmiştir¹⁶³.

Bizim çalışmamızda olgu grubunda, hem tedavi önce hem de tedavi sonrası 6 (%18,75) çocukta DCD görülmüştür. Bu çocuklardan biri sınırda DCD iken tedavi sonrası DCD olmaktan çıkmış, bir çocukta ise tedavi sonrası DCD gözlenmiştir. Kontrol grubunda ise 2 (%6,45) çocukta DCD görülmüştür. DCD görülme oranında epilepsili çocuklar önde olmasına rağmen DCD puanları olarak yapılan istatistiksel karşılaştırmada anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızdaki kısıtlılıklar; AGTE'nin çoğu bölümünün ve DCDQ'nun ebeveynler tarafından doldurulan bir anket olması nedeniyle objektif bilgi alınması zorlaşmaktadır, bu da verilerin sağlığını etkileyebilir. Örneklem tek merkezden toplanmış olsa dahi gelişim, zeka ve koordinasyon becerilerinin, çevre ve sosyoekonomik özelliklerden etkileniyor oluşu çocuklarda farklılık oluşturmuş olabilir. Daha uzun süreli izlem ve performans değerlendirmesi yapılan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda literatürden farklı olarak zeka, gelişim ve koordinasyon testlerin aynı anda uygulanması ve bu testlerin standardize olması çalışmamızın güçlü yanlarını oluşturmaktadır. Üç farklı ölçek ile ayrı hem de birbirlerine bağlı alanların değerlendirilmesi sağlanmıştır. Kullanılan zeka testi 2 yaştan itibaren zekayı değerlendirmesiyle diğer zeka testlerinden farklıdır. Genellikle 6 yaş sonrası yapılabilen zeka değerlendirmesi bu sayede 6 yaş öncesi, gelişimin en hızlı olduğu dönemde yapılmıştır. Olgu grubunun monoterapi kullanılarak tedaviye alınması, epilepsi türü ayırt edilmeksizin tüm çocukluk çağı epilepsilerinin dahil edilmesi ve zeka-gelişim-koordinasyon yönünden kapsamlı olarak değerlendirilmesi literatürden farklı yönlerini oluşturmaktadır.

Antiepileptik ilaç tedavisi alırken aktif nöbetleri kesilen hastalarımızda, zeka ve bilişsel gelişim puanlarındaki artışlar, sağlıklı kontrol grubuna yaklaşan veriler belirgin olarak saptanmıştır. Kullanılan AEİ'ler nöbet kontrolünü sağlamaktadır; ancak aynı zamanda nörokognitif ve motor becerilerin de olumlu yönde ilerlemesine katkıda bulunmaktadır. Bu mekanizmanın daha detaylı ve geniş serilerde incelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, çocukluk çağı kronik hastalıkları arasında önemli bir yeri ve oranı olan epilepsi hastalığında; çocukların zeka, gelişim ve koordinasyon yönlerinden değerlendirilmesi erken tanı ve tedavi için oldukça önemlidir. Çocukların bu açılardan belirli aralıklarla takibe alınması, hastalık hakkında aile-çocuk bilgilendirilmesi, gerekli görülen durumlarda eğitim ve rehabilitasyona yönlendirmelerinin yapılması en az epilepsinin antiepileptik ilaçlarla tedavisi kadar önemlidir. Nöropsikolojik sorunlar, yaşam kalitesi, okul başarısı gibi etkenlerle beden ve ruh sağlığı bir bütün olarak ele alınmalıdır.

7. KAYNAKÇA

1. Öztürk Ş, Öztura İ. Türk Nöroloji Derneği | Dünya Epilepsi Günü: Türk Nöroloji Derneği Basın Açıklaması. Accessed February 2, 2021. <https://www.noroloji.org.tr/haber/353/dunya-epilepsi-gunu-turk-noroloji-dernegi-basin-aciklamasi>
2. Browne, R. Thomas, Holmes LG. *Handbook of Epilepsy* | Thomas R. Browne, Gregory L. Holmes | Download. Fourth Edition; 2008. Accessed February 26, 2021. <https://te.b-ok.as/book/5148923/f3d37b>
3. Waaler PE, Blom BH, Skeidsvoll H, Mykletun A. Prevalence, classification, and severity of epilepsy in children in Western Norway. *Epilepsia*. 2000;41(7):802-810. doi:10.1111/j.1528-1157.2000.tb00246.x
4. Neyens LGJ, Aldenkamp AP, Meinardi HM. Prospective Follow-up of Intellectual Development in Children With a Recent Onset of Epilepsy. *Epilepsy Res*. 1999;34(2-3):85-90. doi:10.1016/S0920-1211(98)00118-1
5. Helmstaedter C, Sadat-Hossieny Z, Kanner AM, Meador KJ. Cognitive disorders in epilepsy II: Clinical targets, indications and selection of test instruments. *Seizure*. 2020;83:223-231. doi:10.1016/j.seizure.2020.09.031
6. Austin JK, Dunn DW, Perkins SM, Shen J. Youth With Epilepsy: Development of a Model of Children's Attitudes Toward Their Condition. *Child Health Care*. 2006;35(2):123-140. doi:10.1207/s15326888chc3502_2
7. Kayış Ercan YR, Karaarslan Erhan. Çocukluk Çağı Epilepsisi ve Valproik Asit ve Karbamazepin Tedavisinin Görünümü. *Chron Precis Med Res* . 2020;1(1):34-44. Accessed February 26, 2021. <http://www.chronpmr.com/index.php/cpmr/article/view/26/11>
8. Saltik S. Çocukluk Epilepsilerinde Tıbbi Tedavi Medical Treatment in Childhood Epilepsies. Published online 2014. doi:10.5505/epilepsi.2014.29292
9. Hirtz D, Berg A, Bettis D, et al. Practice parameter: Treatment of the child with a first unprovoked seizure: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Am Acad Neurol*. 2003;60(2):166-175. doi:10.1212/01.WNL.0000033622.27961.B6

