



T. C.

BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLARDA SIK KULLANILAN ANTİEPİLEPTİK
SOLÜSYONLARIN TAT VE KOKULARININ TEDAVİ UYUMUNA
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

ASLIHAN İZOL

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. SELÇUK YAZICI**

BALIKESİR 2023

BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakóltesi

Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değışiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıpları kabullendiğimi beyan ederim.

Dr. Ashhan İZOL

10/05/2023

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri **Sayın Prof. Dr. Mustafa KÖSECİK'e, Sayın Doç. Dr. Ali ATAŞ'a, Sayın Doç. Dr. Hilal AYDIN'a, Sayın Dr. Öğrt. Üyesi İpek DORUKEL ÇETİN'e, Sayın Dr. Öğrt. Üyesi Hulusi Emre ÇEVİKER'e,**

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, ayrıca tezimin seçilmesi, planlanması ve yürütülmesinde de bana yol göstererek her türlü ilgi ve yardımlarını esirgemeyen tez danışman hocam Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı **Sayın Doç. Dr. Selçuk YAZICI'ya,**

Uzmanlık eğitimi yolculuğumun ilk durağı olağan ve unutulmaz tecrübeler yaşamama vesile olan Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi ekibine,

Uzmanlık eğitimimiz boyunca çocuk hekimliği sanatını beraber öğrendiğimiz **tüm asistan arkadaşlarıma,**

Her zaman en büyük destekçim olan, üzerimde hakkı ödenmeyecek kadar çok emeği bulunan, en zor anlarımda yanımda olup, bana güvenen ve kızları olmaktan hep gurur duyduğum çok kıymetli **anneme** ve **babama**, asistanlık sürecini benimle beraber yaşayan anne yarım, dert ortağım **ablama**, her zaman desteğini hissettiğim **kardeşime,**

Asistanlık sürecinde sabırla yanımda olan ve her çıkmazda güçlü olduğumu hissettiren sevgili **eşime,**

Severek ve inanarak en büyük idealim olan pediatri hekimliği için çıktığım bu yolda pediatrist olmanın güzelliğini varlığı ile hissettiğim, bana empatiyi öğreten hayattaki en büyük motivasyon kaynağım **kızıma** en içten teşekkürlerimle.

Aslıhan İZOL

Balıkesir-2023

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	6
ABSTRACT	8
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	14
2. GENEL BİLGİLER.....	15
2.1 Epilepsi.....	15
2.1.1 Tanım	15
2.1.2 Tarihçe	16
2.1.3 Epidemiyoloji.....	17
2.1.4 Patofizyoloji.....	17
2.1.5 Etiyoloji	18
2.1.6 Sınıflandırma	20
2.1.7 Terminoloji	23
2.1.8 Prognoz.....	26
2.1.9 Komorbiditeler	28
2.1.10 Mortalite	29
2.1.11 Epilepsiyi Tetikleyen Faktörler	29
2.2 Antiepileptik ilaçlar.....	32
2.2.1 Antiepileptik ilaç Seçimi	33
2.2.2 Etki Mekanizmaları	34
2.2.3 Etkili Oldukları Nöbet Tipleri	35
2.2.4 Yan Etkiler	36
2.3 Tat Algı Mekanizması	38
2.3.1 Tat algısında görevli reseptörler	38
2.3.1.1 G proteinine bağlı reseptörler	38
2.3.1.2 Tat Reseptör Hücreleri -Taste Receptor Cells TRC.....	40
2.3.2 Tat alımı ve yorumlanması	41
2.3.2.1 Acı tat algısının fizyolojik yolları	43
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	44
3.1 Çalışma Yeri, Zamanı, Çalışma Grubu Belirlenmesi.....	44
3.2 Etik Kurul Onayı	44
3.3 İstatistiksel Analizler	45

4. BULGULAR.....	45
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇLAR.....	64
KAYNAKLAR.....	66
ÖZGEÇMİŞ	73
EKLER	74
EK1: Anket Soruları	74
EK2: Etik Kurul Karar	80

ÖZET

ÇOCUKLARDA SIK KULLANILAN ANTİEPİLEPTİK SOLÜSYONLARIN TAT VE KOKULARININ TEDAVİ UYUMUNA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Nöroloji polikliniğinde epilepsi tanısı ile takip edilen; solüsyon formda antiepileptik kullanan hastalarda, ilacın tat ve kokularının tedaviye uyuma etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmanın tasarımı literatürde bulunan benzer çalışmalardan yararlanılmıştır. Çalışma, Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Nöroloji Polikliniğine başvuran hastaların, çalışmaya katılmayı kabul eden ebeveynlerinde çocuklarının antiepileptik ilaçlara uyumuyla ilgili, gönüllülere anket uygulanması şeklinde yapılmıştır. Çalışmada kullanılan anket soruları literatürde bulunan benzer çalışmalardaki anket sorularının revize edilmesi ile hazırlanmıştır. Çalışmaya alınan gönüllü sayısı poliklinikte takip edilen hastalar üzerinden oluşturulmuştur. Hastalar 18 yaşından küçük olduğu için anket soruları gönüllü bakımverenler tarafından yanıtlanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 102 epilepsi tanılı oral antiepileptik solüsyon kullanan hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların %42,1 i kız, %57,8 i erkekti, yaş ortalamaları $7,78 \pm 3,73$ yıl idi. Hastaların 83'ünün (81,37) monoterapi, 19'unun (%18,63) politerapi aldığı saptanmıştır. Hastaların kullandıkları ilaçlar incelendiğinde 47'sinin (%46,08) Keppra, 26'sının (%25,49) depakin, 15'inin (%14,71) epixx, 12'sinin (%11,76) Convulex, 4'ünün (%3,92) Trileptal, 4'ünün (%3,92) Tegretol kullandığı saptanmıştır. İlaçlar arasında hastaların ilaç puanı ile keppra kullanan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,042$). Keppra kullananların ilacı iyi olarak değerlendirmesi kullanmayanlardan yüksek saptanmıştır. Hastaların 95'inin (%93,14) ilaçlarını düzenli kullandığı saptanmıştır. Hastaların tedaviye uyumu zorlaştıran faktörlere verdikleri yanıtlar incelendiğinde en sık faktör olarak 24'ünün (%23,53) ilaç tadını beğenmeme, 16'sının (%15,69) unutkanlık, 3'ünün (%2,94) nöbetlerin azalması olarak yanıtladığı saptanmıştır.

Sonuç: Çocuk hastalarda antiepileptik ilaç tedavisine uyumda ailelerin karşılaştığı en büyük güçlük hastanın ilacın tadını beğenmemesidir. Hastaların çocuğun ($n=63$, %61,76) ilacı beğenmemesi halinde dahi ilaca devam ettiği halde, 38'inin ise (%37,25) yeniden doktoruna başvurduğu tespit edilmiştir. Bu oran çok yüksek olup tedavi istikrarını bozucu niteliktedir.

Çalışmamızdaki hastaların tedaviye uyumsuzluk açısından ifade ettiği en sık neden de (n=24, %23,53) ilacın tadının kötü olmasıydı. Bu durum antiepileptik ilaçların kötü tat algısının düzeltilmesini hedef alan yeni ilaç teknolojilerinin geliştirilmesinin gerekli olduğunu, bu alanda ciddi bir eksiklik bulunduğunu göstermiştir.

Özellikle antiepileptikler gibi genel olarak beğenilmeyen ilaçlarla yapılacak ilaç tat çalışmalarının, ilaçlara eklenen aromalar, yardımcı veya tatlandırıcı maddelerin çeşit, sayı ve miktarının standardize edildiği ve bu açıdan özdeş olan, aynı fiziksel yapıda, karşılaştırılabilir preparatlar kullanılarak geniş serilerde yapılmasında yarar olduğu düşüncesindeyiz. Hasta merkezli tedavi yöntemlerinde çocuk ve ebeveynler için tadın önemini kabul etmek tedaviye uyumu artıracak ve klinik sonucu etkileyecektir.

Sonuç olarak, çalışmamızı verilerin ışığında değerlendirdiğimizde, epilepsi gibi tedavisi uzun olan ve yüksek tedavi uyumu gerektiren bir hastalık grubunda antiepileptik ilaçların tat ve kokusunda yapılacak geliştirmelerin klinik seyrinde büyük ilerleme sağlayacağı kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Epilepsi, ilaç uyumu, tat

ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFECTS OF FREQUENTLY USED ANTIEPILEPTIC SOLUTIONS IN CHILDREN OF FLAVOR AND ODOR CONDITION TO THE TREATMENT

Objective: Followed up with the diagnosis of epilepsy in Balıkesir University Health Practice and Research Center Pediatric Neurology outpatient clinic; The aim of this study is to evaluate the effect of the taste and smell of the drug on compliance with the treatment in patients using antiepileptic solutions in the form of solutions.

There is no such study in the literature on antiepileptic solutions in our country.

Materials and Methods: Similar studies in the literature were used in the design of this study. The study was conducted in the form of a questionnaire applied to the volunteers of the patients who applied to the Balıkesir University Health Application and Research Center Pediatric Neurology Outpatient Clinic, about their children's compliance with antiepileptic drugs. The survey questions used in the study were prepared by revising the survey questions in similar studies in the literature. The number of volunteers included in the study was formed from the patients followed in the outpatient clinic.

Results: 102 patients diagnosed with epilepsy using oral antiepileptic solution were included in the study. 42.1% of the patients included in the study were girls, 57.8% were boys, and their mean age was 7.78 ± 3.73 years. It was determined that 83 (81.37) of the patients received monotherapy and 19 (18.63%) received polytherapy. When the drugs used by the patients were examined, 47 (46.08%) Keppra, 26 (25.49%) depakin, 15 (14.71%) epixx, 12 (11.76%) Convulex, 4' It was determined that 3 (3.92%) were using Trileptal and 4 (3.92%) were using Tegretol. A statistically significant correlation was found between the drugs score of the patients and the patients using Keppra ($p=0.042$). It was determined that those who used Keppra evaluated the drug as good, higher than those who did not use it. It was determined that 95 of the patients (93,14%) used their drugs regularly. When the responses of the patients to the factors that make it difficult to comply with the treatment were examined, it was found that 24 (23.53%) answered as dislike of the drug taste, 16 (15.69%) forgetfulness, and 3 (2.94%) decreased seizures.

Conclusion: The biggest difficulty faced by families in compliance with antiepileptic drug therapy in pediatric patients is that the patient does not like the taste of the drug. It was determined

that although the child (n=63, 61.76%) did not like the drug, the patients continued to take the drug, while 38 (37.25%) reapplied to their doctor. This rate is very high and disrupts the stability of the treatment. The most common reason (n=24, 23.53%) stated by the patients in our study in terms of non-adherence to treatment was bad taste of the drug. This showed that it is necessary to develop new drug technologies targeting the correction of bad taste perception of antiepileptic drugs, and that there is a serious deficiency in this area.

We think that it would be beneficial to carry out drug taste studies, especially with drugs that are not liked in general, such as antiepileptics, in large series using the flavors added to the drugs, the type, number and amount of auxiliary or sweeteners standardized and using comparable preparations that are identical in this respect, in the same physical structure. Recognizing the importance of taste for children and parents in patient-centered treatment modalities will increase adherence to treatment and affect clinical outcome.

In conclusion, when we evaluate our study in the light of the data, we believe that improvements in the taste and smell of antiepileptic drugs will lead to a great improvement in the clinical course in a disease group such as epilepsy, which requires long treatment and high treatment compliance.

Key words: Epilepsy, drug compliance, taste

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Ach	: Asetilkolin reseptörü
AEİ	: Antiepileptik ilaçlar
AMPA	: A-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit
Anti LG1	: Leucine-rich glioma-inactivated 1
ASN	: Akut semptomatik nöbet
BZD	: Benzodiazepin
CP	: Cerebral Palsy
DEHAB	: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
EEG	: Elektroensefalogram
ETS	: Etosüksimid
FBM	: Felbamat
FDA	: Food and Drug Administration
FHT	: Fenitoin
FNB	: Fenobarbital
GABA	: Gama-aminobütirik asit
GAD65	: Glutamic acid decarboxylase 65
GDI	: Guanine nucleotide dissociation inhibitor
GDP	: Guanozin difosfat
GEFS+	: Generalized epilepsy with febrile seizure plus
GLUT1	: Glucose transporter 1
GPCR	: G protein coupled receptors
GPT	: Gabapentin
GTP	: Guanozin trifosfat
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
ILAE	: International League Against Epilepsy
KAH	: Karbonik anhidraz

KBZ	: Karbamazapin
KCNQ1	: Potassium voltage-gated channel subfamily Q member 1
LEV	: Levetirasetam
LMT	: Lamotrijin
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCAM	: Neural cell adhesion molecule
NMDA	: N-metil-D-aspartik asit
NMR	: Noromotor retardation
OCT	: Over the Count
OD	: Otozomal dominant
OXC	: Okskarbazepin
SCN1A	: Sodium voltage-gated channel alpha subunit 1
SJS/TEN	: Stevens-Johnson sendromu/Toksik epidermal nekroliz
SLE	: Sistemik Lupus Eritomatozis
SNAP-25	: Synaptosome-associated protein of 25
SSS	: Santral Sinir Sistemi
SUDEP	: Sudden Unexpected Death in Epilepsy
SV2A	: Sinaptik vezikül 2A proteini
TGB	: Tiagabin
TİP 1 DM	: Tip 1 Diabetes Mellitus
TPM	: Topiramat
TRC	: Taste Receptor Cells
VGB	: Vigabatrin
VPA	: Valproik asit
ZNS	: Zonisamid

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 ILAE Epilepsi Sınıflaması 2017	22
Şekil 2.2 Nöbet tipleri Sınıflaması ILAE 2017	22
Şekil 2.3 GCPR reseptörleri	39
Şekil 2.4 Tat alma ve koku alma yolları diyagramı	42
Şekil 2.5 Acı tat algısının fizyolojik yolları	43
Şekil 4.1 Hastalarda nöbeti tetikleyici faktörler	48
Şekil 4.2 Hastaların epilepsi tedavi dağılımı.....	49
Şekil 4.3 Hastaların tedaviye uyumunu zorlaştıran faktörler	50
Şekil 4.4 Hastaların ilaç tadı ile ilgili tutum ve davranışlarını içeren önermelere verdikleri yanıtlar.	52



TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1 Epilepsi Etyolojisi	19
Tablo 2.2 Yaşa göre epilepsi sınıflaması	23
Tablo 2.3 Nöbet tetikleyici faktörler	31
Tablo 2.4 Yeni Antiepileptik İlaçlar	32
Tablo 2.5 Antiepileptikler Etki Spektrumu	33
Tablo 2.6 Antiepileptik ilaç seçiminde etkili faktörler	33
Tablo 2.7 Antiepileptik İlaçlar Başlıca Etki Mekanizmaları ve Etkili Olduğu Nöbet Tipleri	35
Tablo 2.8 Antiepileptik İlaçların Yan Etkileri	36
Tablo 4.1 Hastaların demografik bilgi dağılımı	45
Tablo 4.2 Hastaların ve anne babalarının yaş dağılımı	46
Tablo 4.3 Tanı ve son nöbet yaş ortalaması	46
Tablo 4.4 Tanı Yaşı Özellikleri	46
Tablo 4.5 Hastaların nöbet sıklığı	47
Tablo 4.6 Hastaların ek kronik hastalık varlığı	47
Tablo 4.7 Hastaların epilepsi nöbetini tetikleyici faktörler	47
Tablo 4.8 Hastaların epilepsi tedavi dağılımı	48
Tablo 4.9 Hastaların düzenli ilaç kullanımı	49
Tablo 4.10 Hastaların tedavi uyumunu zorlaştıran faktörler	49
Tablo 4.11 Hastaların ilaç kullanımı ile ilgili bilgiler	50
Tablo 4.12 Hastaların önermelere verdikleri yanıt dağılımı	51
Tablo 4.13 Hastaların ilaç tatları yorumlaması ile bağımsız değişkenlerin kategorik karşılaştırılması	53
Tablo 5.1 Çalışmamızdaki hastalarımızın kullandığı sıvı formda antiepileptiklerin piyasa ticari isimleri ve içerdikleri tatlandırıcılar	59

1. Giriş ve Amaç

Çocuklarda ilaçların tat ve kokuları ilaç uyumu ve tedavi başarısında oldukça önemlidir. Birçok ilacın tadı acıdır ve bu tedaviye uyumu zorlaştırır. İlaç formülasyonları geliştirilirken güvenliği, etkinliği daha ön planda olmasına rağmen ilaçların tat ve koku özelliklerinin de erken aşamada değerlendirilmesi gereklidir. Özellikle yeni ilaçlar geliştirilirken tat testlerine ihtiyaç vardır. Fakat çocuklarda tat çalışması tat-tükür şeklinde yapılsa bile etik değildir[1].

Çocuklar ve ebeveynler için ilaçlarda lezzetin önemini kabul etmek ilaca uyumu iyileştirecek ve klinik sonucu etkileyecektir. Japonya'da 192 antibiyotik kullanan çocuğun ailesiyle yapılan çalışmada $\frac{1}{4}$ hastada tedaviye uyumsuzluk gözlenmiştir. Bu uyumsuzluğun en sık 2. Sebebi olarak çocuğun ilacı reddetmesi saptanmıştır. Bu yüzden tedavi seçiminde çocuklar ve aileler de yer almalı ve reçete yazarken ilaçların tatları da göz önünde bulundurulmalıdır[2] [3].

Dünya çapında yaklaşık 50 milyon hasta epilepsi nedeni tedavi görmektedir. Epilepsi ile takip edilen hastaların %70 inde nöbetler kontrol altında tutulmaktadır, buna karşılık epilepsili hastaların yaklaşık %30'u ilaçlarını almalarına rağmen hala nöbet geçirmektedir. Fransa' da 263 epilepsi hastası üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %79 unun ilaçlarını sürekli aldığı saptanmıştır. %21 inin ise ara sıra/sık sık ihmal ettiği gösterilmiştir. Tedaviye uyumsuzluğu etkileyen faktörlere bakıldığında günlük alınan ilaç sayısı/sıklığı, ilacın sıvı formda olması, ilacın tadı ve tablet formdaki ilacın büyüklüğünün etken olduğu saptanmıştır[4].

Ülkemizde ve ilimizde öncelikle epilepsi ve diğer kronik hastalıklarla takip edilmekte olan hastaların tedavisini belirlemede hekim olarak ilacın tadının ve kokusunun çocuklar için önemli olduğunun bilincine varmak, ilaç reçete ederken hastanın tercihlerini de göz önünde buldurmak gereklidir. Literatürde ülkemizde antiepileptik solüsyonlar üzerine bu tarzda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

2. Genel Bilgiler

2.1 Epilepsi

2.1.1 Tanım

Nöbet; beynin elektriksel aktivitesindeki anormalliğin sebep olduğu farkındalık, algı, davranış ve hareketlerde bozukluk ile sonuçlanan durumdur. Nöbet her yaş grubundan insanı etkileyebilir. Fakat çocukluk çağında daha yaygındır. Herhangi bir uyaran olmadan gelişen, bir yıldan daha kısa sürede tekrarlayan nöbetler ise epilepsi olarak adlandırılır. Epilepsi de dahil olmak üzere çocukluk çağı nöbetlerinin birçok sebebi vardır.

Akut semptomatik nöbetler (reaktif nöbet/provoke nöbet); kafa travmaları, enfeksiyonlar, metabolik, nörogelişimsel ve kardiyovasküler bozukluklar, otoimmün hastalıklar, doğum ile ilişkili komplikasyonlardan (hipoksik doğum) kaynaklı olabilen nöbetlerdir. Yapılan çalışmalarda tüm afebril nöbetlerin yaklaşık %34'ünün akut semptomatik nöbet olduğu ortaya koyulmuştur. Provoke edilmemiş nöbet (refleks nöbet) tanımı ise klinik olarak potansiyel bir etyolojinin sorumlu olmadığı nöbet tipidir. ASN den farkı rekürrens ve mortalite riskinin fazla olmasıdır[5] [6].

Çocuklarda tek veya tekrarlayan nöbetlerle ilişkili sonuçlar nöbet tipine, yaşına, aile öyküsüne ve hastalık durumuna göre değişir. Nöbetler herhangi bir komplikasyona sebep olmayabileceği gibi; epilepsi, davranışsal sorunlar ve ani ölüm şeklinde de sonuçlanabilir[7].

Epilepsi; standart epilepsi tipleri, sendromlar, idiyopatik epilepsi tipleri olarak klinik, nörofizyolojik ve nörogörüntüleme temelinde sınıflandırılır. İdiyopatik epilepsiler herhangi bir beyin lezyonu ile ilişkili değildir; karmaşık bir genetik yatkınlıktan veya nadiren tek gen kalıtımından kaynaklanırlar[8].

Epilepsiyi tanımlayabilmek için tek başına aile öyküsü veya EEG değişikliklerinin varlığı yeterli değildir, epileptiform değişikliğe en az bir nöbet eşlik etmelidir[9].

Tanısal bir terim olarak epilepsinin pratik uygulamasını kolaylaştırmak için, Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy-ILAE) 2014 yılında epilepsi tanımı yayınlamıştır. 2014 yılında ILAE tarafından yapılan güncel tanıma göre epilepsi aşağıdaki koşullardan herhangi biri tarafından tanımlanan beyin hastalığı olarak tanımlanmıştır.

- 1- 24 saatten uzun aralıklarla meydana gelen en az iki provoke olmayan nöbet geçirmiş olmak

- 2- En az bir provoke olmayan nöbet ve 10 yıl içerisindeki nöbet tekrarlama riskinin en az iki provoke olmayan nöbet varlığındaki riske benzer olması (en az %60)
- 3- Epilepsi sendromlarından birinin varlığı[10] [11].

2.1.2 Tarihçe

Epilepsi kelimesi, Yunanca "ele geçirmek, elde tutmak veya işkence etmek" anlamına gelen epilambanein fiilinden kaynaklanmaktadır. Pers Kralı II. Cambyses, Roma imparatoru Sezar veya Herkül gibi erkeklerin epilepsi hastası olduğu söylenir ve bu nedenle epilepsi bir dahi hastalığı olarak kabul edilirdi.

Epilepsi ile ilgili tarih öncesi bilgiler 4000 yıl öncesinde Asur ve Babil metinlerine dayanmaktadır.

Epilepsi ile ilgili ilk resmi tanımlama Hipokrat 'ın 'On the Sacred Disease' (Kutsal Hastalık) isimli kitabında yapılmıştır. Hipokrat, epilepsinin halk tarafından benimsenen tanrısal olarak yüceltilmesine ilişkin "Bu şikâyet bence diğerlerinden daha tanrısal değil; diğer koşullarla aynı doğaya ve bireysel koşullara yol açan nedene sahiptir" Hipokrat aynı zamanda epilepsinin beyin disfonksiyonu sonucu ortaya çıktığı yönünde ilk bilimsel açıklamayı yapmıştır. 'Gerçek şu ki, genel olarak daha ciddi durumlarda olduğu gibi bu etkilenmenin nedeni beyindir. Kökeni, diğer koşullardaki gibi, kalıtımda yatmaktadır.' Diyerek kalıtımın hastalıkta bir rol oynadığını öne sürmüştür[12].

Johns Huglins Jackson, 19.yüzyılın sonlarında çalışmaları ile yeni bir dönem açarak epilepsinin ilk bilimsel tanımını yapmış ve epilepsiyi; beynin özellikle gri cevherinin akut ve lokal deşarjları olarak tarif etmiştir. Gowers epilepsinin ilk sınıflamasını yapmıştır. Hans Berger ise ilk defa insanlarda EEG yi uygulamıştır. [13]

Epilepsi tedavisi ise 19. yüzyıl yarısına kadar çoğunlukla bitkisel ve kimyasal maddelerden oluşuyordu. 1857'de Sir Locock (1799-1875), potasyum bromürün antikonvülzan ve yatıştırıcı özelliklerini keşfetti ve hastalarını tedavi etmeye başladı. Bu noktadan itibaren, potasyum bromür, 1912'de fenobarbitalin keşfine kadar epileptik nöbetleri ve nörolojik hastalıkları olan insanlar için bir tedavi seçeneği oldu[14].

2.1.3 Epidemiyoloji

Dünya çapında, epilepsi tanılı tahmini en az 65 milyon insan vardır[15]. 15 yaşın altındaki 10,5 milyon çocuğun aktif epilepsiye sahip olduğu ve dünya üzerindeki epilepsi tanılı hastaların yaklaşık %25'ini oluşturduğu tahmin edilmektedir[8].

