



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

ROLANDİK EPİLEPSİ TANILI ÇOCUKLARDA KOGNİTİF FONKSİYONLARIN DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Hazal Kızıl

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ROLANDİK EPİLEPSİ TANILI ÇOCUKLARDA KOGNİTİF FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hazal Kızıl

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Kamil Şahin

Doç. Dr. Senem Ayça

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince klinik bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, hekimlik sanatının inceliklerini bana öğreten çok değerli hocalarım; Prof. Dr. Murat Elevli'ye, Prof. Dr. Derya Büyükkayhan'a, Doç. Dr. Kamil Şahin'e, Dr. Öğr. Üyesi Burcu Cebeci'ye ve Dr. Öğr. Üyesi Halil Uğur Hatipoğlu'na,

Asistanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca mesleki tecrübelerinden faydalandığım, bilimsel bilgi aktarımı ve desteği için değerli Doç. Dr. Senem Ayça'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince deneyimlerini ve tecrübelerini aktararak yetişmemde büyük emekleri olan, hiçbir konuda yardımını ve desteğini esirgemeyen çok kıymetli hocalarım Doç. Dr. Süleyman Bayraktar'a ve Doç. Dr. Bilge Bayraktar'a,

Asistanlık süresince her sorumuzu sabırla cevaplayan ve her zaman çözümçül yaklaşımları ile bizleri destekleyen Uzm. Dr. Berker Okay'a

Emekleri ve katkıları için başta Uzm. Dr. Canan Yolcu olmak üzere yandal uzmanlarımıza ve uzmanlarımıza;

Asistanlık sürecinde her zaman desteğini hissettiğim, birlikte çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum Dr. Eda Dilara Bay'a ve başta eşkıdemlerim olmak üzere bütün değerli asistan arkadaşlarıma;

Eğitim hayatım boyunca sevgilerini, desteklerini ve emeklerini eksik etmeyen, her zaman yanımda olan annem Aysel Kızıl'a, babam Ahmet Kızıl'a ve bana her zaman öncülük etmiş değerli ağabeyim Uzm. Dr. M. Can Kızıl'a

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Hazal KIZIL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇLAR.....	50
KAYNAKLAR.....	53
ÖZGEÇMİŞ.....	60
EKLER.....	62

KISALTMALAR

AMPA: α -Amino-3-hidroksi-5-Metil-4-izoksazol Propiyonik Asit

COVE: Childhood Occipital Visual Epilepsy (Çocukluk Çağı
Oksipital Görsel Epilepsi)

ILAE: International League Against Epilepsy (Uluslararası Epilepsi Derneği)

EEG: Elektroensefalografi

GABA: Gamma-aminobutirik asit

NMDA: N-metil-D-aspartat

POLE: Photosensitive Occipital Lobe Epilepsy (Işığa Duyarlı
Oksipital Lob Epilepsisi)

SeLEAS: Self-Limited Epilepsy With Autonomic Seizures (Kendini Sınırlayan
Otonom Nöbetli Epilepsi)

SeLECTS: Self-Limited Epilepsy With Centrottemporal Spikes
(Kendini Sınırlayan Sentrottemporal Dikenli Epilepsi)

SV2A: Sinaptik vezikül protein 2A

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Epilepsinin etiyolojik sınıflaması.....	7
Tablo 2. ILAE 2017 Nöbet tipleri sınıflandırması genişletilmiş versiyonu.....	9
Tablo 3. Epilepsi Tanı ve Sınıflandırma Şeması.....	9
Tablo 4. Epileptik Sendromlar.....	12
Tablo 5. Bender Gestalt gelişimsel puanlama sistemi için normatif verileri.....	29
Tablo 6. Bender Gestalt gelişimsel puanlama sistemi için persentil hesaplama tablosu.....	29
Tablo 7. Tüm Katılımcıların Demografik Özellikleri.....	31
Tablo 8. Hastaların tedavilerinin başlangıcındaki ve tedavilerinin 6. Ayındaki Elektroensefalografi bulguları.....	33
Tablo 9. Cinsiyete göre kullanılan ilaçların dağılımı.....	34
Tablo 10. Kullanılan ilaçlara göre tedavi başlangıcındaki ve tedavinin 6. Ayındaki Elektroensefalografi bulguları.....	35
Tablo 11. Kullanılan ilaçlarla tedavi başlangıcındaki ve tedavinin 6. Ayındaki Elektroensefalografi bulgularının değişimi.....	37
Tablo 12. Bütün hastaların tedavi başlangıcında ve tedavinin 6. Ayında Bender-Gestalt görsel motor algı testi hata puanı persentili.....	38
Tablo 13. Kullanılan ilaca göre tedavi başlangıcında ve tedavinin 6. Ayında Bender-Gestalt görsel motor algı testi hata puanı persentili.....	39

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. ILAE 2017 Epilepsi sınıflaması	8
Şekil 2. Kendini Sınırlayan Fokal Epilepsi Sendromları.....	15
Şekil 3. SeLECTS tanılı bir hastanın EEG’sindeki sentrotemporal diken dalga deşarjı.....	18
Şekil 4. Bender-Gestalt Testinde kullanılan dokuz geometrik şekil.....	28



ÖZET

Giriş ve Amaç: Kendini sınırlayan sentrotemporal dikenli epilepsi (SeLECTS) yani eski adıyla rolandik epilepsi, çocukluk döneminde karşılaşılan fokal epilepsi sendromları arasında en sık olarak görülür. SeLECT genellikle "iyi huylu" olarak kabul edilse de, son yıllarda yapılan araştırmalar kognitif fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkileri olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda, yeni SeLECTS tanısı alıp levetirasetam veya valproik asit tedavisi başlanmış çocukların kognitif fonksiyonlarını değerlendirdik. Farklı monoterapilerin kognitif etkilenme üzerine etkilerini görmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız, 5-10 yaş arasında olan ve yeni SeLECTS tanısı alıp monoterapi olarak levetirasetam veya valproik asit tedavisi başlanmış 64 çocuğun dahil olduğu prospektif bir çalışmadır. Çalışmaya alınan tüm hastaların cinsiyetleri, yaşları, tanı aldıklarında başlanan tedavileri, tanı anında ve tedavinin 6. ayında kognitif fonksiyonları değerlendirme amacıyla yapılmış olan Bender-Gestalt testi sonuçları ile EEG bulguları hasta takip formlarına kaydedildi. Sonuçlar istatistiksel yöntemlerle karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmadaki çocukların 38'i (%59,4) erkek, 26'sı (%40,6) kızdı ve ortalama yaş $8,5 \pm 1,7$ idi. Bu çocukların 34'üne (%53,1) Valproik asit, 30'una (%46,9) Levetirasetam monoterapisi başlandı. Cinsiyet oranları ve yaş ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,052, p=0,63$). Hastaların tedavi başlangıcındaki Bender-Gestalt görsel motor algı testi hata puanı persentili ortalaması $31,3 \pm 23,2$ (5-75) iken 6. aydaki değerlendirmede persentil ortalaması ise $33,9 \pm 25,3$ (5-95) idi. Tedavi başında ve 6. aydaki kognitif kıyaslamada istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmadı ($p=0,394$). Levetirasetam kullanan hastaların tedavi başlangıcındaki algı testi hata persentil ortalaması $32,0 \pm 25$, 6. ay ortalaması $37,3 \pm 25,2$ idi. Valproik asit kullanan hastaların tedavi başlangıcındaki persentil ortalaması $30,6 \pm 21,7$ 6. ay ortalaması $30,9 \pm 25,4$ idi. Levetirasetam ve Valproik asit kullanan hastaların tedavi başında ve tedavinin 6. ayındaki kognitif değerlendirmeleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,303, p=0,832$).

Sonuç: Çalışmamızda yeni SeLECTS tanısı alan ve Valproik asit veya Levetirasetam monoterapileri başlanan çocukların 6 aylık izleminde tedavilerin kognitif fonksiyonlara anlamlı etkisi görülmemiştir ancak levetirasetam kullanan grupta Bender Gestalt görsel motor algı testi hata puanı persentil ortalamasının 6. ayda daha yüksek saptanması SeLECTS tanılı çocuklarda levetirasetamın kognitif fonksiyonlar üzerine olumlu katkıları olabileceğini dşndrmştir.

Anahtar kelimeler: ocuk, SeLECTS, Kognitif fonksiyonlar, Levetirasetam, Valproik asit



ABSTRACT

IN CHILDREN WITH ROLANDIC EPILEPSY EVALUATION OF COGNITIVE FUNCTIONS

Introduction and Aim: Self-limiting centrottemporal spiny epilepsy, formerly known as rolandic epilepsy, is the most common focal epilepsy syndrome in childhood. Although SeLECT is generally considered "benign", recent studies have shown that it may have negative effects on cognitive functions. In our study, we evaluated the cognitive functions of children newly diagnosed with SeLECTS and started on levetiracetam or valproic acid treatment. We aimed to see the effects of different monotherapies on cognitive impairment.

Materials and Methods: Our study was a prospective study involving 64 children aged 5-10 years with a new diagnosis of SeLECT who were started on levetiracetam or valproic acid as monotherapy. Gender, age, treatment started at the time of diagnosis, results of the Bender-Gestalt test performed to evaluate cognitive functions at the time of diagnosis and at the 6th month of treatment, and EEG findings were recorded on patient follow-up forms. The results were compared with statistical methods.

Results: Of the children included in the study, 38 (59.4%) were boys, 26 (40.6%) were girls and the mean age was 8.5 ± 1.7 years. Valproic acid monotherapy was initiated in 34 (53.1%) and levetiracetam monotherapy in 30 (46.9%) of these children. There was no statistically significant difference in sex ratios and mean age ($p=0.052$, $p=0.63$). The mean percentile of the Bender-Gestalt visual motor perception test error score at the beginning of treatment was 31.3 ± 23.2 (5-75), while the mean percentile at the 6th month evaluation was 33.9 ± 25.3 (5-95). There was no statistically significant change in cognitive comparison at the beginning of treatment and at 6 months ($p=0.394$). The mean percentile of the patients using levetiracetam at the beginning of treatment was 32.0 ± 25 , and the mean at the 6th month was 37.3 ± 25.2 . The mean percentile of patients using valproic acid was 30.6 ± 21.7 at the beginning of treatment and 30.9 ± 25.4 at the 6th month. There was no significant difference between the cognitive evaluations of patients using

levetiracetam and valproic acid at the beginning and 6th month of treatment ($p=0.303, p=0.832$).

Conclusion: : In our study, no significant effect of the treatments on cognitive functions was observed in the 6-month follow-up of children newly diagnosed with SeLECTS who were started on Valproic acid or Levetiracetam monotherapies, but the mean percentile of the Bender Gestalt visual motor perception test error score was higher in the levetiracetam group at 6 months, suggesting that levetiracetam may have positive contributions on cognitive functions in children with SeLECTS.

Key words: Child, SeLECTS, Cognitive functions, Levetiracetam, Valproic acid



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi; tekrarlayan ve genellikle öngörülemeyen nöbetlerle karakterize edilen nörolojik bir hastalıktır. Çocukluk çağında epilepsi oldukça sık görülür ve etkilenenlerin sayısının yılda yaklaşık olarak 100.000 çocuk içinde 45-100 aralığında olduğu tahmin edilmektedir (1). Çocuklarda epilepsi teşhisi, yaşa, nöbet tipine ve eşlik eden diğer nörolojik bozukluklara bağlı olarak değişkenlik gösterebilir (2). Çocuklarda görülen epilepsinin etiyolojisi çeşitli faktörlere bağlı olabilir, bunlar arasında genetik yatkınlık, travma, enfeksiyonlar ve metabolik bozukluklar yer almaktadır (3). International League Against Epilepsy- Uluslararası Epilepsi Derneği (ILAE) tarafından, epileptik nöbetlerin sınıflandırılması 2017 ve 2022 yıllarında güncellenmiştir. Bu güncel sınıflandırmaya göre, nöbet tipleri fokal, jeneralize ve bilinmeyen olarak üçe ayrılmıştır. Epilepsiler ise fokal başlangıçlı, jeneralize başlangıçlı, hem fokal hem jeneralize başlangıçlı ve sınıflandırılmayan olarak dört sınıfa ayrılmıştır (2).

Martinius Rulandus, 1597’de ilk defa tipik benign hemifasyal nöbet olgularını tanımlamış, ancak kendine özgü klinik ve elektroensefalografik özellikler son 4 dekat içerisinde tanınmıştır (3).

Çocukluk çağının iyi huylu epilepsiler sınıfından olan Self-Limited Epilepsy With Centrotemporal Spikes (SeLECTS), kendini sınırlayan sentrotemporal dikenli epilepsi bir diğer adıyla rolandik epilepsi, çocukluk çağında en fazla tanı alan fokal epilepsi sendromudur ve bütün çocukluk çağı epilepsilerinin yaklaşık %8-25’ini oluşturur (4). Bir çeşit parsiyel veya fokal epilepsi olarak tanımlanır ve ismini etkilediği beyin bölgesi olan rolandik korteks alanından alır. Bu bölge, motor ve duyuşal işlevlerin kontrolü ile ilgili olup, özellikle dil, konuşma, ve yüz kasları gibi işlevleri yönetmektedir (5). SeLECTS’in spesifik elektroensefalografi bulgusu; uykuya dalma ve uyku zamanlarında gözlenen, sentrotemporal bölgeden kaynaklanan yüksek voltajlı keskin dalgalarlardır. Nöbetler çoğunlukla uyku esnasında tonik/klonik yüz kasılmaları ile fokal paresteziler şeklinde olur ve bazen jeneralize nöbetler de gelişebilir (5).

SeLECTS tedavisinde farmakolojik yaklaşımlar genellikle ilk sırada yer alır. İki önemli ilaç olan valproik asit ve levetirasetam sıkça kullanılmaktadır. Tedavinin etkinliğini ve hastalığın seyrini anlamak için ise belirli aralıklarla EEG’de santral temporal dikenlerin izlenmesi önemlidir (6).

Valproik asit; GABA (gamma-aminobutirik asit) nörotransmitter sisteminin modülasyonunu, sodyum ve kalsiyum kanallarının inhibisyonunu yapar (7). GABA'nın aktivasyonu, nöronal hücrelerin aşırı ateşlemesini inhibe eder ve bu da nöbetlerin kontrolüne yardımcı olur (8). Ayrıca, sodyum ve kalsiyum kanallarını bloke ederek, nöronal hücre zarının hiperpolarizasyonunu destekler ve bu da nöbet eşiğini yükseltir (8). Valproik asit, genellikle geniş spektrumlu antiepileptik etkisi nedeniyle tercih edilir. Ancak karaciğer toksisitesi ve hormonal bozukluklar gibi potansiyel yan etkileri vardır (9).

Levetirasetam; nörotransmitter salgılanmasını düzenleyen sinaptik vezikül protein 2A (SV2A)'ya yüksek afinite ile bağlanır (10). Bu bağlanma, nöronal hücre membranı üzerindeki iyon kanallarının aktivitesini modüle ederek, nöbet eşiğini yükseltir ve hücresel düzeyde anormal nöronal ateşlemeyi inhibe eder (11). Levetirasetamın bu etki mekanizması, hem fokal hem de jeneralize nöbet tiplerinde etkili olabilmesini sağlar. Özellikle çocuklar için, levetirasetamın uyku-uyanıklık döngüsü üzerinde minimal etkileri olması büyük bir avantajdır (12).

Epilepsinin çocuklarda kognitif, duygusal ve davranışsal gelişime olan etkileri de önemlidir. Bu bağlamda, epilepsi tanısı almış çocukların takibi ve yönetimi multidisipliner bir yaklaşımı gerektirmektedir (13).

Bu tez çalışmasında, 24.11.2021-24.11.2022 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji Polikliniğine başvuran 5-10 yaş arasında olan ve SeLECTS tanısı alıp monoterapi olarak levetirasetam veya valproik asit tedavisi başlanmış çocukların 6 ay aralıklarla Bender-Gestalt görsel motor algı testini kullanarak kognitif fonksiyonlarının değerlendirilmesi ile aldıkları monoterapi farkının kognitif etkilenme üzerine farklı etkilerinin olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.EPİLEPSİ

2.1.1. Epilepsinin Tanımı

Epilepsi beyindeki nöronların anormal elektriksel aktivitesi sebebiyle gözlenen epizodik ataklar şeklinde kendini gösteren serebral disfonksiyon olarak tanımlanır (14). Bu anormal aktivite, belirli beyin bölgeleri ile sınırlı olabileceği gibi, tüm korteksi de kapsayabilir. Sonuç olarak motor, duyuşsal, otomatizmal veya psikiyatrik semptomlar gözlenebilir (2).

Klinik olarak sıklıkla benzese de, konvülziyon ve epilepsi tanım olarak birbirlerinden farklıdır. Konvülziyon, genellikle epilepsi nöbetinin bir parçası olarak meydana gelen ve kasların istemsiz, hızlı ve ritmik kasılmaları ile karakterize edilen bir semptomdur (15). Konvülziyonlar, belirli bir beyin bölgesinden kaynaklanarak fokal olabildiği gibi, beyinin geniş bir alanını etkileyerek jeneralize de olabilir; bilinç kaybı eşlik edebilir (16). Epilepsi ise epileptik nöbetler görülmesi için daimi bir yatkınlığa sahip olunması ile bu durumun nörolojik, bilişsel, biyolojik ve psikososyal etkileriyle nitelendirilen bir hastalıktır (17).

ILAE' ye göre ise üç durumdan birinin varlığı epilepsi olarak tanımlanır (2).

-En az iki spontan (tetikleyen faktör olmaksızın) oluşan epileptik nöbetin, birbirinden minimum 24 saat aralıklarla olması

-Tek bir epileptik nöbetin meydana geldiği ve gelecekte yeniden nöbet geçirme riskinin yüksek olduğu durumlar.

-Elektroklinik, radyolojik veya her ikisinin birlikteliğine dayanarak tanımlanan bir epileptik sendromun varlığı

2.1.2.Epilepsi Tarihçesi

Epilepsi, tıbbi literatürde yer bulan en eski hastalıklardan biridir ve binlerce yıl öncesine dayanır. Epilepsi ile ilişkili ilk bilgilere milattan önce 2080 tarihinde yayınlandığı bildirilen Hammurabi kanunları ve Asur-Babil dönemine ait kil tabletlerden erişilmektedir.

Bu bilgiler arasında hastalıkla ilgili prodromal semptomlar, auralar, tonik, absans atak, kompleks parsiyel atak (temporal lob) gibi nöbet tiplerinin tarifi, postiktal fenomen ve interiktal duygu değişimleri dikkat çekmektedir (18). Epilepsi ilk başta mistik veya ruhsal etmenlerle açıklanmaya çalışılmıştır. Antik Yunan'da ise, tanrıların bir cezası olarak kabul edilmiştir; Hipokrat'ın yazıları epilepsinin bir beyin hastalığı olduğunu savunan ilk metinlerdendir ve milattan önce 460 yılında hastalığın beyinle ilişkili olduğunu belirtmiştir (19). John Hughlings Jackson ise epilepsi anlayışına katkıda bulunarak modern nörolojinin temelini atmıştır. Jackson; epilepsinin beyinde özellikle gri cevherde yer alan hücrelerin akut ve lokal deşarjları sonucu meydana geldiğini tanımlamıştır (20).