10. Noeker M, Haverkamp-Krois A, Haverkamp F. Development of Mental Health Dysfunction in Childhood Epilepsy. *Brain Dev.* 2005;27(1):5-16. doi:10.1016/j.braindev.2004.02.008
11. Lunn J, Donovan T, Litchfield D, Lewis C, Davies R, Crawford T. Saccadic Eye Movement Abnormalities in Children With Epilepsy. *PLoS One.* 2016;11(8). doi:10.1371/journal.pone.0160508
12. Pellino G, Chiavarino F, Fiumana E, Boni A, Russo A, Faggioli R. Prognostic Factors in Epileptic Encephalopathies at Onset in The First 2 Years of Life: The Experience of a Tertiary Healthcare Center in Italy. *Epilepsy Behav.* 2019;99. doi:10.1016/j.yebeh.2019.106465
13. Bourgeois BFD. Determining the Effects of Antiepileptic Drugs on Cognitive Function in Pediatric Patients With Epilepsy. *J Child Neurol.* 2004;19(SUPPL. 1). doi:10.1177/088307380401900103
14. Stewart S. The Effects of Benzodiazepines on Cognition . *J Clin Psychiatry.* 2005;66:9-13. Accessed March 22, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15762814/>
15. Tich SN., Pereon Y. [Cognitive Impairment in Childhood Epilepsy: The Role of Antiepileptic Drugs] . *Epileptic Disord* . 2001;2:87-93. Accessed March 22, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11827851/>
16. Xiao F, Koepp MJ, Zhou D. PharmacofMRI: A Tool to Predict the Response to Antiepileptic Drugs in Epilepsy. *Front Neurol.* 2019;10. doi:10.3389/fneur.2019.01203
17. Palac S, Meador KJ. Antiepileptic drugs and neurodevelopment: An update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2011;11(4):423-427. doi:10.1007/s11910-011-0194-y
18. Mikati MA, Hani AJ. Seizures in Childhood. In: Behrman R, Kliegman R, Jenson H, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 20th editi. W.B SaundersCompany; 2016:2823-2857.
19. Balagura G, Iapadre G, Verrotti A, Striano P. Moving Beyond Sodium Valproate: Choosing the Right Anti-Epileptic Drug in Children. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(12):1449-1456. doi:10.1080/14656566.2019.1617850
20. Benson R, Pack A. Epilepsy. In: *Handbook of Clinical Neurology.* Vol 172. Elsevier B.V.; 2020:155-167. doi:10.1016/B978-0-444-64240-0.00009-X

21. Bloch J, Miranda MJ. [Scientific Evidence on Treatment and Prognosis of Childhood Absence Epilepsy] . *Ugeskr Laeger*. 2017;27. Accessed March 25, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28397652/>
22. Aldenkamp A, Vigeveno F, Arzimanoglou A, Covanis A. Role of Valproate Across the Ages. Treatment of Epilepsy in Children. *Acta Neurol Scand*. 2006;114(SUPPL. 184):1-13. doi:10.1111/j.1600-0404.2006.00666.x
23. Operto FF, Pastorino GMG, Mazza R, et al. Effects on Executive Functions of Antiepileptic Monotherapy in Pediatric Age. *Epilepsy Behav*. 2020;102. doi:10.1016/j.yebeh.2019.106648
24. Vining EP., Mellitis ED., Dorsen MM., et al. Psychologic and Behavioral Effects of Antiepileptic Drugs in Children: A Double-Blind Comparison Between Phenobarbital and Valproic acid - PubMed. *Pediatrics*. 1987;80(2):165-174. Accessed March 25, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3112727/>
25. Gallassi R, Morreale A, Lorusso S, Procaccianti G, Lugaresi E, Baruzzi A. Cognitive effects of valproate. *Epilepsy Res*. 1990;5(2):160-164. doi:10.1016/0920-1211(90)90033-R
26. *Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy: Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy*. Vol 34. *Epilepsia*; 1993. doi:10.1111/j.1528-1157.1993.tb00433.x
27. Öge E, Baykal B. *Nöroloji | Nöroloji ve Beyin Cerrahisi Kitapları*. Vol 1. 2nd ed. Nobel Tıp Kitapevi; 2015. Accessed February 3, 2021. <https://nobeltip.com/product/382/noroloji>
28. Guerrini R. *Seminar Epilepsy in Children*. Vol 367.; 2006. Accessed February 3, 2021. www.thelancet.com
29. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521. doi:10.1111/epi.13709
30. Toklu Z, Kutlu G, Demirbaş H, Koyuncu G, İnan LE. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Epilepsi Polikliniğine Başvuran Epilepsi Hastalarının Demografik ve Klinik Bulguları Demographic and Clinical Findings of Patients with Epilepsy Applying to the Epilepsy Polyclinic of the Ankara Education and Research Hospital. *Epilepsi*. 2012;18(1):13-18. doi:10.5505/epilepsi.2012.36855