Epilepsi ile ilgili yapılan popülasyon çalışmalarında geri kalmış-gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde farklılıklar olduğu görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde, yıllık epilepsi insidansının 100.000 popülasyonda yaklaşık 50 olduğu çalışmalarca saptanmıştır. Düşük ve orta gelirli ülkelerde, bu oranlar genellikle daha yüksektir[15]. Epilepsi prevalansının gelişmiş ülkelerde 1.000 kişi başına 4-7 ve gelişmekte olan ülkelere 1.000 kişi başına 5-74 olarak tahmin edilmektedir[16]. Epilepsi prevalansı kırsal alanlarda, kentsel alanlardan daha yüksektir[17]. Irklar arasında belirgin fark gözlenmemiştir[18].

Yapılan birçok çalışmada erkek ve kız çocuklarda epilepsi sıklığının benzer olduğu saptanmış olsa da [19] yakın zamanlı yapılan çalışmalarda epilepsi insidansı ve prevalansı erkeklerde kızlardan biraz daha yüksek olduğu gösterilmiştir[20] [21]. Yaşa göre epilepsi insidansına bakıldığında yaşamın ilk yılında en yüksektir ve 10 yaşın sonunda yetişkin seviyelerine düşer[18] [22] [23]. Epilepsi tipi olarak parsiyel epilepsi tüm yaş gruplarında en sık prevalans ve insidansa sahiptir[24].

2.1.4 Patofizyoloji

Epilepsi patofizyolojisi net anlaşılamamakla birlikte günümüze değin yapılan çalışmalarda nöronal işlevlerde eksitator ve inhibitör dengenin bozulmasından kaynaklı elektriksel aktivite bozukluğu ile ilişkili olduğu saptanmıştır[25]. Beyindeki ana inhibitör nörotransmitter gama-aminobütirik asit (GABA), ana eksitator nörotransmitter ise glutamattır. Azalmış inhibisyon ve artmış eksitasyon nedeni ile denge bozulmaktadır. Bu dengenin bozulması;

-Tek tek iyon kanalları ile değişikliklerden (örneğin; voltaj duyarlı iyon kanalları veya iyon transporter mekanizmalarda bozukluk)

-Hücreler arasındaki bağlantıların özelliklerindeki değişikliklerden (örneğin; inhibitör veya uyarıcı nörotransmitterlerin sentezi, salınımı, geri alımı veya postsinaptik etkisindeki değişiklikler)

-Hücreler arasındaki anatomik veya fonksiyonel bağlantılardaki değişikliklerden kaynaklanabilmektedir[26].

2.1.5 Etiyoloji

Çocukluk çağı epilepsilerinde etyolojiler epilepsi başlangıç yaşına göre değişebilir[27]. Çocukluk çağı epilepsilerinin yaklaşık %50 sinin nedeni bilinmemektedir[20]. Çocukluk çağı epilepsilerinin etyolojisi altı kategoride sınıflandırılmıştır. Bunlar; yapısal, genetik, enfeksiyöz, metabolik, immün nedeni ve nedeni bilinmeyen olarak tanımlanmıştır.

Yapısal kaynaklı etyoloji düşünüldüğünde ve nörogörüntülemeye yapısal bir anormallik olduğunda, EEG ve klinik bulgular eşliğinde değerlendirilmelidir. Eğer klinik ve EEG bulguları yapısal anormalliğin lokalizasyonu ile uyumsuzsa, nörogörüntülemedeki anormallik hastanın epilepsisi ile ilişkili değildir. Yapısal anormallikler genetik, edinsel veya her ikisi de olabilir. Olası yapısal anormallikler inme, travma, tümör, kortikal gelişim malformasyonları ve enfeksiyonu içerir.

Genetik etyolojiler çeşitlidir. Genetik her zaman kalıtsal anlamına gelmez. Bazı epilepsiler kalıtsal olmasına rağmen, birçoğu etkilenen bireyde de novo mutasyona sekonder olarak ortaya çıkar. Bazı olgularda genetik mutasyon tanımlanamamakla birlikte klinik prezentasyon, EEG bulguları ve aile öyküsü genetik etiyolojiyi düşündürmektedir.

Enfeksiyöz etiyolojiler tüm dünyada en sık görülen etiyolojidir. En sık enfeksiyöz ajanlar nörosistiserkiyozis, HIV, sitomegalovirüs ve serebral toksoplazmozdur. Menenjit veya ensefalit de sekonder epilepsi başlangıçlı enfeksiyöz etiyoloji olarak kabul edilir.

Metabolik etiyolojiye sahip epilepsiler, metabolik bozukluğa sekonder olarak ortaya çıkar. Birçok metabolik bozukluk bilinen genetik mutasyonlarla ilişkilidir. Genetik etyolojilerin erken dönemde tanımlanması diyet değişikliği ve hastalığın yönetimi açısından önemlidir.

İmmün etiyolojiler epilepsinin potansiyel nedenleri olarak giderek daha fazla kabul görmektedir. Diğer etiyolojilerde olduğu gibi, nöbetler de immün bozukluğun temel semptomudur.

Son etiyolojik kategori nedeni bilinmeyen gruptur; epilepsili hastaların üçte birinde net bir etiyoloji yoktur. Muhtemelen bir neden vardır, ancak güncel nörogörüntüleme ve testlerle tanımlanması kısıtlıdır[28].

Tablo 2.1 Epilepsi Etyolojisi [29]

Yapısal Nedenler	Kortikal Gelişim Anomalileri Vasküler malformasyonlar İskemik inme Tümörler Hipokampal sklerozis Hipotalamik hamartom Travmatik beyin hasarları Hipoksik iskemik ensefalopati
Genetik Nedenler	SCN1 A,B mutasyonları KCNQ 2,3 Benign Familial Neonatal Epilepsi Otozomal Dominant Nokturnal Frontal Lob Epilepsisi Juvenil Myoklonik Epilepsi Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi Dravet Sendromu GEFS+(Febril Nöbet İlişkili Genetik Epilepsi)
Enfeksiyöz Nedenler	Tüberküloz Nörosistoserkozis Serebral malarya Subakut skleroz panensefalit HIV Bakteriyel menenjit/meningoensefalit CMV Zikavirüs Serebral toksoplazmozis Viral ensefalitler
Metabolik Nedenler	Mitokondriyal bozukluklar Kreatin metabolizması bozuklukları Biotidinaz eksikliği Serebral folat eksikliği GLUT-1 eksikliği Porfiria
İmmun Nedenler	Rasmussen sendromu Otoimmün ensefalitler(Anti-NMDA reseptör ensefaliti, anti LG1 limbik ensefalit) GAD 65 antikoru

2.1.6 Sınıflandırma

Epilepsinin etiyolojisi ve klinik seyri çok heterojendir. Aynı hastada birden fazla etiyolojik neden olabileceği gibi, farklı etiyolojik nedenlere bağlı benzer klinik tablolar ortaya çıkabilir. Bu nedenle doğru tanı ve tedavinin yapılabilmesi ve prognozun belirlenmesi için sınıflama çalışmaları başlatılmıştır. Sınıflandırma çalışmalarına ilişkin ilk toplantı 1-2 Nisan 1964 tarihinde Marsilya’da Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy-ILAE) çatısı altında başlamıştır[30]. ILAE 1981 yılında epileptik nöbetlerin, 1989 yılında da epilepsiler ve epileptik sendromların sınıflamasını yapmıştır.

ILAE tarafından 2010 yılında yeni bir sınıflama önerilmiştir. ILAE’nin 1989 sınıflamasına göre epilepsi nedenleri idiyopatik, semptomatik ve kriptojenik olarak sınıflanırken 2010 sınıflamasında genetik, yapısal/metabolik ve sebebi bilinmeyen olarak üç ana gruba ayrılmıştır.

2010 sınıflamasının ardından, güncel bilgiler ışığında, 2017 yılında ILAE, nöbet ve epilepsi sınıflamasını genişletmiştir. Yeni sınıflamada, 2010 nöbet sınıflamasına farkındalığın korunup/korunmaması eklenmiştir. Epilepsi sınıflamasının her basamağında etiyolojinin değerlendirilmesi önerilmiştir. Etiyolojik açıdan yapısal, genetik, enfeksiyöz, metabolik, immun ve bilinmeyen alt sınıflaması yapılmıştır[30].

Epilepsi sınıflandırması; hastanın nöbet tipini belirlemeyi, nöbet geçiren bireyde ortaya çıkabilecek diğer nöbet tiplerini öngörmeyi, nöbetler için potansiyel tetikleyicileri belirlemeyi ve prognozları öngörmeyi sağlar. Sınıflandırma aynı zamanda öğrenme güçlüğü, zihinsel yetersizlik, otizm spektrum bozukluğu gibi komorbiditeleri ve epilepside mortalite riskinin tahmin edilmesine fayda sağlar.

Epilepsi sınıflandırmasında ilk aşama nöbet tipinin belirlenmesidir. Nöbetler jeneralize başlangıçlı, fokal başlangıçlı ve başlangıcı bilinmeyen olarak sınıflandırılır. Bazı durumlarda EEG, görüntüleme çalışmaları ve videoya erişim olamayabileceği için sınıflandırma teşhis için büyük ölçüde yardımcıdır. Eğer hasta tek bir nöbet geçirmişse bu nöbet tipini sınıflamada yetersiz olabilir.

İkinci aşama epilepsi tipinin belirlenmesidir. 2014 ILAE epilepsi tanımına göre epilepsi tanısı alan hastalarda epilepsi tipi belirlenir. Yeni epilepsi tipi fokal ve jeneralize grup haricinde kombine jeneralize&fokal ve bilinmeyen grup şeklinde sınıflandırıldı.

Jeneralize epilepsi teşhisi için, EEG'de jeneralize sivri dalga aktivitesi görülür. Jeneralize epilepsisi olan bireyler, absans, miyoklonik, atonik, tonik ve tonik-klonik nöbetler dahil olmak üzere bir dizi nöbet tipine sahip olabilir.

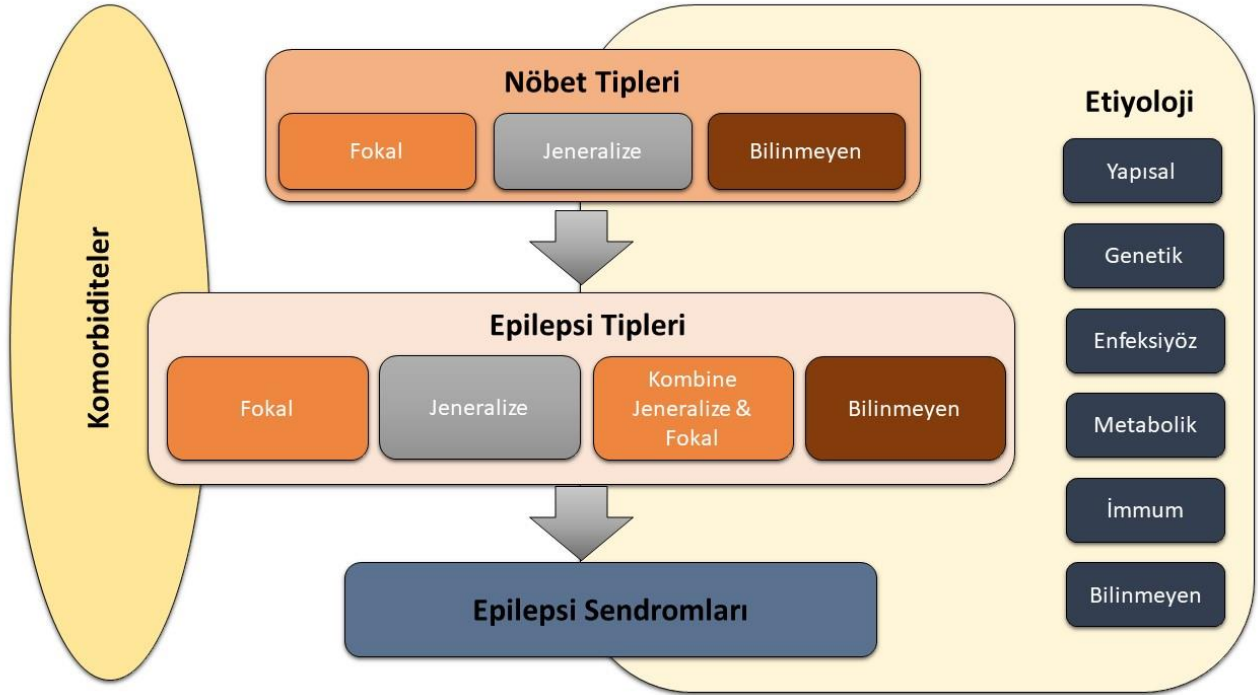
Fokal Epilepsiler, unifokal ve multifokal bozuklukların yanı sıra bir hemisferden de kaynaklı olabilir. Fokal Epilepsiler 2017 ILAE sınıflamasında farkındalığın korunup korunmaması durumuna göre ikiye ayrılmıştır. Fokal epilepsilerde fokal motor nöbetler, fokal non-motor nöbetler ve fokalden bilaterale tonik-kloniğe nöbetler dahil olmak üzere bir dizi nöbet tipi görülebilir. İnteriktal EEG tipik olarak fokal epileptiform deşarjları gösterir, ancak tanı klinik semptomların EEG bulguları ile desteklenmesi ile konulur.

Sınıflamada yeni bir grup olan kombine jeneralize ve fokal epilepsi içeren gruptaki hastalar hem jeneralize hem fokal nöbet tipine sahiptir. Tanı klinik semptomlar üzerine EEG bulgularının gösterilmesi ile desteklenir. İktal dönemdeki kayıtlar yardımcı olabilir fakat gerekli değildir. İnteriktal EEG de hem jeneralize hem de fokal epileptiform değişiklikler olabilir tanı için epileptiform aktivite şart değildir. Dravet sendromu ve Lennox-Gastaut sendromu bu gruba örnektir.

Bilinmeyen olarak gruplandırılan sınıf ise; hastaya epilepsi tanısı konulan ancak yeterli bilgi olmaması nedeniyle klinisyenin epilepsi tipinin fokal mi yoksa jeneralize mi olduğunu belirleyemediği durumları belirtmek için kullanılır. Bu durum EEG ye erişim olmadığı ya da EEG'nin normal olduğu durumlarda görülebilir.

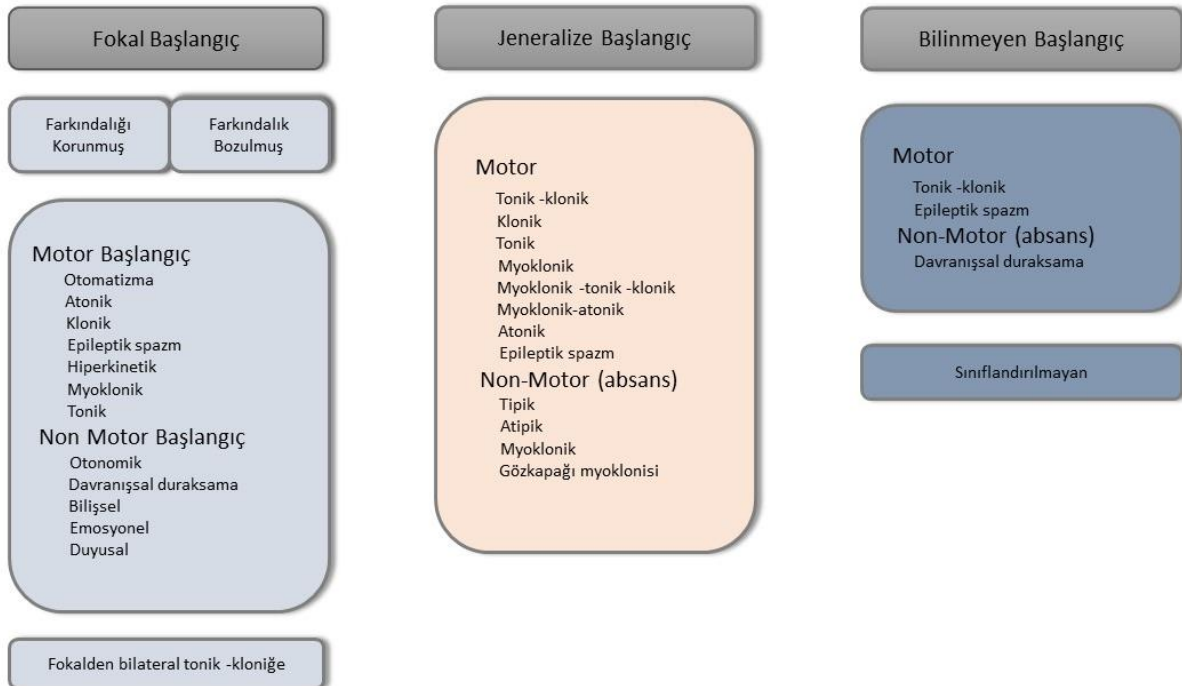
Üçüncü basamak epilepsi sendromu tanısıdır. Epilepsi sendromu nöbet tiplerini, EEG'yi ve birlikte ortaya çıkabilecek görüntüleme özelliklerini içeren bir tanımlamadır. Nöbet başlangıç yaşı, remisyon (sağlanabilirse), nöbet tetikleyicileri, nöbetin günlük değişkenliği, prognozu gibi özellikleri, EEG ve görüntüleme ile ilgili spesifik bulguları, entelektüel ve psikiyatrik bozukluklar gibi komorbiditeler hakkında bilgi verebilir. Çocukluk çağı absans epilepsisi, West sendromu, Dravet sendromu gibi iyi bilinen birçok sendrom vardır[31]. Sendromlar tanı anından itibaren prognoz hakkında değerli bilgiler sunar[32]. Ancak ILAE tarafından yapılmış resmi bir epilepsi sendromu sınıflaması bulunmamaktadır.

Şekil 2.1 ILAE Epilepsi Sınıflaması 2017 [33]



Şekil 2.2 Nöbet tipleri Sınıflaması ILAE 2017 [33]

ILAE 2017 Nöbet Sınıflaması Genişletilmiş Sürüm



Tablo 2.2 Yaşa göre epilepsi sınıflaması [29]

Yenidoğan dönemi	Ailesel benign yenidoğan epilepsisi Erken miyoklonik ensefalopati Ohtahara sendromu
İnfant dönemi	İnfantil benign epilepsi Familiyal benign infantil epilepsi West sendromu Dravet sendromu İnfantil miyoklonik epilepsi İnfantil migratuar fokal nöbetli epilepsi Nonprogresfik hastalıklardaki miyoklonik ensefalopati
Çocukluk dönemi	Erken başlangıçlı çocukluk dönemi oksipital epilepsisi Geç başlangıçlı oksipital epilepsi Miyoklonik atonik nöbetli epilepsi OD noktürnal frontal epilepsi Absans epilepsi Sentrotemporal dikenli benign epilepsi Lennox-Gastaut sendromu Landau-Kleffner sendromu Uykuda devamlı diken dalgalı epileptik ensefalopati
Ergenlik ve yetişkinlik dönemi	Juvenil absans epilepsi Juvenil miyoklonik epilepsi Jeneralize tonik klonik epilepsi OD işitsel özellikli epilepsi Diğer ailesel temporal epilepsiler
Ailesel epilepsi sendromları	Familiyal değişken kökenli fokal epilepsi Ateşli nöbet birlikteliği olan genetik epilepsi

2.1.7 Terminoloji

Nöbet tiplerini tariflemek için kullanılan tanımlamalar 2017 ILAE kılavuzuna göre güncellenmiştir. (2011 kılavuzunda yapılan bazı tanımlamalar güncellenmiş ve bazı tanımlamalar tamamen çıkarılmıştır.) Tanımlamalar evrensel değildir fakat nöbet tiplerini daha iyi ifade etmek için kullanılması önerilmektedir. Bu kılavuzda yer alan tanımlamalar şu şekildedir [33]:

Absans(Atipik): Tipik absans nöbetinden daha belirgin olmak üzere tonus değişiklikleri mevcuttur. EEG de genellikle yavaş, düzensiz, jeneralize diken dalga deşarjı eşlik eder.

Absans(Tipik): Ani başlangıçlı, gözlerde boş bakma veya genellikle yukarı deviasyonun eşlik edebildiği durum. Genellikle hasta kendisiyle konuşulduğunda tepkisizdir. Süre 1-30 sn civarında ve hızlı geri dönüş şeklindedir. Genellikle EEG de jeneralize epileptiform deşarjlar görülür. Diğer fokal nöbet tiplerinde görülen boş bakma her zaman absans nöbet anlamına gelmez. Absans nöbet jeneralize başlangıçlıdır.

Atonik: Baş, gövde, çene veya uzuv kaslarını içeren 1-2 sn süreli belirgin miyoklonik veya tonik olay olmaksızın kas tonusunun ani kaybı veya azalması durumudur.

Aura: Bazı hasta grubunda; gözlemlenebilir bir nöbetten önce gelebilen subjektif bir iktal fenomendir.

Bilateral: Hem sağ hem de sol tarafta, simetrik veya asimetrik olabilen nöbetleri tariflemeye kullanılır.

Bilinç: Benlik duygusu, farkındalık, tepki verme ve hafıza içeren hem öznel hem de nesnel yönleri olan bir zihin durumudur.

Bilişsel (Kognitif): Dil, uzamsal algı, bellek ve praxis gibi düşünme ve daha yüksek kortikal işlevlerle ilgili ifade. Önceki terminolojide psişik olarak tanımlanıyordu.

Dacrystic: Hüzünle ilişkili olabilen veya olmayabilen ağlama patlamaları şeklinde tanımlanır.

Distonik: Hem agonist hem de antagonist kasların, anormal duruşlara neden olabilen atetoid veya bükülme hareketleri şeklinde sürekli kasılmalarıdır.

Epileptik spazmlar: Sıklıkla proksimal kaslar ve gövde kaslarının ani bir fleksiyon, ekstansiyon veya karışık ekstansiyon-fleksiyonu şeklinde ortaya çıkar. Myoklonik harekete göre daha sürekli, ancak bir tonik nöbet kadar uzun sürmez. Yüz buruşturma, baş sallama gibi formları vardır. Epileptik spazmlar sıklıkla kümeler halinde ortaya çıkar. İnfanıl spazmlar en iyi bilinen formdur, ancak epileptik spazmlar her yaşta ortaya çıkabilir.

Farkındalık: Hastanın kendisini veya çevresini farketme durumu olarak tanımlanır.

Fokal başlangıçlı bilateral tonik klonik nöbetler: Bu nöbet tipinde farkındalık korunmuş ya da korunmamış olabilir. Nöbetler motor ya da non-motor şeklinde görülebilir. Eski terminolojide parsiyel başlangıçlı sekonder jeneralize nöbet olarak isimlendiriliyordu.

Fokal: Tek hemisferden veya subkortikal yapılardan kaynaklı nöbetlerdir.

Gelastic: Kahkaha veya kıkırdama şeklinde gülme nöbetleridir.

Göz kapağı miyoklonisi: Genellikle gözün yukarı deviasyonunun eşlik ettiği göz kapaklarının saniyede en az 3 kez sarsılması, <10 s sürer ve sıklıkla gözün kapanmasıyla tetiklenir. Kısa süreli farkındalık kaybı olabilir veya olmayabilir.

Halüsinasyon: Dış uyaranlar olmaksızın görsel, işitsel, somatosensoriyel, koku alma ve/veya tat alma olaylarını içeren algıların oluşmasıdır. Örnek: İnsanların konuştuğunu “işitme” ve “görme”

Jacksonian nöbet: Klonik hareketlerin vücudun bir yarısı üzerinde yayılarak ilerlemesi durumudur.

Jeneralize tonik klonik: Genellikle otonomik fenomenler ve farkındalık kaybının eşlik ettiği somatik kasların iki taraflı simetrik veya bazen asimetrik tonik kasılması ve ardından iki taraflı klonik kasılması şeklinde nöbettir.

Jeneralize: Bir odaktan köken alıp her iki hemisfere hızlıca yayılan durum olarak tanımlanır.

Klonik: Aynı kas gruplarını içeren, düzenli olarak tekrarlayan simetrik veya asimetrik atımlardır.

Miyoklonik atonik: Bir atonik motor bileşenine yol açan miyoklonik bir jeneralize nöbet tipidir. Bu tip daha önce miyoklonik-astatik olarak adlandırılıyordu.

Miyoklonik tonik klonik: Bilateral olarak bir veya birkaç uzuvda atımın peşi sıra gelen ardından tonik-klonik nöbet şeklinde tanımlanmaktadır.