İlk resmi epilepsi sınıflaması 1981 yılında ILAE tarafından yapılmıştır ve 1989'da bu sınıflama revize edilmiştir (21). 2017 ve 2022 yıllarında en son güncellemeleri yapılmıştır (2,22).

2.1.3. Epilepsi Epidemiyolojisi

Epilepsi, dünya çapında önemli bir nörolojik bozukluktur ve farklı yaş gruplarını, etnik kökenleri ve coğrafi bölgeleri etkilemektedir. Epilepsinin yıllık insidansı 50-70/100000 ve prevalansı 6-8/1000 arasında değişkenlik gösterir; çocuk popülasyonunda ise yıllık insidansı 41-187/100000 ve prevalansı 5-10/1000 olarak belirtilmiştir (23). Türkiye'de yapılan 0-16 yaş grubunu kapsayan bir çalışmada ise epilepsi prevalansı 8/1000 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada var olan epilepsi hastalarının %55,2'sinin jeneralize epilepsi, %39'unun parsiyel epilepsi ve %5,8'inin ise sınıflandırılmayan epilepsi olduğu bildirilmiştir (24). Epilepsi insidansı ve prevalansı genellikle cinsiyet bağımsızdır, fakat literatüre göre pediatrik popülasyonda erkek çocuklarda biraz daha yüksek insidans oranlarına rastlanmıştır (25).

2.1.4. Epilepsi Patofizyolojisi

Epilepsinin patofizyolojisi; oldukça karmaşık ve heterojen bir yapıya sahiptir. Temel olarak, beyin nöronlarında aşırı ve anormal elektriksel aktiviteye dayalıdır. Nöronlar arasındaki eksitasyon ve inhibisyon dengesinin bozulma sonucu görülen hücresel deşarjlar, genetik patolojiler, hipoksi, intrakraniyal malignite-yer kaplayıcı lezyonlar, travma, enfeksiyöz veya metabolik bozukluklar gibi çeşitli nedenlere bağlı ortaya çıkabilir (26).

Nöronlar arasında yüksek frekansta ve senkronize bir şekilde meydana gelen aşırı deşarjlar, nöbet aktivitesini tetikler (27). Santral sinir sistemindeki nöronlar veya nöron grupları çeşitli etkilenmeler sonucunda ‘epileptojenik pacemaker’ özelliği kazanır. Epileptojenik pacemaker'lar, nöbet aktivitesinin başlamasında ve yayılmasında önemli bir rol oynayan spesifik nöronal kümelerdir. Bu kümeler genellikle subkortikal veya kortikal bölgelerde bulunabilir ve nöronal deşarjların düzenlenmesi için önemli bir merkez sağlar. Epileptojenik pacemaker'lar, yüksek oranda senkronize olmuş nöronal aktiviteyi teşvik eder ve bu da çevreleyen nöral ağlara hızla yayılan epileptik nöbetlere yol açabilir (28).

Nörotransmitterler, epilepsinin patofizyolojik mekanizmalarında kritik bir rol oynamaktadır. Özellikle, GABA ve glutamat, inhibitör ve eksitator etkileriyle nöbet aktivitesinin düzenlenmesinde anahtar moleküllerdir. GABA, GABA-A ve GABA-B reseptörleri aracılığıyla inhibitör potansiyalleri uygular. GABA-A reseptörü, bir klorid kanalıdır ve aktivasyonu ile hücre içine klorid iyonlarının akışını sağlar, bu da hücrenin hiperpolarizasyonuna ve inhibitör etkisinin oluşmasına yol açar. GABA-B reseptörü, ise bir G-protein ile ilişkilidir ve potasyum kanallarını etkiler, hücre içine potasyum iyonlarının girişini kolaylaştırır (29). Glutamat ise N-metil-D-aspartat (NMDA), α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit (AMPA) ve kainat reseptörleri üzerinden eksitator etkiler gösterir. NMDA reseptörü, bir kalsiyum ve sodyum kanalıdır; AMPA reseptörü esas olarak bir sodyum kanalıdır. Kainat reseptörleri ise hem sodyum hem de kalsiyum geçirgenliğine sahiptir. Bu reseptörlerin aktivasyonu ile hücre içine sodyum ve kalsiyum iyonlarının akışı artar, bu da depolarizasyona ve eksitasyonun artmasına neden olur (29). Anormal GABAerjik inhibisyon ve glutamat aşırı

uyarımı, epileptojenik bölgelerde nöronal hiperaktivite ve hiper-senkronizasyona yol açabilir. Örneğin, eksitator glutamatın aşırı salgılanması, nöronal hasara ve ardışık olarak da epileptojenik odakların oluşumuna neden olabilir. Bununla birlikte, GABAerjik tonusun anormal azalması, lokal inhibisyonun kaybına ve böylece nöbet eşliğinin düşmesine yol açabilir (8,30).

Özetleyecek olursak epileptik nöbetler, nöronal ağlardaki anormal elektriksel aktivite sonucu ortaya çıkan, genellikle GABAerjik inhibisyonun azalması ve glutamaterjik eksitasyonun artması ile ilişkili karmaşık bir patofizyolojik süreçtir (31).

2.1.5. Epilepside Etiyoloji

Epilepsinin etiyojisi çok faktörlüdür ve genetik, yapısal, metabolik, immünolojik ve çevresel faktörler içerir (17). Gelişmiş ülkelerde, epilepsinin ana etiyojik faktörleri genellikle genetik predispozisyon ve yaşa bağlı nörodejeneratif hastalıklardır (32). Gelişmekte olan ülkelerde ise travma, enfeksiyonlar ve perinatal faktörler daha baskındır (33). Pediatrik popülasyonda ise, genetik varyasyonlar ve konjenital anomaliler, febril konvülsiyonlar ve metabolik bozukluklar önemli etiyojik faktörler olarak kabul edilir (34).

International League Against Epilepsy (Uluslararası Epilepsi Derneği) kriterlerine göre epilepsi etiyojisi birçok farklı başlık altında sınıflandırılır.

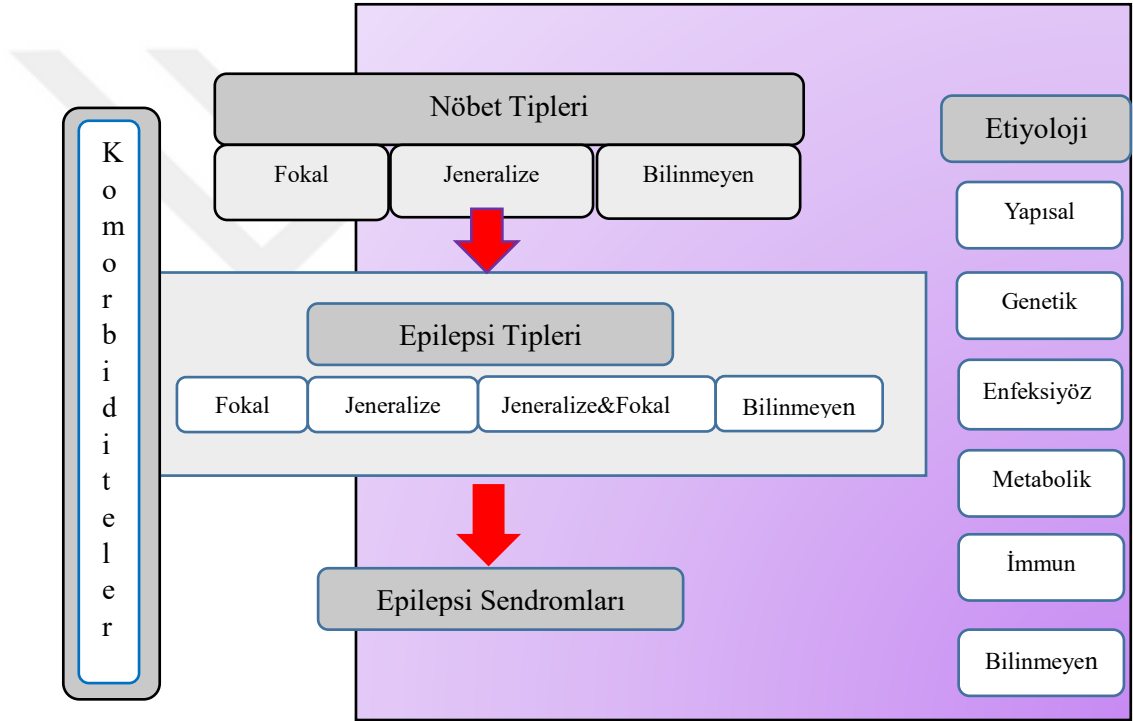
Bunlar; anatomik değişiklikler, herediter unsurlar, bulaşıcı etkenler, metabolik bozukluklar, immün sistem ve nedeni bilinmeyen idiyopatik durumlardır. Bu etiyojik unsurlar içinde; prenatal, perinatal ve postnatal dönemleri kapsayan genetik eğilimler, doğumsal defektler, prematürite, doğum sırasında yaşanan oksijen yetersizliği, metabolik bozukluklar, merkezi sinir sistemine ait enfeksiyonlar, serebrovasküler olaylar, fiziksel travmalar, nörodejeneratif hastalıklar ve çeşitli diğer faktörler bulunmaktadır (2). Epilepsinin etiyojik sınıflaması Tablo 1’ de özetlenmiştir.

Tablo 1. Epilepsinin etiyolojik sınıflaması

Prenatal Faktörler	Perinatal Faktörler	Postnatal Faktörler
1. Genetik nedenler a.Otozomal dominant b. Otozomal resesif 2.Metabolik hastalıklar 3. Konjenital yapısal anomaliler a.Nörokutanöz sendromlar b.MSS gelişim anomalileri 4.İntrauterin enfeksiyonlar, 5.İntrauterin anoksi	1. Hipoksi 2. Enfeksiyon 3. Sarılık 4. Prematürite	1.Merkezi sinir sistemi primer enfeksiyonları 2. Kafa travması 3.İntrakraniyal kanamalar 4.Serebrovasküler olaylar 5.Hipertansif ensefalopati 6.Diğer ensefalopatiler a.Toksik b.Metabolik bozukluklar c. Elektrolit imbalansı d. Hiperpreksi e. Anoksi f.Depo hastalıkları g.Piridoksin yetersizliği, bağımlılığı h. Dejeneratif, mitokondriyal, peroksizomal hastalıklar

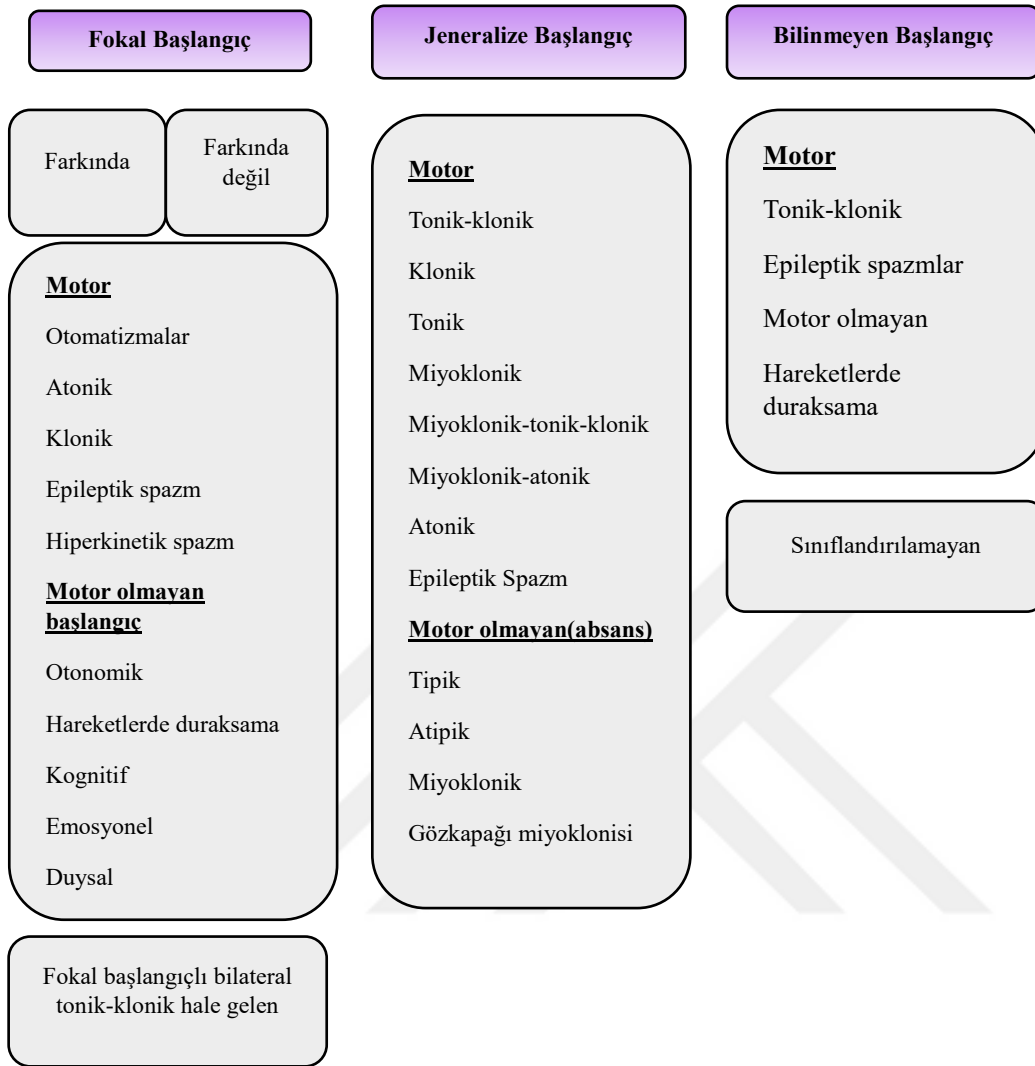
2.1.6. Epilepside Sınıflandırma

Epilepsi ve epileptik nöbetlerin ilk sınıflandırması ILAE tarafından 1969 yılında yapılmıştır. İlk resmi olan epilepsi ve epileptik nöbetlerin sınıflandırması ise 1981 yılında yapılmıştır ve 1989'da da bu sınıflama revize edilmiştir (21). Bu sınıflandırmalar yeni bilgiler ışığında yıllar içerisinde güncellenip değişmiştir. ILAE' nin sınıflandırması 2017 ve 2022 yıllarında revize edilip güncellenmiştir ve günümüzde bu sınıflama kullanılmaktadır.



Şekil 1. ILAE 2017 epilepsi sınıflaması

Tablo 2. ILAE 2017 Nöbet tipleri sınıflandırması genişletilmiş versiyonu



Tablo 3. Epilepsi Tanı ve Sınıflandırma Şeması

1.Aşama	Olayın epileptik nöbet olup olmadığı belirlenir, Epileptik nöbet ise nöbetin türü saptanır. (Fokal, jeneralize, bilinmeyen)
2.Aşama	Hastanın epilepsi tipi belirlenir. (Fokal, jeneralize, fokal-jeneralize ve bilinmeyen)
3.Aşama	Epilepsinin belirli bir epilepsi sendromuna uyup uymadığı belirlenir.
4.Aşama	Epilepsi sendromunu, etiyolojilerini ve sendrom ile ilişkili komorbiditelerini kapsayan bütün bir tanı oluşturulur.

Nöbet tipi ve epilepsi türünün doğru bir şekilde tanımlanması, etkin bir tedavi planı oluşturulabilmesi için kritik öneme sahiptir. Özellikle, farklı nöbet türleri ve epilepsi sınıfları, farklı tedavi yaklaşımlarını gerektirebilir (35). Genel olarak, doğru tanı, uygun antiepileptik ilaç seçimi, potansiyel cerrahi müdahale ve yaşam tarzı değişikliklerinin daha etkin bir şekilde yönetilmesine olanak tanır (36). Ayrıca, nöbet tipi ve epilepsi türü belirlenmesi, prognozun daha doğru bir şekilde değerlendirilmesini ve hasta eğitiminin daha etkin bir şekilde yapılmasını sağlar (17).

2.1.6.1. Nöbet sınıflaması: ILAE tarafından yapılan epilepsi sınıflamasına göre nöbetler temel tip ve özelliklerine bakılarak fokal (odak), jeneralize ve bilinmeyen başlangıçlı olmak üzere üç ana kategoriye ayrılmaktadır (2).

2.1.6.1.a. Fokal nöbetler: Fokal nöbetler, beynin sadece belirli bir bölgesinde anormal elektriksel aktivitenin başladığı nöbet türleridir. Bu tür nöbetler, fokal bilinçli nöbetler ve fokal bilinçsiz nöbetler olarak iki ana kategoriye ayrılır. Fokal bilinçli nöbetlerde hastanın bilinci tamamen açıktır ve nöbet sırasında yaşadıklarını hatırlayabilir. Fokal bilinçsiz nöbetlerde ise bilinç kısmen ya da tamamen kapalıdır ve hastalar genellikle nöbet sırasında ne olduğunu hatırlayamazlar. Bu nöbetler sıklıkla somatosensoriyal semptomlar (görme, işitme veya dokunma gibi duyu fonksiyon değişiklikleri), otomatizmalar (yutkunma, dudak emme, yalanma, çiğneme), duygusal değişiklikler (ani korku, mutluluk veya öfke hissi) veya istem dışı motor hareketlerle seyreder. Ayrıca, fokal nöbetler daha sonra jeneralize nöbetlere dönüşebilir. Fokal nöbetlerin tanısı klinik olarak konulur ve genellikle elektroensefalografi ile desteklenir. Çünkü bu tür nöbetler tipik olarak belirli bir beyin bölgesinde anormal elektriksel aktivite gösterir (2,17,37).

2.1.6.1.b. Jeneralize nöbetler: Jeneralize nöbetler, EEG kayıtlarına göre beyindeki birçok bölgenin eş zamanlı olarak etkilendiği nöbet türleridir. Bu nöbetler, fokal nöbetlerin aksine, beyinde bir odak noktası olmadan meydana gelir. Jeneralize nöbetler; tonik-klonik nöbetler (geçmişteki ismiyle "grand mal" nöbetler), absans nöbetler, miyoklonik nöbetler, tonik nöbetler, atonik nöbetler ve klonik nöbetler gibi farklı alt türleri içerir. Tonik-klonik nöbetlerde birey

genellikle bilincini kaybeder ve vücudunun tamamı kasılıp gevşer. Absans nöbetler genellikle çocukluk döneminde görülür ve sadece birkaç saniye süren kısa bilinç kaybı epizodlarıdır. Miyoklonik nöbetler ani kas atımları ile karakterizedir. Atonik nöbetler kas tonusu kaybına yol açarken, tonik nöbetler kas tonusunun artmasına neden olur. Jeneralize nöbetlerin yönetimi; alt tipine ve etiyolojiye bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (27).