31. Beghi E, Maria De G, Gobbi G, Veneselli E. İlk Epileptik Nöbetin Tanı ve Tedavisi: İtalyan Epilepsi Ligi Kılavuzu. *Epilepsi*. 2007;13(1):33-40. Accessed February 27, 2021. https://jag.journalagent.com/epilepsi/pdfs/JTES_13_1_33_40.pdf
32. Yeşiltaş F, Bek S, Sarı O, et al. Relation Between Etiologic Factors and Onset Age of Seizures for Epilepsy Patients Vagal Nerve Stimulation and Patient Selection View project the roots View project. *Dahili Tıp Bilim*. 2009;4(3-4). Accessed May 14, 2021. <https://www.researchgate.net/publication/256116777>
33. Hauser WA. Seizure Disorders: The Changes With Age. *Epilepsia*. 1992;33:6-14. doi:10.1111/j.1528-1157.1992.tb06222.x
34. Fisher RS, Saul M. The 2017 ILAE Classification of Seizures. doi:10.1111/epi.13671
35. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-685. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x
36. Çalışma E, Moderatörleri G, Naz S, Prof Y, Gürses C. *Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi 2015 Türk Nöroloji Derneği 2015*.
37. Akdağ G, Algın Dİ, Erdinç OO. Epilepsi / Epilepsy. *Osmangazi J Medican*. 2016;38(0):35-41. doi:10.20515/otd.88853
38. Aykurt A. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Odyoloji Tezli Yüksek Lisans Programı Çocuklarda Epilepsi Varlığında Eferent İşitme Sisteminin Değerlendirilmesi. Published online 2017.
39. Rowland L, Baslo B, Gürses C, eds. *Merritt's Neurology Türkçe - Lewis Rowland - Barış Baslo - Candan Gürs*. Güneş Tıp Kitapevi; 2008. Accessed February 3, 2021. <https://www.hipokratkitapevi.com/merritts-neurology-turkce-lewis-rowland-baris-baslo-candan-gurses>
40. Bora İ, Taşkapılıoğlu Ö. Epilepsi Tedavisinde Yeni Yönelimler New Horizons in Epilepsy Treatment. *Epilepsi*. 2003;9(2):91-102.
41. Emre M, ed. *Nöroloji Temel Kitabı*. 1st ed. Güneş Tıp Kitapevi; 2013. Accessed February 3, 2021. <https://www.guneskitapevi.com/Noroloji-Temel-Kitabi,PR-155.html>

42. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-1077. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
43. Çelikkol F, Kurul S, Dirik E. Evaluation Of Cognitive Functions Of The Children With Epilepsy Treated With Carbamazepine. *Ege Tıp Derg*. 2002;41(4):211-217.
44. Swann JW. The impact of seizures on developing hippocampal networks. *Prog Brain Res*. 2005;147(SPEC. ISS.):347-354. doi:10.1016/S0079-6123(04)47024-1
45. Drane DL., Meador KJ. Epilepsy, Anticonvulsant Drugs and Cognition . *Baillieres Clin Neurol*. 1996;5(4):877-885. Accessed March 9, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9068886/>
46. Garcia-Penas JJ, Del-Castillo M. Concepcion, Doninguez-Carral J. Epilepsy and Cognition: The Role of Antiepileptic Drugs. *Rev Neurol*. 2014;24(58):37-42. Accessed March 9, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25252666/>
47. Soysal Ş, Aydın K, Okuyaz Ç, Gücüyener K, Serdaroğlu A. Farklı Epilepsi Türlerinde Gözlenen Zeka Profilleri. *Klin Psikiyatr*. 2002;5:197-204. Accessed February 28, 2021. https://jag.journalagent.com/kpd/pdfs/KPD_5_3_197_204.pdf
48. Yağci S. Epilepsi Cerrahisinde Nöropsikolojik Değerlendirme Rehberi Neuropsychological Assessment Guide in Epilepsy Surgery. *Epilepsi*. 2012;18(1):33-38. doi:10.5505/epilepsi.2012.65707
49. Değerliyurt A, Yayıcı Köken Ö. Pediatric Epileptic Encephalopathies . *Türkiye Çocuk Hast Derg*. Published online 2020:538-546. doi:10.12956/tchd.727161
50. Zeka Testleri – Kim Psikoloji Psikolojik Danışmanlık Merkezi. Accessed March 1, 2021. <https://www.kimpsikoloji.com/psikolojik-test/zeka-testleri/>
51. Coşgun Başar M, Özdemir S. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi Duygusal ve Davranışsal Bozukluğu olan Çocuklar için Başarıya İlk Adım Erken Müdahale Programı Uygulamalarının Gözden Geçirilmesi. *Fak Derg / OMU J Fac Educ*. 2015;34(1):176-197. doi:10.7822/omuefd.34.1.11
52. Ayta S, Korkmaz B. Epileptik Sendromlarda Bilişsel İşlev Bozuklukları Cognitive Dysfunctions in Epileptic Syndromes. Published online 2014. doi:10.5505/epilepsi.2014.70894

53. Eratay E. Okul Öncesi Çocuklarında Davranış Problemi. *J New World Sci Acad Educ Sci.* 2011;6(3):2347-2362. Accessed March 1, 2021. <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/185559>
54. Yılmaz Akkuş Sevilay, Bütün Ayhan A. Investigation of the Behavioral Problems and Life Quality of the Children with Chronic Diseases. *Türkiye Çocuk Hast Derg.* 2020;14:129-135. doi:10.12956/tjpd.2018.394
55. Özer Z, Bölüktaş R. Epilepsi Hastalarında Yaşam Kalitesi. *Türkiye Klin J Intern Med Nurs-Special Top.* 2017;3(3):176-182. Accessed March 2, 2021. https://www.researchgate.net/publication/329372111_Epilepsi_Hastalarinda_Yasam_Kalitesi
56. Austin JK, Harezlak J, Dunn DW, Huster GA, Rose DF, Ambrosius WT. Behavior problems in children before first recognized seizures. *Pediatrics.* 2001;107(1):115-122. doi:10.1542/peds.107.1.115
57. Austin JK, Dunn DW, Caffrey HM, Perkins SM, Harezlak J, Rose DF. Recurrent Seizures and Behavior Problems in Children with First Recognized Seizures: A Prospective Study. *Epilepsia.* 2002;43(12):1564-1573. doi:10.1046/j.1528-1157.2002.26002.x
58. Dunn DW. Neuropsychiatric aspects of epilepsy in children. *Epilepsy Behav.* 2003;4(2):101-106. doi:10.1016/S1525-5050(03)00022-2
59. Barlow DH. *Anxiety and Its Disorders: The Nature and Treatment of Anxiety and Panic.* APA. Guilford Press; 2002. Accessed March 2, 2021. <https://psycnet.apa.org/record/2001-05896-000>
60. Costello EJ, Egger HL, Angold A. Developmental Epidemiology of Anxiety Disorders. In: *Phobic and Anxiety Disorders in Children and Adolescents.* Oxford University Press; 2004:61-91. doi:10.1093/med:psych/9780195135947.003.0003
61. Öngider N, Baykara B. Anksiyete Tanısı Almış Çocuklar Üzerinde Bilişsel Davranışçı Grup Terapisinin Etkililiği. *Bilişsel Davranışçı Psikoterapi ve Araştırmalar Derg.* 2015;1:26-37.
62. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-V.* 5th ed. American Psychiatric Association; 2013. doi:10.1176/appi.books.9780890425596