Miyoklonik: Değişken topografideki (aksiyel, proksimal uzuv, distal) kas(lar)ın veya kas gruplarının ani, kısa (<100 msn) istemsiz tek veya çoklu kasılma(lar)ı. Miyoklonus klonustan daha az düzenli tekrarlayıcıdır ve daha az kalıcıdır.

Otomatizma: Genellikle istemli bir harekete benzeyen ve preiktal dönemdeki motor aktivitenin uygun olmayan şekilde devam etmesinden oluşabilen hastanın her zaman olmasa da sonrasında sıklıkla amnezik olduğu durumdur.

Otonomik nöbet: Kardiyovasküler, pupiller, gastrointestinal, vazomotor ve termoregülatuar fonksiyonları içeren otonom sinir sistemi fonksiyonunda belirgin bir değişiklik durumudur.

Tonik: Birkaç saniye ile dakikalar arasında süren kas kasılmasında sürekli bir artış görülen durum.

Tonik-klonik: Bir tonik ve ardından bir klonik fazdan oluşan bir dizi nöbet tanımıdır.

2.1.8 Prognoz

Epilepsinin uzun vadeli prognozunu öngören faktörlerle ilgili çalışmalar olmasına rağmen, bunların yorumlanması ve karşılaştırılmasında metodolojik zorluklar ve farklılıklar mevcuttur.

Geçmişten günümüze dek epilepsi ile ilgili yapılan çalışmalar neticesinde epilepsi prognozu ile ilgili düşünce değişiklikleri olmuştur. Yakın zamana kadar epilepsinin tedavisiz nadiren düzelebilecek bir hastalık olduğu düşünülüyordu. 1881 de Gowers bu durumu şu şekilde ifade eder: “Hastalığın eğilimi kendini sürdürmektir; her atak, sinir elemanlarının kararsızlığını artırarak bir diğerinin ortaya çıkmasını kolaylaştırır. Bu nedenle, hastalığın kendiliğinden durması, herhangi bir durumda makul olarak tahmin edilemeyecek kadar nadir bir olaydır”[34] .

Genel olarak prognoz ile ilgili yapılan çalışmalarda ilk nöbet sonrası nöbetin tekrarlama riski, prognozda etyolojinin rolü, antiepileptik ilaç başlanması ile remisyon sağlanması, antiepileptik ilacın kesilmesi ile nöbetlerin nüksetmesi, komorbidite eşlik eden hastalarda prognoz ve psikososyal açıdan uzun dönem sonuçlar incelenmiştir[35]. Nörolojik anormallikleri, parsiyel nöbetleri, elektroensefalogramda (EEG) epileptiform aktivitesi (özellikle jeneralize dikenler ve dalgalar) olan çocuklar ve nöbetleri olan kardeşler, nöbetin tekrarlama açısından en büyük riski teşkil ettiği saptanmıştır[36].

İngilterede 1.195 hasta ile yapılan prospektif kohort çalışmada 5 yaşından büyük çocuklarda prognozu öngörmede başlıca klinik faktör; başvurusu sonrası ilk 6 ayda meydana gelen nöbet sayısı olduğu saptanmıştır. Artan nöbet sayısı prognozu kötü etkilemektedir. Örneğin ilk 6 ayda 10 nöbet geçiren ve 2 nöbet geçiren bir çocuk karşılaştırıldığında 2 yıllık süre zarfında remisyon şansı %51 ve %78 dir. 5 yıllık remisyon şansı ise sırasıyla %30 ve %55 olarak saptanmıştır. Hastalığın erken evrelerinde nöbetlerin kontrol edilememesinin, muhtemelen beyindeki yapısal değişiklikler nedeniyle epilepsiyi gelecekte tedaviye daha dirençli hale getirdiği öne sürülmüştür[37].

Nöbetlerin tekrarlamasında diğer risk faktörleri olarak etyoloji, nöbetin uyku ya da uyanıklık ile ilişkisi ve EEG bulgularının da önemli olduğu vurgulanmalıdır. Etyoloji nökslerde ve uzun dönem prognozu öngörmede önemli bir yer tutar. Nöbetin tekrarlamasında başlangıç yaşı, ilk 24 saatteki nöbet sayısı ve ilk nöbetin süresi gibi faktörlerin yeri yoktur[34]. İlk afebril nöbet ile başvuran nöromotor gelişimi normal olan çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada EEG ve MR da eşlik eden bir anormalliğin olması nöbetin erken dönemde rekürrensi açısından risk faktörü olduğu gösterilmiştir[38].

İlk nöbet sonrası başlanan antiepileptik tedavinin nöks riskini azaltmasına rağmen uzun dönem prognoz üzerine etkisi olmadığına dair çalışmalar mevcuttur[34] [37].

Antiepileptik tedavi başladıktan sonra optimal süre net bilinmemekle birlikte 2 yıl içerisinde remisyona ulaşıldıysa kademeli ilaç kesilmesi denenebileceği yönünde çalışmalar mevcuttur. AEİ ların psikolojik, kognitif, davranışlar yan etkileri ve teratojenite riski içermesinden dolayı mümkün olan hasta grubunda ilaç kesilmesi denenebilir.

Antiepileptik tedavi ile remisyon kazanan hastalarda AEİ kesildikten sonra nöks görülebilmektedir. Bu konuda M. Sillanpaa ve arkadaşları tarafından Finlandiya da 0-15 yaş arasında antiepileptik tedavi alan 148 hasta üzerinde yapılan çalışmada hastalar 37 yıllık sürede takip edildi. Hastaların 90 tanesinin AEİ tedavisi kesilebildi ve bu hastaların 33 tanesinde (%37) izlemde nöks gelişti. Tekrar AEİ başlamayı kabul eden 8 hastanın 2 si 10-19 yıl sonra tekrar remisyona ulaştı. 2 si ilaca dirençli epilepsi geliştirdi remisyon sağlanamadı. Bu çalışmanın sonucunda AEİ tedavisi kesilmesi sonrası 3 hastadan 1 inde nöks geliştiği görüldü[39].

Kanada'da yapılan bir kohort çalışmasında 1 ay ile 16 yaş arasındaki 367 hasta en az 5 yıl süre ile takip edildi. Bu süre içinde 1 ila 4 yıl arasında nöbetsiz izlemi olan 260 çocukta (%71) AEİ tedavisi kesildi. Tedavi kesilen grubun %30 unda nöks gelişti ve ilerleyen yıllarda sadece 3 tanesi dirençli epilepsi nedeniyle ilacını bırakamadı. 2 sine temporal lobektomi uygulandı. 1 tanesi 7 yıl sonra remisyona girdi. Sonuç olarak nöbet geçirmeyen ve antiepileptik ilaç tedavisini bırakan çocukların yaklaşık %1'inde tekrarlayan ve ilaçla kontrol altına alınamayan nöbetler olduğu saptandı[40].

ILAE tarafından ilaca dirençli epilepsi, nöbet kontrolü sağlamak için uygun şekilde kullanılan iki AE ilacın (ister monoterapiler olarak ister kombinasyon halinde) yeterli denemelerinin başarısız olması durumu olarak tanımlanmıştır[41]. İlk antiepileptik sonrası hastaların yaklaşık %15 i nöbet geçirmekte ve ikinci antiepileptik tedaviye ihtiyaç duymaktadır. Bu durum artmış morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır[42].

2.1.9 Komorbiditeler

Epilepsiyi değerlendirirken psikiyatrik ve sistemik komorbiditelerin de değerlendirilmesi önemlidir. Epileptik hastalarda nörolojik, entelektüel, davranışsal veya psikiyatrik problemler yaygındır ve kötü nöbet kontrolü bu açıdan da sosyal sorunlara neden olmaktadır[43]. AEİ kullanımı da sağlıklı grup ile kıyaslandığında nörokognitif fonksiyonlarda eksikliğe sebep olduğu ile ilişkilendirilmiştir. Fastenau ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada IQ düzeyi 70 in üzerinde olan 282 yeni tanı epilepsili çocuk, sağlıklı 147 kardeşleri ile karşılaştırıldığında nöropsikolojik fonksiyonlarında (dil işlevi, sözel zeka) yetersizlik olduğu görülmüştür[44].

Epilepsili çocukların epilepsi tanısı olmayan çocuklara göre depresyon, anksiyete, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu, davranış bozukluğu ve gelişimsel gecikme riskleri daha yüksektir[21]. Yapılan çalışmalarda düşük başarı ve yüksek akademik başarısızlık oranları, epilepsili çocukların beklenenden daha fazla zorluk yaşadıklarını çocuğun sosyal-duygusal gelişimi üzerinde olumsuz etkileri olduğunu göstermektedir[45].

Epilepsi ile serebral palsi ve/veya zekâ geriliği arasındaki ilişki olduğu ve birden gelişimsel gerilik durumu olan çocuklarda epilepsi riskinin daha yüksek olduğu iyi bilinmektedir. Tersine, epilepsi gelişimsel yetersizliği olan çocuklarda sık görülen bir komorbid durumdur.

İskoçya'da 221 Mental retardasyona sahip çocuk ile yapılan prospektif kohort çalışmasında bu hastalarda epilepsi riski, 22 yaşına kadar %15 idi. Bununla birlikte, mental retardasyonu olan ve nöromotor gelişim geriliği olmayanlarda 22 yaşına kadar risk %5,2 iken, hem metal retarde hem de serebral palsi olan çocuklarda bu risk %38'dir[46].

Nöropsikiyatrik hastalıklar olduğu gibi sistemik otoimmün bozukluklar özellikle SLE ve Tip1 DM olmak üzere epilepsi hastalarında normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Bu durumun immün mediatörler, vasküler ve metabolik faktörlerin ortak yolaklarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir[47].

2.1.10 Mortalite

Epilepsili çocuklarda mortalite oranları normal popülasyona göre 5-10 kat artmıştır. Yapılan çalışmalarda mortalite ve komorbiditelerin epilepsi olmayan grupta epilepsili hasta gruplarına göre anlamlı oranda fazla olduğu gösterilmiştir[48]. Antiepileptik tedavi kullanan hastalara bakıldığında ölümlerin daha çok dirençli epilepsi nedeni ile takip edilen grupta olduğu görülmüştür. Mortaliteyi etkileyen önemli faktörlerden biri de epilepsiye eşlik eden nörolojik bozukluğun olmasıdır[49].

Epilepsinin en korkulan komplikasyonlarından biri olan epilepside ani beklenmeyen ölümdür (SUDEP). Bu durum status epilepticus, travma, otonomik ya da toksik durum ile ilişkilendirilemez. Beklenmedik ani ölüm epilepsisi mevcut hastalarda normal popülasyona göre 20 kat artmıştır. Yapılan çalışmalarda erken yaşta epilepsi tanısı almış olmak, rekürren nöbetler, sıklıkla jeneralize tonik klonik nöbet geçiriyor olmak SUDEP için risk faktörleri olarak saptanmıştır[50]. Yakın tarihli bir derlemede SUDEP insidansı 0,58/1000 hasta/yıl olarak saptanmıştır. Erkek cinsiyet ve artmış antiepileptik kullanımının da SUDEP riskini artırdığı gözlenmiştir[51].

2.1.11 Epilepsiyi Tetikleyen Faktörler

Epilepsi hastalarında, nöbetleri tetikleyen tanımlanmış birçok faktör bulunmaktadır. Bunların bir kısmı nadir olmakla birlikte özellikle teknolojinin gelişmesi ve çocuklardaki ekran maruziyetinin artmasıyla fotik stimülasyonlar nöbeti tetikleyen faktörlerin başında gelmektedir. Bunun dışında ateş, enfeksiyonlar, ilaçlar da nöbetleri tetikleyebilmektedir. Yapılan çalışmalarda özellikle viral enfeksiyonların ilk ateşli nöbette etken olduğu saptanmıştır[52].

Ateş, nöronal uyarılabilirliği artıran bir etkidir. Yapılan deneysel çalışmalarda kısa ateşli nöbetlerin nöronal fonksiyonda uzun süreli değişikliklere yol açmadığı gösterilse de uzun süreli ateşli nöbetlerin limbik epilepsiye sebep olabileceği gösterilmiştir. [53] Pek çok epilepsi de ilk nöbet ateş ile tetiklenebilmektedir. Bunun dışında bazı epileptik sendromlar ateş ile ilişkilidir. Bu

sendromlar mesial temporal skleroz (temporal lob epilepsisi), Dravet Sendromu, febril nöbet artı jeneralize epilepsi (GEFS+) ve myoklonik astatik epilepsidir[54].

İlaçlar ile tetiklenen nöbetler yeni tanı epilepsilerin %6,1 inin ve status epileptikus ile acil servise başvuranların %9 undan sorumlu olduğu tahmin edilmektedir[55]. Başlıca amantadin, bupropion, karbamazepin, citalopram, kokain, siklik antidepressanlar, difenhidramin, hidroksiklorokin, prokainamid bu tür nöbet tetikleyici ilaçlar arasında sayılabilir[56].

Refleks epilepsi kavramı spesifik uyaranlarla tetiklenen nöbetleri tanımlamaktadır. Bunlar ekstrensek uyaranlar, intrensek uyaranlar ve mikst tip olarak sınıflanmaktadır. Ekstrensek uyaranlar olarak ışık, ses, yemek yeme, sıcak-soğuk su, okuma, orgazm gibi nedenler sayılabilirken intrensek uyaranlar olarak düşünme, hesap yapma, emosyonel duygular sayılabilmektedir. Refleks nöbetler fokal veya jeneralize nöbetlerle birlikte görülebilmektedir.

Refleks epilepsi prevalansı tüm epilepsi hastalarında %4 ile %7 arasında değişir ve idiyopatik jeneralize epilepsilerde %21'e kadar çıkabilmektedir. En sık görülen tipi fotosensitif epilepsilerdir. Bunlar aralıklı ışık kaynakları, TV, video oyunları vb nedeni ile ortaya çıkmaktadır ve son dönemlerde artan yapay ışık stimülasyonu bu faktörün klinik olarak ortaya çıkma olasılığını artırmaktadır[57] [58].

Işık kaynağının parlaklığına bağlı olarak nöbet olasılığı artar. Nöbetler en çok ani uyarının frekansı 15-25/saniye olduğunda görülür. Uzun süre ışığa maruz kalma nöbetin tetiklenmesini artırır. 660–720 nm dalga boyundaki kırmızı renk, mavi ve beyaz renklere kıyasla daha yüksek nöbet riski altındadır[59].

Müzikojenik epilepsi tanımı daha nadir görülmekle birlikte daha çok müzik, melodi, makine sesi gibi işitsel uyaranlarla tetiklenen epileptik nöbetleri ifade etmektedir[60].

Katamenial epilepsi; regl epilepsisi olarak tanımlanmaktadır ve epilepsili kadınlarda prevelansı yaklaşık %40 olarak bildirilmiştir. Progesteron nöroinhibitör, östrojen ise nöroeksitatör etkinliği olan hormonlardır. Perimenstrüel dönemde progesteronun azalması ve östorjenin artışının epilepsili kadınlarda epileptik nöbetlerdeki artış için belirleyici faktörler olduğu öne sürülmüştür[61].

Tablo 2.3 Nöbet tetikleyici faktörler [62]

Artıran faktörler	Mekanizma	Azaltan Faktörler
REM uykusu-Uyuklama hali, Işık	Uyku uyanıklık döngüsü (Bilinç düzeyi)	Normal dinlenme, uyanıklık ve aktivite
Yorgunluk ve uykusuzluk	Fiziksel aktivite	Aşırılıklardan kaçınma (Örn: Uyku fazlalığı ve aktivite fazlalığı vb)
Uzun süreli ve yoğun stres	Duygusal denge	Çevreye iyi uyum
Duyusal (fotik vb.), ilaçlar ve yoksunluk etkileri,	Sinir sistemi uyaranları	Aşırılıklardan kaçınma
Anormal durumlar (adet, gebelik vb.)	Hormonal denge	Normal dönemler-durumlar
Hidrasyon, sıvı retansiyonu, mens	Su dengesi	Gerektiğinde hafif dehidrasyon (sıvı ve tuz alımını sınırlamak), yeterli diürez
Alkaloz(Hiperventilasyon)	Asit baz dengesi	Modifiye ketojenik diyet, hiperventilasyondan kaçınma
Hipoksi, hiperbarik durumlar	Oksijenizasyon	Normal durumlar
Ateş	Vücut ısısı	Normal durumlar
Hipoglisemi, hipokalsemi, hiponatremi vb.	Metabolik denge	Normal durumlar
Renal yetmezlik, Karaciğer yetmezliği, porfiri vb.	Toksik durumlar	Normal durumlar

2.2 Antiepileptik İlaçlar

Epilepsi tedavisinde klinisyenler tarafından genellikle antiepileptik ilaçlar tercih edilmektedir. Bunun dışında ilaç direnci mevcut hastalarda ya da epilepsi türüne göre hormonal tedaviler, diyet, immunoterapi, cerrahi, nörostimülasyon gibi teknikler de kullanılabilir.

Günümüzde antiepileptik tercihi hem yeni hem eski antiepileptikler tedavide kullanılabilir. Eski antiepileptikler olarak; fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, etosüksimid, valproik asit, benzodiazepinler kullanılmaktadır ve yan etki potansiyeli yüksek olmasına rağmen sıklıkla tercih edilmektedir. FDA tarafından son 20 yılda antiepileptik tedavilere 12 yeni ilaç eklenmesi ile ilaç seçiminde karmaşıklığa sebep olmuştur. Bu nedenle ilaç seçimi için birçok kılavuz oluşturulmuştur.

Tablo 2.4 Yeni Antiepileptik İlaçlar [63]

Yeni Antiepileptik İlaçlar		
İlaç	Piyasa İsmi	ABD de tanıtıldığı yıl
Felbamaf	Felbatol	1993
Gabapentin	Neurontin	1994
Lamotrigine	Lamictal	1994
Lacosamide	Vimpat	2009
Levetirasetam	Keppra	1999
Oxcarbazepin	Trileptal	2000
Pregabalin	Lyrica	2005
Rufinamide	Banzel	2008
Tiagabine	Gabitril	1997
Topiramate	Topamax	1996
Vigabatrin	Sabril	2009
Zonisamide	Zonegran	2000

Her antiepileptik ilacın farklı yan etki potansiyeli mevcuttur. Antiepileptik seçiminde yaş, cinsiyet, yan etkiler, biyoyarlanım, yarılanma ömrü, komorbid durum varlığı gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.

Antiepileptik ilaçlar dar spektrumlu ve geniş spektrumlu olmak üzere 2 grupta sınıflandırılmıştır.

Tablo 2.5 Antiepileptikler Etki Spektrumu[64]

Geniş Spektrumlu Antiepileptikler	Dar Spektrumlu Antiepileptikler
Parsiyel ya da Sekonder Jeneralize Tonik Klonik Nöbetler	Parsiyel ve Jeneralize Nöbetler
Karbamazepin Gabapentin Lacosamide Oxcarbazepin Fenobarbital Fenitoin Pregabalin Pirimidon Tiagabin	Lamotrijin Levetirasetam Topiramate Valproik asit Rufinamide Zonisamide

2.2.1 Antiepileptik İlaç Seçimi

Bir ilacın tolere edilebilirlik durumu antiepileptik ilaç seçiminde en önemli faktörlerden biridir. İlaçların yan etkileri hastaların yaşam kalitesi üzerinde çok etkilidir. Bilişsel, kognitif, sedatif yan etkiler bu ilaçların kullanımını zorlaştıran birtakım faktörlerdir[63].

Tablo 2.6 Antiepileptik ilaç seçiminde etkili faktörler [65]

Epilepsinin özellikleri • Nöbet tipi • Epilepsi sendromu • Nöbet sıklığı
Hasta özellikleri • Yaş • Cinsiyet • Gebelik durumu • Eşlik Eden Komorbidite • Önceki medikal tedavi öyküsü • Eş zamanlı kullanılan diğer ilaçlar • Alerjiler • Etnik köken/Genetik faktörler
Antiepileptik İlaç Özellikleri • Etki Spektrumu • Yan Etkiler • Antiepileptik İlaç Etkileşimi • Hızlı/Yavaş Titrasyon? • Yarı ömür ve doz sayısı • İlaç formu (Tablet/sıvı form)

• Oral kontraseptif ile etkileşimi • Teratojen etkisi
Diğer faktörler • Maliyet • Kullanılabilirlik • Kişisel tercih

2.2.2 Etki Mekanizmaları

Antiepileptik ilaçların çoğu birden fazla etki mekanizmasına sahiptir. Na, Ca, K iyon kanalları üzerinden ve GABA aracılıklı inhibisyon/ Glutamat aracılıklı eksitasyon mekanizmaları üzerinden etkili olmaktadır. Bu etkilerini nöronlarda eksitasyon eşiğini yükselterek, presinaptik ve postsinaptik inhibisyonu potansiyalize ederek, refrakter periyodu uzatarak yaptıkları düşünülmektedir.

GABA, glutamik asit dekarboksilaz enziminin etkisiyle, GABAerjik nöronlarda glutamattan sentezlenir. GABA; 3 spesifik reseptörü olan GABAA, GABAB ve GABAC üzerinden postsinaptik inhibisyon etkisi vardır. GABAA reseptör kompleksi, GABA'nın kendisi, benzodiazepinler, barbitüratlar, etanol ve bir klorür kanal blokeri olan pikrotoksin için bir dizi bağlanma yerinden oluşur. GABA, GABAA reseptör kompleksindeki tanıma bölgesine bağlandığında, klorür anyonlarının bir nörona geçişiyle klorür kanalının açılması meydana gelir ve hiperpolarizasyonu ile sonuçlanır. Benzodiazepin türevleri (diazepam, klonazepam) kanal açılma sıklığını artırırken barbitüratlar (fenobarbital) kanalın açılma süresini uzatır. Hem benzodiazepinler hem de barbitüratlar ayrıca GABAA reseptörlerinin nörotransmitter için afinitesini artırır[66].

Glutamat beyindeki başlıca eksitatör nörotransmitterdir. Glutamat, glutamaterjik nöronlarda glutaminaz enziminin etkisiyle glutaminden sentezlenir. GABA reseptörleri gibi, iyonotropik glutamat reseptörleri, tetramerik ve pentamerik diziler oluşturan çeşitli alt birim kombinasyonlarından oluşur. Ligand kapılı iyon kanalları oluşturan a-amino-3-hidroksi-5-metil-izoksazol-4-propiyonik asit (AMPA), kainat ve N-metil-Daspartat (NMDA) olmak üzere üç spesifik alt tipte sınıflandırılırlar[67].

2.2.3 Etkili Oldukları Nöbet Tipleri

Antiepileptik ilaçlar birden fazla mekanizma ile etkili olmaktadır. Bu konuda yapılmış çalışmalar mevcuttur. Deckers ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada [68] bir antiepileptik ilaç sınıflaması önerilmiştir. Buna göre;

-1. Grup ilaçlar voltaj bağımlı Na ve Ca kanallarını inhibe ederek etki eden ilaçlardır. Jeneralize Tonik Klonik ve Fokal nöbetlerde etkilidir (Örn.: karbamazepin, gabapentin, lamotrijin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin, topiramat, valproat).

-2. Grup ilaçlar GABA'nın aracılık ettiği inhibitör olayları artıran ilaçlardır ve bazıları tüm nöbet tiplerinde kullanılabilir (Örn.: benzodiazepinler, gabapentin, fenobarbital, tiagabin, topiramat, vigabatrin ve valproat).

-3. Grup ilaçlar T tipi Ca kanallarını bloke eder ve absans tip nöbetlerde kullanılır. (Örn.: Etosüksimid, Zonisamid) [66]

Tablo 2.7 Antiepileptik İlaçlar Başlıca Etki Mekanizmaları ve Etkili Olduğu Nöbet Tipleri [8],[69], [70]

İlaç İsmi	Na Kanal	Ca Kanal	GABA aracılıklı	NMDA	Diğer	Etkili Olduğu Nöbet Tipi
BZD			+			Geniş spektrum
KBZ	+				Ach resp	Fokal, JTK
ETS	+	+				Absans
FBM	+		+	+		Geniş spektrum
GPT		+	+			Fokal, JTK
LMT	+	+				Fokal, JTK, Absans
OXC	+					Fokal, JTK
FNB		+	+			Fokal, JTK, Miyoklonik
FHT	+					Fokal, JTK
VPA			+	+		Geniş spektrum
LEV					SV2A	Geniş spektrum
TPM	+		+		KAH	Geniş spektrum
TGB			+			Fokal
ZNS	+	+			KAH	Fokal, JTK, miyoklonik
VGB			+			Fokal epileptik spazm

(BZD: Benzodiazepin, KBZ: Karbamazepin, ETS: Etosüksimid, FBM: Felbamat, GPT: Gabapentin, LMT: Lamotrijin, OXC: Okskarbazepin, FNB: Fenobarbital, FHT: Fenitoin, VPA: Valproik asit, LEV: Levetirasetam, TPM: Topiramat, TGB: Tiagabin, ZNS: Zonisamid, VGB: Vigabatrin, Ach: Asetilkolin reseptörü, KAH: Karbonik anhidraz, SV2A: Sinaptik vezikül 2A proteini)

2.2.4 Yan Etkiler

Epilepsi tedavisinde amaç antiepileptik ilaçların belirgin yan etkisi olmaksızın nöbetlerin tam olarak kontrol altına alınabilmesidir. Çocuklarda antiepileptik ilaçların farmakodinamiği, farmakokinetiği ve eliminasyonu erişkinlerden farklılık gösterir. AEİ in yarılanma ömrü, klirensi, dağılım hacmi gibi özellikler erken çocukluk döneminde (6 ay-6 yaş) daha fazla değişkenlik gösterdiği için bu dönemde kilogram başına doz ihtiyacı yaklaşık 2-3 kat fazladır. Bu durum uygun tedavi edici dozun ayarlanmasında güçlükler sebepten olabilmektedir[71].