2.1.6.1.c. Bilinmeyen başlangıçlı nöbetler: Başlangıcı bilinmeyen nöbetler, nöbetin kaynağının beyinde tam olarak nereden başladığının belirlenemediği nöbetler için kullanılan bir terimdir. Bu tip nöbetler, genellikle kapsamlı EEG testleri veya diğer görüntüleme yöntemleri yapılarına dek "bilinmeyen başlangıçlı" olarak sınıflandırılır. İleri tetkiklerin akabinde, bu nöbetler fokal veya jeneralize olarak tekrar sınıflandırılabilir. Başlangıcı bilinmeyen nöbetler, tedavi seçiminde bazen zorluklara yol açabilir. Çünkü optimal tedavi yaklaşımı genellikle nöbetin kaynağına bağlıdır. Ancak, antiepileptik tedaviler genellikle bu tür nöbetlerin yönetiminde de başarılı olabilir (2).

2.1.6.2. Epilepsi tiplendirmesi:

2.1.6.2.1. Fokal epilepsiler: Beynin yalnızca bir hemisferinden kaynaklanan parsiyel nöbetleri içerir. Elektroensefalografi ya normatif olabilir veya bölgesel interiktal yavaşlamalar ya da bölgesel epileptiform aktiviteler sergileyebilir.

2.1.6.2.2. Jeneralize epilepsi: Bu epilepsi türü, genellikle jeneralize nöbet tipleri ile tanımlanır. EEG taramaları çoğunlukla jeneralize epileptik aktiviteyi yansıtır. Ailesel geçmiş tanıyı destekleyici bir unsur olabilir. Normal bir EEG sonucu olan ve tonik-klonik nöbet geçiren hastalara jeneralize epilepsi teşhisi koymak için ya miyoklonik nöbetlerin varlığı, ailedeki epilepsi geçmişi ya da ardışık EEG taramalarında tipik epileptik deşarjların saptanması gerekmektedir.

2.1.6.2.3. Kombine fokal ve jeneralize epilepsi: Hastalarda fokal ve jeneralize nöbetlerin bir arada gözlemlendiği bir epilepsi türüdür. Bu kategoride, EEG analizlerinde hem jeneralize hem de fokal epileptik aktivitelerin bir arada olduğu belirlenebilir (2).

Epilepsi tipi belirlenemediğinde ise hasta bilinmeyen grubunda sınıflandırılır.

2.1.7. Epileptik Sendromlar

International League Against Epilepsy (ILAE) 2017 Epilepsi Sınıflaması'nın üçüncü aşamasında epilepsi sendromu belirlenir. Epilepsi sendromları, spesifik bir grup nöbet tipi, klinik özellik ve genellikle tipik EEG paternleri gibi bir dizi özelliklerle karakterize edilir. Bu sendromlar, hastanın yaşına, ilişkili kognitif ve fiziksel durumlarına, genetik etmenlere ve tipik bir prognoza göre sınıflandırılır. Sendromların tanımlanması, genellikle antiepileptik ilaçların seçimi, diğer müdahale stratejileri ve uzun vadeli prognoz için değerli bilgiler sağlar. Bu sendromların her biri, genellikle özgün genetik etmenler, patofizyolojik mekanizmalar ve elektrokliniksel özellikler taşır. Bu da tedavi protokollerinin özelleştirilmesine yol açar. Genetik testlerin uygulanabilirliği, tedaviye yanıt ve diğer klinik özellikler bu sendromların tanınmasında ve yönetilmesinde kritik bir rol oynar. Sendrom temelli bir yaklaşım, klinik pratikte ve araştırmalarda genellikle daha kapsamlı bir anlayış ve etkin bir tedavi stratejisi oluşturmayı mümkün kılar (2). Tablo 4'te epileptik sendromlardan ve diğer epilepsilerden bahsedilmiştir.

Tablo 4. Epileptik Sendromlar

Başlangıç yaşına göre elektroklinik sendromlar
1) Yenidoğan dönemi a) Kendini sınırlayan (benign) yenidoğan nöbetleri b) Kendini sınırlayan (benign) ailesel yenidoğan epilepsisi c) Erken miyoklonik ensefalopati d) Ohtahara sendromu
2) İnfantil dönem a) Gezici fokal nöbetler ile seyreden infantil epilepsi b) West sendromu c) İnfantil miyoklonik epilepsi d) Kendini sınırlayan (benign) infantil epilepsi e) Kendini sınırlayan (benign) ailesel infantil epilepsi f) Dravet sendromu g) İlerleyici olmayan hastalıklar ile ilişkili miyoklonik ensefalopati

3) Çocukluk dönemi a) Febril nöbet artı (FN+) sendromları (infantil dönemde başlayabilir) b) Panayiotopoulos sendromu c) Miyoklonik-atonik nöbetli epilepsi d) Santrotemporal dikenli çocukluk çağı epilepsisi e) Otozomal dominant noktürnal frontal lob epilepsisi f) Geç başlangıçlı çocukluk çağı oksipital lob epilepsisi (Gastaut tipi) g) Miyoklonik absanslı epilepsi h) Lennox-Gastaut sendromu i) Uykuda devamlı diken ve dalga ile seyreden epileptik ensefalopati j) Landau-Kleffner sendromu (LKS) k) Çocukluk çağı absans epilepsisi l) Göz kapağı miyoklonili absans epilepsi m) Fotosensitif oksipital lob epilepsisi
4) Ergen-erişkin dönem a) Juvenil absans epilepsisi b) Juvenil miyoklonik epilepsi c) Sadece jeneralize tonik-klonik nöbetler ile giden epilepsi d) Otozomal dominant işitsel özellikli epilepsi e) Diğer ailesel temporal lob epilepsileri
5) Başlangıç yaşı değişken sendromlar a) Değişken odaklı ailesel fokal epilepsi (çocukluktan erişkinliğe kadar) b) Refleks epilepsi c) Progresif miyoklonik epilepsi
Özel sendromlar
1) Hipokampal skleroz ile birlikte mezyal temporal lob epilepsisi 2) Rasmussen sendromu 3) Hipotalamik hamartom ile ilişkili jelastik nöbetler 4) Hemikonvülziyon-hemipleji sendromu 5) Yapısal ve metabolik bir durumun varlığında veya yokluğunda herhangi bir kategoride sınıflanmayan epilepsiler

Yapısal-metabolik nedenler ile ilişkili epilepsiler
1) Kortikal gelişimsel malformasyonlar 2) Nörokütane sendromlar 3) Tümör 4) Enfeksiyon 5) Travma 6) Anjioma 7) Perinatal olaylar 8) İnme
Nedeni belirlenemeyen epilepsi
Epileptik nöbet ile seyreden durumlar
1) Benign neonatal nöbetler 2) Febril nöbetler

2022 ILEA sınıflamasına göre çocukluk çağında başlayan epilepsi sendromları üç kategoriye ayrılmıştır (22).

1. Kendini Sınırlayan Fokal Epilepsiler: Dört sendromdan oluşur.

- a) Kendini sınırlayan sentrotemporal dikenli epilepsi (SeLECTS)
- b) Kendini sınırlayan otonom nöbetli Epilepsi (SeLEAS)
- c) Çocukluk çağı oksipital görsel epilepsisi (COVE)
- d) Işığa duyarlı oksipital lob epilepsisi (POLE)

2. Jeneralize Epilepsi: Üç sendromdan oluşur.

- a) Çocukluk çağı absans epilepsisi
- b) Miyoklonik absans epilepsi
- c) Göz kapağı miyoklonili epilepsi

3. Gelişimsel veya Epileptik Ensefalopati: Beş sendromdan oluşur.

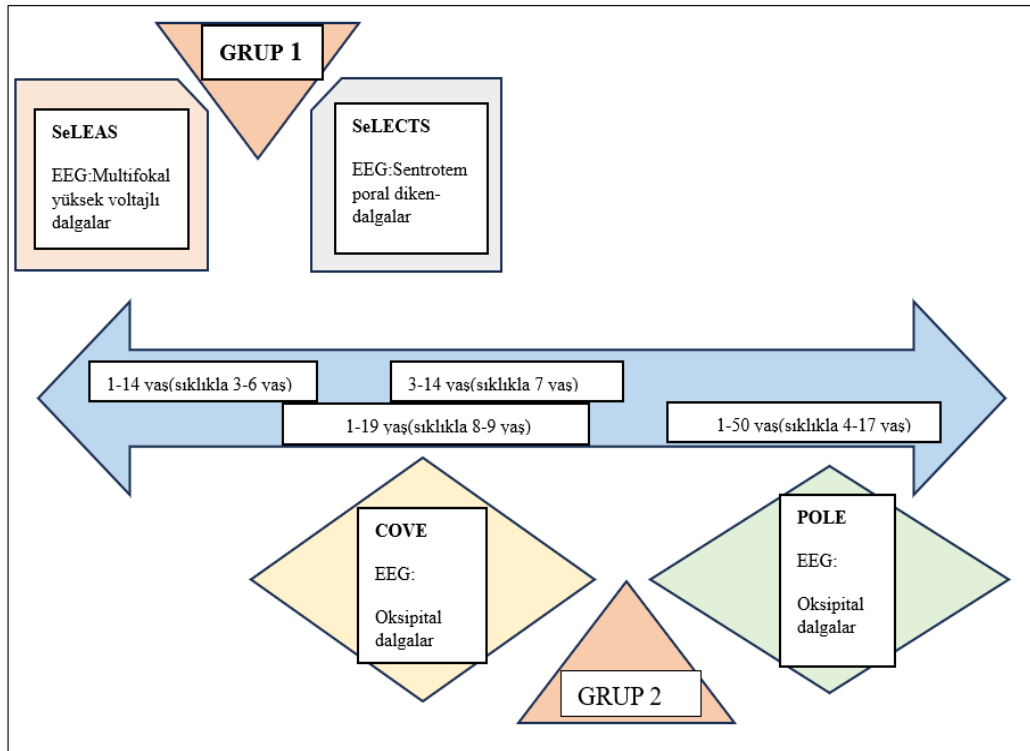
- a) Miyoklonik-Atonik epilepsi
- b) Lennox–Gastaut Sendromu

- c) Uykuda diken dalga aktivasyonu ile gelişimsel veya epileptik Ensefalopati
- d) Hemikonvülziyon-Hemipleji epilepsi sendromu
- e) Ateşli enfeksiyona bağlı epilepsi sendromu

2.1.8. Çocukluk Çağı Kendini Sınırlayan Fokal Epilepsiler

2022 ILEA kriterlerine göre epileptik sendromlar üç ana gruba bölünmüştür. Bu bölümde, çocuklarda sıklıkla görülen ve genellikle kendiliğinden sınırlı olan fokal epilepsi sendromları incelenecektir.

Çocukluk dönemine özgü fokal epilepsi tipleri genellikle kendini sınırlar ve etiyojisi çoğunlukla net değildir. Genel olarak nörolojik ve gelişimsel açıdan sağlıklı çocuklarda görülürler. Spesifik klinik ve EEG karakteristiklerine sahiptirler. Kraniyal görüntülemelerde nöbetlere yol açabilecek anormallikler genellikle tespit edilmez. EEG analizlerinde, özellikle uyku sırasında artan karakteristik epileptiform aktiviteler belirlenir. Nöbetler genellikle ergenlik döneminde son bulur. Farmakolojik tedaviler etkili olmaktadır. Çocukluk dönemi epilepsilerinin yaklaşık dörtte birini bu tür epilepsiler oluşturur. Kendini sınırlayan fokal epilepsi sendromları Şekil.2’de özetlenmiştir (22).



Şekil 2. Kendini Sınırlayan Fokal Epilepsi Sendromları

Grup 1; SeLEAS ve SeLECTS olarak iki ana bölümden oluşmaktadır. SeLECTS, eski tanımıyla benign çocukluk diken-dalga epilepsisi yani rolandik epilepsi olarak anılmaktaydı ve 2022 güncellemesinde kendini sınırlayan sentrotemporal epilepsi olarak yeniden isimlendirilmiştir. SeLEAS ise daha önceden Panayiotopoulos sendromu ya da erken çocukluk oksipital epilepsisi olarak tanınmıştır. 2022 yılında ismi kendini sınırlayan otonom nöbetli epilepsi olarak güncellenmiştir. Bu kategoride yer alan vakaların neredeyse tamamında remisyon görülmektedir (22).

Grup 2, COVE ve POLE olarak iki alt kategoriye ayrılır. COVE, geçmişte Gastaut Sendromu veya idiyopatik çocukluk çağı oksipital epilepsisi olarak tanımlanmıştır. 2022 yılındaki güncelleme ile bu, çocukluk çağı oksipital görsel epilepsisi olarak yeniden isimlendirilmiştir. POLE, daha önce idiyopatik fotosensitif oksipital lob epilepsisi olarak adlandırılmış ve 2022 güncellemesinde ismi ışığa duyarlı oksipital lob epilepsisi olarak değiştirilmiştir. Bu kategorideki hastaların büyük çoğunluğundan remisyon beklenir. Fakat ergenlik sonrasında birkaç vakada nöbetlerin sürmesi mümkündür (22).

2.1.8.1. Kendini sınırlayan sentrotemporal dikenli epilepsi (Rolandik Epilepsi-SeLECTS): Kendini sınırlayan sentrotemporal dikenli epilepsi yani rolandik epilepsi, çocukluk döneminde karşılaşılan fokal epilepsi sendromları arasında en sık olarak görülendir ve hakkında en çok bilgiye sahip olunandır. Bu epilepsi formunun tanımlayıcı özelliği, EEG'de sentrotemporal veya rolandik bölgelerde fokal negatif bifazik diken dalgalarının varlığıdır. Genellikle ergenlik dönemine ulaşıldığında nöbet sıklığı azaldığı için, kendini sınırlayan tip epilepsi olarak değerlendirilir.

2.1.8.1.1. Epidemiyoloji: SeLECTS; en sık görülen çocukluk çağı kendini sınırlayan fokal epilepsi türüdür ve tüm çocukluk çağı epilepsilerinin yaklaşık %6-%7'sidir (38,39). 16 yaşından küçük çocuklardaki insidansı yılda yaklaşık 100.000 çocukta 6,1'dir (40,41). Hastaların %90'ında başlangıç yaşı genellikle 4 ila 10 yıl arasındadır (3-14 yıl) .Yeni tanı alanlarda 7 yaşında bir pik gözlenmektedir (42). Her iki cinsiyet de etkilenmektedir fakat hafif bir erkek baskınlığı mevcuttur (%60-%40) (41,43,44). Ailede epilepsi hastalığı tanısı olanlar arasında görülme olasılığı daha fazladır (45).

2.1.8.1.2. Etiyoloji: SeLECTS'in etiyolojisi tam olarak anlaşılmamış olsa da, genetik predispozisyonun önemli bir faktör olduğu genellikle kabul görmektedir (34). Özellikle aile geçmişi, bu tip epilepsinin görülme olasılığını arttırmaktadır (5). Moleküler genetik çalışmalar, etiyolojide rol oynayabilecek genleri belirlemeye çalışmakta, ancak kesin genetik belirleyiciler henüz saptanamamıştır (46). Çevresel faktörlerin etkisinin ne ölçüde olduğu da tam olarak bilinmemektedir (47).

2.1.8.1.3. Nöbetler: Tanı için karakteristik frontoparietal korteks özellikleri olan fokal nöbetler zorunludur. Nöbetler tipik olarak 2-3 dakikadan kısa sürelidir ve genellikle az sayıdadır. (Çoğu çocuk yaşam boyu 10'dan az nöbet geçirir). Sporadik olarak ortaya çıkar. Hastalar sıklıkla nöbet bittikten sonra olayı tarif eder ve nöbet sırasında bilinç genellikle korunur. Klinik olarak, hastaların yaklaşık üçte birinde tek taraflı sensorimotor yüz belirtileri, yarısında konuşma sırasında orofaringeal aksaklıklar ve yaklaşık üçte birinde hipersalivasyon gözlemlenir. Yüz bölgesindeki belirtiler çoğunlukla alt dudakta klonik veya sürekli kasılmalar olarak sınırlıdır. Aynı taraftaki dudakta deviasyonuna sıkça rastlanır. Çoğu zaman ağız bölgesinde bir karıncalanma hissi mevcuttur. Nöbetlerin dörtte üçü non- REM uykusu esnasında, uyku başlangıcında veya uyanmadan hemen önce görülür. Uyku sırasında nöbetler genellikle daha uzundur ve jeneralize tonik klonik nöbete ilerleyebilir. Uyanıklık sırasında ise nöbetler nadiren gözlenir (22). Nöbet başlamadan önce, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu ve esas olarak dil ve yönetici işlevlerle ilgili belirli bilişsel fonksiyonlarda eksiklikler görülebilir (48). Nöbetler genellikle ergenlik çağında düzelir ancak bazen 18 yaşına kadar devam edebilir (49). Nöbetlerle nadiren, özellikle dilde ve yönetici işlevlerde davranışsal ve nöropsikolojik defisitler ortaya çıkabilir ve seyri kötüleşebilir (50). Bu defisitler genellikle yaşla birlikte düzelir (51).

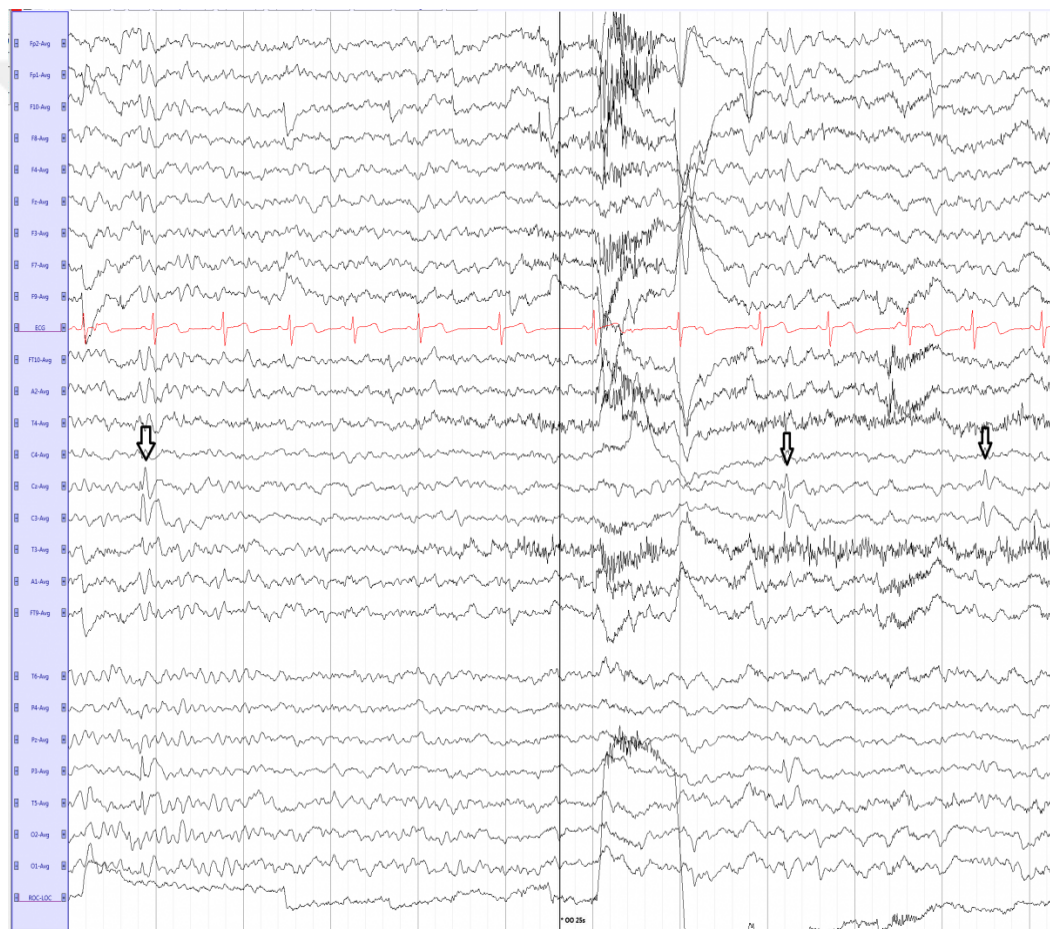
Klinik gidişat çoğunlukla olumlu olmasına rağmen, eğer tanı 3 yaşından daha erken bir dönemde konulmuşsa, hastada sık nöbetler meydana gelebilir. Status epileptikus nadir olarak gözlenir (22).