63. Ekinci Ö, Toros F. Epilepsi Tanılı Çocuk ve Ergenlerde Ruhsal Bozukluklar - Psychiatric Disorders in Children and Adolescents with Epilepsy. *Psikiyatr Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches Psychiatry*. 2013;5(1):60-77. doi:10.5455/cap.20130505
64. Martin NW. Improving Parent and Child Adjustment to Epilepsy Using Parental Strategic Self-Presentation and Emotional Disclosure. Published online 2003. Accessed March 2, 2021. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=8831579>
65. Sabri Ercan E, Çuhadaroğlu Çetin F, Motovalli Mukaddes N, Yazgan Y. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tedavisinde Atomoksetin. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derg*. 2009;16(2).
66. Öncü B, Şenol S. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Etiyolojisi: Bütüncül Yaklaşım. *Klin Psiystri*. 2002;5:111-119. Accessed March 4, 2021. https://jag.journalagent.com/kpd/pdfs/KPD_5_2_111_119.pdf
67. Doğangün B, Yavuz M. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Turk Pediatr Ars*. 2011;46:25-28. doi:10.4274/tpa.46.27
68. Thome-Souza S, Kuczynski E, Assumpção F, et al. Which Factors May Play a Pivotal Role on Determining the Type of Psychiatric Disorder in Children and Adolescents With Epilepsy? *Epilepsy Behav*. 2004;5(6):988-994. doi:10.1016/j.yebeh.2004.09.001
69. Caplan R, Siddarth P, Gurbani S, Ott D, Sankar R, Shields WD. Psychopathology and pediatric complex partial seizures: Seizure-related, cognitive, and linguistic variables. *Epilepsia*. 2004;45(10):1273-1281. doi:10.1111/j.0013-9580.2004.58703.x
70. Sherman EMS, Slick DJ, Connolly MB, Eyrl KL. ADHD, Neurological Correlates and Health-Related Quality of Life in Severe Pediatric Epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48(6):1083-1091. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01028.x
71. Fastenau PS, Jianzhao Shen, Dunn DW, Austin JK. Academic Underachievement Among Children With Epilepsy: Proportion Exceeding Psychometric Criteria For Learning Disability and Associated Risk Factors. *J Learn Disabil*. 2008;41(3):195-207. doi:10.1177/0022219408317548
72. Reilly CJ. Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in Childhood Epilepsy. *Res Dev Disabil*. 2011;32(3):883-893. doi:10.1016/j.ridd.2011.01.019

73. Şahin S, Kamaşak T, Acar Arslan E, et al. Çocuklarda Epilepsi ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Birlikteliğinin Özellikleri: Geriye Dönük İnceleme Characteristics of Epilepsy and Attention Deficit Hyperactivity Disorder Comorbidity in Children: A Retrospective Analysis. 2019;17(1):71-84.
74. Kaufmann R, Goldberg-Stern H, Shuper A. Attention-Deficit Disorders and Epilepsy in Childhood: Incidence, Causative Relations and Treatment Possibilities. *J Child Neurol.* 2009;24(6):727-733. doi:10.1177/0883073808330165
75. Hamoda HM, Guild DJ, Gumlak S, Travers BH, Gonzalez-Heydrich J. Association Between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Epilepsy in Pediatric Populations. *Expert Rev Neurother.* 2009;9(12):1747-1754. doi:10.1586/ern.09.128
76. Özçivit Asfuroğlu B, Tülin Fidan S. Özgül Öğrenme Güçlüğü. *Osmangazi Tıp Derg.* 2016;38(1):49-54. Accessed March 4, 2021. <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/190628>
77. Salman U, Özdemir S, Salman Berna, Özdemir F. “Dyslexia”, the Specific Learning Difficulty. *Istanbul Bilim Univ Florence Nightingale J Med.* 2016;2(2):170-176. doi:10.5606/fng.btd.2016.031
78. İlker Ö, Melekoğlu MA. İlköğretim Döneminde Özel Öğrenme Güçlüğü Olan Öğrencilerin Yazma Becerilerine İlişkin Çalışmaların İncelenmesi. *Ankara Üniversitesi Eğitim Bilim Fakültesi Özel Eğitim Derg.* 2017;18(03):1-1. doi:10.21565/ozelegitimdergisi.318602
79. Johnstone E, G. Cunningham D, Lawrie S, McIntosh A, Sharpe M, eds. *Companion to Psychiatric Studies*. Eight Edition; 2010. Accessed February 4, 2021. <https://www.us.elsevierhealth.com/companion-to-psychiatric-studies-9780702031373.html>
80. Butterbaugh G, Olejniczak P, Roques B, et al. Lateralization of Temporal Lobe Epilepsy and Learning Disabilities, as Defined by Disability-related Civil Rights Law. *Epilepsia.* 2004;45(8):963-970. doi:10.1111/j.0013-9580.2004.29803.x
81. Lah S, Castles A, Smith M Lou. Reading in Children With Temporal Lobe Epilepsy: A Systematic Review. *Epilepsy Behav.* 2017;68:84-94. doi:10.1016/j.yebeh.2016.12.021