AEİ ların nörokognitif yan etkileri başta olmak üzere sistemik birçok yan etkisi bulunmaktadır. AEİ ların düşük dozlarda başlanılmasının nöbetlerin kontrol altında tutulmasında ve yan etkilerin önlenmesinde faktör olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır[72].

AEİ seçiminde göz önünde bulundurulacak en önemli yan etki nörokognitif etkilerdir. Uzun dönem ya da yüksek dozlarda antiepileptik kullanımı IQ düzeyinde azalmaya sebep olmaktadır[73]. Paola c. Ve arkadaşları tarafından dirençli epilepsi nedeni ile antiepileptik tedavi alan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada da kronik epilepsisi olan hastaların uzun dönem uyku hali ve hafıza sorunlarının daha fazla görüldüğü saptanmıştır[74].

Tablo 2.8 Antiepileptik İlaçların Yan Etkileri [71], [70]

İlaç	Sistemik Yan Etkiler	Nörolojik Yan Etkiler	Ciddi Yan Etkiler
Karbamazepin	Bulantı, kusma, diyare, yorgunluk, hiponatremi, döküntü, kaşıntı	Baş dönmesi, Dizziness, çift ve bulanık görme	Agranülositoz, aplastik anemi, SJS/TEN Dress sendromu, KC yetmezliği, Dermatit, Serum hastalığı, Lupus sendromu, pankreatit, Hipogamaglobulemi
Etosüksimid	Bulantı, kusma	Uyku bozukluğu, baş dönmesi, hiperaktivite	Agranülositoz, aplastik anemi, SJS/TEN, KC yetmezliği, Dermatit, Serum hastalığı, Lupus sendromu, İlaç ilişkili immün trombositopeni
Felbamat	Bulantı, kusma, anoreksiya, kilo kaybı	İnsomnia, dizziness, baş ağrısı, ataksi	Aplastik anemi, KC yetmezliği
Gabapentin	Nadir	Somnolans, dizziness, ataksi	Multiorgan hipersensitivitesi, solunum depresyonu

Lamotrijin	Döküntü, bulantı	Dizziness, tremor, diplopi	SJS/TEN, Dress, Multiorgan hipersensitivitesi, Aseptik menenjit, hipogamaglobulinemi, Kardiyak ritm ve ileti anormallikleri
Okskarbazepin	Bulantı, kusma, hiponatremi	Sedasyon, baş ağrısı, dizziness, vertigo, ataksi, diplopi	SJS/TEN, Dress, Multiorgan hipersensitivitesi, agranüsitöz, pansitopeni, lökopeni
Fenobarbital	Bulantı, döküntü	Uyku siklusu değişikliği, sedasyon, letarji, davranış değişikliği, hiperaktivite, ataksi, tolerans, bağımlılık	Agranülositoz, SJS/TEN, karaciğer yetmezliği, dermatit/döküntü, serum hastalığı, bağ dokusu kontraktürleri (örn., Dupuytren)
Fenitoin	Diş eti hiperplazisi, döküntü	Konfüzyon, konuşmada yavaşlama, diplopi, ataksi	Agranülositoz, SJS/TEN, DRESS, aplastik anemi, karaciğer yetmezliği, dermatit/döküntü, serum hastalığı, adenopati, psödolenfoma, nöropati, ataksi, lupus sendromu, hirsutizm
Valproik Asit	Kilo alımı, bulantı, kusma, saç dökülmesi, kolay morarma	Tremor, dizziness	Agranülositoz, SJS/TEN, aplastik anemi, karaciğer yetmezliği, dermatit/döküntü, serum hastalığı, pankreatit, polikistik over sendromu, hipogamaglobulinemi
Levetirasetam	Yorgunluk, enfeksiyon	Somnolans, dizziness, ajitasyon, anksiyete, irritabilite, depresyon	SJS/TEN, anafilaksi ve anjiyoödem, pansitopeni, psikoz, hipogamaglobulinemi
Topiramet	Kilo kaybı, parestezi, yorgunluk	Sinirlilik, konsantrasyonda zorluk, konfüzyon, depresyon, anoreksia, konuşma bozukluğu, anksiyete, duygudurum bozukluğu, tremor	Akut miyopi ve glokom, nefrolitiazis, oligohidroz ve hipertermi
Tiagabin	Abdominal ağrı, bulantı, halsizlik	Dizziness, somnolans, sinirlilik, tremor, konsantrasyonda zorluk	SJS/TEN, konvülsif olmayan status epileptikus

Zonisamid	Bulantı, anoreksia	Somnolans, “dizziness”, ataksi, konfüzyon, konsantrasyonda zorluk, depresyon	Döküntü, SJS/TEN, aplastik anemi, agranülositoz, nefrolitiazis; akut miyopi ve sekonder açığı kapanması glokomu, hiperamonyemi ve ensefalopati; çocuklarda, ateş ve hiperhidroz
Vigabatrin	Görme kaybı, yorgunluk	Tremor, dizziness	MRG anormallikleri, depresyon, kilo alımı

2.3 Tat Algı Mekanizması

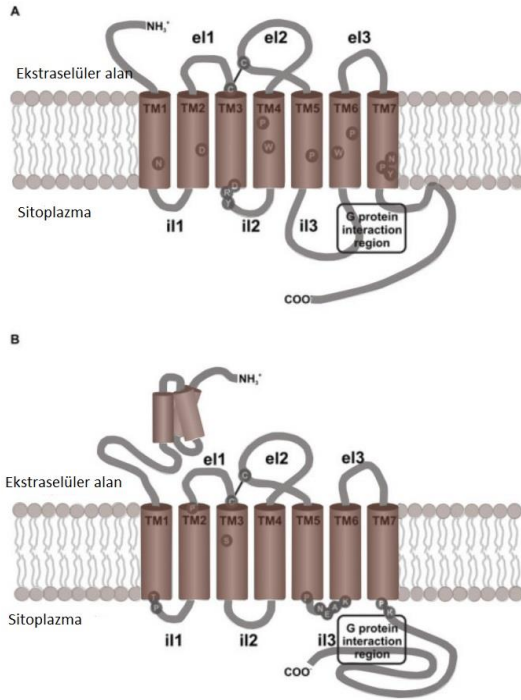
Tat algısı insan organizmasındaki en karmaşık mekanizmalardan birisidir. Beş temel tat vardır; tatlı, acı, tuzlu, ekşi ve umami. Yağ tadının da bu listeye eklenmesini öneren yayınlar vardır[75]. Tat alma sisteminin iki temel işlevi besinlerin tanınması ve sindirim sisteminin etkinleştirilmesi ile yutulan yiyeceklerdeki zehirli veya diğer zararlı bileşiklere karşı koruma sağlanmasıdır[75]. Bir maddenin tadını alabilmek için suda (tükürük) çözünmüş olması gerekir[75].

2.3.1 Tat algısında görevli reseptörler

1.1.1.1 G proteinine bağlı reseptörler

G proteinine bağlı reseptörler (G protein coupled receptors, GPCR'ler), insan genomundaki en büyük gen gruplarınca kodlanır ve tüm ökaryotlarda bulunan yüksek oranda korunmuş zar proteinlerinin üyeleridir[75]. GPCR'ler nörotransmisyon, kemo-çekicilik, duyu organlarının işleyişi (tat, koku ve görme) ve ayrıca iştah, kan basıncı, sindirim ve üreme gibi birçok farklı biyolojik süreçte yer alırlar[75]. GPCR'ler, üç hücre dışı halka (extracellular loops ; els) ve üç hücre içi halka (intracellular loops; ils) ile birleştirilmiş yedi sarmal trans-membran alanının (Transmembrane domains; TM 1-7) varlığı nedeniyle yedi trans-membran reseptörü (7TM) olarak bilinir[75]. N-terminal parçası hücrenin dışında, C-terminali ise hücrenin içinde yer alır. Ligand bağlanma bölgesi, transmembran ve hücre dışı bölgelerde yer alırken, G protein etkileşim bölgesi üçüncü hücre içi halka ve C-terminal bölgesinde yer alır[75]. Yapısal özelliklerin nedeniyle, GPCR'ler dört sınıfa ayrılır: A, B, C ve kıvrılmış/yumuşatılmış[75]. GPCR'ler, aralarında aromalar ve kokular, feromonlar, hormonlar, nörotransmitterler ve hatta ışık bulunan çok çeşitli ligandlarla birleşir[75]. Şimdiye kadar hiçbir doğal ligandı bulunmayan GPCR reseptörlerine yetim (orphan) reseptörler denir[75].

Şekil 2.3 GCPR reseptörleri [75]



GPCR'ler, yağ, tatlı, umami ve acı tatların tanınmasında rol oynar[75]. Tuzlu ve ekşi tat, tat tomurcuklarındaki iyon kanalları veya iyon değiştiriciler üzerindeki sodyum, potasyum veya hidrojen iyonlarının etkisi ile tespit edilir[75].

GPCR'ler, heterotrimerik G proteinlerine bağlanır ve ligand bağlanmasıyla aktive edilir[75]. Fonksiyonel G proteini üç alt birimden oluşur: Bir nükleotid bağlama bölgesine ve GTPaz aktivitesine sahip $G\alpha$ ve bir heterodimer oluşturan $G\beta$ ve $G\gamma$ [75]. $G\alpha$ alt birimi inaktif durumda guanozin difosfat (GDP) içerirken aktif durumda guanozin trifosfat (GTP) içerir[75]. $G\alpha$ ve $G\beta\gamma$ hücre zarına tutunmayı sağlayan heterokompleks oluşturur[75]. $G\beta\gamma$ heterodimeri, GPCR reseptörlerine $G\alpha$ eşleşmesinde yer alır, ancak aynı zamanda GDP'nin kendiliğinden salınımını yavaşlatır, böylece GDP nükleotid ayrışma faktörünün bir inhibitörü olarak görev yapar (GDI, guanine nucleotide dissociation inhibitor; guanin nükleotit ayrışma inhibitörü) [75]. GPCR'ler sadece G proteinleri ile değil, arrestin adı verilen proteinler ve PDZ motifi içeren proteinler (Post sinaptik yoğunluk proteini, Drosophila disk büyük tümör baskılayıcı, Zonula occludens-1 proteini) ile de etkileşir[75]. Arrestinler, GPCR düzenleyici kinazlar (GRK'ler) tarafından fosforile edilmiş GPCR'lere bağlanır ve bu, G proteinleri ve GPCR'lerin ayrışması yoluyla duyarsızlaşmasına yol açar[75].

GPCR'ler tatlı, umami, acı ve yağ tadı algılamasında yer alır[75]. Tatlı ve umami tat, GPCR reseptörlerinin C sınıfına ait T1R reseptör ailesi tarafından tanınır[75]. Acı tat, üyeleri esas olarak A sınıfına ait olan veya GPCR reseptörleri içinde ayrı bir alt grup oluşturan geniş bir T2R tat reseptörleri ailesi tarafından tanınır[75]. Yağ asitlerinin tanınmasından sorumlu reseptörler de GPCR reseptör ailesine dahildir; tüm tat papillalarında bulunan GPR120, sirkumvallat ve foliat papillalarında bulunan FFAR-3 (GPR41) ve FFAR-2 (GPR43) ve sadece sirkumvallatta bulunan FFAR-1 (GPR40)[75].

2.3.1.1 Tat Reseptör Hücreleri -Taste Receptor Cells TRC

TRC hücreleri I, II, III ve IV olarak dört tipe ayrılır. Tip I hücrelerin glial hücrelerle benzerlikleri vardır ve Adenozin-5'-trifosfatın (ATP) tat tomurcuğu içinde yayılmasını muhtemelen kısıtlayan ve çalışmasını sınırlayan ekto-ATPase eksprese ederler[75]. Tip II hücreler, duyuşal reseptör hücreleri olarak bilinir[75]. Tat algılamada yer alan T1R ve T2R tat reseptörleri gibi GPCR'leri, yani ve tatlı, umami ve acı tadın sinyal iletiminde yer alan molekülleri içerdikleri tespit edilmiştir[75]. Bu hücrelerde voltaja bağılı sodyum ve potasyum kanalları bulunur[75]. Tip II hücrelerin tipik sinaptik bağlantılar oluşturmadağı, ancak spesifik tat maddeleriyle uyarımın pannexin veya connexin kanalları tarafından transmitter (ATP) salınımına yol açtığı gösterilmiştir[75]. Salınan ATP hem tip III hücrelere hem de afferent sinirlere etki eder[75].

Tip III hücreler, sinapsların ultrastrüktürel özelliklerini gösterler ve presinaptik hücreler olarak bilinirler[75]. Aminergic nörotransmitterler ve vezikül salınımında rol oynayan proteinler için enzimleri vardır[75]. Tip III hücreler voltaj kapılı kalsiyum kanalı NCAM molekülünü (nöral hücre yapışma molekülü, neural cell adhesion molecule) ve SNAP-25 proteinini (25 kDa'lık sinaptozomla ilişkili protein, synaptosome-associated protein of 25 kDa) eksprese eder[75]. İkincisi, ekzositoz sırasında membrana vezikül füzyonunda yer alan çözünür bir N-etilmaleimide duyarlı faktör ek protein reseptörü (SNARE) kompleksi üyesidir[75]. Tip III hücrelerin duyuşal sinirlerle sinaps oluşturduğu ve serotonin ve norepinefrin nörotransmitterlerini serbest bıraktığı gösterilmiştir[75]. Tip III hücreler, tip II hücrelerin aksine tat ligandları ile uyarılmazlar[75]. Tip IV (bazal) olarak bilinen TRC'ler, tat tomurcuklarının alt kısmında bulunurlar ve diğere TRC hücresi türleri için progenitor hücrelerdir[75].

2.3.2 Tat alımı ve yorumlanması

Tat duyu sistemi, üç tip tat duyu papillasından oluşur: dilin orta ve arkasında yer alan sirkumvallat papilla, yanlarda yer alan foliat papilla ve dilin ön yüzeyinin üçte ikisini kaplayan fungiform papilla[75]. Tat papillası, gruplanmış tat tomurcuklarından oluşur. İnsanlarda circumvallate papilla binlerce, foliat papilla yüzlerce, fungiform papillalar ise sadece birkaç tat tomurcuğundan oluşur[75]. Tat tomurcuklarının her biri, depolarizasyon yeteneği veya sinaptik bağlantıların oluşturulması gibi nöronların bazı özelliklerine sahip dönüştürülmüş epitel hücreleri olan 50-150 özel tat alıcı hücreden (taste receptor cells, TRCs) oluşur[75]. TRC hücreleri, ligand ile etkileşime yardımcı olan apikal mikrovilli içerir[75].

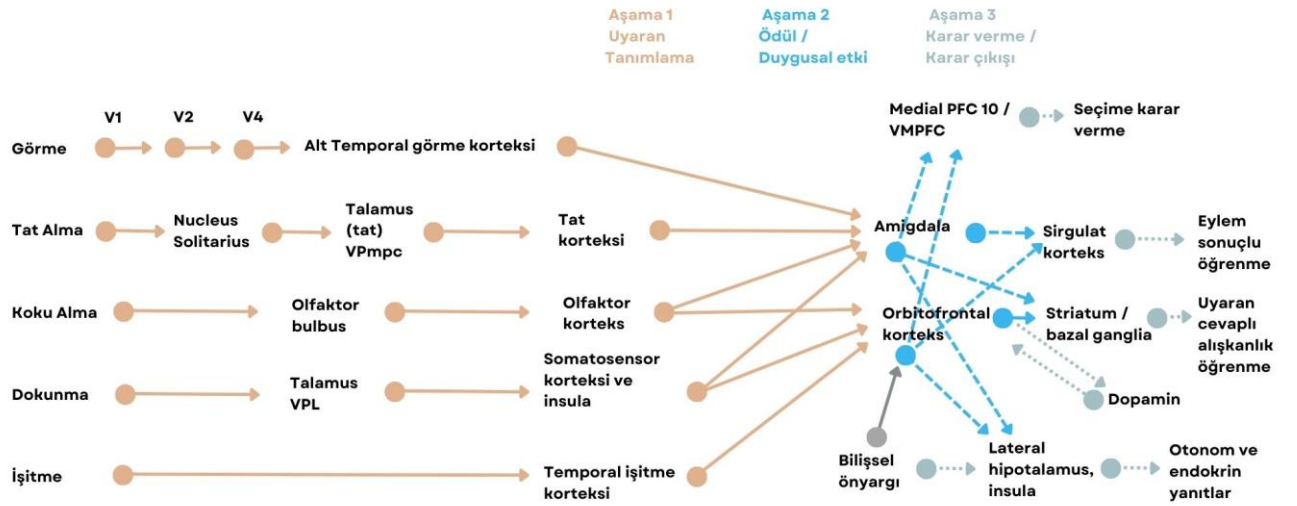
Tat tomurcukları, hipoglossal sinir (dilin arkası), fasiyal sinir (dilin ön yüzeyi) ve vagus siniri (gırtlak yakınında) tarafından innerve edilir[75]. Önceden, dilin topografik bir organizasyona sahip olduğu ve belirli bölgelerdeki tat tomurcuklarının farklı tat uyaranlarına yönelik tercihleri olduğu varsayılırdı. Ancak yeni yayınlar dilin her bölgesinin beş tadı da alabildiği ortaya çıkarmıştır[75].

TRC hücreleri tarafından tadın tanınmasıyla ilgili farklı teoriler mevcuttur. Bunlardan birine göre, TRC hücreleri bireysel tatlara yanıt verir ve yalnızca bir tada programlanmış sinir lifleri tarafından innerve edilir[75]. İkinci teori, iki model tarafından açıklanmaktadır. Birincisi, tek bir TRC hücrenin bir dizi aromaya tepki verdiğini ve aynı afferent nöronların birden fazla aroma için bilgiyi ilettiğini varsayar. İkinci model, TRC hücrenin bireysel tatlar aldığını, ancak aynı sinir lifinin birden fazla tat için bilgi taşıdığını varsayar[75]. Fareler üzerinde yapılan son çalışmalar, çeşitli TRC hücrelerinin farklı tatları tanıdığını ve tek tip TRC hücrelerinin aktivasyonunun belirli bir tat yaratmak için yeterli olduğunu göstermiştir[75].

TRC hücrelerinin, acı veya tatlı tat reseptörleri gibi yalnızca bir tip GPCR reseptörü eksprese ettiği, ancak hiçbir zaman ikisini aynı anda taşımadığı ve tek bir afferent lifin iki veya daha fazla farklı tada (tatlı ve acı gibi) yanıt verebildiği bilinmektedir[75]. Tek duyu lifleri, aynı tip tat reseptörünü taşıması gerekmeyen az sayıda komşu TRC hücrelerinden salınan ATP'ye de yanıt verir[75]. Tatlı gibi sadece tek bir tada "programlanmış" TRC hücrelerinin, tatlı ve acı gibi birçok tada yanıt veren TRC hücrelerinin yakınında bulunduğu bildirilmiştir[75]. Afferent lifler büyük ölçüde en yakın yerleşimli TRC hücrelerinden salınan ATP'ye yanıt verir, ancak uzak bir TRC hücreleri tarafından serbest bırakılan ATP'ye de yanıt verebilirler[75]. Bu durum " en iyi olarak tatlıyı" veya " en iyi olarak acıyı" alan duyu lifler olduğunu ancak algının sadece tatlı veya acı maddelerle sınırlı olmadığını düşündürmektedir[75].

Tat alımı sadece dil üzerindeki reseptörler tarafından sağlanmamaktadır. Görme, duyma, koku alımı ve dokunma algıları da tat algısı üzerine önemli etkiye sahiptir. Tat değerlendirmesi başlıca 3 aşamadan oluşmaktadır. Birinci aşama bilginin alınmasıdır ve bu aşamada stimulusun ne olduğu tespit edilir. İkinci aşamada bu 5 kaynaktan gelen bilgi amigdala ve orbitofrontal kortekste işlenmektedir[76]. Orbitofrontal korteks, yiyeceğin lezzetinin, hoşluğunun ve ödül değerinin tespit edildiği yerdir[76]. Farklı değerdeki uyaranlar için kararların verildiği ve bu kararın davranışsal çıktısının oluşturulduğu aşama ise 3. aşamadır. Burada medial prefrontal korteks, cingulat korteks, bazal ganglionlar/striatum, insula ve lateral hipotalamus görev almaktadır[76]. Şekilde de görüldüğü gibi bu merkezlerden birbirlerine sürekli veri akışı olmaktadır[76]

Şekil 2.4 Tat alma ve koku alma yolları diyagramı [76]



Görsel, tat, koku, dokunma ve işitsel resptörlerden (Birinci tabaka) gelen uyarılar öncelikle orbitofontal korteks ve amygdalada (İkinci tabaka) işlenir[76]. İşlenmiş bilgi buradan medial prefrontal kortekse, cingulate kortekse, striatum/bazal ganglionlara ve lateral hipotalamus/insulaya (Üçüncü tabaka) iletilir[76]. Birinci tabaka uyarıyı algılamada, ikinci tabaka uyarının ödül/etki değerini değerlendirmede, üçüncü tabaka ise uyarı hakkında karar vermede ve kararı tepkiye dönüştürmede görev alır[76]. Gıdaya yönelik tercih edip etmeme kararı ağırlıklı olarak medial prefrontal kortekste alınır[76]. Gıda ile ilgili, eylem-sonuç öğrenme cingulate kortekste, uyarın tepkisi - alışkanlık öğrenme striatum/bazal ganglionlarda, otonom ve endokrin cevap ise hipotalamus/insulada gerçekleşir[76]. Dilde tat reseptörleri dışında gıdanın viskozitesi, sürtünme katsayısı gibi fiziksel özelliklerine duyarlı farklı reseptör türleri de bulunmaktadır[76]. Bu

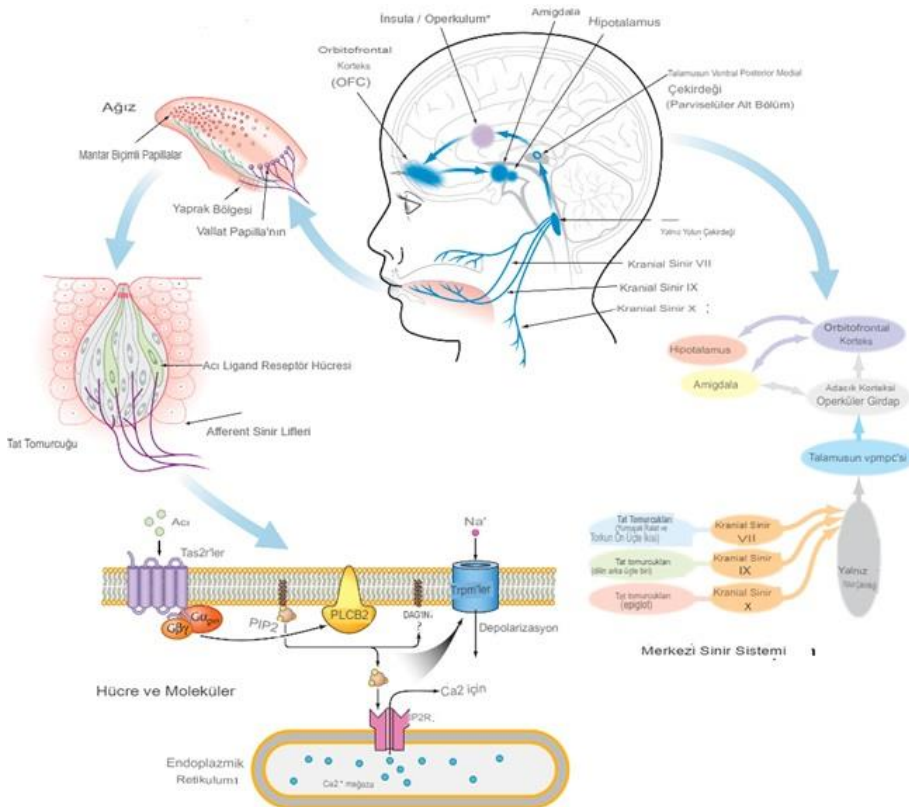
reseptörlerin uyarıları, reseptör tipine bağlı olarak, beyinde elektriksel aktivite artışı veya azalışı olarak cevap bulmaktadır[76].