2.1.8.1.4.EEG Bulguları: SeLECTS'te amplitüdü 100 mikrovoltun üzerinde olan, sentrotemporal veya rolandik bölgede, fokal negatif bifazik diken dalgalar tipiktir. Hastanın yaşına göre uygun sayılan zemin aktivitesi üzerinde, çoğunlukla bir taraflı santro-temporal alanda ortaya çıkan, izole veya ardışık

şeklinde tekrar eden, bifazik diken dalga veya yavaş diken dalga paroksizmaları görülmektedir (52,53).

Bazı hastalarda uyanırken yapılan EEG normal sonuçlar verebilir. Bu tür durumlarda, uyku esnasında EEG tekrarı yapmak önemlidir. Çünkü tipik elektriksel deşarjlar genellikle uykuya geiş sırasında ve yavaş uyku evresinde meydana gelir, ve bu deşarjlar uykuda daha çok belirginleşir (54).

Bu dalgalar tek hemisferde de iki hemisferde de saptanabilir. Bazı olgularda santro-temporal odaktan bağımsız olarak orta hat, pariyetal, frontal veya oksipital dikenler de olabilir (55).



Şekil 3. SeLECTS tanılı bir hastanın elektroensefalografisindeki sentrotemporal diken dalga deşarjları

2.1.8.1.5.Tanı: Genellikle hastaların detaylı tıbbi geçmişi ve SeLECTS'e özgü EEG sonuçları ile kesinleşir. Görüntüleme yöntemleri çoğu vakada gerekli değildir. Ancak, tipik olmayan anamnez ve fiziksel inceleme bulgularına sahip bireylerde kranial bir lezyonu dışlamak amacıyla veya EEG'de belirgin yavaşlama gözlemlenenler için nörogörüntüleme önerilebilir (56).

2.1.8.1.6.Tedavi ve Prognoz: Nöbetler genellikle ergenlik çağında düzelir ancak bazen 18 yaşına kadar devam edebilir (49). Nöbetlerle birlikte nadiren, özellikle dilde ve yönetici işlevlerde davranışsal ve nöropsikolojik defisitler ortaya çıkabilir (50). Bu defisitler genellikle yaşla birlikte düzelir (51). Klinik gidişat çoğunlukla olumlu olmasına rağmen, eğer tanı 3 yaşından daha erken bir dönemde konulmuşsa, hastada sık nöbetler meydana gelebilir.

Nöbetler çoğu kez ergenlikten önce spontan olarak remisyona uğradığı için bir veya iki izole nöbet yaşayan hastalar genellikle tedavi olmadan gözlem altında tutulabilirler. Eğer nöbetler sıkça ve yoğun bir şekilde meydana geliyorsa, gün içinde ortaya çıkıyorsa, genel bir karakter kazanıyorsa ya da dil ve nörolojik bilişsel işlevlerde aksaklıklar veya öğrenme sorunlarına yol açıyorsa, tedavi için değerlendirilmelidir (57). Genellikle tek bir antiepileptik yeterli olur. Çoğu durumda, nöbetler kontrol altına alındıktan sonra 1-2 yıl içerisinde ilaç tedavisi sona erdirilir (58). Tedavi seçenekleri arasında karbamazepin, levetirasetam, valproik asit, okskarmazepin, gabapentin, fenitoin, zonisamid ve laksomid de yer alır (59,60).

Levetirasetam; SeLECTS tedavisinde önemli bir seçenek olarak kullanılmaktadır. Bu ilaç, farklı bir mekanizma ile çalışır; özellikle SV2A üzerinde etki göstererek nörotransmitter salınımını modüle eder (61). Levetirasetam, genellikle iyi tolere edilir ve sitokrom P450 enzim sistemine bağlı değildir. Bu da ilaç etkileşimini minimize eder. İlacın plazma proteinlerine bağlanma kapasitesi yaklaşık %10'un altındadır. Eliminasyonu, böbrek yoluyla gerçekleşir ve karaciğerde önemli bir metabolizmaya uğramaz (62). Ağır bir yan etki rapor edilmemiştir. Orta veya hafif şiddette merkezi sinir sistemi yan etkileri olabilir. Bu yan etkiler genellikle yorgunluk, uyuklama, motor becerilerde azalma, huzursuzluk ve irritabilite olarak kendini gösterir. Kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem ve hepato-biliyer sistem üzerinde önemli yan etkileri tespit edilmemiştir (63). İlaç, oral tablet veya intravenöz formda mevcuttur ve dozu,

nöbet sıklığı ve şiddetine bağlı olarak ayarlanabilir (61). Çocuklar için levetirasetamin günlük dozu genellikle hastanın kilogram başına 20-60 miligram arasında değişmektedir. Bu, hastanın yaşına, kilosuna ve genel sağlık durumuna göre değişiklik gösterebilir. İlk başlangıç dozu genellikle daha düşüktür ve etkinlik ve tolerabilite değerlendirmelerine bağlı olarak kademeli olarak artırılır. Levetirasetamin bilişsel bozulmaya sebep olma mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

Valproik asit; SeLECTS tedavisinde sıklıkla kullanılan bir antiepileptik ilaçtır. Mekanizması oldukça karmaşıktır. Çeşitli yollarla nöronal hiperaktiviteyi inhibe etmeye yardımcı olur. Özellikle GABA sisteminin modülasyonu, sodyum ve kalsiyum kanallarının inhibisyonu gibi mekanizmalar üzerinden etkili olduğu bilinmektedir (7). Valproik asit, genellikle iyi tolere edilir ve çeşitli nöbet tipleri üzerinde etkilidir. Bu durum onu SeLECTS için uygun bir tedavi seçeneği yapmaktadır (64). Ancak bu ilaç bazı yan etkilere sahiptir. Özellikle karaciğer toksisitesi, trombositopeni ve teratojenite gibi ciddi yan etkileri olabilir. Düzenli tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testlerinin tetkik edilmesini gerektirmektedir (9). Dozaj, hastanın yaşı, kilosuna ve genel sağlık durumuna göre ayarlanır. Başlangıç dozu günlük kilogram başına 10 miligram olup haftalık kilogram başına 5-15 miligram artırılarak idame dozu olan 30-40 günlük miligram/kilograma ulaşılır. Genellikle bir veya iki nöbet sonrası bu tür bir ilaç tedavisine başlanabilir Ancak hastanın durumu ve diğer tedavi seçeneklerine cevabı göz önünde bulundurulmalıdır (35).

Valproik asitin bilişsel bozulmadaki etki mekanizması, GABA nörotransmisyonlarının dolaylı modülasyonu üzerinden işlemektedir. Özellikle, GABA-A reseptörlerini etkileyerek hücrel hiperpolarizasyon yanıtlarını artırır. Bu, nöronal aktiviteyi azaltarak kognitif işlevler üzerinde olumsuz bir etki yaratabilir. Ayrıca, NMDA reseptörlerinin aktivasyonu yoluyla da kognitif işlevler üzerinde etkili olabilir. Bu iki mekanizma, antiepileptik ilaçların potansiyel kognitif yan etkilerini açıklamak için sıklıkla işaret edilmektedir (65).

2.2.ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARIN KOGNİTİF FONKSİYONLARA ETKİSİ

İdeal şartlarda antiepileptik tedavi, nöronal hiperaktiviteyi minimum seviyeye indirirken bilişsel işlevleri bozmamalıdır. Kognitif yan etki riski, çoklu ilaç kullanımı, yüksek antiepileptik tedavi dozları ve yüksek serum ilaç konsantrasyonları ile artmaktadır. Ayrıca, antiepileptik ilaçların serum seviyeleri terapötik aralıkta olduğunda ve tek başlarına, yani monoterapi olarak kullanıldıklarında, kognitif yan etkiler genellikle hafif şiddette olur. Nöbetlerin tedavi ile kontrol altına alınması sonucunda kognitif işlevlerde de iyileşmeler meydana gelir. Bu durum, antiepileptik ilaçların olası kognitif yan etkilerinin dengelemesine yol açar (66). Antiepileptik ilaçlar dikkat, uyanıklık ve psikomotor hız gibi kognitif fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkiler oluşturabilir. Karşılaştırmalı çalışmalarda, valproik asit, karbamazepin ve fenitoinin kognitif etkileri orta düzeyde benzerlik gösterirken, fenobarbitalin bu ilaçlardan daha ciddi kognitif yan etkilere sahip olduğu belirlenmiştir (66,67). Levetirasetam, gabapentin, lamotrijin ve tiagabin gibi 1990 yılından sonra tanıtılan antiepileptik ilaçların daha az kognitif bozukluğa sebep olduğu düşünülmektedir (67).

Diğer yandan, lamotrijin ve levetirasetamın göze çarpan davranışsal yan etkileri olmasına rağmen, bu ilaçlar mevcut kognitif defisitleri olan hastalar için olumlu bir kognitif profil sunmaktadır ve kognitif işlevleri daha az olumsuz etkileme potansiyeline sahip olduğundan bu hastalar için tercih edilebilir seçenekler arasında yer almaktadır (68,69).

2.3. ROLANDİK EPİLEPSİNİN KOGNİTİF FONKSİYONLARA ETKİSİ

Kognitif fonksiyon, bireylerin dış dünya ile etkileşimini sağlayan, bilgiyi işleme, saklama ve geri çağırma süreçlerini kapsayan zihinsel kapasiteler bütünüdür. Bu terim, dikkat, hafıza, problem çözme, mantıklı düşünme, dil becerileri ve öğrenme gibi bir dizi alt bileşeni içerir. Kognitif fonksiyonlar sayesinde, bireyler çevrelerini anlamlandırabilir, geleceği planlayabilir, karmaşık düşünceleri ve kavramları anlayabilirler. Kognitif fonksiyonlar, nörobiyolojik mekanizmalar tarafından düzenlenir ve birçok faktör tarafından etkilenebilir. Bu faktörler arasında yaş, eğitim, sağlık durumu ve çevresel etkiler sayılabilir.

SeLECTS genellikle "iyi huylu" olarak kabul edilse de, son yıllarda yapılan araştırmalar bu epilepsi türünün kognitif fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkileri olabileceğini göstermektedir. Özellikle dikkat, işlem hızı, dil yetenekleri ve bellek gibi kognitif alanlarda hafif düşüşler tespit edilmiştir (70,71).

Dil yeteneklerinin etkilenmesi, SeLECTS'e spesifik bir durumdur ve genellikle anlatım veya anlama zorlukları şeklinde kendini gösterir. Yapılan testlerde, bu tür epilepsisi olan çocuklar, karmaşık dil işleme görevlerinde zorlanmaktadır. Monjauze ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma, bu hastaların özellikle semantik ve sözdizimi yönleriyle ilgili görevlerde zorlandığını göstermektedir (72).

Bellek ve öğrenmeye etkilerinden söz edecek olursak çalışma belleği ve uzun süreli bellek performansı genellikle etkilenir. Özellikle dikkat ve belleği gerektiren karmaşık görevlerde performans düşüklüğü olabilir. Northcott ve arkadaşlarının çalışmasında, SeLECTS hastalarının uzun süreli bellek görevlerinde normale göre daha düşük performans sergilediğini ortaya koyulmuştur (73).

SeLECTS tanılı çocuklarda dikkat eksikliği ve konsantrasyon bozukluğu oldukça sık görülmektedir. Yapılan çalışmalar, bu çocukların sıklıkla dikkatini toplamakta zorlandığını göstermektedir (74).

Sosyal ve duygusal etkilerden söz etmek gerekirse epilepsi hastalığının psikososyal yükü göz ardı edilmemelidir. Çocuklar arasında sosyal izolasyon, anksiyete ve depresyon gibi duygusal ve sosyal problemler daha fazla olabilir (75).

Bu olumsuzluklar, çoğu zaman epilepsi kontrol altına alındığında veya çocuk ergenlik dönemine ulaştığında düzelebilir. Ancak, bu etkilerin varlığı tanı ve tedavi süreçlerinin dikkatli bir şekilde yönetilmesini gerektirir (76).

2.4. BENDER –GESTALT GÖRSEL MOTOR ALGI TESTİ TESTİ

Bender-Gestalt görsel motor algı testi; 1938 yılında Lauretta Bender tarafından oluşturulan bir psikometrik testtir.

Bu test nöropsikolojik testler içerisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Çocuklarda görsel algı ve görsel-motor koordinasyon kabiliyetlerini ölçmek

amacıyla kullanılır (77). Testin uygulandığı kişilerin farklı yaşlarda olması ve farklı fonksiyonel veya organik patolojilerin varlığı görsel algıyı, uyarı ve uyaranlara uygun olan motor tepkileri değiştirir (78). Bu durum zaman içerisinde testin kullanım alanlarının genişletilmesini sağladı. Test geçmişte şizofreniyi ayırt etmek için kullanılmış olsa da günümüzde afazi ve diğer nörolojik bozukluklarda da kullanılmaktadır (79). Ayrıca okul çağındaki çocukların öğrenme güçlüklerinin belirlenmesinde de tercih edilir. Bender Gestalt görsel motor algılama testi araştırma, klinik ve eğitim kurumlarında kişilik ve nöropsikolojik işlev bozukluklarının yanı sıra zihinsel beceri, zeka ve yeteneklerin değerlendirilmesinde kullanılması sebebi ile giderek daha fazla dikkat çekmektedir (79).

Bender-Gestalt Görsel Motor Algı Testi, 4x6 inç boyutlarında dokuz farklı geometrik şekli içeren kartlardan oluşur. Testi uygulayan kişiden, her bir figürü orijinaline uygun bir şekilde çizmesi beklenir ve herhangi bir zaman sınırlaması yoktur. Test sonuçlandığında, cevaplar Koppitz'in 1975'te oluşturduğu Gelişimsel Puanlama Sistemi temel alınarak değerlendirilir. Bu sistem, 25 farklı potansiyel hata tipini ayrıntılı bir şekilde tanımlar ve bu hataların varlığına göre puanlama yapılır (79). Koppitz tarafından oluşturulan gelişimsel puanlama sistemi, özellikle 5-11 yaş arası çocuklar için tasarlanmıştır ve normatif standartlar sağlar. Bu sistemde her bir çizim, dört temel kriter üzerinden değerlendirilir: biçimin bozulması, döndürme, birleştirmedeki hatalar ve durduramama. Test sırasında çocuğun kağıdı nasıl kullandığı ve silgi kullanıp kullanmadığı gibi faktörler, puanlama ve sonuçların yorumlanmasında önemli rol oynar. Bender-Gestalt Görsel Motor Algı Testi; zekâ seviyesi, akademik performans, görsel-motor yetenekler, nörolojik defisitler ve yürütücü işlevlerdeki potansiyel bozukluklar hakkında kritik bilgiler sağlar (80).

Puanlama 0 ila 30 arasında bir skalada yapılır. Biçimin bozulması için 10 puan, rotasyon için 8 puan, birleştirme için 9 puan ve durduramama için 3 puan verilir. Yüksek puanlar, çocuğun bilişsel, vizüel, motor yeteneklerinde daha ciddi gelişimsel gecikmelerin olduğunu göstermektedir (79). Koppitz'in 1974'te farklı sosyokültürel ve sosyoekonomik kesimlere hitap edebilecek örneklemeyle oluşturduğu normlar ışığında çocuğun aldığı hata puanına göre kaç yaş kaç ay ile uyumlu olduğu ve kaçinci persentilde olduğu hesaplanır. Bu hesaplamalara göre

%5-25 persentil bilişsel fonksiyonların kötü/tamamen bozulmuş olduğuna, %30-40 bozulmuş olduğuna, %50-70 iyi ve %75-95 arası yüksek performansta olduğuna işaret eder.

Serap Özer, 2007 yılında Türkiye için Bender-Gestalt Testi'ne dair ilk normatif standartları oluşturmuştur. Bu çalışma, Türk çocuklarının görsel, motor ve bilişsel yeteneklerini değerlendirmek için kullanılan bir ölçek sağlar ve Amerika'daki benzer standartlardan farklı kültürel ve demografik faktörleri göz önünde bulundurur. Özer'in çalışması, testin Türkiye'de daha etkin ve doğru bir şekilde kullanılmasını mümkün kılmaktadır (81).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN AMACI VE TİPİ

Bu tez çalışmasında, 24.11.2021-24.11.2022 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji Polikliniğine başvuran 5-10 yaş arasında olan ve SeLECTS tanısı alıp monoterapi olarak levetirasetam veya valproik asit tedavisi başlanmış çocukların 6 ay aralıklarla Bender-Gestalt görsel motor algı testini kullanarak kognitif fonksiyonlarının değerlendirilmesi ile aldıkları farklı monoterapilerin kognitif etkilene üzerine farklı etkilerinin olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladığımız prospektif klinik bir çalışmadır.

3.2. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ

Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan 24.11.2021 tarihinde 102-2021 Karar No ile izin alınmıştır (EK-1).

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Dahili Tıp Bilimleri Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Akademik Kurulu tarafından tez konusu olarak uygun bulunmuştur (EK-2). Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimliği'nden ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan da çalışmanın yapılabilmesi için gereken izinler alındı. Çalışma; Helsinki Deklarasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak düzenlendi. Çalışmaya alınan olguların her birinin ailesinden Helsinki bildirgesine uygun olarak hazırlanmış bilgilendirme ve onam formu alındı (EK-3). Ayrıca çalışmaya katılacak 5-10 yaş arası çocuk katılımcılar için hazırlanmış olan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı (EK-4).