82. Papavasiliou A, Mattheou D, Bazigou H, Kotsalis C, Paraskevoulakos E. Written language skills in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav.* 2005;6(1):50-58. doi:10.1016/j.yebeh.2004.09.008
83. Breier JI, Fletcher JM, Wheless JW, Clark A, Cass J, Constantinou JEC. Profiles of Cognitive Performance Associated With Reading Disability in Temporal Lobe Epilepsy. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2000;22(6):804-816. doi:10.1076/jcen.22.6.804.948
84. Berg AT, Smith SN, Frobish D, et al. Special Education Needs of Children With Newly Diagnosed Epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47(11):749-753. doi:10.1017/S001216220500157X
85. Cuhadar CH. Müziksel Zeka. *Çukurova Üniversitesi Sos Bilim Enstitüsü Derg.* 2017;26(3):1-12. Accessed February 4, 2021. <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/388341>
86. Görmez A. Erişkin Zihinsel Yetersizliği ve Psikiyatri: Türkiye ve Dünyada Güncel Durum. *İKSSTD 2019.* 2019;11:24-33. Accessed March 3, 2021. https://jag.journalagent.com/iksst/pdfs/IKSST_11_SUP_1_24_33.pdf
87. Kolsal E, Serdaroglu A, Soysal S, Gurkas E, Yılmaz U. Oksipital paroksizmin eşlik ettiği benign çocukluk çağı epilepsilerinde kognitif bulgular. *J Clin Anal Med.* 2016;7(2):184-187. doi:10.4328/JCAM.2344
88. Ayaz M, Karakaya I, Ayaz AB, Kara B, Kutlu M. Rolandik Epilepside Frontal Lob İşlevlerine Odaklanan Nörobilişsel ve Ruhsal Değerlendirme. *Noropsikiyatri Ars.* 2013;50(3):209-215. doi:10.4274/npa.y6226
89. Karadağ M, Gökçen C. Mental Reterdasyonu Olan Çocuk VE Ergenlerin Tedavisinde Kullanılan Farmakolojik Ajanlar. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derg.* 2017;24(3).
90. Okan M, Özdemir Ö. Çocuklarda Mental Retardasyon. *Güncel Pediatr.* 2005;3:62-66.
91. Çağlayan N. Zihinsel Engelli Bireylerin Eğitiminde Görsel Sanatlar Dersinin Yeri ve Önemi. *Karabuk Univ J Inst Soc Sci.* 2014;4(1):91-91. doi:10.14230/joiss63

92. Vingerhoets G, Deblaere K, Backes WH, et al. Lessons for neuropsychology from functional MRI in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2004;5(SUPPL. 1):81-89. doi:10.1016/j.yebeh.2003.11.01193. Deb S. Epidemiology and treatment of epilepsy in patients who are mentally retarded. *CNS Drugs.* 2000;13(2):117-128. doi:10.2165/00023210-200013020-00005
94. Steffenburg U, Hagberg G, Kyllerman M. Characteristics of seizures in a population-based series of mentally retarded children with active epilepsy. *Epilepsia.* 1996;37(9):850-856. doi:10.1111/j.1528-1157.1996.tb00037.x
95. Iloeje SO, Paed FM. The pattern of childhood epilepsy with mental retardation in Nigeria. *J Trop Pediatr.* 1989;35(4):163-168. doi:10.1093/tropej/35.4.163
96. Özyürek A, Ömeroğlu E. Bellek Eğitimi Programının Altı Yaşındaki Çocukların Bellek Gelişimine Etkisinin İncelenmesi. *Eğitim ve Bilim.* 2013;38(168). Accessed March 5, 2021. <http://egitimvebilim.ted.org.tr/index.php/EB/article/view/760>
97. Keleş E, Çepni S. Beyin ve Öğrenme. *Türk Fen Eğitim Derg.* 2006;(6):66-82.
98. Akın R, Söhmen T, Türkbay T. Epilepsili Çocuklarda Bilişsel, Davranışsal ve Duygusal Sorunların Gözden Geçirilmesi. *Epilepsi.* 2000;6(1):22-27. Accessed February 4, 2021. <https://epilepsidergisi.com/jvi.aspx?pdirepilesi&plng=tur&un=JTES-58485&look4=>
99. Menlove L, Reilly C. Memory in Children With Epilepsy: A Systematic Review. *Seizure.* 2015;25:126-135. doi:10.1016/j.seizure.2014.10.002
100. Lespinet V, Bresson C, N’Kaoua B, Rougier A, Claverie B. Effect of age of onset of temporal lobe epilepsy on the severity and the nature of preoperative memory deficits. *Neuropsychologia.* 2002;40(9):1591-1600. doi:10.1016/S0028-3932(02)00012-X
101. Lordo DN, Van Patten R, Sudikoff EL, Harker L. Seizure-Related Variables are Predictive of Attention And Memory in Children with Epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2017;73:36-41. doi:10.1016/j.yebeh.2017.05.017
102. Salinas L, Dalrymple J, MacAllister WS. Memory in Children with Epilepsy: Utility of the WRAML-2 in Generalized and Focal Epilepsy Syndromes. *Epilepsy Behav.* 2018;89:30-36. doi:10.1016/j.yebeh.2018.10.002