2.3.2.1 Acı tat algısının fizyolojik yolları

Acı Algı Süreci Nasıl İşler?

Acı tat oluşumu, acı bir bileşik ağız boşluğuna girdiğinde başlar, burada ligand, tat tomurcuklarında bulunan reseptör hücrelerinin apikal membranında eksprese edilen bir T2R G-protein eşlenmiş reseptörüne bağlanır ve bir dizi sinyal olayını tetikler ve salıverilmesine yol açar. Sinyali kranial sinir yoluyla beyne ileten bir afferent sinir lifini aktive eden nörotransmitter. Tat tomurcukları oral, faringeal ve laringeal epitelde farklı alanlara dağılmıştır ve her alan farklı bir kranial sinir dalı tarafından innerve edilir. Şekilde sadece dil üzerindeki tat tomurcukları gösterilmiştir. Laringeal epitelin tat tomurcuklarının daha çok hava yollarının korunması ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Tat reseptörleri ayrıca, besin ve toksin algılamada rol oynadıkları öne sürülen bağırsak gibi çeşitli tat alma duyusu olmayan dokularda da tanımlanmıştır. Tat sinyalleri beyin boyunca ilerler ve oromotor ve fizyolojik refleksi, ayırt edici algı ve duygusal işleme gibi çeşitli işlevlere hizmet eden devrelere girdi sağlar[77].

Şekil 2.5 Acı tat algısının fizyolojik yolları[77]



3. Gereç ve Yöntemler

3.1 Çalışma Yeri, Zamanı, Çalışma Grubu Belirlenmesi

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Nöroloji Polikliniğinde 25/09/2019 tarihinden itibaren konvülziyon ve epilepsi tanısı ile takip edilip şurup kullanan 131 hasta belirlenmiştir. Antiepileptik ilacı tablet formda kullanan hastalar, 18 yaşını doldurmuş hastalar, anketi kabul etmeyen bakım verenler çalışmadan dışlanmıştır. Bu hastaların gönüllü bakım verenlerine anket çalışması etik kurul onayı alındıktan sonra 11/04/2022 tarihinde yapılmaya başlanmıştır. 24/08/2022 tarihinde takipli olan epilepsi hastalarının tamamına yakınına (102 hastaya) ulaşılarak çalışma tamamlanmıştır.

Çalışmada kullanılan anket soruları literatürde bulunan benzer çalışmalardaki anket sorularının revize edilmesi ile hazırlanmıştır. Çalışmaya alınan gönüllü sayısı poliklinikte takip edilen hastalar üzerinden oluşturulmuştur. Çalışmada kullanılan anket formu gönüllülerin sosyodemografik özelliklerinin, çocuklarının epilepsi ile ilgili klinik bilgileri ve ilaç uyumu-ilaç tatlarının değerlendirilmesinin araştırıldığı üç (3) bölümden oluşmaktadır. Anket formu açık-kapalı uçlu, çoklu cevaplı, evet-hayır seçeneekli ve açık seçeneekli olmak üzere farklı formatlarda sorular içermektedir. Çocukların ilaçların tat ve kokusunu değerlendirmek için forma “3 puanlık ve 5 puanlık yüz hedonik ölçeği” eklenmiştir. 2-5 yaş arası çocuklara 3 puanlık hedonik ölçek, 5 yaş üzerine 5 puanlık hedonik ölçek soruları yöneltilmesi planlandı. 5 puanlık hedonik ölçekte ifadeler “1-çok kötü, 2-kötü, 3- kararsızım, 4-iyi, 5-çok iyi” şeklinde adlandırıldı. 3 puanlık hedonik ölçekte “1-çok kötü, kararsızım, 3-çok iyi” şeklinde adlandırıldı[78] [79].

3.2 Etik Kurul Onayı

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulundan onay alındı (Etik kurul onay tarihi: 05/04/2022 ve sayısı:2022/40). Ayrıca çalışmaya katılan tüm katılımcı ve aileler ayrıntılı bilgilendirildi.

3.3 İstatistiksel Analizler

Çalışmamızda tanımlayıcı istatistiksel veriler; sayısal verilerde ortalama $\pm$ standart sapma olarak, kategorik veriler yüzde olarak ifade edilmiştir. Kategorik gruplar arası karşılaştırma için Ki kare testleri kullanılmıştır. Sayısal verilerin bağımlı değişkenlerle karşılaştırılması için ise non-parametrik testler olan Kruskal wallis testi kullanılmıştır. İstatistiksel analiz için SPSS 18.0 paket istatistik programı kullanılmıştır. $P \leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların 43'ü (%42,16) kız, 59'u (%57,84) erkektir, yaş ortalamaları $7,78 \pm 3,73$ yıl olarak saptanmıştır. Katılımcı yakınlığı incelendiğinde 76'sı (%74,51) anne, 25'i (%24,51) baba ve 1'i ise (%0,98) büyük ebeveyn olarak saptanmıştır.

Annelerin yaş ortalaması $35,55 \pm 6,55$ yıl, babaların yaş ortalaması $39,16 \pm 6,57$ yıl olarak saptanmıştır. Annelerin 13'ünün (%12,75) üniversite mezunu olduğu, babaların 24'ünün (%23,53) üniversite mezunu olduğu saptanmıştır. Hastaların kardeş durumu incelendiğinde 20'sinin (%19,61) kardeşi olmadığı, 82'sinin (%80,39) kardeşinin olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.1 Hastaların demografik bilgi dağılımı

		n(%)
Cinsiyet	Kız	43(42,16)
	Erkek	59(57,84)
Yakınlık	Anne	76(74,51)
	Baba	25(24,51)
	Büyükanne/Büyükbaba	1(0,98)
Anne öğrenim durumu	Okuryazar değil	4(3,92)
	İlkokul	29(28,43)
	Ortaokul	24(23,53)
	Lise	32(31,37)
	Üniversite	13(12,75)
Baba öğrenim durumu	Okuryazar değil	0(0)
	İlkokul	14(13,73)
	Ortaokul	20(19,61)
	Lise	44(43,14)
	Üniversite	24(23,53)

Kardeş sayısı	Yok	20(19,61)
	1	41(40,2)
	2	34(33,33)
	3 ve üstü	7(6,86)

Tablo 4.2 Hastaların ve anne babalarının yaş dağılımı

	Ortalama	Medyan
Hasta Yaş	7,78±3,73	7.00
Anne yaş	35,55±6,55	36.00
Baba yaş	39,16±6,57	39.00

Hastaların tanı yaşı ortalaması 3,89±3,42 yıl, en son geçirdikleri nöbet yaş ortalaması 5,97±3,78 yıl olarak saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 4.3 Tanı ve son nöbet yaş ortalaması

	Ortalama	Medyan
En son nöbet	5,97±3,78	5.00
Tanı yaşı	3,89±3,42	3.00

Hastaların tanı yaşları incelendiğinde <1 yaş altı 33 kişi (%32,3), 1-4 yaş 27 kişi (%26,4), 5-10 yaş 32 kişi (%31,3), >10 yaş 9 kişi (%8,8) saptanmıştır.

Tablo 4.4 Tanı Yaşı Özellikleri

Tanı Yaşı		n(%)
	<1 yaş	33(%32,3)
	1-4 yaş	27(%26,4)
	5-10 yaş	32(%31,3)
	>10 yaş	9(%8,8)

Hastaların nöbet sıklıkları incelendiğinde 67'sinin (%65,69) son bir yılda nöbet geçirmediği, 35'inin (%34,31) nöbet geçirildiği saptanmıştır, nöbet sıklıkları Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4.5 Hastaların nöbet sıklığı

		n(%)
Son bir yılda nöbet sıklığı	Yok	67(65,69)
	Ayda birden az	22(21,57)
	Ayda birden fazla	13(12,75)

Hastaların epilepsi dışında kronik hastalık varlığı incelendiğinde 34'ünün (%33,33) kronik hastalığı olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.6 Hastaların ek kronik hastalık varlığı

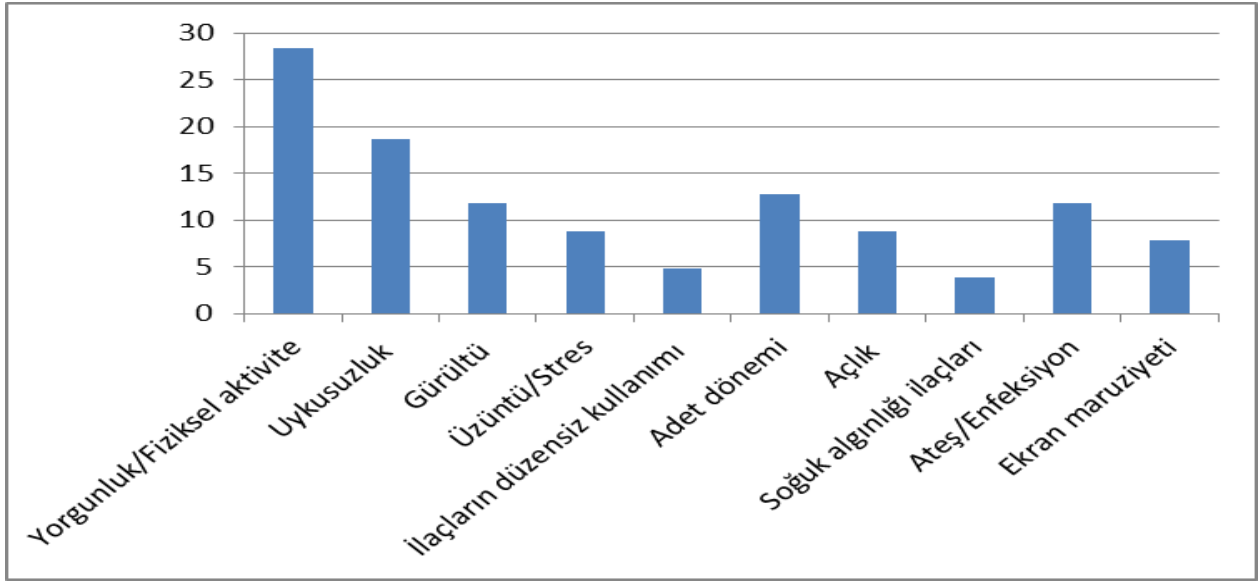
		n(%)
Kronik hastalık	Evet	34(33,33)
	Hayır	68(66,67)

Hastaların en sık epilepsi tetikleyicisi 29 (%28,43) kişi ile yorgunluk/fiziksel aktivite, 19 (%18,67) kişi ile uykusuzluk olarak saptanmıştır (Tablo 7).

Tablo 4.7 Hastaların epilepsi nöbetini tetikleyici faktörler

		n(%)
Nöbet tetikleyici faktör	Yorgunluk/Fiziksel aktivite	29(28,43)
	Uykusuzluk	19(18,63)
	Gürültü	12(11,76)
	Üzüntü/Stres	9(8,82)
	İlaçların düzensiz kullanımı	5(4,9)
	Adet dönemi	13(12,75)
	Açlık	9(8,82)
	Soğuk algınlığı ilaçları	4(3,92)
	Ateş/Enfeksiyon	12(11,76)
	Ekran maruziyeti	8(7,84)

Şekil 4.1 Hastalarda nöbeti tetikleyici faktörler (Değerler % olarak belirtilmiştir)

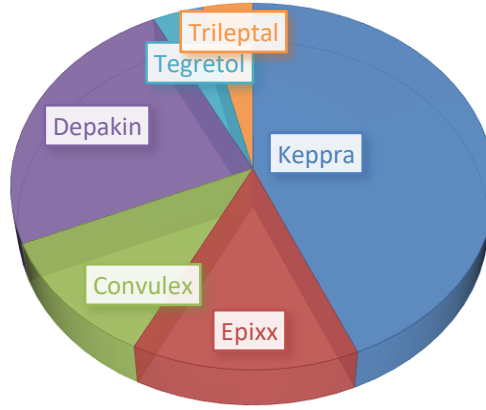


Hastaların 83'ünün (81,37) monoterapi, 19'unun (%18,63) politerapi aldığı saptanmıştır. Hastaların kullandıkları ilaçlar incelendiğinde 47'sinin (%46,08) Keppra, 26'sının (%25,49) depakin, 15'inin (%14,71) epixx, 12'sinin (%11,76) Convulex, 4'ünün (%3,92) Trileptal, 4'ünün (%3,92) Tegretol kullandığı saptanmıştır.

Tablo 4.8 Hastaların epilepsi tedavi dağılımı

		n(%)
Antiepileptik Sayısı	Monoterapi	83(81,37)
	Politerapi	19(18,63)
Keppra	Evet	47(46,08)
Epixx	Evet	15(14,71)
Convulex	Evet	12(11,76)
Depakin	Evet	26(25,49)
Trileptal	Evet	4(3,92)
Tegretol	Evet	4(3,92)

Şekil 4.2 Hastaların epilepsi tedavi dağılımı



Hastaların 95'sinin (%93,14) ilaçlarını düzenli kullandığı saptanmıştır (Tablo 9).

Tablo 4.9 Hastaların düzenli ilaç kullanımı

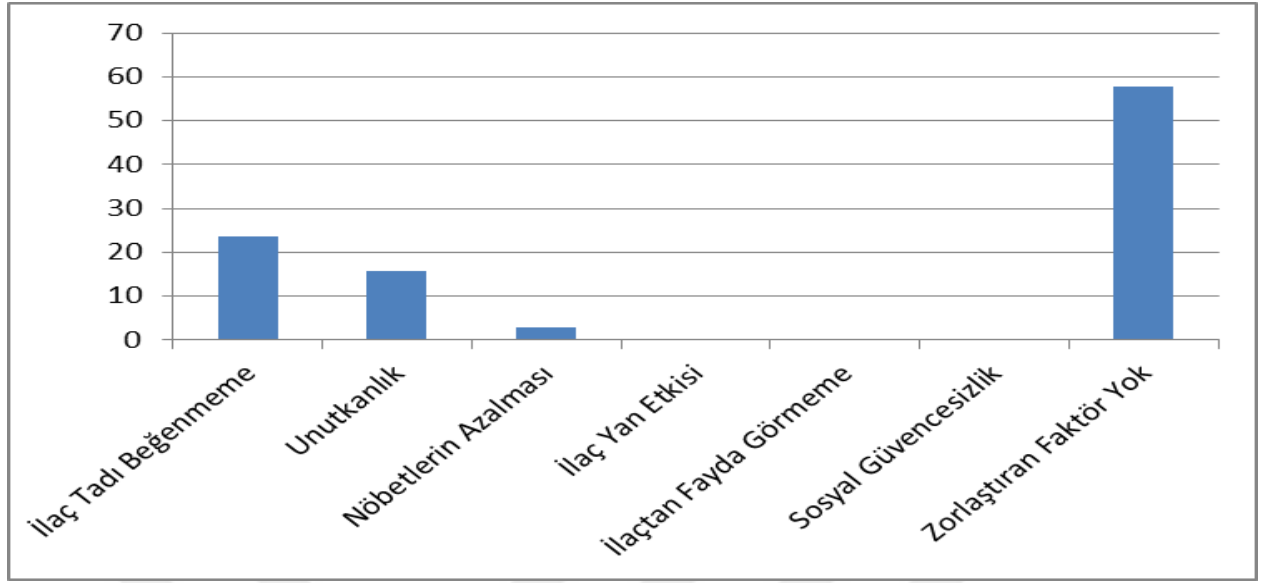
		n(%)
İlaç düzenli kullanım	Evet	95(93,14)
	Hayır	7(6,86)

Hastaların tedaviye uyumu zorlaştıran faktörlere verdikleri yanıtlar incelendiğinde 24'ünün (%23,53) ilaç tadını beğenmeme, 16'sının (%15,69) unutkanlık, 3'ünün (%2,94) nöbetlerin azalması olarak yanıtladığı saptanmıştır.

Tablo 4.10 Hastaların tedavi uyumunu zorlaştıran faktörler

		n(%)
Tedaviye Uyumu Zorlaştıran Faktörler	İlaç Tadını Beğenmeme	24(23,53)
	Unutkanlık	16(15,69)
	Nöbetlerin Azalması	3(2,94)
	İlaç Yan Etkisi	0(0)
	İlaçtan Fayda Görmeme	0(0)
	Sosyal Güvencesizlik	0(0)
	Zorlaştıran Faktör Yok	59(57,8)

Şekil 4.3 Hastaların tedaviye uyumunu zorlaştıran faktörler (Değerler % olarak belirtilmiştir)



Hastaların 40'ının (%39,22) ilacı alırken öğürdüğü veya kustuğu saptanmıştır. Hastaların ilaçlarının 82'sinin (%80,39) ilacının anne, 8'inin (%7,84) baba tarafından verildiği, 12'sinin (%11,76) ise ilacı kendi aldığı saptanmıştır. Hastaların 41'inin (%40,20) ilacın tadını değiştirecek madde verdiği saptanmıştır. Hastaların 100'ünün (%98,04) ilacı doktorun önerdiği sürede kullandığı saptanmıştır. Hastaların çocuğun (n=63, %61,76) ilacı beğenmemesi halinde dahi ilaca devam ettiği, 38'inin ise (%37,25) yeniden doktoruna başvurduğu belirttiği saptanmıştır.

Tablo 4.11 Hastaların ilaç kullanımı ile ilgili bilgiler

		n(%)
İlacı Alınca Öğürme veya Kusma Oluyor Mu?	Evet	40(39,22)
	Hayır	61(60,78)
İlacı Çocuğa Kim Veriyor?	Anne	82(80,39)
	Baba	8(7,84)
	Kendisi Alıyor	12(11,76)
İlacın Tadını Değiştirecek Madde Verdiniz Mi?	Evet	41(40,2)
	Hayır	61(59,8)
İlacı Doktorun Önerdiği Süre Kullandınız Mı?	Evet	100(98,04)
	Hayır	2(1,96)
Çocuğunuz İlacı Beğenmezse Nasıl Davranırsınız?	Doktoruma Başvururum	38(37,25)
	İlacı Bırakırım	1(0,98)
	İlaca Devam Ederim	63(61,76)

Hastaların ilaç tadı ile ilgili tutum ve davranışlarını içeren önermelere verdikleri yanıtlar değerlendirildiğinde;

“Sara tedavisinin başarılı olabilmesi için ilaçların düzenli alınması gerekir” önermesine 82 (%80,39) kişinin kesinlikle katılıyorum dediği saptanmıştır.

“İlaçların tatları çocuklar için tedavi başarısında önemlidir” önermesine 47 (%46,08) kişinin kesinlikle katılıyorum dediği saptanmıştır.

“Sara ilaçlarının tadı kötü de olsa çocuklar bu tada alışabilir.” önermesine 54(%52,94) kişinin katılıyorum dediği saptanmıştır.

“Çocuğuma ilacı sevdirmek için ilacın tadını ve kokusunu güzelleştirecek bir maddeyi ilaca eklemek isterim.” önermesine 33(%32,35) kişinin katılıyorum dediği saptanmıştır.

“İlacın tadı kötü olduğu için ilacı hemen bırakırım.” önermesine 58(%56,86) kişinin kesinlikle katılmıyorum dediği saptanmıştır.

“Başka ilaçların (antibiyotik,ateş düşürücü vb.) tedaviye eklenmesi ilacın tadında değişikliğe sebep olur.” önermesine 47(%46,08) kişinin kesinlikle kararsızım dediği saptanmıştır.

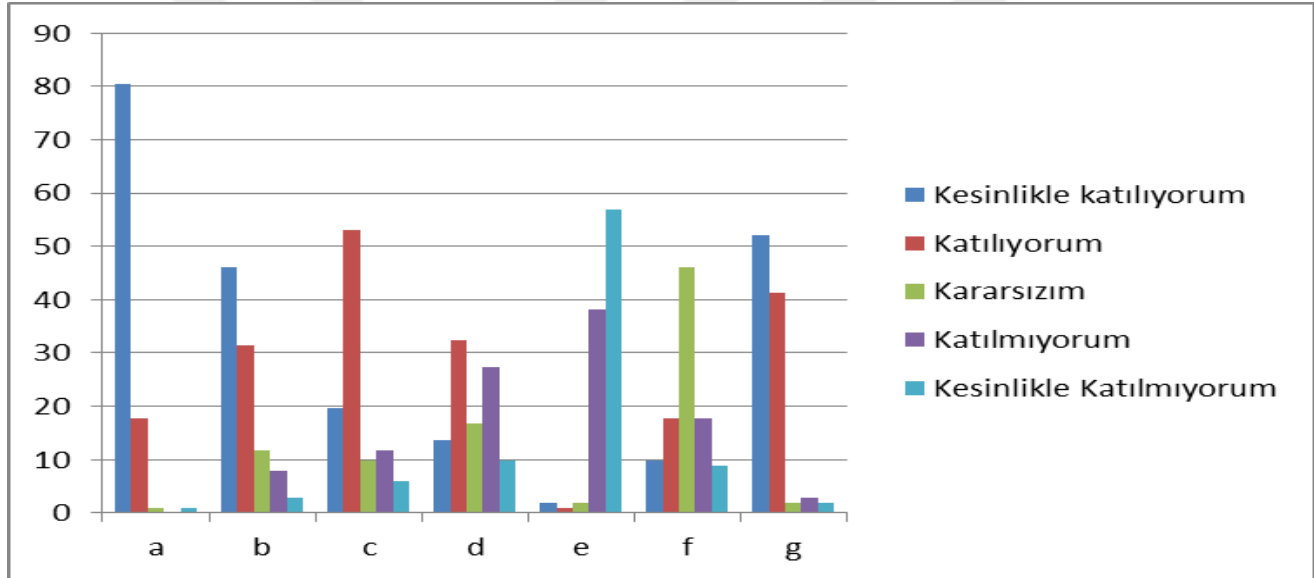
“Doktorum takiplerde ilaç ile uyumumu sorar.” önermesine 53 (%51,96) kişinin kesinlikle katılıyorum dediği saptanmıştır.