Çalışmaya alınan tüm hastaların cinsiyetleri, yaşları, tanı aldıkları zaman başlanan tedavileri, ilk tanı aldıkları zaman yapılmış Bender-Gestalt görsel motor

algı testi sonuçları, ilk tanı aldıkları zaman çekilmiş EEG sonuçları, tanı aldıktan 6 ay sonra yapılmış Bender-Gestalt görsel motor algı testi sonuçları, ve tanı aldıktan 6 ay sonra çekilmiş EEG sonuçları hasta takip formlarına kaydedildi (EK-5). Bender-Gestalt görsel motor algı testleri hastanemizin uygulama yapabilmek için gerekli yetki ve donanımına sahip olan çocuk gelişim uzmanı tarafından değerlendirilmiştir.

3.3. KATILIMCILARIN SEÇİMİ

Çalışmaya 24.11.2021 – 24.11.2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nöroloji birimine başvurup SeLECTS tanısını almış ve levetirasetam ya da valproik asit tedavisine yeni başlanmış 5-10 yaş aralığında 64 hasta dahil edildi.

Çalışmaya alınması planlanan hastalara tanı aldıklarında çalışmaya katılmak isteyip istemedikleri soruldu. Katılmak istediğini ifade eden hastalar çalışma planına eklendi.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji polikliniğinde yeni SeLECTS tanısı almış olması
- Hastaların 5-10 yaş arasında olması
- Antiepileptik tedavi olarak levetirasetam ya da valproat monoterapisi başlanmış olması
- Ebeveynlerinin çalışmaya katılmayı kabul etmiş olması

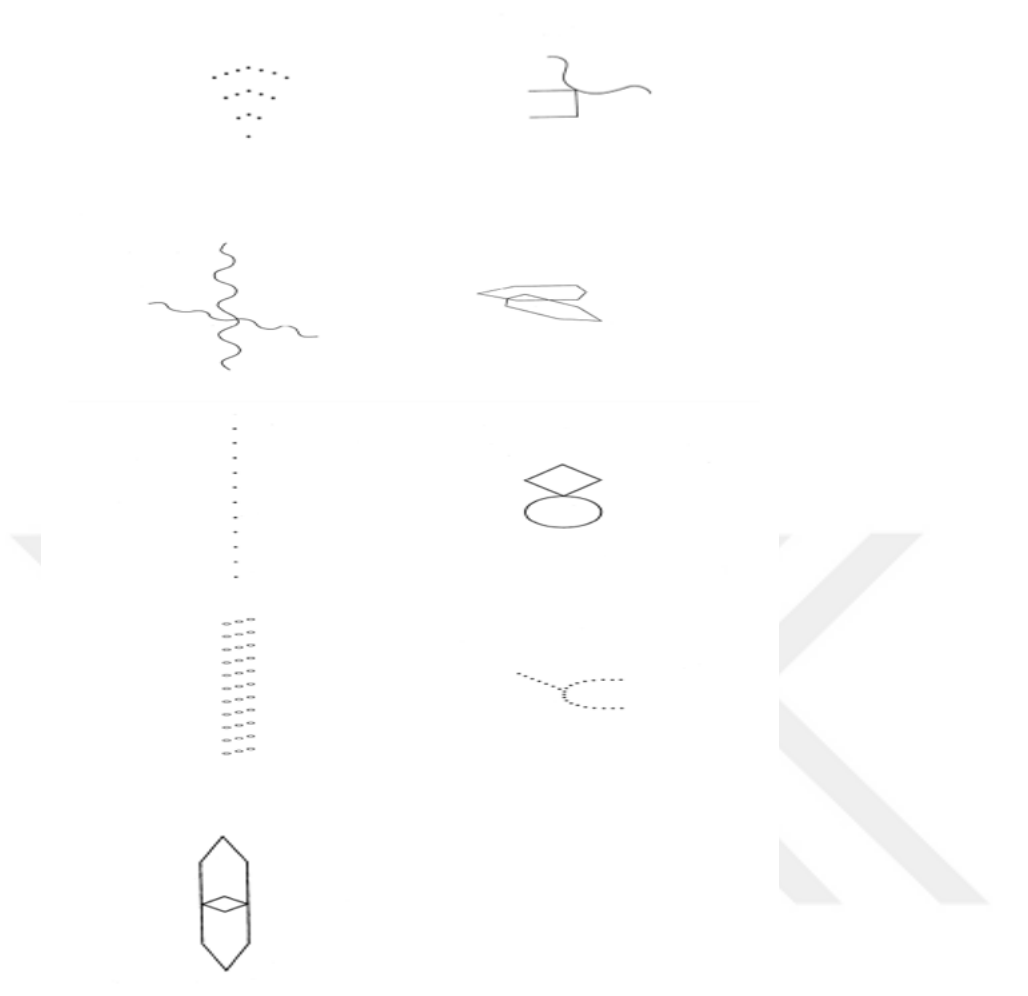
Çalışmaya alınmama kriterleri:

- Tedavisi daha önceden başlanmış olan veya ikili antiepileptik tedavi alan SeLECTS tanılı hastalar
- Yeni tanı almış fakat tedavi almayan hastalar
- Bilinen kronik ya da psikiyatrik hastalık tanısı almış olan hastalar
- 5 yaşından küçük ve 10 yaşından büyük olan hastalar

3.4. GEREÇLER

Çalışmaya dahil edilen tüm çocuklara SeLECTS tanısı aldıklarında ve tedavilerinin 6. ayında Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği olan Bender Gestalt görsel motor algı testi uygulandı ve yine bütün çocuklara elektroensefalografi değerlendirmesi yapıldı.

Bender-Gestalt Testi, 4x6 inç boyutlarında dokuz farklı geometrik şekli içeren kartlardan oluşur (Şekil 4). Testi uygulayan kişiden, her bir figürü orijinaline uygun bir şekilde çizmesi beklenir. Test sonuçlandığında, cevaplar Koppitz'in 1975'te oluşturduğu Gelişimsel Puanlama Sistemi temel alınarak değerlendirilir. Bu sistem, 25 farklı potansiyel hata tipini ayrıntılı bir şekilde tanımlar ve bu hataların varlığına göre puanlama yapılır (79). Koppitz tarafından oluşturulan gelişimsel puanlama sistemi, özellikle 5-11 yaş arası çocuklar için tasarlanmıştır ve normatif standartlar sağlar. Bu sistemde her bir çizim, dört temel kriter üzerinden değerlendirilir: Biçimin bozulması, döndürme, birleştirmedeki hatalar ve durduramama. Puanlama 0 ila 30 arasında bir skalada yapılır; biçimin bozulması için 10 puan, rotasyon için 8 puan, birleştirme için 9 puan ve durduramama için 3 puan verilir. Yüksek puanlar, çocuğun bilişsel, vizüel, motor yeteneklerinde daha ciddi gelişimsel gecikmelerin olduğunu göstermektedir (79). Koppitz'in 1974'te farklı sosyo-kültürel ve sosyoekonomik kesimlere hitap edebilecek örneklemeyle oluşturduğu normlar ışığında çocuğun aldığı hata puanına göre kaç yaş kaç ay ile uyumlu olduğu ve kaçıncı persentilde olduğu hesaplanır. Bu hesaplamalara göre %5-25 persentil kötü/tamamen bozulmuş, %30-40 bozulmuş, %50-70 iyi ve %75-95 arası yüksek performans olarak değerlendirilir (Tablo 5 ve 6).



Şekil 4. Bender-Gestalt Testinde kullanılan dokuz geometrik şekil

Tablo 5. Bender Gestalt gelişimsel puanlama sistemi için normatif verileri

Bender Test Score (Hata Puanı)	Age Equivalent (Yaş Aralığı)	Bender Test Score (Hata Puanı)	Age Equivalent (Yaş Aralığı)
21	4-0	10	5-6 5-8
20	4-0	9	5-9 5-11
19	4-1	8	6-0 6-5
18	4-2 veya 4-3	7	6-6 6-11
17	4-4 veya 4-5	6	7-0 7-5
16	4-6 veya 4-7	5	7-6 7-11
15	4-8 veya 4-9	4	8-0 8-5
14	4-10 veya 4-11	3	8-6 8-11
13	5-0 veya 5-1	2	9-0 9-11
12	5-2 veya 5-3	1	10-0 10-11
11	5-4 veya 5-5	0	11-0 11-11

Tablo 6. Bender Gestalt gelişimsel puanlama sistemi için persentil hesaplama tablosu

	Percentile	5-0 5-5	5-6 5-11	6-0 6-5	6-6 6-11	7-0 7-5	7-6 7-11	8-0 8-5	8-6 8-11	9-0 9-5	9-6 9-11	10-0 10-5	10-6 10-11	11-0 11-11
Yüksek	95	7	4	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	90	9	5	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0
	80	10	7	5	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0
	75	11	8	6	4	3	2	2	1	1	1	0	0	0
İyi	70	11	8	6	5	4	3	2	1	1	1	0	0	0
	60	12	9	7	6	5	4	3	2	2	1	1	1	1
	50	13	10	8	7	6	5	4	3	2	2	1	1	1
Bozulmuş	40	14	11	9	8	7	6	5	3	3	3	2	2	2
	30	15	12	11	9	8	7	6	5	4	3	3	3	2
Kötü/tamamen bozulmuş	25	16	12	11	10	8	7	6	5	5	3	3	3	2
	20	16	13	12	11	9	8	7	6	5	4	4	3	3
	10	19	15	14	13	12	9	8	7	6	6	5	4	3
	5	21	16	15	14	13	10	9	8	8	7	6	5	4

3.5. VERİLERİN İSTATİKSEL ANALİZİ

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, median olarak verildi. Bağımsız gruplarda oranlar Ki Kare testi ile karşılaştırıldı. Bağımlı iki grupta, oranların analizi Mc Nemar Testi ile yapıldı. Bağımsız iki grupta sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlanmadığında Mann

Whitney U testi ile yapıldı. Bağımlı gruplarda sayısal değişkenlerin farkları normal dağılım koşulunu sağlamadığında Wilcoxon Analizi ile test edildi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi. Çalışmamızda grup içi ve gruplar arasında orta etki büyüklüğündeki (effect size $f=0,25$) farkın istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmesi öngörülerek %95 Power 0,05 alfa anlamlılık seviyesinde toplam örneklem büyüklüğü 54 olarak hesaplanmıştır.



4.BULGULAR

Çalışmaya katılan çocukların 38'i (%59,4) erkek, 26'sı (%40,6) kız idi. Çalışmaya katılan çocukların yaşları 5 ile 10 arasında değişmekte olup, ortalama $8,5 \pm 1,7$ yaş idi. Bu çocukların 34'üne (%53,1) valproik asit, 30'una (%46,9) levetirasetam antiepileptik monoterapisi başlandı. Katılımcıların demografik özellikleri Tablo 7 ' de gösterilmiştir.

Tablo 7. Tüm Katılımcıların Demografik Özellikleri

Yaş (yıl) Ortalama±Standart sapma (Minimum-Maksimum)		8,5±1,7 (5-10)
Cinsiyet n (%)	Erkek	38 (%59,4)
	Kadın	26 (%40,6)
Kullandığı İlaç n (%)	Levetirasetam	30 (%46,9)
	Valproik Asit	34 (%53,1)

Çalışmaya dahil edilen hastaların 42'sinin ilk EEG sinde SeLECTS ile uyumlu temporal veya santro-temporal keskin dalga aktivitesi mevcut iken 7'sinde jeneralize keskin ve diken dalga aktivitesi mevcuttu. 15'inde ise normal EEG aktivitesi görüldü. Hastaların altı ay sonraki ikinci EEG'lerinde ise 24 hastada SeLECTS ile uyumlu temporal veya sentro-temporal keskin dalga aktivitesi mevcutken 4 hastada jeneralize keskin ve diken dalga aktivitesi vardı, 36'sında ise normal EEG aktivitesi görüldü. Tedavi öncesindeki EEG'de SeLECTS ile uyumlu temporal veya santro-temporal keskin dalga aktivitesi mevcut olan 42 hastanın 20'sinin kontrol EEG sinde yine SeLECTS ile uyumlu temporal veya santro-temporal keskin dalga aktivitesi mevcuttu, 2'sinde jeneralize keskin ve diken dalga aktivitesi görüldü ve 20'sinde normal EEG aktivitesi görüldü. Tedavi öncesindeki EEG'de jeneralize keskin ve diken dalga aktivitesi görülen 7 hastanın 2'sinin kontrol EEG' sinde SeLECTS ile uyumlu temporal veya santro-temporal keskin dalga aktivitesi görülürken 2'sinde yine jeneralize keskin ve diken dalga aktivitesi görüldü, 3'ünde ise normal EEG aktivitesi görüldü. Tedavi öncesindeki EEG si normal olan 15 hastanın 2'sinin kontrol EEG'sinde SeLECTS ile uyumlu temporal veya sentro-temporal keskin dalga aktivitesi görülürken 13'ünde yine normal EEG aktivitesi görüldü. Hastaların tedavi ile EEG bulgularında değişim istatistiksel olarak anlamlı saptandı (**p=0,001**) (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların tedavilerinin başlangıcındaki ve tedavilerinin 6. Ayındaki Elektroensefalografi bulguları

		EEG2			Total	p
		Sentrotemporal bölgede bifazik diken dalga	Jeneralize diken dalga	Normal		
*EEG1	Sentrotemporal bölgede bifazik diken dalga	n=20	n=2	n=20	n=42 (%65,6)	0,001
	Jeneralize diken dalga	n=2	n=2	n=3	n=7 (%10,9)	
	Normal	n=2	n=0	n=13	n=15 (%23,4)	
Total		n=24 (%37,5)	n=4 (%6,3)	n=36 (%56,3)	n=64	

*EEG:Elektroensefalografi

Yeni SeLECTS tanısı almış 30 hastaya levetirasetam monoterapisi başlandı. Bu hastaların 16'sı (%53,3) kız, 14'ü (%46,7) erkekti. Levetirasetam başlanan hastaların yaş ortalaması $8,4 \pm 1,7$ idi. SeLECTS tanısını yeni almış diğer 34 hastaya ise Valproik asit monoterapisi başlandı. Bu hastaların 24'ü (%70,6) erkek, 10'u (%29,4) kızdı. Valproik asit başlanan hastaların yaş ortalaması $8,6 \pm 1,6$ idi. Tedavi gruplarının cinsiyet oranları ve yaş ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,052$, $p=0,631$) (Tablo 9).

Tablo 9. Cinsiyete göre kullanılan ilaçların dağılımı

		Levetirasetam	Valproik Asit	p
Cinsiyet n (%)	Erkek	14 (%46,7)	24 (%70,6)	0,052
	Kadın	16 (%53,3)	10 (%29,4)	
Yaş (yıl) Ortalama±Standart Sapma		8,4±1,7	8,6±1,6	0,631

Levetirasetam başlanan 30 hastanın ilk EEG'sini incelediğimizde; 24'ünde (%80) SeLECTS ile uyumlu temporal veya santro-temporal keskin dalga aktivitesi mevcuttu. 1'inde (%3,3) jeneralize keskin ve diken dalga aktivitesi mevcutken 5'inde (%16,7) normal EEG aktivitesi görüldü. 6 ay sonraki kontrol EEG'lerin 9'unda (%30) SeLECTS ile uyumlu temporal veya sentro-temporal keskin dalga aktivitesi mevcut iken, 3'ünde (%10) jeneralize keskin ve diken dalga aktivitesi mevcuttu, 18'inde (%60) ise normal EEG aktivitesi görüldü. Valproik asit başlanan 34 hastanın ilk EEG'sini incelediğimizde; 18'inde (%52,9) SeLECTS ile uyumlu temporal veya sentro-temporal keskin dalga aktivitesi mevcut iken, 6'sında (%17,6) jeneralize keskin ve diken dalga aktivitesi mevcuttu. 10'unda (%29,4) ise normal EEG aktivitesi görüldü. 6 ay sonraki kontrol EEG'lerin 15'inde (%44,1) SeLECTS ile uyumlu temporal veya sentro-temporal keskin dalga aktivitesi mevcuttu. 1'inde (%2,9) jeneralize keskin ve diken dalga aktivitesi mevcutken, 18'inde (%52,9) ise normal EEG aktivitesi görüldü. Tedavi gruplarının birbirleri arasında EEG değerlendirmesi sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,061) (p=0,363) (Tablo 10).

Tablo 10. Kullanılan ilaçlara göre tedavi başlangıcındaki ve tedavinin 6. Ayındaki Elektroensefalografi bulguları

		Levetirasetam	Valproik Asit	p
		n (%)	n (%)	
*EEG1	Sentrotemporal bölgede bifazik diken dalga	24 (%80,0)	18 (%52,9)	0,061
	Jeneralize diken dalga	1 (%3,3)	6 (%17,6)	
	Normal	5 (%16,7)	10 (%29,4)	
EEG2	Sentrotemporal bölgede bifazik diken dalga	9 (%30,0)	15 (%44,1)	0,363
	Jeneralize diken dalga	3 (%10,0)	1 (%2,9)	
	Normal	18 (%60,0)	18 (%52,9)	

* EEG:Elektroensefalografi

Levetirasetam tedavisi başlanan 30 hastanın 24'ünün ilk EEG sinde SeLECTS ile uyumlu temporal veya santro-temporal keskin dalga aktivitesi mevcut iken 1'inde jeneralize keskin ve diken dalga aktivitesi mevcuttu. 5'inde ise normal EEG aktivitesi görüldü. Bu hastaların altı ay sonraki ikinci EEG'lerinde ise 9 hastada yine SeLECTS ile uyumlu temporal veya sentro-temporal keskin dalga aktivitesi mevcutken 3 hastada jeneralize keskin ve diken dalga aktivitesi vardı, 18'inde ise normal EEG aktivitesi görüldü. Levetirasetam tedavisi öncesindeki EEG'de SeLECTS ile uyumlu temporal veya santro-temporal keskin dalga aktivitesi mevcut olan 24 hastanın 9'unun kontrol EEG'sinde yine SeLECTS ile uyumlu temporal veya santro-temporal keskin dalga aktivitesi mevcuttu, 2sinde jeneralize keskin ve diken dalga aktivitesi görüldü ve 13'ünde ise normal EEG aktivitesi görüldü. Levetirasetam tedavisi öncesindeki EEG'de jeneralize keskin ve diken dalga aktivitesi görülen 1 hastanın kontrol EEG' sinde yine jeneralize keskin ve diken dalga aktivitesi görüldü. Levetirasetam tedavisi öncesindeki EEG si normal olan 5 hastanın 5'inin de kontrol EEG'si yine normal EEG aktivitesi görüldü. Valproik asit tedavisi başlanan 34 hastanın 18'inin ilk EEG sinde SeLECTS ile uyumlu temporal veya santro-temporal keskin dalga aktivitesi mevcut iken 6'sında jeneralize keskin ve diken dalga aktivitesi mevcuttu. 10'unda ise normal EEG aktivitesi görüldü. Bu hastaların altı ay sonraki ikinci EEG'lerinde ise 15 hastada yine SeLECTS ile uyumlu temporal veya sentro-temporal keskin

dalga aktivitesi mevcutken 1 hastada jeneralize keskin ve diken dalga aktivitesi vardı, 18'inde ise normal EEG aktivitesi görüldü. Valproik asit tedavisi öncesindeki EEG'de SeLECTS ile uyumlu temporal veya santro-temporal keskin dalga aktivitesi mevcut olan 18 hastanın 11'inin kontrol EEG'sinde yine SeLECTS ile uyumlu temporal veya santro-temporal keskin dalga aktivitesi mevcuttu, 7'sinde ise normal EEG aktivitesi görüldü. Valproik asit tedavisi öncesindeki EEG'de jeneralize keskin ve diken dalga aktivitesi görülen 6 hastanın kontrol EEG'sinde 2 hastada SeLECTS ile uyumlu temporal veya santro-temporal keskin dalga aktivitesi mevcut iken 1'inde yine jeneralize keskin ve diken dalga aktivitesi görüldü. 3'ünde ise normal EEG aktivitesi görüldü. Valproik asit tedavisi öncesindeki EEG si normal olan 10 hastanın 2'sinde SeLECTS ile uyumlu temporal veya santro-temporal keskin dalga aktivitesi mevcutken, 8'inin kontrol EEG'sinde yine normal EEG aktivitesi görüldü. Hastaların Levetirasetam tedavisi ile 6 ay ara ile çekilen EEG'lerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptandı (**p=0,001**). Valproik Asit tedavisi ile 6 ay ara ile çekilen EEG'lerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmadı (p=0,051) (Tablo 11).