103. Bayhan P, Artan İ. *Çocuk Gelişimi ve Eğitimi* . Morpa; 2007. Accessed March 5, 2021. <https://www.kitapyurdu.com/kitap/cocuk-gelisimi-ve-egitimi/377012.html>
104. Korkmaz B. *Dil ve Beyin-Çocuklarda Dil ve Konuşma Bozuklukları*. (Sart G, ed.). ABA; 2020. Accessed March 5, 2021. https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=PkPaDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA5&dq=çocuklarda+dil+gelişim+sorunları&ots=mFsPzvhoaO&sig=8EsETdUrG3ZYWK-6Q-3BY-NBkVU&redir_esc=y#v=onepage&q=çocuklarda dil gelişim sorunları&f=false
105. Mehta B, Chawla VK, Parakh M, Parakh P, Bhandari B, Gurjar AS. EEG Abnormalities in Children with Speech and Language Impairment. *J Clin Diagnostic Res*. 2015;9(7):4-7. doi:10.7860/JCDR/2015/13920.6168
106. Baumer FM, Cardon AL, Porter BE. Language Dysfunction in Pediatric Epilepsy. *J Pediatr*. 2018;194:13-21. doi:10.1016/j.jpeds.2017.10.031
107. Völkl-Kernstock S, Bauch-Prater S, Ponocny-Seliger E, Feucht M. Speech and School Performance in Children With Benign Partial Epilepsy With Centro-Temporal Spikes (BCECTS). *Seizure*. 2009;18(5):320-326. doi:10.1016/j.seizure.2008.11.011
108. Korkmaz B, Yalçinkaya C, Dervent A. Language Disturbances And Epileptic Seizures. *Epilepsi*. 1995;1(2):65-68. Accessed February 4, 2021. https://jag.journalagent.com/epilepsi/pdfs/epilepsi_1_2_65_68.pdf
109. Trevathan E. Seizures and epilepsy among children with language regression and autistic spectrum disorders. *J Child Neurol*. 2004;19(SUPPL. 1):S49-S57. doi:10.1177/088307380401900106
110. Olsson I, Steffenburg S, Gillberg C. Epilepsy in Autism and Autisticlike Conditions: A Population-Based Study. *Arch Neurol*. 1988;45(6):666-668. doi:10.1001/archneur.1988.00520300086024
111. Gabis L, Pomeroy J, Andriola MR. Autism and epilepsy: Cause, consequence, comorbidity, or coincidence? *Epilepsy Behav*. 2005;7(4):652-656. doi:10.1016/j.yebeh.2005.08.008
112. Belousova ED, Zavadenko NN. Epilepsy and Autism Spectrum Disorders in Children. *Zhurnal Nevrol i Psihiatr Im SS Korsakova*. 2018;118(5):80-85. doi:10.17116/jnevro20181185280

113. Keller R, Basta R, Salerno L, Elia M. Autism, Epilepsy, and Synaptopathies: a Not Rare Association. *Neurol Sci.* 2017;38(8):1353-1361. doi:10.1007/s10072-017-2974-x
114. Ulutaş A, Demir E, Yayan H. Motor Gelişim Eğitim Programının 5-6 Yaş Çocukların Kaba ve İnce Motor Becerilerine Etkisinin İncelenmesi. *Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim Fakültesi Derg.* 2017;17(3):1523-1538.
115. Dizdar M. Postmenopozal Osteoporozlu Hastalarda Denge koordinasyon, Kuvvetlendirme Ve Aerobik Egzersizlerin Düşmeye Etkisi. Published online 2012.
116. Ergen E, Ülkar B, Eraslan A. Derleme: Propriyosepsiyon ve Koordinasyon. *Spor Hekim Derg.* 2007;42:57-83. Accessed February 4, 2021. <https://docplayer.biz.tr/58434791-Derleme-propriyosepsiyon-ve-koordinasyon.html>
117. Sırtbaş G. Epilepsili Çocuklar ve Sağlıklı Yaşlıtlarının Fiziksel Uygunluklarının Karşılaştırılması. Published online 2018.
118. Tanrıverdi M. Epilepsili Çocuklarda Motor Gelişim Seviyesinin Aktivite Düzeyi ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi. Published online 2014.
119. Doğan M, Özsoylu S, Kalın T, Özer U, Öztürk M. Antiepileptik Kullanımına Bağlı Gelişen Bir Yürüme Bozukluğu. *55 Türk Pediatr Kongresi.* 2019;54:110. Accessed March 5, 2021. <https://avesis.erciyes.edu.tr/yayin/d3461d35-0e21-418f-afbc-c3e210d11c5a/antiepileptik-kullanimina-bagli-gelisen-bir-yurume-bozuklugu>
120. Brodie MJ. Antiepileptic Drug Therapy The Story So Far. *Seizure.* 2010;19(10):650-655. doi:10.1016/j.seizure.2010.10.027
121. Johannessen Landmark C, Patsalos PN. Drug Interactions Involving the New Second- and Third-Generation Antiepileptic Drugs. *Expert Rev Neurother.* 2010;10(1):119-140. doi:10.1586/ern.09.136
122. Li-na Z, Deng C, Hai-jiao W, Da X, Ge T, Ling L. Indirect Comparison of Third-Generation Antiepileptic Drugs as Adjunctive Treatment for Uncontrolled Focal Epilepsy. *Epilepsy Res.* 2018;139:60-72. doi:10.1016/j.eplepsyres.2017.11.008
123. Díaz RAS, Sancho J, Serratos J. Antiepileptic Drug Interactions. *Neurologist.* 2008;14(6 SUPPL. 1). doi:10.1097/01.nrl.0000340792.61037.40

124. Navarro V. Antiepileptic Drugs. *Press Med.* 2011;40(3):271-278. Accessed April 6, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21296547/>
125. Franco V, Perucca E. The Pharmacogenomics of Epilepsy. *Expert Rev Neurother.* 2015;15(10):1161-1170. doi:10.1586/14737175.2015.1083424
126. Dasgupta A, Krasowski MD. Antiepileptic Drugs. In: *Therapeutic Drug Monitoring Data.* Elsevier; 2020:99-158. doi:10.1016/B978-0-12-815849-4.00009-8
127. Helmstaedter C, Witt JA, Hoppe C. Evaluating the Mediating Role of Executive Functions For Antiepileptic Drugs' Effects on IQ In Children and Adolescents With Epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2019;96:98-103. doi:10.1016/j.yebeh.2019.04.003
128. Hassan Tonekaboni S, Beyraghi N, Sahar Tahbaz H, Abdolmajid Bahreynian S, Aghamohammadpoor M. Neurocognitive Effects of Phenobarbital Discontinuation in Epileptic Children. *Epilepsy Behav.* 2006;8(1):145-148. doi:10.1016/j.yebeh.2005.09.001
129. Jóźwiak S, Veggiotti P, Moreira J, Gama H, Rocha F, Soares-da-Silva P. Effects of Adjunctive Eslicarbazepine Acetate on Neurocognitive Functioning in Children With Refractory Focal-Onset Seizures. *Epilepsy Behav.* 2018;81:1-11. doi:10.1016/j.yebeh.2018.01.029
130. Operto FF, Pastorino GMG, Di Bonaventura C, et al. Effects of Antiseizure Monotherapy on Visuospatial Memory in Pediatric Age. *Eur J Paediatr Neurol.* 2021;32:106-114. doi:10.1016/j.ejpn.2021.04.004
131. Sirén A, Kylliäinen A, Tenhunen M, Hirvonen K, Riita T, Koivikko M. Beneficial Effects of Antiepileptic Medication on Absence Seizures and Cognitive Functioning in Children. *Epilepsy Behav.* 2007;11(1):85-91. doi:10.1016/j.yebeh.2007.04.009
132. Ijff DM, Aldenkamp AP. Cognitive Side-Effects of Antiepileptic Drugs in Children. In: *Handbook of Clinical Neurology.* Vol 111. Elsevier B.V.; 2013:707-718. doi:10.1016/B978-0-444-52891-9.00073-7
133. MD HRW. Youmans and Winn Neurological Surgery, 4-Volume Set, 7e. In: Winn HR, ed. Seven Edition; 2016:4320. Accessed February 4, 2021.