Tablo 4.12 Hastaların önermelere verdikleri yanıt dağılımı

	Kesinlikle katılıyorum	Katılıyorum	Kararsızım	Katılmıyorum	Kesinlikle Katılmıyorum
Sara tedavisinin başarılı olabilmesi için ilaçların düzenli alınması gerekir	82(80,39)	18(17,65)	1(0,98)	0(0)	1(0,98)
İlaçların tatları çocuklar için tedavi başarısında önemlidir.	47(46,08)	32(31,37)	12(11,76)	8(7,84)	3(2,94)
Sara ilaçlarının tadı kötü de olsa çocuklar bu tada alışabilir.	20(19,61)	54(52,94)	10(9,8)	12(11,76)	6(5,88)
Çocuğuma ilacı sevdirmek için ilacın tadını ve kokusunu güzelleştirecek bir maddeyi ilaca eklemek isterim.	14(13,73)	33(32,35)	17(16,67)	28(27,45)	10(9,8)

İlacın tadı kötü olduğu için ilacı hemen bırakırım.	2(1,96)	1(0,98)	2(1,96)	39(38,24)	58(56,86)
Başka ilaçların (antibiyotik, ateş düşürücü vb.) tedaviye eklenmesi ilacın tadında değişikliğe sebep olur.	10(9,8)	18(17,65)	47(46,08)	18(17,65)	9(8,82)
Doktorum takiplerde ilaç ile uyumumu sorar.	53(51,96)	42(41,18)	2(1,96)	3(2,94)	2(1,96)

Şekil 4.4 Hastaların ilaç tadı ile ilgili tutum ve davranışlarını içeren önermelere verdikleri yanıtlar



Önermeler; a) Sara tedavisinin başarılı olabilmesi için ilaçların düzenli alınması gerekir, b) İlaçların tatları çocuklar için tedavi başarısında önemlidir, c) Sara ilaçlarının tadı kötü de olsa çocuklar bu tada alışabilir, d) Çocuğuma ilacı sevdirmek için ilacın tadını ve kokusunu güzelleştirecek bir maddeyi ilaca eklemek isterim, e) İlacın tadı kötü olduğu için ilacı hemen bırakırım, f) Başka ilaçların (antibiyotik, ateş düşürücü vb.) tedaviye eklenmesi ilacın tadında değişikliğe sebep olur, g) Doktorum takiplerde ilaç ile uyumumu sorar. (Değerler % olarak belirtilmiştir)

Tablo 4.13 Hastaların ilaç tatları yorumlaması ile bağımsız değişkenlerin kategorik karşılaştırılması

		İyi	Kararsızım	Kötü	χ^2	p
Cinsiyet	Kız	3(6,98)	6(13,95)	34(79,07)	0,078	0,962
	Erkek	5(8,47)	8(13,56)	46(77,97)		
Yakınlık	Anne	7(9,21)	10(13,16)	59(77,63)	7,115	0,300
	Baba	1(4)	3(12)	21(84)		
Anne öğrenim durumu	Okuryazar değil	0(0)	1(25)	3(75)	9,012	0,341
	İlkokul	0(0)	2(6,9)	27(93,1)		
	Ortaokul	3(12,5)	5(20,83)	16(66,67)		
	Lise	4(12,5)	3(9,38)	25(78,13)		
	Üniversite	1(7,69)	3(23,08)	9(69,23)		
Baba öğrenim durumu	Okuryazar değil	0(0)	0(0)	0(0)	6,637	0,356
	İlkokul	0(0)	1(7,14)	13(92,86)		
	Ortaokul	2(10)	3(15)	15(75)		
	Lise	6(13,64)	7(15,91)	31(70,45)		
	Üniversite	0(0)	3(12,5)	21(87,5)		
Kardeş sayısı	Yok	2(10)	6(30)	12(60)	11,995	0,062
	1	4(9,76)	5(12,2)	32(78,05)		
	2	1(2,94)	1(2,94)	32(94,12)		
	3 ve üstü	1(14,29)	2(28,57)	4(57,14)		
Ortalama gelir (Çalışma tarihinde ülkemizde asgari ücreti aylık brüt 5.004 lira, net 4.253,4 liraydı)	<4bin	2(14,29)	0(0)	12(85,71)	7,333	0,291
	4-7 bin	1(2,7)	5(13,51)	31(83,78)		
	7-10 bin	4(13,33)	4(13,33)	22(73,33)		
	10 bin üzeri	1(4,76)	5(23,81)	15(71,43)		
Son1 yılda havale sıklığı	yok	5(7,46)	9(13,43)	53(79,1)	2,162	0,076
	ayda birden az	3(13,64)	3(13,64)	16(72,73)		
	ayda birden fazla	0(0)	2(15,38)	11(84,62)		

Kronik hastalık	Evet	4(11,76)	6(17,65)	24(70,59)	1,971	0,373
	Hayır	4(5,88)	8(11,76)	56(82,35)		
Antiepileptik Sayısı	Monoterapi	7(8,43)	12(14,46)	64(77,11)	0,472	0,790
	Politerapi	1(5,26)	2(10,53)	16(84,21)		
Keppra	Evet	7(14,89)	7(14,89)	33(70,21)	6,662	0,042
	Hayır	1(1,82)	7(12,73)	47(85,45)		
Epixx	Evet	0(0)	2(13,33)	13(86,67)	1,533	0,465

	Hayır	8(9,2)	12(13,79)	67(77,01)		
Convulex	Evet	0(0)	2(16,67)	10(83,33)	1,194	0,550
	Hayır	8(8,89)	12(13,33)	70(77,78)		
Depakin	Evet	1(3,85)	3(11,54)	22(84,62)	1,003	0,606
	Hayır	7(9,21)	11(14,47)	58(76,32)		
Trileptal	Evet	0(0)	0(0)	4(100)	1,145	0,564
	Hayır	8(8,16)	14(14,29)	76(77,55)		
Tegretol	Evet	0(0)	0(0)	4(100)	1,145	0,564
	Hayır	8(8,16)	14(14,29)	76(77,55)		
İlaç düzenli kullanım	Evet	8(8,42)	14(14,74)	73(76,84)	2,067	0,356
	Hayır	0(0)	0(0)	7(100)		
Öğürme veya Kusma	Evet	6(15)	5(12,5)	29(72,5)	4,665	0,097
	Hayır	2(3,23)	9(14,52)	51(82,26)		
İlacı Çocuğa Kim Veriyor	Anne	7(8,54)	12(14,63)	63(76,83)	2,424	0,658
	Baba	0(0)	0(0)	8(100)		
	Kendisi Alıyor	1(8,33)	2(16,67)	9(75)		
İlacın tadı için ek madde verme	Evet	3(7,32)	6(14,63)	32(78,05)	0,067	0,967
	Hayır	5(8,2)	8(13,11)	48(78,69)		

Hastaların ilaç tadı yorumlaması ile keppra kullanan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,042$). Keppra kullananların ilacı iyi olarak değerlendirmesi kullanmayanlardan yüksek saptanmıştır.

5. Tartışma

Epilepsi; tetikleyici bir neden olmadan, tekrarlayan (iki veya daha fazla) nöbetlerle karakterize edilen bir durum olarak tanımlanır[80]. İnsanlık tarihinde bilinen en eski durumlardan biridir ve hala her yaştan insanı etkileyen en yaygın nörolojik durumdur[81]. Epilepsi bir halk sağlığı sorunudur. Coğrafi, sosyal veya ırksal olarak bir sınırı yoktur. Cinsiyet farkı gözetmez ve her yaştan insan etkilenebilir, ancak daha sık olarak bebeklik, ergenlik ve yaşlılıkta teşhis edilir[82]. Dünya çapında, 15 yaşın altındaki 10.5 milyon çocuğun aktif epilepsi hastası olduğu tahmin edilmektedir; bu, küresel epilepsi popülasyonunun yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır[8].

Epilepsi gibi kronik hastalıklarda tedaviye uyum uzun dönem prognoz açısından önemli olmakla birlikte tedaviye uyumu etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Epilepside tedaviye uyumsuzlukta; ilacın yan etkisinin gözlemlenmesi, ilacın doz sayısının fazla olması, ilacın sıvı formülasyonda olup

tadının beğenilmemesi, nöbetlerin azalması gibi faktörler yer almaktadır.[4] Tedavi uyumsuzluğu sonucu nörokognitif işlemlerde uzun dönem yan etkiler en birincil sorun olmakla birlikte SE ve SUDEP riskinde de artışa sebep olabilmektedir.

Çalışmamızda epilepsili hastalarda ilaç tadının tedaviye uyumuna etkisi ve tedaviye uyumsuzluğu etkileyen diğer faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamıza çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniğinde takipli 102 epilepsi tanılı hasta dahil edilmiştir.

Çalışmamızda yaş ortalamaları $7,78 \pm 3,73$ yıl olarak bulunmuş, hastaların 43'ü (%42,16) kız, 59'u (%57,84) erkektir ve literatürdeki tat çalışmaları ile benzerdir[79] [83].

Hastaların tanı yaşları incelendiğinde epilepsi sıklığı süt çocukluğu döneminde %32,3 ile yaşamın ilk yılında en yüksekti ve literatürdeki diğer çalışmalar ile benzer olarak bulunmuştu. [23]

Hastaların nöbet sıklıkları incelendiğinde %65,69 unun son bir yılda nöbet geçirmediği, %34,31 inin son 1 yıldır nöbet kontrolünün olmadığı saptanmıştır. Son 1 yıldır nöbetsiz olma durumu Kwan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da %63 olarak benzer şekilde bulunmuştur[84].

Hastaların epilepsi dışında kronik hastalık varlığı incelendiğinde 34'ünün (%33,33) kronik hastalığı olduğu saptanmıştır. (CP, NMR, Hipotiroidi, DEHAB, özgül öğrenme güçlüğü vb. tanıları olan hastalar)

Epilepsi tetikleyici faktörlere bakıldığında epilepsi hastalarında en sık fotosensitivite ile tetiklenen nöbetler olduğu görülmüştür. Bu durum tüm epilepsi hastalarının %2-5'inde görülür. En sık alt grubu ise video oyunun indüklediği nöbetler olarak saptanmıştır[85]. Günümüzde artan teknoloji ve ekran maruziyeti nedeni ile bizim çalışmamızda da fotosensitif tetikleyici %7,8 olarak literatürden yüksek bulunmuştur. Büyük Britanyada 7-19 yaş aralığında 118 yeni tanı epilepsi ile yapılan benzer bir çalışmada %10 hastada bizim çalışmamıza benzer biçimde fotosensitif tetikleyici olarak video oyunları öngörülmüştür[86].

Müzikojenik epilepsi ise sık olarak görülmemekle birlikte epilepsilerde tetikleyici faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Müzikojenik epilepsi daha çok müzik sesleri ile birlikte ortaya çıkmakla birlikte makine sesi ve diğer gürültülü etkenlerle de ortaya çıkabilmektedir. Literatürde nadir görülmekle birlikte çalışmamızda epilepsi hastalarında gürültü %11,7 oranında epilepsi tetikleyicisi olarak saptanmıştır.

Stres epilepsi hastaları tarafından nöbet tetikleyicisi olarak en sık tanımlanan faktörlerden biridir. Yapılan insan çalışmalarında epileptik nöbetlerin tetikleyicisi olarak stresin rolü net olarak gösterilememiştir. Hayvan çalışmalarında ise endojen ve eksojen mediatörlere maruz kalmanın beyindeki epileptik aktiviteyi artırdığına yönelik daha güçlü kanıtlar mevcuttur[87]. Stres;

retrospektif olarak dünyanın birçok yerinden yapılan çalışmalarda hastalar tarafından %10-83 oranında majör tetikleyici olarak tanımlanmıştır[88]. Farklı modellerde değişiklik gösterse yapılan bir takım hayvan deneylerinde akut stresin nöbetlere karşı koruyucu olduğunu, tersine kronik stresin beyin uyarılabilirliğini artırarak nöbet sıklığını artırdığını gösteren çalışmalar da mevcuttur[89]. Çalışmamızda stres/üzüntü hastalarımızın %8,8 inde epilepsi gelişiminde etken olarak görülmüştür. Gélisseye ve arkadaşları tarafından 4618 erişkin epilepsi hastası ile yapılan çalışmada stresin yeni başlangıçlı epilepside rol oynayabileceği öne sürülmüştür[90]. Bu konuda pediatrik çalışmalar kısıtlıdır, daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Uyku ile ilgili sorunlar, çocukları yalnızca ruh hali, bilişsel ve davranışsal bozukluklara sebep olmaz, aynı zamanda fiziksel sağlık üzerinde de önemli bir etkiye sahiptir. Epilepsili çocuklarda uyku bozuklukları olduğuna dair birçok çalışma mevcuttur. Bu uyku bozukluklarının günlük yaşamı etkilemesi ve epilepsi sıklığını artırması kaçınılmazdır[91]. Fang ve arkadaşlarının 5 yaş ve üzeri 120 dirençli epilepsili çocuk üzerinde yaptığı çalışmada uyku sorunları %13 olarak tetikleyici faktör olarak bulunmuştur[92]. Çalışmamızda hastaların epilepsi tetikleyici faktörü olarak uykusuzluk %18,6 olduğu görülmüştür ve benzer çalışmalardan ılımlı oranda yüksek olduğu görülmektedir.

Fiziksel aktivite ve sporun epilepsi üzerinde etkisine dair çeşitli karşıt görüşler bulunmaktadır. Bu konuda özellikle 1970 li yılların ortalarına kadar epilepsili bireylerde fiziksel aktivite ve sporun kısıtlanması yönünde görüşler mevcuttu. 1968 yılında Amerikan Tıp Birliği epilepsili bireylerde fiziksel yaralanmalar veya nöbet aktivitesinde artışa sebep olabileceği nedeni ile fiziksel aktivite kısıtlaması önerisi getirdi. Tartışmalar nedeni ile 1974 yılında kısıtlı sporlara izin verildi ve hastanın sosyalleşmesinin nöbet seyrinde iyileştirici bir faktör olduğu görüldü[93].

Çalışmamızdaki hastaların epilepsi tetikleyici faktörleri incelendiğinde en sık yorgunluk/fiziksel aktivite %28,4 olarak saptanmıştır. Sporun ve fiziksel aktivitenin epilepsi üzerindeki etkisini araştıran çalışmalar kısıtlıdır ve patofizyolojisi aydınlatılamamıştır. Wong ve arkadaşlarının 79 epilepsi ve 99 sağlıklı kontrol grubunu kıyasladığı bir çalışmada epilepsi hastalarının kontrol grubuna göre daha az fiziksel aktivitede bulundukları ve kontrol grubuna göre daha kilolu oldukları görüldü[94]. Stanuszek ve arkadaşları tarafından 407 epilepsi tanımlı hasta ile yapılan çalışmada fiziksel egzersiz %3,4 oranında epilepsiye tetikleyici faktör olarak saptanmıştır. En sık tetikleyici faktörler olarak ise ateş ateş, stres ve ışık kaynakları gösterilmiştir[95]. Literatürde egzersizle tetiklenen epilepsiler nadir görülmesine karşılık[96] bizim çalışmamızda yüksek oranda bulunmuştur. Çalışmamızda fiziksel aktivitenin türü, süresi, enerji tüketimi gibi faktörler sorgulanmadığı için fiziksel aktivite ve yorgunluk kavramları kıyaslama için yetersiz kalmıştır. Epilepsi hastalarında yorgunluk genel olarak sık görülür ve depresyonla ilişkili olabileceği için[97],

fiziksel aktivitenin ve yorgunluğun epilepsi tetikleyici faktörü olup olmadığı konusunda daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Katamenial epilepsi (Regl ilişkili epilepsi) menstrüasyon döngüsüne karşılık gelen nöbet sıklığında periyodik dalgalanmalar ile karakterize yaygın bir epilepsi çeşididir. Çalışmalar, epilepsili kadınlarda KE prevalansının %10 ila %70 arasında değiştiğini tahmin etmektedir[98]. Hastalarımızın %12,7 sinde literatürle benzer olarak epilepsi tetikleyici faktörü olarak menstrüel siklus saptanmıştır. Fang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada menstrüasyon %10 tetikleyici faktör olarak bulunmuştur. Çalışma sonuçlarımız literatür ile benzerdir[92]. Adölesan grupta hipotalamus-hipofiz-gonad aksındaki yetersiz olgunlaşma neticesinde adet düzensizlikleri görülebilmesi nedeniyle ve adölesan grupta yapılan bir çalışma bulunmadığı için bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Açlık, Hipokrat döneminden beri epilepsiyi tedavi etmek için kullanılmıştır. Hayvan epilepsi çalışmalarında açlığın nöbet sıklığında, şiddetinde ve süresinde azalma ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bunun dışında yine hayvan çalışmalarında açlığın nörodejenerasyonu yavaşlattığı, inme sonrası fonksiyonel iyileşmeyi hızlandırdığı, epilepsi ve multiple sklerozun patolojik ve klinik özelliklerini hafiflettiği gösterilmiştir[99]. Çalışmamızda hastalarımızın %8,8 inin nöbetlerinin açlık ile tetiklendiği saptanmıştır.

Ateş özellikle de genetik yatkınlık durumunda; inflamatuvar sitokinler ve alkalozis aracılığı ile nöronal uyarılabilirliği artırır[53]. Verduyn ve arkadaşlarının 446 epilepsili hasta ile yaptığı çalışmada ateş nöbet tetikleyici faktörü olarak % 7,7 oranında saptanmıştır[100]. Çalışmamızda benzer oranda hastalarımızın %11,7 sinde ateş nöbetleri tetikleyici faktör olarak saptanmıştır.

Anestezikler, antiaritmikler, psikotropikler, antidepresanlar, antipsikotikler, antiepileptikler, antibiyotikler, antitüberküloz ilaçlar ve santral sinir sistemi (SSS) stimülanları, nöbet eşiğini düşürerek epileptik nöbete sebep olabilir. İlaçlar ile tetiklenen nöbetler yeni tanı epilepsilerin %6,1 inde sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. Çocukluk çağında sık kullanılan SSS stimülanı ilaçlardan biri de efedrin içeren efedradır ve özellikle eczanelerde OTC (Over the count) ilaç olarak reçetesiz tezgâh üstü olarak satılan ilaç grubunda yer almaktadır. Çalışma grubumuzda bu ilaçlar ile tetiklenen nöbetler %3,9 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda epilepsi ilaçlarının düzensiz kullanılması %4,9 oranda epilepsiyi tetikleyen faktör olarak bulunmuştur. Hastalarımızın 95'inin (%93,14) ilaçlarını düzenli kullandığı saptanmıştır.

Ülkemizde çocukluk çağında epilepsiyi tetikleyen faktörler üzerine yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız sadece solüsyon formda antiepileptik kullanan hastaları kapsadığı için bu konuda daha geniş bir grupta detaylı çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hastaların tedaviye uyumunu etkileyen en önemli faktörün ilacın tadı olduğu saptanmıştır. Literatürde çocuk hastalarda epilepsi tedavisine uyumun ilaç tatları açısından kıyaslandığı çalışma yoktur, kıyaslamalar çoğunlukla hastanın sosyoekonomik faktörleri incelenerek yapılmıştır. Yakın tarihli bir derleme çalışmasında epilepsili çocuklarda antikonvülzanlara uyum üzerinde etkili faktörler olarak ebeveynlerin sosyoekonomik durumları, özellikle eğitim düzeyi, yıllık geliri ve medeni durumu bulunmuştur[101]. 2-25 yaş arası epilepsili hastaları içeren ve 2018 yılında yayınlanan bir çalışmada yaş gruplarına göre tedaviye uyumda farklılıklar olduğu saptanmıştır[102]. Bu çalışmada bizim yaş grubuna denk gelen (6-12 yaş grubu 134 hasta) grupta çocukların yaklaşık %80'i en az bir uyum engeli yaşadığı tespit edilmiştir[102]. Okul çağındaki çocuklar arasında tedaviye uyumun önündeki en önemli engeller olarak ilacın kötü tadı, ebeveyn unutkanlığı ve yutma güçlüğü olduğu bildirilmiştir[102]. Bu bulgular bizim çalışmamız ile örtüşmektedir. Tedavi uyumunda engel olarak 2-5 yaş grubunda %55, 6-12 yaş grubunda %46 oranında ilacın tadından hoşlanmama neden olarak bildirilmiştir[102]. Bu çalışmada ilaç tadının beğenilmemesinin, değişik oranlarda olmak üzere, her yaş grubu için tedaviye uyumda engel teşkil ettiği bildirilmiştir[102]. Benzer durum erişkinler için de geçerlidir. 15-79 yaş arası epilepsili hastalarda tedaviye uyumun önündeki engellerin incelendiği bir çalışmada %18 vakada ilacın kötü tadı uyumsuzluk nedeni olarak saptanmıştır[4]. İlginç biçimde galenik (sıvı formda) ilaç kullanımı da %18 oranında uyumsuzluk nedeni olarak saptanmıştır[4]. Bizim çalışmamızda kullanılan tüm ilaçlar galenik formda olduğundan sonuçlarımız bu çalışma ile uyum göstermektedir. İlginç biçimde bu çalışmada tedavi uyumu ile nöbet sıklığı arasında ilişki olmadığını saptamıştır[4]. Bir çalışmada 14 yaş altı çocuklarda tedaviye uyumun ailedeki birey sayısı arttıkça (5 üzerinde ise) ve ailenin sosyo-ekonomik durumu bozuldukça azaldığı bildirilmiştir[103]. Bizim çalışmamızda benzer bir durum saptanmamıştır. Derleme çalışmaları, daha uzun etki süreli ve daha az dozlama rejimlerine sahip, uzun yarılanma ömürlü hızlı salınımlı formülasyonlar veya yavaş salınımlı formülasyon gibi entiepileptiklerin tedaviye uyumunu artırma potansiyeline sahip olduğunu bildirmiştir[104]. Benzer şekilde, bizim çalışmamızın sonuçları da günlük dozun tek seferde alınmasının tat sorunu olan ilaçlarda uyuma olumlu yönde etki edebileceğini düşündürmektedir. İlginç biçimde antiepileptik tedavi uyumunda ırksal farklılıklar olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. Bir çalışmada 2-17 yaş arası epilepsili hastalar incelenmiş ve tedavi uyumsuzluğunda ilacın kötü tadı siyahi gençler arasında en önemli neden olarak saptanırken, beyaz gençlerde kötü tat nedenleri arasında altıncı sırada yer almıştır[105]. Bu durum tat algısında genetik nedenlerin tahmin ettiğimizden daha fazla etkili olabileceğini düşündürmektedir. Epilepsili hastalarda tedavi uyumsuzluğunda ilacın tadının neden olarak dikkate alındığı daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. Çalışmamızda, uyumda zorluk olarak en sık neden kötü tat, ikinci neden ise ilacın

verilmesinin unutulması olarak saptanmıştır. Literatürdeki benzer çalışmalar da bizim sonuçlarımız ile uyumlu olarak ilk neden olarak kötü tat, ikinci en sık neden olarak ilacın unutulmasını ifade etmiştir[102][105].

İlaçlar aktif maddenin yanı sıra ekşi piyan dediğimiz aktif olmayan yardımcı maddeleri de içerir. Bu maddelerin amacı koruyuculuk, kütle artırma etkisi, tat ve kokusunu geliştirme ve müstahzarın etkisini artırmaktır. Çocuklar kendilerine tat ve koku olarak kötü algıladıkları şeyleri reddetme eğilimindedirler. Bu yüzden ilaçlardaki tatlandırıcılar ve aroma vericiler pediatrik popülasyonda önem arz etmektedir. Sıvı formdaki ilaçlarda yardımcı maddeler; su, alkol(etanol), süktroz, gliserol kullanılmaktadır. Bunlardan süktroz ve giserol yardımcı madde olmasının yanı sıra tatlandırıcı etkisi nedeni ile de pediatrik popülasyonda sıklıkla tercih edilmektedir. Süktroz, barsakta glikoz ve fruktoza hidrolize edilir. Dekstroz gibi, süktrozun aşırı alımı hiperglisemiye katkıda bulunur, bu da zayıf diyabetik kontrolün yanı sıra dış çürüklerine yol açar.

Sıvı ve katı formülasyonda tercih edilen tatlandırıcılar iki grupta sınıflandırılmaktadır. Bunlar doğal tatlandırıcılar (örn. süktroz, dekstroz, fruktoz, laktöz) ve yapay tatlandırıcılar (örn. sakarin, siklamat, aspartam) olarak adlandırılan maddelerdir. Doğal tatlandırıcılar grubunda süktroz ve dekstroz en yaygın kullanılan tatlandırıcılardır. Bunların yanı sıra sorbitol, mannitol, ksilitol de tatlandırıcı olarak tercih edilmektedir. Bu şekerler barsaktan kolaylıkla emilmediği için diyabetli hastalarda güvenlidir. Fakat fazla miktarda osmotik diyare yapıcı etkisi bulunmaktadır. Yapay tatlandırıcılardan sakkarin ve siklamat kullanımı ile ilgili çeşitli tartışmalar bulunmaktadır. Hayvan deneylerinde karsinojenik olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olsa da insanlar üzerinde etkisi net gösterilememiştir. Aspartam, farmasötik ürünlerde ve gıda ürünlerinde sıkça kullanılan bir tatlandırıcıdır. Fetilketonürlü hastalarda kullanımı kontrendikedir. Bunun dışında aspartamın metaboliti olan aspartik asidin bebek ve çocuklarda nörotoksik ve epileptojenik etki mevcut olduğu için bu grupta küçük bir miktarda olsa yardımcı madde olarak kullanımı şüphelidir[106].