Tablo 11. Kullanılan ilaçlarla tedavi başlangıcındaki ve tedavinin 6. Ayındaki Elektroensefalografi bulgularının değişimi

LEVETİRASETAM		EEG2			Total	p
		Sentrotemporal bölgede bifazik diken dalga	Jeneralize Diken Dalga	Normal		
*EEG1	Sentrotemporal bölgede bifazik diken dalga	n=9	n=2	n=13	n=24 (%80,0)	0,001
	Jeneralize diken dalga	n=0	n=1	n=0	n=1 (%3,3)	
	Normal	n=0	n=0	n=5	n=5 (%16,7)	
Total		n=9 (%30,0)	n=3 (%10,0)	n=18 (%60,0)	n=30	
VALPROİK ASİT		EEG2			Total	p
		Sentrotemporal bölgede bifazik diken dalga	Jeneralize diken dalga	Normal		
EEG1	Sentrotemporal bölgede bifazik diken dalga	n=11	n=0	n=7	n=18 (%52,9)	0,051
	Jeneralize diken dalga	n=2	n=1	n=3	n=6 (%17,6)	
	Normal	n=2	n=0	n=8	n=10 (%29,4)	
Total		n=15 (%44,1)	n=1 (%2,9)	n=18 (%52,9)	34	

*EEG:Elektroensefalografi

Hastaların tedavi başlangıcındaki Bender-Gestalt görsel motor algı testi hata puanı persentili ortalaması $31,3 \pm 23,2 (5-75)$ idi. Tedavinin 6. ayındaki Bender-Gestalt görsel motor algı testi hata puanı persentili ortalaması ise $33,9 \pm 25,3 (5-95)$ olarak gözlendi. Tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki Bender-Gestalt görsel motor algı testi hata puanı persentili düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmadı ($p=0,394$) (Tablo 12).

Tablo 12.Bütün hastaların tedavi başlangıcında ve tedavinin 6. Ayında Bender-Gestalt görsel motor algı testi hata puanı persentili

	Ortalama±Standart Sapma (Minimum-Maksimum)
1. Bender-Gestalt görsel motor algı testi hata puanı persentili	31,3±23,2 (5-75)
2. Bender-Gestalt görsel motor algı testi hata puanı persentili	33,9±25,3 (5-95)
p*	0,394

*Wilcoxon Signed Ranks Test

Levetirasetam kullanan hastaların tedavi başlangıcındaki Bender Gestalt görsel algı motor testi hata puanı persentil ortalaması 32,0±25,1 iken, tedavinin 6. ayındaki Bender Gestalt görsel algı motor testi hata puanı persentil ortalaması 37,3±25,2 idi. Valproik asit kullanan hastaların tedavi başlangıcındaki Bender Gestalt görsel algı motor testi hata puanı persentil ortalaması 30,6±21,7 iken tedavinin 6. ayındaki Bender Gestalt görsel algı motor testi hata puanı persentil ortalaması 30,9±25,4 idi.

Levetirasetam ve Valproik asit başlanan hastalara tedavi başlangıcında yapılan 1.Bender Gestalt görsel motor algı testi hata puanı persentilleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,929).

Levetirasetam ve Valproik asit başlanan hastalara tedavinin altıncı ayında yapılan 2.Bender Gestalt görsel motor algı testi hata puanı persentilleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı(p=0,280).

Levetirasetam monoterapisi başlanan hastalara tedavi başlangıcında ve tedavinin 6. Ayında yapılan Bender Gestalt görsel motor algı testi hata puanı persentilleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,303).

Valproik asit monoterapisi başlanan hastalara tedavi başlangıcında ve tedavinin 6. ayında yapılan Bender Gestalt görsel motor algılama testi hata puanı persentilleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,832$) (Tablo 13).

Tablo 13. Kullanılan ilaca göre tedavi başlangıcında ve tedavinin 6. Ayında Bender-Gestalt görsel motor algı testi hata puanı persentili

	Levetirasetam	Valproik Asit	
	Ortalama± Standart sapma (Minimum- Maksimum) (Median)	Ortalama± Standart sapma (Minimum- Maksimum) (Median)	p
1. Bender-Gestalt görsel motor algı testi hata puanı persentili	32,0±25,1 5-75 (22,5)	30,6±21,7 5-70 (30)	0,929
2. Bender-Gestalt görsel motor algı testi hata puanı persentili	37,3±25,2 5-95 (30)	30,9±25,4 5-95 (30)	0,280
p	0,303	0,832	

5.TARTIŞMA

Epilepsi, nörolojik bir bozukluk olup, tekrarlayan ve genellikle öngörülemeyen nöbetlerle karakterizedir. Çocukluk çağında epilepsi oldukça sık görülür ve etkilenenlerin sayısının yılda yaklaşık olarak 100.000 çocuk içinde 45-100 aralığında olduğu tahmin edilmektedir (1). Epidemiyolojik araştırmalar, bu rahatsızlığın yaş, cinsiyet ya da etnik köken ayrımı yapmaksızın dünya genelinde yaygın olduğunu göstermektedir (82).

Kognitif bozukluklar, epilepsi tanılı hastalar arasında sıkça rastlanan bir durumdur. Zihinsel işlevler ile dikkat, hafıza ve dil gibi özelleşmiş kognitif yeteneklerdeki bozulmalar, nöbetlerden daha yıkıcı sonuçlara yol açabilir.

Epilepside gelişen kognitif bozukluklar, etiyoloji, hastalığın başlangıç yaşı, epilepsi türü, nöbet çeşidi, nöbet sıklığı ve süresi, hastalığın şiddeti, antiepileptik ilaç tedavisi gibi birçok faktöre bağlı olarak meydana gelir (66,83). Hafıza becerisi, dikkat, dil yetenekleri gibi spesifik kognitif fonksiyonlardaki bozulmalar, epilepsi hastalarında nöbetlerin kendisinden daha kötü etkiler yaratabilir. Bellek bozuklukları nöbetlerin sıklığı ile birlikte gitgide artabilir (84).

SeLECTS sıklıkla "iyi huylu" olarak kabul edilse de, son yıllarda yapılan araştırmalar bu epilepsi türünün bilişsel faaliyetler üzerinde olumsuz sonuçlar yaratabileceğini göstermektedir. Özellikle dikkat, işlem hızı, dil yetenekleri ve bellek gibi kognitif alanlarda hafif düşüşler tespit edilmiştir (70,71). Northcott ve arkadaşlarının çalışmasında, SeLECTS tanılı hastaların uzun süreli bellek görevlerinde sağlıklı çocuklara göre daha düşük performans sergilediği görülmüştür (73). SeLECTS'li çocuklarda dikkat eksikliği ve konsantrasyon bozukluğu oldukça sık görülmektedir. Yapılan çalışmalar, bu çocukların sıklıkla dikkatini toplamakta zorlandığını göstermektedir (74). Ayrıca nöbetlerin önüne geçilmesi için kullanılan antiepileptik ilaçların serum seviyeleri terapötik aralıkta olduğunda ve tek başlarına, yani monoterapi olarak kullanıldıklarında dahi hafif

şiddette de olsa kognitif bozulmalar görülebilir. Nöbetlerin tedavi ile kontrol altına alınması sonucunda kognitif işlevlerde de iyileşmeler meydana gelse de antiepileptik tedaviler nedeniyle gelişebilecek bilişsel bozulmalar görülebilir. Sosyal ve duygusal etkileri de ekleyecek olursak epilepsi hastalığının psikososyal yükü göz ardı edilmemelidir. Çocuklar arasında sosyal izolasyon, anksiyete ve depresyon gibi duygusal ve sosyal problemler daha fazla olabilir (75). Böylesi karmaşık bir dengeyi sağlayabilmek adına bu hastalara başlanacak tedavi ve etkin kognitif değerlendirmeler çok önemlidir.

Çalışmamızda 5-10 yaş arasında olan ve SeLECTS tanısı alıp monoterapi olarak levetirasetam veya valproik asit tedavisi başlanmış çocukların 6 ay aralıklarla Bender-Gestalt görsel motor algı testini kullanarak kognitif fonksiyonlarının değerlendirilmesi ile aldıkları monoterapi farkının kognitif etkilenme üzerine farklı etkilerinin olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

Yaptığımız değerlendirmelerde monoterapi olarak levetirasetam veya valproik asit kullanan, yeni tanı almış 5-10 yaş aralığındaki 64 SeLECTS' hastaya tedavi başlangıcında ve tedavinin 6. ayında yapılan Bender Gestalt görsel motor algı testi skorlamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık.

SeLECTS'in sıklığı her iki cinsiyette de birbirine yakın olsa da %60'a %40 oranında hafif bir erkek baskınlığı mevcuttur (41,43,44). Jun ve arkadaşlarının Güney Kore'de 2019 yılında yayınlanan 18 SeLECTS tanılı hasta ile yapmış olduğu çalışmada 11 (61,1%) olgu erkek, 7 (38,9%) olgu kız idi (85). You ve arkadaşlarının 2006 yılında Güney Kore'de 144 SeLECTS tanılı olguyla yapmış olduğu çalışmada olguların 75 (%52)'i erkek, 69 (%48)'u kız idi (86). 2012 yılında Vears ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada SeLECTS tanısı alan 53 hastanın 34 (%64)'ü erkek, 19 (%36)'u kız idi (45). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde çalışmaya katılan tüm çocukların 38'i (%59,4) erkek, 26'sı (%40,6) kız idi.

SeLECTS tanılı hastaların %90'ında başlangıç yaşı genellikle 4 ila 10 yıl arasındadır. Yeni tanı alanlarda 7 yaşında bir pik gözlenmektedir (42). Jun ve arkadaşları tarafından Güney Kore'de 2019 yılında yayınlanmış 18 olgunun incelendiği çalışmada nöbetlerin başlangıç yaşı ortalamasının $6,9 \pm 1,8$ olduğu görülmüştür (85). You ve arkadaşlarının Güney Kore'de 2006 yılında 144 olguyla

yapmış oldukları çalışmada nöbet başlangıç yaşı ortalaması $7,2 \pm 2,3$ yaş tespit edilmiştir (86). 2012 yılında Vears ve arkadaşlarının Avustralya’da yapmış olduğu çalışmada SeLECTS tanısı alan 53 hastanın ortalama nöbet başlangıç yaşı 7,8 yıl olarak saptanmıştır (45). İsrail’de 2002 yılında Kramer ve arkadaşları tarafından yapılmış olan 87 SeLECTS tanılı hastayı içeren çalışmada nöbet başlangıç yaşı $8,07 \pm 2,7$ idi (87). Bizim çalışmamızda da, SeLECTS tanısı almış hastaların nöbetlerinin başlangıcı 5- 10 yaş arasında değişmekte olup, yaş ortalaması $8,5 \pm 1,7$ yıl olarak hesaplandı.

SeLECTS’de klinik prognoz çoğunlukla olumlu olmasına rağmen eğer nöbetler sık ve yoğun bir şekilde meydana geliyorsa, gün içinde ortaya çıkıyorsa, genel bir karakter kazanıyorsa ya da dil ve nörolojik bilişsel işlevlerde aksaklıklar veya öğrenme sorunlarına yol açıyorsa, tedavi için değerlendirilmelidir (57). Tedavide genellikle tek bir antiepileptik yeterli olur (58). Tedavi seçenekleri arasında karbamazepin, levetirasetam, valproik asit, okskarbamazepin, gabapentin, fenitoin, zonisamid ve laksomid de yer alır (59,60). Biz çalışmamızda, levetirasetam ve valproik asit tedavisi başlanan hastalar değerlendirildi.

Posar ve arkadaşlarının 6 epilepsi tanılı hasta ile 12 aylık levetirasetam tedavisi ardından tamamlamış olduğu çalışmada genel olarak, çalışma süresi boyunca bilişsel veya davranışsal işlevlerde herhangi bir kötüleşme tespit edilmemiş aksine; başlangıçtan itibaren 6 ve 12 ay sonraki değerlendirmelerde hastaların soyut muhakeme yeteneğinde, nöbet veya EEG sonucuyla ilişkili olmayan bir iyileşme bulunmuştur. Bu çalışmada kognisyonu değerlendirmek amacı ile WISC-R testi, Raven progresif matris testi, Rey-Osterrieth karmaşık şekil testi, Fepsy bilgisayarlı test bataryası kullanılmıştır (88). Bizim çalışmamızda levetirasetam monoterapisi alan çocukların tedavi başlangıcında ve tedavinin 6. ayında yapılan Bender Gestalt görsel motor algı testlerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi. Bilişsel fonksiyonları değerlendirmek için yalnızca Bender Gestalt görsel motor algı testini kullanmamız nedeni ile literatüre ait bu çalışmadan farklı sonuçlar elde ettiğimizi düşünmekteyiz.

Hancı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 6-16 yaş arasında yeni tanı almış 98 epilepsi hastası değerlendirilmiştir. Epilepsi tanısını yeni almış bu hastalara valproik asit, karbamazepin, okskarbazepin ve levetirasetam tedavisi başlanmıştır.

Tedavinin başında, altıncı ayında ve on ikinci ayında bilişsel fonksiyonları Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği (WISC-R) ile değerlendirilmiş. Başlangıç, altı ve on iki aylık kognitif fonksiyon verileri karşılaştırıldığında ilaç türü ve zaman noktaları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür. Bilişsel işlevler üzerinde olumsuz bir etki gözlenmediği bildirilmiştir (89). Biz de SeLECTS tanıli hastalar ile yaptığımız çalışmada bu çalışma ile uyumlu olarak Valproik asit monoterapisinin başlangıcında ve altıncı ayda yapılan bilişsel değerlendirmelerde anlamlı bir değişiklik gözlemlenemedik.

Herranz ve arkadaşlarının 6 aydan uzun süre levetirasetam kullanmış dirençli epilepsi tanısı olan 43 çocuk ile yapmış olduğu ve levetirasetamın olumlu ya da olumsuz yan etki profilinin izlendiği retrospektif açık çalışmada 15 çocuğun (%34,9) sosyal davranışlarında ve bilişsel becerilerinde iyileşme olduğu kaydedilmiştir (90).

Cho ve arkadaşlarının daha önce antiepileptik ilaç kullanmamış 22 epilepsi tanıli hastayla yapmış olduğu bir çalışmada yazarlar, levetirasetam monoterapisinin bilişsel etkilerini kantitatif EEG analizi ve nöropsikolojik testlerle araştırmışlardır. Bu çalışmada levetirasetam kullanımı ile arka plan EEG frekanslarının hızlandığı görülmüş ve levetirasetamın bilişsel işlevlerdeki iyileşme ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (91).

Helmstaedter ve arkadaşlarının levetirasetam ve karbamazepin monoterapisi alan çocuk ve erişkin epilepsi hastalarının bilişsel sonuçlarını değerlendirilmiş olduğu çalışmada, karbamazepin ile karşılaştırıldığında levetirasetam monoterapisinin hafif ancak kesinlikle daha üstün bir bilişsel sonuç gösterdiği bildirilmiştir (92). Bizim çalışmamızda ise bahsedilen çalışmaların aksine bilişsel işlevler açısından anlamlı fark görülmemiştir. Çalışmamıza ait hasta grubunun sadece SeLECTS tanıli olgulardan oluşması ve sadece pediatrik popülasyonu içermesi nedeni ile çalışma sonuçlarımızın farklı olduğunu düşünmekteyiz.

Daha önce başka antiepileptik ilaç kullanıp sonrasında levetirasetam kullanmaya başlayan 6-12 yaş aralığındaki 6 SeLECTS tanıli çocuğu kapsayan bir çalışmada dil ve konuşma becerisinde iyileşmeler görülebileceği düşünülmüştür. İşitsel anlamadaki iyileşmenin hem nöbetsiz geçen süreçlerle hem de EEG iyileşmesi ile birlikte ortaya çıktığı görülmüştür (93). Bizim çalışmamızda da

SeLECTS tanısı aldıktan sonra Levetirasetam veya valproik asit ile tedavisi başlanmış hastaların tedavi başlangıcındaki EEG'leri ile tedavinin 6.ayındaki EEG bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ve düzelme görüldü ($p=0,001$) (Tablo 8).

Tacke ve arkadaşları; SeLECTS tanılı, levetirasetam veya sulthiam kullanan 43 çocuk ile yaptığı çalışmada hastaların bilişsel fonksiyonlarını değerlendirmiştir. Nöropsikolojik testler (Kaufman'ın çocuklar için değerlendirme dizisi, sayı hatırlama testi, sözel öğrenme hafıza testi, kültürden bağımsız zeka testi) çalışmanın başlangıcında ve tedavinin altıncı ayında yapılmıştır. Bu değerlendirmeler ışığında sulthiam veya levetirasetamın bilişsel performansı etkilemediği görülmüştür (94). SeLECTS tanısını yeni almış 64 olgu ile gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda da bu çalışma ile benzer olarak Levetirasetam monoterapisinin başlangıcında ve altıncı ayda Bender-Gestalt görsel motor algı testi ile yapılan bilişsel değerlendirmelerde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi.

Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışma; epilepsi tanılı çocuklarda levetirasetam tedavisinin bilişsel fonksiyonlarında olumlu etkilerinin olduğunu göstermiştir (95). Bizim çalışmamızda levetirasetam monoterapisi başlanmış hastaların tedavi başlangıcında ve tedavinin altıncı ayındaki bilişsel değerlendirmeleri arasında anlamlı bir fark görülmedi. Çalışmamız kontrol grubunun olmaması, takip süresinin 6 ay olması, tek merkezli ve 64 hasta ile yapılan bir araştırma olması gibi etkenler nedeni ile yapılmış olan çalışmalardan farklı sonuçlar elde ettiğimizi düşünmekteyiz. Bu etkenler çalışmamıza ait bazı kısıtlılıklardır.