134. Doo JW, Kim SC, Kim SJ. Influence of Valproate on Language Functions in Children With Epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2018;78:68-72. doi:10.1016/j.yebeh.2017.10.039
135. Mohd Yunos H, Green A. Fetal Valproate Syndrome: The Irish Experience. *Ir J Med Sci.* 2018;187(4):965-968. doi:10.1007/s11845-018-1757-6
136. Mutlu-Albayrak H, Bulut C, Çaksen H. Fetal Valproate Syndrome. *Pediatr Neonatol.* 2017;58(2):158-164. doi:10.1016/j.pedneo.2016.01.009
137. Kellerman RD, Rakel D. *Menopause - Conn's Current Therapy 2020.* (Rakel D, ed.). Elsevier; 2020. Accessed February 4, 2021. <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9780323711845002834#hl0000126>
138. Lin YL, Bialer M, Cabrera RM, Finnell RH, Wlodarczyk BJ. Teratogenicity of Valproic Acid and Its Constitutional Isomer, Amide Derivative Valnoctamide in Mice. *Birth Defects Res.* 2019;111(14):1013-1023. doi:10.1002/bdr2.1406
139. Alsdorf R, Wyszynski DF. Teratogenicity of Sodium Valproate. *Expert Opin Drug Saf.* 2005;4(2):345-353. doi:10.1517/14740338.4.2.345
140. Tomson T, Battino D. Teratogenic Effects of Antiepileptic Medications. *Neurol Clin.* 2009;27(4):993-1002. doi:10.1016/j.ncl.2009.06.006
141. Voinescu PE, Pennell PB. Delivery of a Personalized Treatment Approach to Women with Epilepsy. *Semin Neurol.* 2017;37(6):611-623. doi:10.1055/s-0037-1608932
142. Bromley RL, Mawer GE, Briggs M, et al. The Prevalence of Neurodevelopmental Disorders in Children Prenatally Exposed to Antiepileptic Drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(6):637-643. doi:10.1136/jnnp-2012-304270
143. Lee HS, Wang SY, Salter DM, Wang CC, Chen SJ, Fan HC. The Impact of The Use of Antiepileptic Drugs on The Growth of Children. *BMC Pediatr.* 2013;13(1).doi:10.1186/1471-2431-13-211

144. Masur D, Shinnar S, Cnaan A, et al. Pretreatment cognitive deficits and treatment effects on attention in childhood absence epilepsy. *Neurology*. 2013;81(18):1572-1580. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a9f3ca
145. Shahar E, Andraus J, Sagie-Lerman T, Savitzki D. Valproic acid Therapy Inducing Absence Status Evolving Into Generalized Seizures. *Pediatr Neurol*. 2002;26(5):402-404. doi:10.1016/S0887-8994(01)00413-1
146. Schmidt A., Darius J., Brosz M., et al. [The Effect of Valproic Acid Monotherapy on Behavior and Cognitive Performance of Children With Idiopathic Generalized Epilepsy] . *Z Kinder Jugendpsychiatr*. 1995;23(3):161-170. Accessed March 11, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7571875/>
147. Hessen E, Lossius MI, Reinvang I, Gjerstad L. Influence of Major Antiepileptic Drugs on Attention, Reaction Time, And Speed of Information Processing: Results From a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled With Drawal Study of Seizure-Free Epilepsy Patients Receiving Monotherapy. *Epilepsia*. 2006;47(12):2038-2045. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00805.x
148. Tunalı S. Somut İşlemsel Dönemdeki Üstün ve Normal Zekâlı Çocukların Somut Düşünme Yeteneklerinin İncelenmesi ve Raven Standart İlerleyen Matrisler Testi’ nin 8- 9 Yaş Çocukları Üzerinde Geçerlilik, Güvenilirlik, Ön Norm Çalışması. Published online 2007. Accessed February 4, 2021. <https://toad.halileksi.net/sites/default/files/pdf/raven-standart-ilerleyen-matrisler-testi-toad.pdf>
149. Yenioğlu S, Sayar K, Köse H, Güner Yıldız N. Kastamonu Eğitim Dergisi Kastamonu Education Journal Türkiye’de Özel Eğitim Alanında Değerlendirme Süreci Special Education Evaluation Process in Turkey. *Kastamonu Eğitim Derg*. 2019;27(6). doi:10.24106/kefdergi.3100
150. Erol N, Sezgin N, Savaşır I. Gelişim Tarama Envanteri ile İlgili Geçerlik Çalışmaları. *Türk Psikol Derg*. 1993;2(29). Accessed February 4, 2021. <https://toad.halileksi.net/sites/default/files/pdf/gelisim-tarama-envanteri-toad.pdf>
151. Wilson B., Crawford SG. *The Developmental Coordination Disorder Questionnaire 2007*.; 2012. Accessed February 4, 2021. www.dcdq.ca
152. Çocuk Gelişimci Kimdir – CGE DER. Accessed June 22, 2021. <http://cgeder.net/cocuk-gelisimci-kimdir/>