Tablo 5.1 Çalışmamızdaki hastalarımızın kullandığı sıvı formda antiepileptiklerin piyasa ticari isimleri ve içerdikleri tatlandırıcılar

İlaç Adı	Etken Madde	Firma	Aroma	Yardımcı Tatlandırıcı Madde
Keppra	Levetirasetam	Ucb Pharma	Üzüm aroması	Gliserol , Maltitol
Epixx	Levetirasetam	Abdi İbrahim	Karışık meyve aroması	Gliserol, Maltitol

Convulex	Valproik Asit	G.L.Pharma	Ahududu+Şeftali Esansı	Sakkarin,Maltitol
Depakin	Valproik Asit	Sanofi	Suni kiraz tatlandırıcı	Gliserol,Sakkarin, Sorbitol
Trileptal	Okskarbazepin	Novartis	Sarı Erik Limon	Sakkarin,Sorbitol
Tegretol	Karbamazepin	Novartis	Karamel aroması	Sakkarin,Sorbitol

Hastalarımızın %93,1 i tedaviyi düzenli kullanıyordu ve %57,8 inin tedaviye uyumunu zorlaştıran herhangi bir faktör bulunmuyordu. Tedaviye uyumu en fazla zorlaştıran faktör %23,5 oran ile ilaç tadını beğenmeme olarak sonuçlanmıştır. Antiepileptik ilaçlar epilepsi tanılı çocuklar tarafından genel kanı kötü tat olarak yorumlanmıştır. İlaçlar arasında hastaların ilaç tadı yorumlaması ile keppra kullanan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,042$). Keppra kullananların ilacı iyi olarak değerlendirmesi kullanmayanlardan yüksek saptanmıştır. Bu durum Keppra preparatında diğerlerinden farklı olarak yer alan üzüm aroması ile ilişkili olabilir. Benzer biçimde çalışmamızdaki farklı preparatlarda yer alan tatlandırıcıların (Gliserol, Maltitol, Sakkarin, Sorbitol) konsantrasyonları da sonuçları etkilemiş olabilir. Ancak, ilginç biçimde preparatlardaki bu tatlandırıcıların hangi konsantrasyonda bulundukları kullanım prospektüslerinde belirtilmemiştir.

Antiepileptik ilaçlar üzerine tat tercihi konusunda yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Antibiyotikler üzerine yapılmış benzer çalışmalarda ise Al Shammari ve arkadaşlarının %64,9 unu 15 yaş altı hastaların oluşturduğu 414 hasta ile yaptığı antibiyotik tedavisine uyum çalışmasında hastalar tarafından en sık belirtilen uyumsuzluk nedenleri arasında semptomlarda hızlı düzelme, ilaçların acı tadı, unutkanlık ve sık doz alma yer almaktadır[107]. Bizim çalışmamızda ise tedavi uyumsuzluğunda en sık sebepler ilacın tadını beğenmeme, unutkanlık ve nöbetlerin azalması olarak saptanmıştır. İlacı kötü olarak değerlendiren hastalar arasında unutkanlık ve nöbetlerin azalması nedeni ile tedaviye uyumsuzluk anlamlı olarak farklılık göstermiştir. ($p=0,017$ ve $p=0,025$)

Schwartz ve arkadaşlarının 3-8 yaş arası 200 çocuk ile yaptığı antibiyotik tat kıyaslamasında antibiyotik tatlarının daha büyük yaş grubunda (6-8 yaş arası) daha kötü olarak değerlendirildiği şeklinde sonuçlanmıştır[83]. Çalışmamızda ilaç tadını kötü olarak yorumlayanların yaş ortalaması 8 yaş saptandı ve benzer şekilde anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,009$).

Cohen ve arkadaşlarının 14 yaş altı 953 çocuk ile yaptığı antibiyotik tatlarının kabul edilebilirliği ile ilgili çalışmada hastaların ilaç aldıktan sonra ilacı tükürme/kusma ile ilgili davranışları açısından ilacı beğenen ve beğenmeyen grup arasında anlamlı farklılık görülmedi[108]. Hastalarımızın %39,2 sinde ilacı aldıktan sonra öğürme/kusma davranışı görüldü fakat benzer

şekilde çalışmamızda da anlamlı fark görülmedi ($p=0,097$). Bunun dışında hastaların %40,2 si ilaç ile birlikte ilacın tadını değiştirecek besin/içecek alıyordu fakat gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,97$).

Ailelerin ilaçlar konusunda verdikleri yanıtlara bakıldığında ailelerin büyük çoğunluğu (%97,9) ilaçların düzenli alınmasının epilepsi tedavisinde önemli olduğunu düşünüyordu. %77,4 ü ilaçların tatları tedavi başarısında önemli ve %72,5 u ilaçların tatları kötü de olsa çocuklar bu tada alışabilir şeklinde yanıtlamıştır. Ailelerin %61,7 ilacın tadı nedeni ile çocuk ilacı reddetse de ilaca devam etme fikrinde, %37,2 aile doktoruma başvururum şeklinde yanıtlamıştır. Ailelerin %61,7 ilacın tadı nedeni ile çocuk ilacı reddetse de ilaca devam etme fikrinde iken, %37,2 aile bu durumda doktoruma başvururum şeklinde yanıtlamıştır.

Etki eden faktörlerin çokluğu nedeniyle tat algısının yorumlanması oldukça karmaşıktır. Tat algısı görsel, tat, koku, dokunma ve işitsel reseptörlerden gelen sinyallerin tümünün yorumlanması ile oluşmaktadır. Tat reseptörleri algı ve yorumlama sürecindeki faktörlerden sadece birisidir.

Çocuklar için ideal ilaç iyi tolere edilmeli, etkili olmalı, çocuklar tarafından kabul edilebilir tad ve kokuya sahip olmalıdır. Pediatrik hastalarda birçok ilaç uygun formda (Çiğnenebilir veya sıvı form) bulunmamaktadır. Çocukların tablet formda katı ilaçları yutamaması, bu alanda pediatrik forma uygun ilaçlar geliştirmeyi gerektirir. Çocuklarda tat ve koku tomurcukları çok iyi gelişmiştir ve bu durum yaşla birlikte azalmaktadır. Fakat ilaç tad çalışmalarının yetişkinler ile yapılması ilacın tadının erişkinlere göre normalleştirilmesi nedeni ile tutarsızlık oluşabilmektedir. Aynı zamanda pediatrik popülasyona yönelik ilaç formülasyonu geliştirirken kültürel ve etnik yapılar da tad ve koku üzerinde etkili olduğu için bu faktörler de göz önüne alınmalıdır.

Çocukların ilaç tadını beğenmemelerinin bir diğer nedeni de ilacın yapısından kaynaklanıyor olabilir. Sıvı formdaki (galenik) ilaçlarda, orijinal molekülü kaplama olasılığı çok sınırlı olduğundan, acı tat alma olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir[79]. Bu nedenle tatlandırıcıların ve aromaların tat algısı üzerindeki etkisi sıvı formlarda daha fazladır. Çocuklarda ağırlıklı olarak sıvı formda ilaçlar kullanıldığından ve çalışmamızda kullandığımız antiepileptikler de sıvı formda olduğundan tat alma sorunları nedeniyle ilaç almayı reddeden çocuklarda nedenlerden biri ilaç formunun sıvı olması olabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları;

Çalışmamız vaka olarak yeterli sayıda hasta içerse de bazı kısıtlılıkları vardır. Hastaların önemli bir kısmının ($n=34$, %33,33) ek hastalığı vardı. Bu ek hastalıklar nedeniyle sürekli veya dönemsel olarak farklı ilaç kullanma durumları tat algısını etkilemiş olabilir ve bu durum çalışma kapsamına alınmamıştır. Hastaların önemli bir kısmı ($n=41$, %40,2) ilacın tadını değiştirebilecek ek ilaç veya gıda maddesi kullanmaktaydı. Bu durum sonuçları etkilemiş olabilir. Hasta yakınlarının

önemli bir kısmı ilacın tadını değiştirmek için ek madde verilmesine olumlu bakmaktaydı (Kesinlikle ek madde verilmelidir diyenler; n=14, %13,73, ek madde verilmelidir diyenler; n=33, %32,35). Bu tutum ek tat değiştiren madde verilmiş olabileceğini ve bu durumun cevaplara yansımamış olabileceğini düşündürmektedir.

Bir diğer kısıtlayıcı unsur da ilaçlara eklenen aromalar, yardımcı veya tatlandırıcı maddelerin çeşit, sayı ve miktarının her preparat için farklı olmasıdır. Standardizasyon olmadığından bu durum sonuçların yorumlanmasını güçleştirmektedir. Antiepileptik ilaçlarda yalnızca etken maddeleri içeren preparatlar olmadığı için ek katkı maddelerinin sonuçları etkilemiş olacağı açıktır. Ancak çalışma standart preparatlar ile yapıldığı için sonuçlar üzerine katkı maddelerinin ne kadar etkileri olduğunu tespit edemedik.

Tat algısı son derece kompleks bir mekanizma olup fizyolojisi henüz tam olarak ortaya konamamıştır. Çeşitli tatların birbirlerinin etkilerini arttırıcı veya baskılayıcı özel etkileri olabilmektedir. Dilde tat reseptörleri dışında gıdanın viskozitesi, sürtünme katsayısı gibi fiziksel özelliklerine duyarlı farklı reseptör türleri de bulunmaktadır[76]. Bu reseptörlerin uyarıları, reseptör tipine bağlı olarak, beyinde elektriksel aktivite artışı veya azalışı olarak cevap bulmaktadır[76]. Yani tat algısına gıdanın akışkanlığı, yağ içeriği, ısısı gibi fiziksel özellikleri de etki etmektedir. Ayrıca genetik ve epigenetik etkileşimler gibi tat algısı üzerine etki edebilecek henüz yeni araştırma aşamasında olan daha ileri faktörler de vardır. Bu faktörler çalışma konumuza dahil olmadığından çalışılmamıştır.

Hastalarımızın %18.63'ü birden çok antiepileptik ilaç kullanmaktaydı. Bu durum da sonuçlarımızı etkilemiş olabilir

Çalışmamızdaki verilerle sonuç olarak;

Çocuk hastalarda antiepileptik ilaç tedavisine uyumda ailelerin karşılaştığı en büyük güçlük hastanın ilacın tadını beğenmemesidir. Hastaların çocuğun (n=63, %61,76) ilacı beğenmemesi halinde dahi ilaca devam ettiği halde, 38'inin ise (%37,25) yeniden doktoruna başvurduğu tespit edilmiştir. Bu oran çok yüksek olup tedavi istikrarını bozucu niteliktedir. Çalışmamızdaki hastaların tedaviye uyumsuzluk açısından ifade ettiği en sık neden de (n=24, %23,53) ilacın tadının kötü olmasıydı. Bu durum antiepileptik ilaçların kötü tad algısının düzeltilmesini hedef alan yeni ilaç teknolojilerinin geliştirilmesinin gerekli olduğunu, bu alanda ciddi bir eksiklik bulunduğunu göstermiştir.

Özellikle antiepileptikler gibi genel olarak beğenilmeyen ilaçlarla yapılacak ilaç tat çalışmalarının, ilaçlara eklenen aromalar, yardımcı veya tatlandırıcı maddelerin çeşit, sayı ve

miktarının standardize edildiği ve bu açıdan özdeş olan, aynı fiziksel yapıda, karşılaştırılabilir preparatlar kullanılarak geniş serilerde yapılmasında yarar olduğu düşünceındeyiz.

Sonuç olarak, çalışmamızı verilerin ışığında değerdendirdiğimizde, epilepsi gibi tedavisi uzun olan ve yüksek tedavi uyumu gerektiren bir hastalık grubunda antiepileptik ilaçların tat ve kokusunda yapılacak geliştirmelerin klinik seyirde büyük ilerleme sağlayacağı kanaatindeyiz.



6. Sonuçlar

1. Çalışmaya 102 epilepsi tanılı oral antiepileptik solüsyon kullanan hasta dahil edildi.
2. Çalışmaya dahil edilen hastaların %42,1 i kız, %57,8 i erkekti, yaş ortalamları $7,78\pm3,73$ yıl idi.
3. Annelerin yaş ortalaması $35,55\pm6,55$ yıl, babaların yaş ortalaması $39,16\pm6,57$ yıl olarak saptanmıştır.
4. Hastaların tanı yaşı ortalaması $3,89\pm3,42$ yıl, en son geçirdikleri nöbet yaş ortalaması $5,97\pm3,78$ yıl idi.
5. Hastaların nöbet sıklıkları incelendiğinde 67'sinin (%65,69) son bir yılda nöbet geirmediğı, 35'inin (%34,31) nöbet geçirdiğı saptanmıştır.
6. Hastaların epilepsi dışında kronik hastalık varlığı incelendiğinde 34'ünün (%33,33) kronik hastalığı olduğı saptanmıştır.
7. Hastaların en sık epilepsi tetikleyicisi 29 (%28,43) kişi ile yorgunluk/fiziksel aktivite, 19 (%18,67) kişi ile uykusuzluk olarak saptanmıştır.
8. Hastaların 83'ünün (81,37) monoterapi, 19'unun (%18,63) politerapi aldığı saptanmıştır.
9. Hastaların kullandıkları ilaçlar incelendiğinde 47'sinin (%46,08) Keppra, 26'sinin (%25,49) depakin, 15'inin (%14,71) epixx, 12'sinin (%11,76) Convulex, 4'ünün (%3,92) Trileptal, 4'ünün (%3,92) Tegretol kullandığı saptanmıştır.
10. İlaçlar arasında hastaların ilaç tadı yorumlaması ile keppra kullanan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,042$). Keppra kullananların ilacı iyi olarak değerlendirmesi kullanmayanlardan yüksek saptanmıştır.
11. Hastaların 95'inin (%93,14) ilaçlarını düzenli kullandığı saptanmıştır.
12. Hastaların 40'inin (%39,22) ilacı alırken öğürdüğü veya kustuğı saptanmıştır.

13. Hastaların 41'inin (%40,20) ilacın tadını değiştirecek madde verdiği saptanmıştır. Hastaların 100'ünün (%98,04) ilacı doktorun önerdiği sürede kullandığı saptanmıştır.
14. Hastaların çocuğun ilacı beğenmemesi halinde 63(%61,76)' ünün ilaca devam ettiği, 38'inin (%37,25) doktoruna başvurduğu belirttiği saptanmıştır.
15. Hastaların tedaviye uyumu zorlaştıran faktörlere verdikleri yanıtlar incelendiğinde sebep olarak; 24'ünün (%23,53) ilaç tadını beğenmeme, 16'sının (%15,69) unutkanlık, 3'ünün (%2,94) nöbetlerin azalması olarak yanıtladığı saptanmıştır.



KAYNAKLAR

- [1] A. Kalra and S. Goindi, "Challenges of developing palatable oral paediatric formulations," *Curr. Pediatr. Rev.*, vol. 10, no. 3, pp. 184–193, Aug. 2014, doi: 10.2174/1573396309666131209211017.
- [2] K. Sunakawa, H. Akita, S. Iwata, Y. Sato, and R. Fujii, "Rational use of oral antibiotics for pediatric infections," *Infection*, vol. 23, no. 2 Supplement, pp. 74–78, 1995, doi: 10.1007/BF01742988.
- [3] J. C. Cloyd, R. L. Kriel, C. M. Jones-Saete, B. Y. Ong, J. T. Jancik, and R. P. Remmel, "Prescribing for children – taste and palatability affect adherence to antibiotics: a review," *J. Pediatr.*, vol. 120, no. 4, pp. 634–638, Apr. 1992, doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)82496-5](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)82496-5).
- [4] F. Laville, M. Montana, N. Roux, P. Rathelot, R. Giorgi, and P. Vanelle, "Factors limiting adherence to antiepileptic treatment: A French online patient survey," *J. Clin. Pharm. Ther.*, vol. 43, no. 1, pp. 73–79, 2018, doi: 10.1111/jcpt.12615.
- [5] E. Beghi *et al.*, "Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure," *Epilepsia*, vol. 51, no. 4, pp. 671–675, 2010, doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x.
- [6] R. S. Fisher *et al.*, "ILAE OFFICIAL REPORT A practical clinical definition of epilepsy," pp. 475–482, 2014, doi: 10.1111/epi.12550.
- [7] W. Cui, R. Kobau, M. M. Zack, S. Helmers, and M. Yeargin-allsope, "National Epilepsy Awareness Month — November 2015 Seizures in Children and Adolescents Aged 6 – 17 Years — United States," vol. 64, no. 43, pp. 2010–2014, 2015.
- [8] R. Guerrini and S. Maris, "Epilepsy in children," vol. 367, 2006.
- [9] R. S. Fisher *et al.*, "Response: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) [4]," *Epilepsia*, vol. 46, no. 10, pp. 1701–1702, 2005, doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.00273_4.x.
- [10] A. Ngoh and A. P. Parker, "New developments in epilepsy management," *Paediatr. Child Heal. (United Kingdom)*, vol. 27, no. 6, pp. 281–286, 2017, doi: 10.1016/j.paed.2017.03.010.
- [11] L. N. Hospital and N. Delhi, "ILAE Classification of Seizures and Epilepsies: An Update for the Pediatrician," 2019.
- [12] E. Magiorkinis, K. Sidiropoulou, and A. Diamantis, "Hallmarks in the history of epilepsy: Epilepsy in antiquity," *Epilepsy Behav.*, vol. 17, no. 1, pp. 103–108, 2010, doi: 10.1016/j.yebeh.2009.10.023.
- [13] N. Ülgen Tekerek, "Katki Pediatri Dergisi," in *Katki Pediatri Dergisi*, 4, 2013, pp. 345–354.
- [14] E. Magiorkinis, A. Diamantis, K. Sidiropoulou, and C. Panteliadis, "Highlights in the History of Epilepsy: The Last 200 Years," *Epilepsy Res. Treat.*, vol. 2014, pp. 1–13, 2014, doi: 10.1155/2014/582039.
- [15] D. J. Thurman *et al.*, "Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy," *Epilepsia*, vol. 52, no. SUPPL. 7, pp. 2–26, 2011, doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03121.x.
- [16] A. K. Ngugi, C. Bottomley, I. Kleinschmidt, J. W. Sander, and C. R. Newton, "Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: A meta-analytic approach," *Epilepsia*, vol. 51, no. 5, pp. 883–890, 2010, doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02481.x.
- [17] J. M. Wilmshurst, A. T. Berg, C. R. Newton, and J. H. Cross, "Europe PMC Funders Group The

challenges and innovations for therapy in children with epilepsy,” vol. 10, no. 5, pp. 249–260, 2019, doi: 10.1038/nrneurol.2014.58.The.

- [18] W. May and H. Pdf, *A Public Health Imperative*, vol. 1. 2014.
- [19] D. Hirtz, D. J. Thurman, K. Gwinn-Hardy, M. Mohamed, A. R. Chaudhuri, and R. Zalutsky, “How common are the ‘common’ neurologic disorders?,” *Neurology*, vol. 68, no. 5, pp. 326–337, 2007, doi: 10.1212/01.wnl.0000252807.38124.a3.
- [20] P. Camfield and C. Camfield, “Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children,” *Epileptic Disord.*, vol. 17, no. 2, pp. 117–123, 2015, doi: 10.1684/epd.2015.0736.
- [21] S. A. Russ, K. Larson, and N. Halfon, “A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder,” *Pediatrics*, vol. 129, no. 2, pp. 256–264, 2012, doi: 10.1542/peds.2010-1371.
- [22] E. Wirrell, “Infantile, childhood, and adolescent epilepsies,” *Contin. Lifelong Learn. Neurol.*, vol. 22, no. February, pp. 60–93, 2016, doi: 10.1212/CON.0000000000000269.
- [23] K. M. Aaberg *et al.*, “Incidence and prevalence of childhood epilepsy: A nationwide cohort study,” *Pediatrics*, vol. 139, no. 5, 2017, doi: 10.1542/peds.2016-3908.
- [24] L. Forsgren, E. Beghi, A. Öun, and M. Sillanpää, “The epidemiology of epilepsy in Europe - A systematic review,” *Eur. J. Neurol.*, vol. 12, no. 4, pp. 245–253, 2005, doi: 10.1111/j.1468-1331.2004.00992.x.
- [25] N. Foldvary-Schaefer and E. Wyllie, “Epilepsy,” *Textb. Clin. Neurol. Third Ed.*, pp. 1213–1244, 2007, doi: 10.1016/B978-141603618-0.10052-9.
- [26] B. S. Meldrum, “Neurotransmission in Epilepsy,” *Epilepsia*, vol. 36, pp. 30–35, 1995, doi: 10.1111/J.1528-1157.1995.TB01649.X.
- [27] C. L. Søråas, I. J. Bakken, K. M. Aaberg, M. I. Lossius, C. Stoltenberg, and R. Chin, “Seizures , syndromes , and etiologies in childhood epilepsy : The International League Against Epilepsy 1981 , 1989 , and 2017 classifications used in a population-based cohort,” pp. 1880–1891, 2017, doi: 10.1111/epi.13913.
- [28] B. A. M. Pack, “Epilepsy Overview and Revised Classification of Seizures and Epilepsies,” no. April, pp. 306–321, 2019.
- [29] M. A. Mikati, “Nelson,” in *Nelson Textbook of Pediatrics 21 Edition*, 2020, pp. 3086–3121.
- [30] C. GÜNBEY and G. TURANLI, “Epilepsi ve Pediatrik Epilepsi Sendromları,” *Turkish J. Pediatr. Dis.*, pp. 1–9, Jan. 2022, doi: 10.12956/tchd.888121.
- [31] I. E. Scheffer *et al.*, “ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology,” *Zeitschrift fur Epileptol.*, vol. 31, no. 4, pp. 296–306, 2018, doi: 10.1007/s10309-018-0218-6.
- [32] A. T. Berg, S. Shinnar, S. R. Levy, and F. M. Testa, “Newly diagnosed epilepsy in children: Presentation at diagnosis,” *Epilepsia*, vol. 40, no. 4, pp. 445–452, 1999, doi: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb00739.x.
- [33] R. S. Fisher *et al.*, “Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types,” *Epilepsia*, vol. 58, no. 4, pp. 531–542, 2017, doi: 10.1111/epi.13671.
- [34] S. Shinnar and J. M. Pellock, “Update on the epidemiology and prognosis of pediatric epilepsy,” *J. Child Neurol.*, vol. 17, no. SUPPL. 1, pp. 9–13, 2002, doi: 10.1177/08830738020170010201.

- [35] W. A. Hauser, "Epidemiology of epilepsy in children," *Neurosurg. Clin. N. Am.*, vol. 6, no. 3, pp. 419–429, 1995, doi: 10.1016/s1042-3680(18)30437-6.
- [36] R. S. Greenwood and M. B. Tennison, "When to start and stop anticonvulsant therapy in children," *Arch. Neurol.*, vol. 56, no. 9, pp. 1073–1077, 1999, doi: 10.1001/archneur.56.9.1073.
- [37] B. K. MacDonald, A. L. Johnson, D. M. Goodridge, O. C. Cockerell, J. W. A. Sander, and S. D. Shorvon, "Factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures," *Ann. Neurol.*, vol. 48, no. 6, pp. 833–841, 2000, doi: 10.1002/1531-8249(200012)48:6<833::AID-ANA3>3.0.CO;2-U.
- [38] T. M. Arthur *et al.*, "Seizure recurrence risk following a first seizure in neurologically normal children," *Epilepsia*, vol. 49, no. 11, pp. 1950–1954, 2008, doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01775.x.
- [39] M. Sillanpää and D. Schmidt, "Prognosis of seizure recurrence after stopping antiepileptic drugs in seizure-free patients: A long-term population-based study of childhood-onset epilepsy," *Epilepsy Behav.*, vol. 8, no. 4, pp. 713–719, 2006, doi: 10.1016/j.yebeh.2006.02.014.
- [40] P. Camfield and C. Camfield, "The frequency of intractable seizures after stopping AEDs in seizure-free children with epilepsy," *Neurology*, vol. 64, no. 6, pp. 973–975, 2005, doi: 10.1212/01.WNL.0000154517.82748.A7.
- [41] P. Kwan *et al.*, "Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies," *Epilepsia*, vol. 51, no. 6, pp. 1069–1077, 2010, doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.
- [42] P. Perucca, "The management of epilepsy in children and adults," 2017, doi: 10.5694/mja17.00951.
- [43] P. R. Camfield and C. S. Camfield, "What happens to children with epilepsy when they become adults? Some facts and opinions," *Pediatr. Neurol.*, vol. 51, no. 1, pp. 17–23, 2014, doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.02.020.
- [44] P. S. Fastenau *et al.*, "Neuropsychological status at seizure onset in children: Risk factors for early cognitive deficits," *Neurology*, vol. 73, no. 7, pp. 526–534, 2009, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b23551.
- [45] C. Reilly *et al.*, "Academic achievement in school-aged children with active epilepsy: A population-based study," *Epilepsia*, vol. 55, no. 12, pp. 1910–1917, 2014, doi: 10.1111/epi.12826.
- [46] K. J. Goulden, S. Shinnar, H. Koller, M. Katz, and S. A. Richardson, "Epilepsy in Children with Mental Retardation: A Cohort Study," *Epilepsia*, vol. 32, no. 5, pp. 690–697, 1991, doi: 10.1111/j.1528-1157.1991.tb04711.x.
- [47] C. Steriade, M. J. Titulaer, A. Vezzani, J. W. Sander, and R. D. Thijs, "The association between systemic autoimmune disorders and epilepsy and its clinical implications," *Brain*, vol. 144, no. 2, pp. 372–390, 2021, doi: 10.1093/brain/awaa362.
- [48] A. G. Holst *et al.*, "Epilepsy and risk of death and sudden unexpected death in the young: A nationwide study," *Epilepsia*, vol. 54, no. 9, pp. 1613–1620, 2013, doi: 10.1111/epi.12328.
- [49] S. Shinnar, C. O'Dell, and A. T. Berg, "Mortality following a first unprovoked seizure in children: A prospective study," *Neurology*, vol. 64, no. 5, pp. 880–882, 2005, doi: 10.1212/01.WNL.0000152893.72146.92.
- [50] Joseph I. Sirven, "Management of epilepsy," *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 166, no. 16, pp. 1967–1970, 2016, doi: 10.1001/jama.1958.02990160025007.