Calandre ve arkadaşlarının 64 epilepsi tanısı almış, valproik asit veya fenobarbital kullanan çocuk ve 60 sağlıklı çocukla yaptığı çalışmada katılımcıların bilişsel fonksiyonları çalışmanın başlangıcında ve çalışma başladıktan 9-12 ay sonra Weschler Çocuklar için Zeka Ölçeği testi ile değerlendirilmiştir. Fenobarbital tedavisi alan çocuklarda kognitif fonksiyonlarda gerileme gözlenirken, valproik asit tedavisinin bu açıdan fark edilebilir bir zararlı etki göstermediği görülmüştür (96). Bizim yaptığımız çalışmada da benzer şekilde valproik asit monoterapisi alan SeLECTS tanılı çocuklarda tedavi başlangıcında

ve tedavinin altıncı ayında Bender Gestalt görsel motor algı testi ile yapılan kognitif değerlendirmelerde anlamlı farklılık gözlenmedi.

Gallassi ve arkadaşlarının erişkinlerde yaptığı bir çalışmada; doksan hasta (27'si fenobarbital , 18'i karbamazepin , 16'sı fenitoin ve 29'u valproik asit kullanan) zeka, uyanıklık, dikkat, hafıza ve görsel motor performanslarını araştıran bir nöropsikolojik test ile incelenmiştir ve bu hastalar 28 normal gönüllü katılımcı ile karşılaştırılmıştır. Valproik asitle tedavi edilen hastalar; bilişsel ölçeklerin 10'undan 4'ünde kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha kötü performans göstermiştir. Aynı çalışmadaki diğer antiepileptik ilaçlarla (fenobarbital, karbamazepin ve fenitoin) tedavi edilen hastaların kontrol grubu ile karşılaştırmaları göz önünde bulundurulduğunda valproik asit kullanan hastaların sonuçlarının daha olumlu olduğu bildirilmiştir (97). Bizim çalışmamızda ise Valproik asit tedavisi başlanan hastalarda tedavinin başlangıcında yapılan birinci değerlendirme ile altıncı ayında yapılan ikinci değerlendirme arasında olumlu ya da olumsuz bir değişiklik görülmedi. Çalışmamızın pediatrik yaş grubunda yapılması ve sadece yeni tanı almış SeLECTS'li hastaların değerlendirilmiş olması sebebiyle elde ettiğimiz sonuçların farklılık gösterdiğini düşünmekteyiz.

Mandelbaum ve arkadaşları; epilepsi tanılı çocuklarda antiepileptik ilaçların bilişsel ve davranışsal fonksiyonlara etkisini araştırmıştır. Bu çalışmada valproik asit tedavisinin 6. ve 12. aylarında bilişsel skorlamalarda başlangıca kıyasla herhangi bir kötüleşme bulunmamıştır (98). Bizim Valproik asit açısından elde ettiğimiz sonuçlar da benzer şekilde idi.

Taylor ve arkadaşlarının standart antiepileptik ilaçları (karbamazepin ve valproik asit) ve yeni antiepileptik ilaçları (gabapentin, lamotrijin, okskarbazepin ve topiramet) karşılaştıran çok merkezli, randomize klinik çalışmasında, epilepsi tanılı hastalar 3. ve 12. aylarda psikometrik değerlendirmeye tabi tutulmuştur. Hastalarda herhangi bir kognitif bozukluk saptanmamıştır. Ayrıca yazarlar tarafından kontrol grubunun olmayışı, çalışma grubunun heterojen yapısı ve yalnızca %23'ünün nöropsikolojik testleri tamamlamış olması gibi bir takım sınırlamalar da bildirilmiştir (99).

Randomize paralel gruplu bir çalışmada 73 yeni tanı almış epilepsili çocukta valproik asit, fenobarbital, karbamazepinin bilişsel etkileri karşılaştırılmıştır. Epilepsi tanısı konan hastalar tedavinin başlangıcında, 6. ve 12. aylarında Wechsler Çocuklara Yönelik Zeka Ölçeği (WISC-R) ve Bender Gestalt görsel motor algılama testi ile test edilmiştir. Bu çalışmada valproik asit kullanan çocuklarda bilişsel fonksiyonlar açısından anlamlı bir değişikliğin olmadığı görülmüştür (100). Yukarıda bahsedilen çalışmalar ile benzer olarak biz de yeni tanı almış SeLECTS'li hastalar ile yaptığımız ve değerlendirme periyodu 6 ay ile sınırlı olan çalışmamızda valproik asit tedavisinin başında ve 6. ayında yaptığımız bilişsel değerlendirmelerde anlamlı fark saptamadık.

9 hasta ile yapılmış randomize olmayan bir çalışmada; SeLECTS tanılı ve uykuda SeLECTS ile uyumlu deşarjlar kaydedilen çocuklarda tedavi olarak valproik asit veya diazepam kullanılmıştır. Tedavinin devamında bilişsel fonksiyon durumunun geliştiği gösterilmiştir. Bu çalışmada kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi açısından çocuklar için Wechsler Zeka Ölçeği, İzi Sürme Testi, harflerin, sayıların ve geometrik şekillerin tanınabilirliğini ve dikkat düzeylerini değerlendirmek için Stroop Testi kullanılmıştır. Belleği değerlendirmek için Orsini ve arkadaşları tarafından sözel kısa süreli bellek (Digit span) ve sözel olmayan kısa süreli bellek (Corsi'nin Blok Vuruş Testi) testleri uygulanmıştır. Dil becerisi Token Testi, Boston Adlandırma Testi ve semantik-fonolojik akıcılık testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Görsel-motor yetenekler Bender-Gestalt görsel motor testi, uzamsal yetenekler için Ghent-Poppelreuter Testi ve çizgi yönüne karar verme testi kullanılmıştır. Bu çalışmada Valproik asitin hem nöbet sıklığını azaltmada başarılı olduğu hem de uykudaki deşarjların azalmasında ve bilişsel fonksiyonların iyileştirilmesinde etkili olduğu görülmüştür (72). Bizim çalışmamızda Valproik asit ve Levetirasetam monoterapisinin kognitif fonksiyonlara etkisi uykudan bağımsız olarak değerlendirildi. İki ilaç grubunun 6 ay ara ile yapılan kognitif değerlendirmelerinde kendi aralarında ve birbirlerine kıyasla anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Türkiye'de bilişsel işlevleri değerlendirmek için kullanılabilecek testlerin güvenilirlik ve uygulanabilirlik açısından bir takım zorluklara sahip olması da çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir.

Bender Gestalt görsel motor algılama testi araştırma, klinik ve eğitim kurumlarında kişilik ve nöropsikolojik işlev bozukluklarının yanı sıra zihinsel beceri, zeka ve yeteneklerin değerlendirilmesinde kullanılması sebebi ile giderek daha fazla dikkat çekmektedir (79). Bender-Gestalt testi yaygın olarak öğretilen ve kullanılan bir testtir. Milli Eğitim Bakanlığı tarafından hazırlanan bir raporda Türkiye'de okullarda psikolojik danışmanlar için bir rehber olarak Bender-Gestalt testinin orijinal Amerika Birleşik Devletlerinin normları ile kullanılması önerilmektedir. Piotrowski ve Keller, Bender Gestalt görsel motor ve algılama testinin zihinsel gelişim ve sağlık kuruluşlarında en sık kullanılan üçüncü test olduğundan söz etmiştir (77) .

Psikologların dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunu değerlendirirken kullandıkları testlerin seçimini inceleyen yakın tarihli bir araştırmaya göre Bender-Gestalt testinin en sık tercih edilen ilk beş test arasında olduğu görülmüştür (101). Kullanımına yönelik eleştirilere rağmen, sağlık kuruluşlarında ve okullarda yapılan anketlerde her zaman en çok kullanılan ilk 10 test arasında yer almaktadır. Dolayısı ile Bender-Gestalt görsel motor algı testi kognitif değerlendirmelerde muhtemelen en sık kullanılan testlerden biridir (81). Bu bilgiler ışığında zekâ seviyesi, akademik performans, görsel-motor yetenekler, nörolojik defisitler ve yürütücü işlevlerdeki potansiyel bozukluklar hakkında kritik bilgiler sağlayan Bender Gestalt görsel motor algı testini kognitif fonksiyonları değerlendirmek amacı ile çalışmamızda tercih ettik. Ayrıca SeLECTS tanıli hastaları hatta epilepsi tanıli bütün hastaları kapsayan standart bir bilişsel fonksiyon değerlendirme testi bulunmamaktadır. Bu durum çalışmamıza ait kısıtlılıklarından biridir.

SeLECTS'de bilişsel işlevlerin sistematik bir incelemesi ve meta-analizinde, SeLECTS tanıli çocukların, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında tüm bilişsel faktörlerde nöropsikolojik testlerde anlamlı derecede daha düşük puanlar sergilediği gösterilmiştir. Yazarlar, SeLECTS tanıli çocukların yaygın bilişsel zorluklara sahip bir profil sergiledikleri sonucuna varmış ve bu nedenle yazarlar tarafından SeLECTS'in iyi huylu bir hastalık olduğu yönündeki mevcut anlayışa meydan okunmuştur (102).

Çocukluk çağında şiddetli ensefalografik epileptiform deşarj aktivitesi sinapsların oluşumunu bozarak bilişsel bozulmaya neden olduğu düşünülmektedir.

Uykuda interiktal ensefalografik deşarj aktivasyonlarının klinik açıdan anlamlı olup olmadığı tartışmalıdır (94). Uykuda sık görülen deşarjlar nedeniyle çocuklarda dikkat veya dil işlemede sorunlar SeLECTS'in bir sonucu olarak kabul edilir (103). Kohrman, Carney ve Stores'e göre epilepsili bazı çocuklarda bilişsel başarısızlık, nöbete bağlı olan uyku bozukluğu nedeni ile zayıf gündüz uyanıklığına ikincil olabilir (104,105).

Piccinelli ve arkadaşları 20 SeLECTS tanılı çocuğu değerlendirmiş olduğu çalışmada; bu olguların 15'i nöropsikolojik değerlendirme sırasında ilaç tedavisi görmekteymiş. Bu yazarlar tarafından tüm hastaların hafıza ve görsel-uzaysal becerilerini normal bir zeka katsayısına sahip olduğu bulunmuştur. Okuma-yazma sınavlarındaki değerlendirmelerde SeLECTS tanılı 20 çocuktan 9'unda ve 21 kontrol katılımcıdan ise 2'sinde spesifik okuma ve yazma bozuklukları olduğu gösterilmiştir (106).

Northcott ve arkadaşlarını SeLECTS tanısı olan 40 hastada hafıza ve işitsel farkındalık üzerinde çalışmışlardır. Çalışma ayrıca SeLECTS tanılı hastalarla yaş ve cinsiyet açısından eşleşen 40 kontrol katılımcıyı da içermektedir. Hastaların okuma, heceleme becerilerinin ve işitsel farkındalıklarının kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha zayıf olduğu bildirilmiştir (107).

Croona ve arkadaşları 17 tipik nöbet bulguları ve EEG özellikleri ile SeLECTS tanısı almış çocuk ile ve yaş, cinsiyet ve tahmini zeka açısından uyumlu 10 kontrol katılımcıyla bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesi açısından bir çalışma gerçekleştirmiştir. Bu çalışmada bilişsel fonksiyonları değerlendiren bir dizi test uygulanmıştır. Bu testler; sözel kısa süreli bellek (Digit span), görsel-uzaysal materyali kaydetme kapasitesinin testi (Block span), sözel hafıza ve öğrenme yeteneğini ölçmeyi sağlayan Rey İşitsel-Sözel Öğrenme testi (RAVLT), kısa süreli hafızayı değerlendiren hikayeyi hatırlatma testi, görsel-uzaysal bir diziyi hatırlama yeteneğini değerlendiren uzamsal öğrenme testi, soyut bilgiler için sözel akılcılık testi, görsel arama hızını, dikkati, zihinsel esnekliği ve görsel-motor beceriyi ölçen iz sürme testi, görsel-uzaysal yapılandırma yeteneği, görsel planlama ve görsel hafızayı değerlendiren Rey'in Karmaşık Figür testi, planlama ve problem çözme yeteneğini ölçen Londra kulesi testi, entelektüel kapasiteyi değerlendiren Raven progresif renkli matris testidir. Ayrıca çalışmaya katılan

bütün çocukların davranış ve performansları hakkında bilgi edinmek için aile ve öğretmenlerine yanıtlandırılacak anketler tasarlanmıştır. Bütün bu testler ve anketlerin ışığında SeLECTS tanılı çocuklarda işitsel-sözlü hafıza ve işitsel-sözlü öğrenmede kontrol grubuna göre daha kötü sonuçlar elde edildiği görülmüştür (108). Bizim çalışmamızda hastalara başlanan monoterapiden bağımsız olarak yapılan ilk Bender Gestalt görsel motor algı testinin skorlarının ortalamasına bakıldığında yüksek hata puanı olan kötü sonuçlar elde edildi ve psikomotor algı ve koordinasyonu bozulduğuna yönelik anlamlı şekilde bozulduğu şeklinde değerlendirildi. Aldığımız bu sonuç SeLECTS tanılı hastaların kognitif fonksiyonlarının etkilendiğini destekleyen diğer çalışmalar ile uyumlu idi. Valproik asit /levetirasetam tedavilerinin başlanması sonrasında altı ay sonra yapılan ikinci değerlendirmelerde de benzer sonuçlar elde edildi ve kognitif fonksiyonlar açısından başlangıç ve 6. Ay değerleri arasında anlamlı bir fark izlenmedi. Ayrıca tedavi grupları arasında da anlamlı bir fark görülmedi. İzlem sürecinde test skorları arasında her ne kadar anlamlı bir fark izlenmese de, levetirasetam kullanan grupta Bender Gestalt görsel motor algı testi hata puanı persentil ortalamasının 6. ayda daha yüksek saptanması, SeLECTS'li çocuklarda kognitif bozulma riskinin yüksek olduğu göz önünde bulundurulduğunda levetirasetamın kognitif açıdan olumlu katkıları olduğunu düşündürmüştür. Sonuç itibarıyla, rolandik epilepsi yani güncellenmiş ismi ile SeLECTS çocukluk döneminde sık karşılaşılan, genellikle benign seyirli bir epilepsi türüdür. Tedavi süreci boyunca sınırlı sayıda nöbet görülebilir ve hastalık genellikle remisyona uğrar. Ancak, bu süreçte bilişsel ve davranışsal anormalliklerin ortaya çıkma olasılığı vardır. Dolayısı ile sosyal ve duygusal etkileri, psikososyal yükü göz ardı edilmemelidir. İhmal edilmesi durumunda bu çocuklarda sosyal izolasyon, anksiyete ve depresyon gibi duygusal ve sosyal problemler daha fazla olabilir. Bu yüzden hastaların nöbet seyrine ek olarak kognitif açıdan da dikkatlice izlenmesi gerekmektedir. Antiepileptik tedavi seçiminde, sadece nöbet sıklığı değil, aynı zamanda bilişsel ve davranışsal durumlar da değerlendirilmelidir.

6.SONUÇLAR

- 1) Çalışmaya SeLECTS tanısını yeni almış ve levetirasetam ya da valproik asit monoterapisine yeni başlanmış 64 hasta dahil edildi. Tüm çocukların 38'i (%59,4) erkek, 26'sı (%40,6) kızdı. Çalışmaya katılan çocukların yaşları 5 ile 10 arasında değişmekte olup, ortalama yaş $8,5 \pm 1,7$ idi. Bu çocukların 34'üne (%53,1) Valproik asit, 30'una (%46,9) Levetirasetam monoterapisi başlandı.
- 2) Çalışmaya dahil edilen hastaların 42'sinin ilk EEG'si SeLECTS ile uyumlu temporal veya santro-temporal keskin dalga aktivitesi mevcut iken 7'sinin EEG'sinde jeneralize keskin ve diken dalga aktivitesi mevcuttu. 15'inde ise normal EEG aktivitesi görüldü. Hastaların altı ay sonraki ikinci EEG'lerinde ise, 24 hastada SeLECTS ile uyumlu temporal veya santro-temporal keskin dalga aktivitesi mevcutken 4 hastada jeneralize keskin ve diken dalga aktivitesi vardı. 36'sında ise normal EEG aktivitesi görüldü. Hastaların tedavi ile EEG bulgularında değişim istatistiksel olarak anlamlı saptandı (**p=0,001**) (Tablo 8).
- 3) 30 hastaya levetirasetam monoterapisi başlandı. Bu hastaların 16'sı (%53,3) kız, 14'ü (%46,7) erkekti. Levetirasetam başlanan hastaların yaş ortalaması $8,4 \pm 1,7$ idi. 34 hastaya ise Valproik asit monoterapisi başlandı. Bu hastaların 24'ü (%70,6) erkek, 10'u (%29,4) kızdı. Valproik asit başlanan hastaların yaş ortalaması $8,6 \pm 1,6$ idi. Tedavi gruplarının cinsiyet oranları ve yaş ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,052$) ($p=0,631$) (Tablo 9).
- 4) Levetirasetam başlanan 30 hastanın ilk EEG'sinin 24'ünde (%80) SeLECTS ile uyumlu temporal veya santro-temporal keskin dalga aktivitesi mevcuttu. 1'inde (%3,3) jeneralize keskin ve diken dalga aktivitesi mevcutken 5'inde (%16,7) normal EEG aktivitesi görüldü. 6 ay sonraki ikinci EEG'lerinin 9'unda (%30) SeLECTS ile uyumlu temporal veya santro-temporal keskin dalga aktivitesi mevcutken, 3'ünde (%10) jeneralize keskin ve diken dalga aktivitesi mevcuttu. 18'inde (%60) ise normal EEG aktivitesi görüldü. Valproik asit başlanan 34 hastanın ilk EEG'sinin 18'inde (%52,9) SeLECTS ile uyumlu temporal veya santro-temporal keskin dalga aktivitesi mevcutken,

6'sında (%17,6) jeneralize keskin ve diken dalga aktivitesi mevcuttu. 10'unda (%29,4) ise normal EEG aktivitesi görüldü. 6 ay sonraki ikinci EEG'lerinin 15'inde (%44,1) SeLECTS ile uyumlu temporal veya santro-temporal keskin dalga aktivitesi mevcuttu. 1'inde (%2,9) jeneralize keskin ve diken dalga aktivitesi mevcutken 18'inde (%52,9) ise normal EEG aktivitesi görüldü. Tedavi gruplarının EEG değerlendirme sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,061$) ($p=0,363$) (Tablo 10).