153. Gürpınar N. Bilişsel Değerlendirme Sistemi'nin (CAS) 8 Yaş Grubu İçin Ön Norm Çalışması ve Üstün Zekalı ve Yetenekli Öğrencilerin Bilişsel Değerlendirilmesi. Published online 2006. Accessed February 4, 2021. <https://toad.halileksi.net/sites/default/files/pdf/8-yas-turk-cocuklari-icin-cas-olcegi-toad.pdf>
154. Yildirim CK, Altunalan T, Acar G, Elbasan B, Gucuyener K. Cross-Cultural Adaptation of the Developmental Coordination Disorder Questionnaire in Turkish Children. *Percept Mot Skills*. 2019;126(1):40-49. doi:10.1177/0031512518809161
155. Kumral E. *Klinik Nöropsikoloji ve Nöropsikiyatri Hastalıkları Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı*. Güneş Tıp Kitapevi....; 2014. Accessed November 29, 2021. www.guneskitabevi.com
156. D'Agati E, Cerminara C, Casarelli L, Pitzianti M, Curatolo P. Attention and executive functions profile in childhood absence epilepsy. *Brain Dev*. 2012;34(10):812-817. doi:10.1016/J.BRAINDEV.2012.03.001
157. Sirisamut T, Tantisira Journal M. Effects of Phenytoin and Valproic Acid on Cognitive Functions of Thai Epileptic Patients: A Pilot Study. Accessed July 26, 2021. <http://www.jmatonline.com>
158. EP C, R D-G, M G-R, JA M-F. Cognitive Effects of Long-Term Treatment With Phenobarbital and Valproic Acid in School Children. *Acta Neurol Scand*. 1990;81(6):504-506. doi:10.1111/J.1600-0404.1990.TB01008.X
159. W K, M L, S K, U F, J E. Children With Epilepsy - Psychiatric and Neuropsychological Results in Comparison to Healthy Children]. *Klin Padiatr*. 2002;214(2):62-69. doi:10.1055/S-2002-25270
160. Özmen S, Denmirici E, Doğan H, Özsoy SD, Per H, Öztıp DB. Epilepsili Çocuklarda Psikopatoloji, Yaşam Kalitesi ve Ebeveynlerinde Psikopatoloji Taraması. *J Curr Padiatr*. 2018;16(1):55-68. Accessed September 6, 2021. <https://dergipark.org.tr/en/pub/pediatri/411312>

161. W K, J E, S K, U F. Children With Epilepsy After Withdrawal of Anticonvulsive Therapy: Psychiatric Behaviour and Neuropsychological Abilities. *Eur J Pediatr.* 2001;160(9):566-571. doi:10.1007/S004310100792
162. Cairney J. Comorbidity in Developmental Coordination Disorder and Active Epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57(9):790-791. doi:10.1111/DMCN.12813
163. Reilly C, Atkinson P, Das KB, et al. Features of Developmental Coordination Disorder in Active Childhood Epilepsy: a Population-Based Study. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57(9):829-834. doi:10.1111/DMCN.12763



FORMLAR

Gönüllü Olur Formu

Bu araştırma, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ana-Çocuk Sağlığı Bölümü Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mine Çalışkan danışmanlığında yürütülmektedir. Bu bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Okmeydanı E.A.H. Çocuk Nörolojisi Kliniğine başvuran epilepsi geçirmiş çocuk hastaların yasal temsilcileri ve epilepsi tanısı bulunmayan herhangi bir sebeple çocuk nörolojisi kliniğine başvuran çocuk hastaların yasal temsilcileri için Çocukluk Çağı Epilepsilerinde Valproat Kullanımı Öncesi ve Takibinde Kognitif Değerlendirme araştırmasına davet etmek üzere hazırlanmıştır. Araştırmanın amacı, çocukluk çağında geçirilen epilepsilerde valproat öncesi ve takibinde kognitif (bilişsel) etkilenme durumunu belirlemektir. Bu araştırma sonucunda elde edilecek bilgiler, gelecek araştırmacılara rehber olabilecektir. Yapılacak bilişsel değerlendirme için çocuk ve aileye sorular sorularak; zeka testi, gelişim değerlendirme testi ve gelişimsel koordinasyon bozukluğu formu uygulanacaktır. Test ve formların uygulanması, sorumlu araştırmacı Çocuk Gelişimcisi Pınar Tezcan Kurt tarafından, Okmeydanı E.A.H. Çocuk Polikliniğinde yapılacaktır ve yaklaşık olarak 30-40 dakika sürmektedir. Bu çalışma tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmanın amacına ulaşması için sizden beklenen; bütün soruları eksiksiz, kimsenin baskısı veya telkini altında olmadan, kendinize/çocuğunuza en uygun olan cevabı verecek şekilde içtenlikle cevaplandırmanızdır. Çalışmaya katılmayı reddetme veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmayı bırakma hakkına sahipsiniz. Bu çalışmadan elde edilecek bilgiler sadece araştırma amacı ile kullanılacak olup kişisel bilgileriniz gizli tutulacaktır; ancak verileriniz yayın amacıyla kullanılabilir. Eğer araştırmanın amacı ile ilgili verilen bu bilgiler dışında şimdi ve sonra daha fazla bilgiye ihtiyaç duyarsanız araştırmacıya şimdi sorabilir veya minecal@istanbul.edu.tr e-posta adresi ile ulaşabilirsiniz.

Katılımcının/Hastanın Beyanı

Sayın Prof. Dr. Mine Çalışkan tarafından İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ana Çocuk Sağlığı Bölümü'nde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Prof. Dr. Mine Çalışkan'ı İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllü Onay Formu

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Araştırma ekibinde yer alan ve yetkin bir araştırmacının Adı-soyadı/ İmzası/Tarih

Gerekliyse olur işlemine tanık olan kişinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Gerekliyse yasal temsilcisinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

ETİK KURUL KARARI

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