- [51] C. Harden *et al.*, "Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors," *Neurology*, vol. 88, no. 17, pp. 1674–1680, 2017, doi: 10.1212/wnl.0000000000003685.
- [52] C. Minardi *et al.*, "Epilepsy in children: From diagnosis to treatment with focus on emergency," *J. Clin. Med.*, vol. 8, no. 1, pp. 1–10, 2019, doi: 10.3390/jcm8010039.
- [53] C. M. Dubé, A. L. Brewster, C. Richichi, Q. Zha, and T. Z. Baram, "Fever, febrile seizures and epilepsy," *Trends Neurosci.*, vol. 30, no. 10, pp. 490–496, 2007, doi: 10.1016/j.tins.2007.07.006.
- [54] S. Saltık, "Febrile seizures and related epileptic syndromes," *Türk Pediatr. Ars.*, vol. 53, no. 4, pp. 203–204, 2018, doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.86458.
- [55] J. G. Thundiyil, T. E. Kearney, and K. R. Olson, "Evolving epidemiology of drug-induced seizures reported to a Poison Control Center System.," *J. Med. Toxicol.*, vol. 3, no. 1, pp. 15–19, 2007, doi: 10.1007/BF03161033.
- [56] B. Wills and T. Erickson, "Drug- and toxin-associated seizures," *Med. Clin. North Am.*, vol. 89, no. 6, pp. 1297–1321, 2005, doi: 10.1016/j.mcna.2005.06.004.
- [57] H. Bozdemir and K. Aslan, "Refleks Epilepsiler," *Arşiv Kaynak Tarama Derg.*, vol. 18, pp. 70–90, 2009.
- [58] R. S. Fisher, G. Harding, G. Erba, G. L. Barkley, and A. Wilkins, "Photic- and pattern-induced seizures: A review for the epilepsy foundation of america working group," *Epilepsia*, vol. 46, no. 9, pp. 1426–1441, 2005, doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.31405.x.
- [59] Z. Vildan Okudan and Ç. ˘dem Özkara, "Neuropsychiatric Disease and Treatment Dovepress Reflex epilepsy: triggers and management strategies," 2018, doi: 10.2147/NDT.S107669.
- [60] F. Pittau *et al.*, "Videopolygraphic and functional MRI study of musicogenic epilepsy. A case report and literature review," *Epilepsy Behav.*, vol. 13, no. 4, pp. 685–692, 2008, doi: 10.1016/j.yebeh.2008.05.004.
- [61] P. E. Penovich and S. Helmers, "Chapter 4 Catamenial Epilepsy," *Int. Rev. Neurobiol.*, vol. 83, no. 08, pp. 79–90, 2008, doi: 10.1016/S0074-7742(08)00004-4.
- [62] R. B. Aird, "The importance of seizure-inducing factors in youth," *Brain Dev.*, vol. 10, no. 2, pp. 73–76, 1988, doi: 10.1016/S0387-7604(88)80073-1.
- [63] J. J. Asconap, "The Selection of Antiepileptic Drugs for the Treatment of Epilepsy in Children and Adults Epilepsy Seizures Antiepileptic drugs," vol. 28, pp. 843–852, 2010, doi: 10.1016/j.ncl.2010.03.026.
- [64] O. B.- İstanbul, Q. Yayıncılık, and undefined 2012, *Tanı ve tedavi*, vol. 9, no. 1.
- [65] B. A. N. V Moosa, "Antiepileptic Drug Treatment of Epilepsy in Children," pp. 381–407, 2019.
- [66] A. P. Gibson and N. C. Patel, "Mechanisms of action of antiepileptic drugs," *Antiepileptic Drugs to Treat Psychiatr. Disord.*, pp. 1–15, 2008, doi: 10.3109/9780849382666-4.
- [67] P. Kwan, G. J. Sills, and M. J. Brodie, "The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs," *Pharmacol. Ther.*, vol. 90, no. 1, pp. 21–34, 2001, doi: 10.1016/S0163-7258(01)00122-X.
- [68] C. L. P. Deckers *et al.*, "Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: The evidence reviewed," *Epilepsia*, vol. 41, no. 11, pp. 1364–1374, 2000, doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb00111.x.

- [69] A. Rosati, S. De Masi, and R. Guerrini, "Antiepileptic Drug Treatment in Children with Epilepsy," *CNS Drugs*, vol. 29, no. 10, pp. 847–863, 2015, doi: 10.1007/s40263-015-0281-8.
- [70] E. Nur, V. Yavuz, B. Baykan, İ. Üniversitesi, İ. T. Fakültesi, and N. A. Dalı, "Epilepsi Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar," pp. 39–43.
- [71] A. Effects, O. F. The, and A. Drugs, *ÇOCUK NÖROLOJİSİ*. 2022.
- [72] P. Perucca *et al.*, "Adverse antiepileptic drug effects in new-onset seizures: A case-control study," *Neurology*, vol. 76, no. 3, pp. 273–279, 2011, doi: 10.1212/WNL.0b013e318207b073.
- [73] C. Helmstaedter, J. A. Witt, and C. Hoppe, "Evaluating the mediating role of executive functions for antiepileptic drugs' effects on IQ in children and adolescents with epilepsy," *Epilepsy Behav.*, vol. 96, pp. 98–103, 2019, doi: 10.1016/j.yebeh.2019.04.003.
- [74] M. P. Canevini *et al.*, "Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy," *Epilepsia*, vol. 51, no. 5, pp. 797–804, 2010, doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02520.x.
- [75] A. I. Cygankiewicz, A. Maslowska, and W. M. Krajewska, "Molecular Basis of Taste Sense: Involvement of GPCR Receptors," *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, vol. 54, no. 6, pp. 771–780, 2014, doi: 10.1080/10408398.2011.606929.
- [76] E. T. Rolls, "The texture and taste of food in the brain," *J. Texture Stud.*, vol. 51, no. 1, p. jtxs.12488, Nov. 2019, doi: 10.1111/jtxs.12488.
- [77] J. A. Mennella, A. C. Spector, D. R. Reed, and S. E. Coldwell, "The Bad Taste of Medicines: Overview of Basic Research on Bitter Taste," *Clin. Ther.*, vol. 35, no. 8, pp. 1225–1246, Aug. 2013, doi: 10.1016/j.clinthera.2013.06.007.
- [78] J. A. Wagner, G. Pabon, D. Terrill, and S. M. Abdel-Rahman, "Examining a new scale for evaluating taste in children (TASTY)," *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.*, vol. 25, no. 2, pp. 131–138, 2020, doi: 10.5863/1551-6776-25.2.131.
- [79] E. Aksöz, S. Yazıcı, O. Korkut, N. Yılmaz, and T. Çelik, "A taste preference study in pediatric patients: Paracetamol and Ibuprofen," *J. Dr Behcet Uz Child. s Hosp.*, vol. 9, no. September 2015, pp. 10–16, 2019, doi: 10.5222/buchd.2019.74508.
- [80] W. A. Hauser, J. F. Annegers, and L. T. Kurland, "Incidence of Epilepsy and Unprovoked Seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984," *Epilepsia*, vol. 34, no. 3, pp. 453–458, 1993, doi: 10.1111/j.1528-1157.1993.tb02586.x.
- [81] P. N. Banerjee, D. Filippi, and W. Allen Hauser, "The descriptive epidemiology of epilepsy-A review," *Epilepsy Res.*, vol. 85, no. 1, pp. 31–45, 2009, doi: 10.1016/j.epilepsyres.2009.03.003.
- [82] M. Leonardi and T. B. Ustun, "The global burden of epilepsy," *Epilepsia*, vol. 43, no. SUPPL.6, pp. 21–25, 2002, doi: 10.1046/j.1528-1157.43.s.6.11.x.
- [83] R. H. Schwartz, "Enhancing children's satisfaction with antibiotic therapy: A taste study of several antibiotic suspensions," *Curr. Ther. Res. - Clin. Exp.*, vol. 61, no. 8, pp. 570–581, 2000, doi: 10.1016/S0011-393X(00)80039-9.
- [84] P. A. K. Wan, "The New England Journal of Medicine EARLY IDENTIFICATION OF REFRACTORY EPILEPSY," 2000.
- [85] Z. V. Okudan and Ç. Özkara, "Reflex epilepsy: Triggers and management strategies," *Neuropsychiatr.*

Dis. Treat., vol. 14, pp. 327–337, 2018, doi: 10.2147/NDT.S107669.

- [86] J. A. Quirk, D. R. Fish, H. S. J. M. Smith, J. W. A. S. Sander, S. D. Shorvon, and P. J. Allen, “First Seizures Associated with Playing electronic screen games : A Community-based Study in Great Britain,” pp. 733–737, 1995.
- [87] B. Novakova, P. R. Harris, A. Ponnusamy, and M. Reuber, “The role of stress as a trigger for epileptic seizures: A narrative review of evidence from human and animal studies,” *Epilepsia*, vol. 54, no. 11, pp. 1866–1876, 2013, doi: 10.1111/epi.12377.
- [88] C. M. Galtrey, M. Mula, and H. R. Cock, “Stress and epilepsy: Fact or fiction, and what can we do about it?,” *Pract. Neurol.*, vol. 16, no. 4, pp. 270–278, 2016, doi: 10.1136/practneurol-2015-001337.
- [89] N. T. Sawyer and A. Escayg, “Stress and epilepsy: Multiple models, multiple outcomes,” *J. Clin. Neurophysiol.*, vol. 27, no. 6, pp. 445–452, 2010, doi: 10.1097/WNP.0b013e3181fe0573.
- [90] P. Gélisse, P. Genton, P. Coubes, N. P. L. Tang, and A. Crespel, “Can emotional stress trigger the onset of epilepsy?,” *Epilepsy Behav.*, vol. 48, pp. 15–20, 2015, doi: 10.1016/j.yebeh.2015.05.010.
- [91] P. J. O. M. Macêdo, P. S. de Oliveira, N. Foldvary-Schaefer, and M. da M. Gomes, “Insomnia in people with epilepsy: A review of insomnia prevalence, risk factors and associations with epilepsy-related factors,” *Epilepsy Res.*, vol. 135, pp. 158–167, 2017, doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.05.014.
- [92] P. C. Fang, Y. J. Chen, and I. C. Lee, “Seizure precipitants in children with intractable epilepsy,” *Brain Dev.*, vol. 30, no. 8, pp. 527–532, 2008, doi: 10.1016/j.braindev.2008.01.004.
- [93] R. Tojal and J. Morgado, “Epilepsy and physical exercise,” vol. 25, pp. 87–94, 2015, doi: 10.1016/j.seizure.2014.09.015.
- [94] J. Wong and E. Wirrell, “Physical activity in children/teens with epilepsy compared with that in their siblings without epilepsy,” *Epilepsia*, vol. 47, no. 3, pp. 631–639, 2006, doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00478.x.
- [95] A. Stanuszek, E. Wnekowicz, E. Kuźniar, K. Krakowska, A. Gergont, and M. Kaciński, “Seizure-precipitating factors in relation to medical recommendations: Especially those limiting physical activity,” *J. Child Neurol.*, vol. 30, no. 12, pp. 1569–1573, 2015, doi: 10.1177/0883073815574334.
- [96] B. Schmitt, L. Thun-Hohenstein, H. Vontobel, and E. Boltshauser, “Seizures induced by physical exercise: Report of two cases,” *Neuropediatrics*, vol. 25, no. 1, pp. 51–53, 1994, doi: 10.1055/s-2008-1071584.
- [97] O. Y. Kwon, H. S. Ahn, and H. J. Kim, “Fatigue in epilepsy: A systematic review and meta-analysis,” *Seizure*, vol. 45, pp. 151–159, 2017, doi: 10.1016/j.seizure.2016.11.006.
- [98] S. Frank and N. A. Tyson, “A Clinical Approach to Catamenial Epilepsy: A Review,” *Perm. J.*, vol. 24, pp. 1–3, 2020, doi: 10.7812/TPP/19.145.
- [99] M. C. L. Phillips, “Fasting as a therapy in neurological disease,” *Nutrients*, vol. 11, no. 10, 2019, doi: 10.3390/nu11102501.
- [100] C. M. Verduyn, G. Stores, and A. en, “A Survey of Mothers’ Impressions of Seizure Precipitants in Children with Epilepsy,” *Epilepsia*, vol. 29, no. 3, pp. 251–255, 1988, doi: 10.1111/j.1528-1157.1988.tb03714.x.
- [101] R. Huber and P. Weber, “European Journal of Paediatric Neurology Is there a relationship between socioeconomic factors and prevalence , adherence and outcome in childhood epilepsy ? A systematic

scoping review," *Eur. J. Paediatr. Neurol.*, vol. 38, no. January, pp. 1–6, 2022, doi: 10.1016/j.ejpn.2022.01.021.

- [102] A. M. Gutierrez-colina, A. W. Smith, C. A. Mara, and A. C. Modi, "Adherence barriers in pediatric epilepsy : From toddlers to young adults," *Epilepsy Behav.*, vol. 80, pp. 229–234, 2018, doi: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.01.031>.
- [103] S. Ahmed, D. Id, and M. S. Shibeshi, "Antiepileptic drug adherence in children in southern Ethiopia : A cross sectional study," pp. 1–13, 2022, doi: 10.1371/journal.pone.0263821.
- [104] B. E. Gidal, J. Ferry, L. Reyderman, and J. E. Piña-garza, "Use of extended-release and immediate-release anti-seizure medications with a long half-life to improve adherence in epilepsy : A guide for clinicians," *Epilepsy Behav.*, vol. 120, p. 107993, 2021, doi: 10.1016/j.yebeh.2021.107993.
- [105] A. M. Gutierrez-colina, S. E. Wetter, A. Constance, S. Guilfoyle, and A. C. Modi, "Racial Disparities in Medication Adherence Barriers : Pediatric Epilepsy as an Exemplar," vol. 47, no. January, pp. 620–630, 2022.
- [106] S. Pawar and A. Kumar, "Issues in the Formulation of Drugs for Oral Use in Children," *Pediatr. Drugs*, vol. 4, no. 6, pp. 371–379, 2002, doi: 10.2165/00128072-200204060-00004.
- [107] S. A. Al-Shammari, T. Khoja, and M. J. M. S. Al-Yamani, "Compliance with short-term antibiotic therapy among patients attending primary health centres in Riyadh, Saudi Arabia," *J. R. Soc. Promot. Health*, vol. 115, no. 4, pp. 231–234, 1995, doi: 10.1177/146642409511500407.
- [108] R. Cohen, F. De La Rocque, A. Lécuyer, C. Wollner, M. J. Bodin, and A. Wollner, "Study of the acceptability of antibiotic syrups, suspensions, and oral solutions prescribed to pediatric outpatients," *Eur. J. Pediatr.*, vol. 168, no. 7, pp. 851–857, 2009, doi: 10.1007/s00431-008-0857-0.

Özgeçmiş

Kişisel bilgiler	
Adı Soyadı	Aslıhan İZOL
Doğum Tarihi	
Telefon No	
Email adresi	
Eğitim	
Lisans	Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi 2011-2017
Çalışılan Yerler	Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi 2017-2018 İstanbul Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı Hastalıkları E.A.H. 2018-2019 Balıkesir Üniversitesi Pediatri A.B.D. araştırma görevlisi 2019-halen

Ekler

EK1: Anket Soruları

1. Hastanın yaşı:

2. Cinsiyeti: ☐ Kız ☐ Erkek

3. Çocuğun nesi oluyorsunuz ? ☐ Anne

☐ Baba

☐ Büyük anne/Büyük baba

☐ Diğer akrabalar (Teyze, hala, dayı, amca, abi, abla)

☐ Diğer.....

4. Anne yaşı:

5. Annenin eğitim-öğrenim durumunu belirtiniz.

1- Okur-Yazar Değil 2- İlkokul 3- Ortaokul 4- Lise 5- Üniversite

6. Annenin mesleğini belirtiniz:

7. Babanın yaşı :

8. Babanın eğitim-öğrenim durumunu belirtiniz.

1- Okur-Yazar Değil 2- İlkokul 3- Ortaokul 4- Lise 5- Üniversite

9. Babanın mesleğini belirtiniz.....

10. Kardeş sayısı: 1. Yok 2. 1 tane 3. 2 tane 4. 3 ve üstü

11. Aile ortalama geliri:

1) 4.000 TL nin altında 2) 4.000 TL-7.000 TL arasında 3) 7.000-10.000 TL 4)10.000 TL üzerinde

12. Çocuğunuza sara hastalığı tanısı ne zaman konuldu ?

13. Çocuğunuz en son ne zaman nöbet geçirdi?

14. Çocuğunuzun son bir yılda havale sıklığı nedir?

- a) Yok b) Ayda birden az c) Ayda birden fazla

15. Çocuğunuzun havalesini tetikleyen etken/etkenler nelerdir?

- a) Yorgunluk
b) Uykusuzluk
c) Gürültü
d) Üzüntü
e) İlaçların düzensiz kullanımı
f) Adet dönemi
g) Açlık
h) Soğuk algınlığı ilcaları
ı) Ateş
j) Ekran maruziyeti

16. Çocuğunuzun başka bir kronik hastalığı yada rahatsızlığı (öğrenme güçlüğü, zihinsel gerilik, fiziksel yetersizlik, vs...) var mı ?

- ☐ Hayır ☐ Evet (Varsa Belirtiniz.....)

17.Çocuğunuz sara tedavisi için kaç ilaç kullanıyor?

- ☐ 1 tane (Monoterapi) ☐ Birden fazla (Politerapi)

18. Hangi ilaç ya da ilaçları kullanıyor ? (Birden fazla işaretleyebilirsiniz)

☐ Keppra (Levetirasetam)

☐ Epixx (Levetirasetam)

☐ Netrolex (Levetirasetam)

☐ Convulex (Valproik asit)

☐ Depakin (Valproik asit)

☐ Trileptal (Okskarbazepin)

☐ Tegretol (Karbamazepin)

19)Çocuk ilacı aldığıında yüzündeki ifade ve ilacın tadı ve kokusu ile ilgili düşünceleri nelerdi? Her ilaç için aşağıda işaretler misiniz?

(Çocuğunuz 5 yaşın üzerinde ise bu ifadelere göre yanıt veriniz)

1. Günde kaç kez.....

Tadı



Kokusu



Çok güzel Güzel Emin değilim Kötü Çok kötü

3. Günde kaç kez.....

Tadı



Kokusu



Çok güzel Güzel Emin değilim Kötü Çok kötü

2. Günde kaç kez.....

Tadı



Kokusu



Çok güzel Güzel Emin değilim Kötü Çok kötü

4. Günde kaç kez.....

Tadı



Kokusu



Çok güzel Güzel Emin değilim Kötü Çok kötü

(Çocuğunuz 2-5 yaş arasında ise bu ifadelere göre yanıt veriniz.)



Çok kötü



Emin değilim



Çok güzel



Çok kötü



Emin değilim



Çok güzel

1.....Günde kaç kez

2.....Günde kaç kez

20. İlaçlar ve kullanımı hakkında (yan etki, doz kullanımı vs)bilgi aldınız mı?

☐ Hayır ☐ Evet (Belirtiniz)

21. Çocuğunuz ilacını düzenli kullanıyor mu?

☐ Hayır ☐ Evet

22. Çocuğunuzun tedaviye uyumunu zorlaştıran faktörler nelerdir? (Birden fazla şık işaretleyebilirsiniz)

☐ Sosyal güvencesizlik/Ekonomik yetersizlik

☐ İlacın tadını beğenmeme

☐ Unutkanlık

☐ Nöbet sıklığının azalması

☐ İlaç yan etkisi

☐ İlaçtan fayda görmeme

☐ Diğer

23. Çocuk ilacı aldığı anda beğenmediği için tükürdü, öğürdü ya da kustu mu?

1. Evet

2. Hayır

24. İlacı çocuğa kim veriyor?

1. Genellikle anne

2. Genellikle baba

3. Çocuk kendisi alıyor

4. Diğer (.....)

25. İlacı verirken çocuğun tat almasını değiştirecek ek bir besin ya da içecek verdiniz mi?

(ilaç öncesinde – sonrasında ya da ilaçla birlikte)

☐ Hayır ☐ Evet (Verdiyseniz nedenini belirtiniz.....)

26. İlaçları doktorun önerdiği şekil ve sürede kullanabildiniz mi?

1. Evet

2. Hayır

Cevabınız hayırsa nedeni:

27. Çocuğunuz ilacın tadını beğenmediğinde nasıl bir yol izlersiniz?

☐ Doktoruma başvururum

☐ İlacı bırakırım

☐ İlaça devam ederim

Aşağıdaki konulara dair fikrinizi belirtir misiniz

	Kesinlikle katılıyorum	Katılıyorum	Kararsızım	Katılmıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
28. Sara tedavisinin başarılı olabilmesi için ilaçların düzenli alınması gerekir					
29. İlaçların tatları çocuklar için tedavi başarısında önemlidir.					
30. Sara ilaçlarının tadı kötü de olsa çocuklar bu tada alışabilir.					
31.Çocuğuma ilacı sevdirmek için ilacın tadını ve kokusunu güzelleştirecek bir maddeyi ilaca eklemek isterim.					
32.İlacın tadı kötü olduğu için ilacı hemen bırakırım.					
33.Başka ilaçların(antibiyotik,ateş düşürücü vb.) tedaviye eklenmesi ilacın tadında değişikliğe sebep olur.					
34.Doktorum takiplerde ilaç ile uyumumu sorar.					

Bu ankette geçen konuların dışında belirtmek istediğiniz herhangi bir görüş var mı? Yanıtınız evet ise, bunları aşağıdaki boşluğa yazınız vb.

.....
.....
.....

Teşekkür ederiz...

EK2: Etik Kurul Karar



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Nöroloji Polikliniğinde Sık Kullanılan Antiepileptik Solüsyonların Tat ve Kokularının Tedavi Uyumuna Etkisinin Değerlendirilmesi
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu
	KURUL ADRESİ	Balıkesir Üniversitesi Çağış Yerleşkesi 10145 Balıkesir
	TELEFON	(0266) 612 14 18
	FAKS	(0 266) 612 14 17
	E-POSTA	sb.etikkurulu@balikesir.edu.tr
KURUL ÜYELERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Selçuk YAZICI
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI, ADI-SOYADI	-
	DESTEKLEYİCİ	-
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ (TÜBİTAK vb kaynaklardan destek alanlar için) UNVANI, ADI-SOYADI	-
	YARDIMCI ARAŞTIRMACI VE BÖLÜMÜ	Arş. Gör. Aslıhan İZOL Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kesitsel Tanımlayıcı Araştırma
	Karar No: 2022/40	Tarih: 05/04/2022
	KARAR BİLGİLERİ	Başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve UYGUN BULUNMUŞ olup usulüne uygun gerçekleştirilmesinde bilimsel ve etik sakınca OLMADIĞINA oy birliği ile karar verilmiştir. Araştırmanın tüm süreçlerinde ilgili kurum, kuruluş ve kişilerden gereken izinlerin alınmasından araştırmacılar sorumludur.

ETİK KURUL ÜYELERİ

Ünvanı	Adı-Soyadı	Görevi	Araştırma ile İlişkisi	
			VAR	YOK
Prof. Dr.	Tunay KARLIDERE	Başkan		X
Prof. Dr.	Osman İrfan İLHAK	Başkan Yrd.		X
Prof. Dr.	Funda GÜLCÜ BULMUŞ	Üye		X
Doç. Dr.	Özkan IŞIK	Üye		X
Doç. Dr.	Celalettin ÇEVİK	Sözcü		X
Dr.Öğr.Üyesi	Emrah ÖZCAN	Üye		X
Av.	Serhat AKBAŞ	Üye		X