- 5) Levetirasetam monoterapisi alan hastaların 6 ay ara ile çekilen EEG'lerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptandı (**$p=0,001$**) (Tablo 11). Valproik Asit monoterapisi alan hastaların 6 ay ara ile çekilen EEG'lerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmadı ($p=0,051$) (Tablo 11).
- 6) Hastaların tedavi başlangıcındaki Bender-Gestalt görsel motor algı testi hata puanı persentili ortalaması $31,3\pm23,2$ (5-75) idi. Tedavinin 6. ayındaki Bender-Gestalt görsel motor algı testi hata puanı persentili ortalaması ise $33,9\pm25,3$ (5-95) olarak gözlendi. Tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki Bender-Gestalt görsel motor algı testi hata puanı persentili düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmadı ($p=0,394$) (Tablo 12).
- 7) Levetirasetam kullanan hastaların tedavi başlangıcındaki Bender Gestalt görsel motor algı testi hata puanı persentil ortalaması $32,0\pm25,1$ iken, tedavinin 6. ayındaki Bender Gestalt görsel motor algı testi hata puanı persentil ortalaması $37,3\pm25,2$ idi. Valproik asit kullanan hastaların tedavi başlangıcındaki Bender Gestalt görsel motor algı testi hata puanı persentil ortalaması $30,6\pm21,7$ iken tedavinin 6. ayındaki Bender Gestalt görsel motor algı testi persentil ortalaması $30,9\pm25,4$ idi (Tablo 13).
- 8) Levetirasetam ve Valproik asit başlanan hastalara tedavi başlangıcında yapılan 1.Bender Gestalt görsel motor algı testi hata puanı persentilleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,929$) (Tablo 13).
- 9) Levetirasetam ve Valproik asit başlanan hastalara tedavinin altıncı ayında yapılan 2.Bender Gestalt görsel motor algı testi hata puanı persentilleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,280$) (Tablo 13).

- 10) Levetirasetam monoterapisi başlanan hastalara tedavi başlangıcında ve tedavinin 6. Ayında yapılan Bender Gestalt görsel motor algı testi hata puanı persentilleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,303$) (Tablo 13).
- 11) Valproik asit monoterapisi başlanan hastalara tedavi başlangıcında ve tedavinin 6. ayında yapılan Bender Gestalt görsel motor algı testi hata puanı persentilleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,832$) (Tablo 13).



KAYNAKLAR

1. Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. 2015;17(2):117-23.
2. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.
3. Van Huffelen AC. A tribute to Martinus Rulandus. A 16th-century description of benign focal epilepsy of childhood. *Arch Neurol*. 1989;46(4):445-7.
4. Mellish LC, Dunkley C, Ferrie CD, Pal DK. Antiepileptic drug treatment of rolandic epilepsy and Panayiotopoulos syndrome: clinical practice survey and clinical trial feasibility. *Arch Dis Child*. 2015;100(1):62-7.
5. Panayiotopoulos CP. The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management. Oxfordshire (UK): Bladon Medical Publishing 2005;156-70.
6. Datta AN, Oser N, Bauder F, Maier O, Martin F, Ramelli GP, et al. Cognitive impairment and cortical reorganization in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia*. 2013;54(3):487-94.
7. Löscher W. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs*. 2002;16(10):669-94.
8. Meldrum BS, Rogawski MA. Molecular targets for antiepileptic drug development. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. 2007;4(1):18-61.
9. Verrotti A, D'Egidio C, Mohn A, Coppola G, Parisi P, Chiarelli F. Antiepileptic drugs, sex hormones, and PCOS. *Epilepsia*. 2011;52(2):199-211.
10. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh SM, Matagne A, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(26):9861-6.
11. Niespodziany I, Klitgaard H, Margineanu DG. Levetiracetam inhibits the high-voltage-activated Ca^{2+} current in pyramidal neurones of rat hippocampal slices. *Neurosci Lett*. 2001;306(1-2):5-8.
12. Pellock JM, Glauser TA, Bebin EM, Fountain NB, Ritter FJ, Coupez RM, et al. Pharmacokinetic study of levetiracetam in children. *Epilepsia*. 2001;42(12):1574-9.
13. Fastenau PS, Johnson CS, Perkins SM, Byars AW, deGrauw TJ, Austin JK, et al. Neuropsychological status at seizure onset in children: risk factors for early cognitive deficits. *Neurology*. 2009;73(7):526-34.
14. Engel J, Caldecott-Hazard S, Bandler R. Neurobiology of behavior: anatomic and physiological implications related to epilepsy. *Epilepsia*. 1986;27(2):3-13.
15. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(6):2-6.

- 16.Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet Lond Engl*. 2019;393(10172):689-701.
- 17.Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
- 18.Wilson JV, Reynolds EH. Texts and documents. Translation and analysis of a cuneiform text forming part of a Babylonian treatise on epilepsy. *Med Hist*. 1990;34(2):185-98.
- 19.Wolf P. History of epilepsy: nosological concepts and classification. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. 2014;16(3):261-9.
- 20.Eadie MJ. Shortcomings in the current treatment of epilepsy. *Expert Rev Neurother*. 2012;12(12):1419-27.
- 21.Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989;30(4):389-99.
- 22.Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1398-442.
- 23.Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88(3):296-303.
- 24.Velioglu SK, Bakirdemir M, Can G, Topbas M. Prevalence of epilepsy in northeast Turkey. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. 2010;12(1):22-37.
- 25.Harden C, Tomson T, Gloss D, Buchhalter J, Cross JH, Donner E, et al. Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2017;88(17):1674-80.
- 26.Ure JA, Perassolo M. Update on the pathophysiology of the epilepsies. *J Neurol Sci*. 2000;177(1):1-17.
- 27.Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-30.
- 28.Avoli M, de Curtis M. GABAergic synchronization in the limbic system and its role in the generation of epileptiform activity. *Prog Neurobiol*. 2011;95(2):104-32.
- 29.Löscher W, Rogawski MA. How theories evolved concerning the mechanism of action of barbiturates. *Epilepsia*. 2012;53(8):12-25.
- 30.Ben-Ari Y. Excitatory actions of gaba during development: the nature of the nurture. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3(9):728-39.
- 31.Löscher W, Schmidt D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma. *Epilepsia*. 2011;52(4):657-78.
- 32.Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet Lond Engl*. 2006;367(9509):499-524.

33. Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(7):2-26.
34. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-85.
35. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342(5):314-9.
36. Engel J, International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001;42(6):796-803.
37. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58(4):531-42.
38. Wirrell EC, Grossardt BR, Wong-Kisiel LCL, Nickels KC. Incidence and classification of new-onset epilepsy and epilepsy syndromes in children in Olmsted County, Minnesota from 1980 to 2004: a population-based study. *Epilepsy Res*. 2011;95(1-2):110-8.
39. Camfield CS, Camfield PR, Gordon K, Wirrell E, Dooley JM. Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based study in Nova Scotia from 1977 to 1985. *Epilepsia*. 1996;37(1):19-23.
40. Weir E, Gibbs J, Appleton R. Panayiotopoulos syndrome and benign partial epilepsy with centro-temporal spikes: A comparative incidence study. *Seizure*. 2018;57:66-9.
41. Astradsson A, Olafsson E, Ludvigsson P, Björgvinsson H, Hauser WA. Rolandic epilepsy: an incidence study in Iceland. *Epilepsia*. 1998;39(8):884-6.
42. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Newly diagnosed epilepsy in children: presentation at diagnosis. *Epilepsia*. 1999;40(4):445-52.
43. Beaussart M. Benign epilepsy of children with Rolandic (centro-temporal) paroxysmal foci. A clinical entity. Study of 221 cases. *Epilepsia*. 1972;13(6):795-811.
44. Larsson K, Eeg-Olofsson O. A population based study of epilepsy in children from a Swedish county. *J Eur Paediatr Neurol Soc*. 2006;10(3):107-13.
45. Vears DF, Tsai MH, Sadleir LG, Grinton BE, Lillywhite LM, Carney PW et al. Clinical genetic studies in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia*. 2012;53(2):319-24.
46. Strug LJ, Clarke T, Chiang T, Chien M, Baskurt Z, Li W et al. Centrotemporal sharp wave EEG trait in rolandic epilepsy maps to Elongator Protein Complex 4 (ELP4). *Eur J Hum Genet EJHG*. 2009;17(9):1171-81.
47. Vadlamudi L, Milne RL, Lawrence K, Heron SE, Eckhaus J, Keay D, et al. Genetics of epilepsy: The testimony of twins in the molecular era. *Neurology*. 2014;83(12):1042-8.
48. Overvliet GM, Aldenkamp AP, Klinkenberg S, Vles JSH, Hendriksen J. Impaired language performance as a precursor or consequence of Rolandic epilepsy? *J Neurol Sci*. 2011;304(1-2):71-4.
49. Bouma PA, Bovenkerk AC, Westendorp RG, Brouwer OF. The course of benign partial epilepsy of childhood with centrotemporal spikes: a meta-analysis. *Neurology*. 1997;48(2):430-7.

50. Goldberg-Stern H, Gonen OM, Sadeh M, Kivity S, Shuper A, Inbar D. Neuropsychological aspects of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Seizure*. 2010;19(1):12-6.
51. Deonna T. Rolandic epilepsy: neuropsychology of the active epilepsy phase. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. 2000;2(1):59-61.
52. Wirrell EC, Camfield PR, Gordon KE, Dooley JM, Camfield CS. Benign rolandic epilepsy: atypical features are very common. *J Child Neurol*. 1995;10(6):455-8.
53. Hirsch LJ, Fong MWK, Leitingner M, LaRoche SM, Beniczky S, Abend NS, et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2021 Version. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc*. 2021;38(1):1-29.
54. Dalla Bernardine B, Roger J, Bureau M. Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence, 4th edition. London: John Libbey, 2005;203-25.
55. Capovilla G, Beccaria F, Bianchi A, Canevini MP, Giordano L, Gobbi G, et al. Ictal EEG patterns in epilepsy with centro-temporal spikes. *Brain Dev*. 2011;33(4):301-9.
56. Katayyan A, Diaz-Medina G. Epilepsy: Epileptic Syndromes and Treatment. *Neurol Clin*. 2021;39(3):779-95.
57. Wirrell EC. Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes. *Epilepsia*. 1998;39(4):32-41.
58. Hirtz D, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, Crumrine P, et al. Practice parameter: treatment of the child with a first unprovoked seizure: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2003;60(2):166-75.
59. Bello-Espinosa LE, Roberts SL. Levetiracetam for benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes-three cases. *Seizure*. 2003;12(3):157-9.
60. Hughes JR. Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): to treat or not to treat, that is the question. *Epilepsy Behav EB*. 2010;19(3):197-203.
61. Lyseng-Williamson KA. Levetiracetam: a review of its use in epilepsy. *Drugs*. 2011;71(4):489-514.
62. Otoul C, Arrigo C, van Rijckevorsel K, French JA. Meta-analysis and indirect comparisons of levetiracetam with other second-generation antiepileptic drugs in partial epilepsy. *Clin Neuropharmacol*. 2005;28(2):72-8.
63. Sadock BJ. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 10th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2017;2965-3004.
64. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54(3):551-63.
65. Schachter SC. Antiseizure drugs: mechanism of action, pharmacology, and adverse effects. Online Erişim tarihi: 3.09.2023. <https://www.uptodate.com/contents/antiseizure-medications-mechanism-of-action-pharmacology-and-adverse-effects>.
66. Meador KJ. Cognitive outcomes and predictive factors in epilepsy. *Neurology*. 2002;58(8):21-26.

67. Loring DW, Meador KJ. Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children. *Neurology*. 2004;62(6):872-7.
68. Reuner G, Kadish NE, Doering JH, Balke D, Schubert-Bast S. Attention and executive functions in the early course of pediatric epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. 2016;60:42-9.
69. Aldenkamp AP, Alpherts WC, Blennow G, Elmqvist D, Heijbel J, Nilsson HL, et al. Withdrawal of antiepileptic medication in children--effects on cognitive function: The Multicenter Holmfrid Study. *Neurology*. 1993;43(1):41-50.
70. Monjauze C, Tuller L, Hommet C, Barthez MA, Khomsi A. Language in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes abbreviated form: rolandic epilepsy and language. *Brain Lang*. 2005;92(3):300-8.
71. Smith AB, Bajomo O, Pal DK. A meta-analysis of literacy and language in children with rolandic epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57(11):1019-26.
72. Baglietto MG, Battaglia FM, Nobili L, Tortorelli S, De Negri E, Calevo MG, et al. Neuropsychological disorders related to interictal epileptic discharges during sleep in benign epilepsy of childhood with centrottemporal or Rolandic spikes. *Dev Med Child Neurol*. 2001;43(6):407-12.
73. Northcott E, Connolly AM, Berroya A, McIntyre J, Christie J, Taylor A, et al. Memory and phonological awareness in children with Benign Rolandic Epilepsy compared to a matched control group. *Epilepsy Res*. 2007;75(1):57-62.
74. Heijbel J, Blom S, Bergfors PG. Benign epilepsy of children with centrottemporal EEG foci. A study of incidence rate in outpatient care. *Epilepsia*. 1975;16(5):657-64.
75. Berg AT, Langfitt JT, Testa FM, Levy SR, DiMario F, Westerveld M, et al. Global cognitive function in children with epilepsy: a community-based study. *Epilepsia*. 2008;49(4):608-14.
76. Nicolai J, Aldenkamp AP, Arends J, Weber JW, Vles JSH. Cognitive and behavioral effects of nocturnal epileptiform discharges in children with benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes. *Epilepsy Behav EB*. 2006;8(1):56-70.
77. Piotrowski C, Keller JW. Psychological testing in outpatient mental health facilities: A national study. *Prof Psychol Res Pract*. 1989;20(6):423-5.
78. Bender L. Gestalt Function In Visual Motor Patterns In Organic Disease Of The Brain: Including Dementia Paralytica, Alcoholic Psychoses, Traumatic Psychoses And Acute Confusional States. *Arch Neurol Psychiatry*. 1935;33(2):300-29.
79. Koppitz EM. The Bender Gestalt Test for young children: Research and application, 1963-1973. New York. Grune & Stratton. 1975: 58-76.
80. Koppitz EM. The Bender Gestalt Test for young children. 2nd edition. New York. Grune & Stratton. 1963: 102-38.
81. Özer S. Turkish Children's Bender-Gestalt Test Performance: A Pilot Study and Preliminary Norms. *Percept Mot Skills*. 2007;105(3):872-82.
82. Fejerman N. Benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes. In: *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Editors: Engel J, Pedley. 2nd edition. Philadelphia. Lippincott, Williams & Wilkins. 2008;2369-78.

83. Morrell F. Secondary epileptogenesis in man. *Arch Neurol.* 1985;42(4):318-35.
84. Jokeit H, Ebner A. Long term effects of refractory temporal lobe epilepsy on cognitive abilities: a cross sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;67(1):44-50.
85. Jun YH, Eom TH, Kim YH, Chung SY, Lee IG, Kim JM. Changes in background electroencephalographic activity in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes after oxcarbazepine treatment: a standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA) study. *BMC Neurol.* 2019;19(1):3.
86. You SJ, Kim DS, Ko TS. Benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes (BCECTS): early onset of seizures is associated with poorer response to initial treatment. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape.* 2006;8(4):285-8.
87. Kramer U, Zelnik N, Lerman-Sagie T, Shahar E. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: clinical characteristics and identification of patients at risk for multiple seizures. *J Child Neurol.* 2002;17(1):17-9.
88. Posar A, Salerno GG, Monti M, Santucci M, Scaduto MC, Parmeggiani A. Neuropsychological implications of adjunctive levetiracetam in childhood epilepsy. *J Pediatr Neurosci.* 2014;9(2):115-20.
89. Hanci F, Canpolat M, Per H, Gumus H, Kumandas S. The relation between antiepileptic drug type and cognitive functions in childhood epilepsy: A prospective observational study. *Exp Biomed Res.* 2019;2(2):62-8.
90. Herranz JL, Rufo-Campos M, Arteaga R. Effectiveness and tolerability of levetiracetam in 43 children and adolescents with epilepsy. *Rev Neurol.* 2003;37(11):1005-8.
91. Cho JR, Koo DL, Joo EY, Yoon SM, Ju E, Lee J, et al. Effect of levetiracetam monotherapy on background EEG activity and cognition in drug-naive epilepsy patients. *Clin Neurophysiol.* 2012;123(5):883-91.
92. Helmstaedter C, Witt JA. Cognitive outcome of antiepileptic treatment with levetiracetam versus carbamazepine monotherapy: A non-interventional surveillance trial. *Epilepsy Behav.* 2010;18(1):74-80.
93. Kossoff EH, Los JG, Boatman DF. A pilot study transitioning children onto levetiracetam monotherapy to improve language dysfunction associated with benign rolandic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2007;11(4):514-7.
94. Tacke M, Gerstl L, Heinen F, Heukaeufer I, Bonfert M, Bast T, et al. Effect of anticonvulsive treatment on neuropsychological performance in children with BECTS. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* 2016;20(6):874-9.
95. Levisohn PM, Mintz M, Hunter SJ, Yang H, Jones J, N01103 Levetiracetam Study Group. Neurocognitive effects of adjunctive levetiracetam in children with partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Epilepsia.* 2009;50(11):2377-89.
96. Calandre EP, Dominguez-Granados R, Gomez-Rubio M, Molina-Font JA. Cognitive effects of long-term treatment with phenobarbital and valproic acid in school children. *Acta Neurol Scand.* 2009;81(6):504-6.

97. Gallassi R, Morreale A, Di Sarro R, Marra M, Lugaesi E, Baruzzi A. Cognitive effects of antiepileptic drug discontinuation. *Epilepsia*. 1992;33(6):41-44.
98. Mandelbaum DE, Burack GD. The effect of seizure type and medication on cognitive and behavioral functioning in children with idiopathic epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39(11):731-5.
99. Taylor J, Baker GA, Jacoby A. Levels of epilepsy stigma in an incident population and associated factors. *Epilepsy Behav EB*. 2011;21(3):255-60.
100. Chen YJ, Kang WM, So WC. Comparison of antiepileptic drugs on cognitive function in newly diagnosed epileptic children: a psychometric and neurophysiological study. *Epilepsia*. 1996;37(1):81-6.
101. Koonce DA. Attention Deficit Hyperactivity Disorder Assessment Practices by Practicing School Psychologists: A National Survey. *J Psychoeduc Assess*. 2007;25(4):319-33.
102. Wickens S, Bowden SC, D'Souza W. Cognitive functioning in children with self-limited epilepsy with centrotemporal spikes: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2017;58(10):1673-85.
103. Sánchez-Carpintero R, Neville BGR. Attentional ability in children with epilepsy. *Epilepsia*. 2003;44(10):1340-9.
104. Kohrman MH, Carney PR. Sleep-related disorders in neurologic disease during childhood. *Pediatr Neurol*. 2000;23(2):107-13.
105. Stores G. Sleep patterns in the epilepsies. In: Sleep disturbance in children and adolescents with disorders of development: its significance and management. Editors: Stores G, Wiggs L. London. Mac Keith Press. 2001:97–106.
106. Piccinelli P, Borgatti R, Aldini A, Bindelli D, Ferri M, Perna S, et al. Academic performance in children with rolandic epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50(5):353-6.
107. Northcott E, Connolly AM, McIntyre J, Christie J, Berroya A, Taylor A et al. Longitudinal assessment of neuropsychologic and language function in children with benign rolandic epilepsy. *J Child Neurol*. 2006;21(6):518-22.
108. Croona C, Kihlgren M, Lundberg S, Eeg-Olofsson O, Eeg-Olofsson KE. Neuropsychological findings in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Dev Med Child Neurol*. 1999;41(12):813-8.