

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU  
OLAN ÇOCUKLARDA ELEKTROENSEFALOGRAFİ  
BULGULARI**

**YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Sabiha GÜNGÖR RAİF  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ÇOCUK NÖROLOJİSİ BİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Serdal GÜNGÖR**

**MALATYA- 2012**

## TEŞEKKÜR

Yandal uzmanlık eğitim boyunca bilgi ve görüşlerini içtenlikle paylaşan, eğitimime büyük katkısı olan değerli hocam Doç. Dr.Serdal Güngör'e,

Her zaman için yanımda olan ve beni her aşamada destekleyen sevgili annem, babam, kardeşlerim Arzu, Gökhan ve sonsuz sabır ve ilgi gösteren çok sevgili eşim Özerk'e teşekkür ederim.

Dr.Sabiha Güngör Raif

## İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR DİZİNİ .....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
TABLolar DİZİNİ.....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu.....	3
2.1.1. Tanım ve tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	5
2.1.3. Klinik belirtiler, tanı ve alt tipler.....	6
2.1.4. Etiyoloji.....	8
2.1.4.1. Genetik.....	8
2.1.4.2. Nörokimyasal çalışmalar.....	8
2.1.4.3. Nöroradyolojik çalışmalar.....	9
2.1.4.4. Çevresel etkenler.....	10
2.1.4.4.1. Prenatal ve perinatal nedenler.....	10
2.1.4.4.2. Psikososyal nedenler.....	11
2.1.4.4.3. Diyet.....	11
2.1.4.4.4. Toksinler.....	12
2.1.5. Eşlik eden bozukluklar ve ayırıcı tanı.....	12
2.1.6. Tedavi.....	13
2.1.6.1. Farmakolojik tedavi.....	14
2.1.6.2. Psiko-eğitimsel müdahaleler.....	15
2.1.7. Prognoz.....	15
2.2. Epilepsi.....	16
2.2.1. Epileptik nöbet ve epilepsi tanımı.....	16
2.2.2. Epidemiyoloji.....	16
2.2.3. Patofizyoloji.....	18
2.2.4. Sınıflama.....	18
2.2.5. Nöbet tipleri.....	21
2.2.5.1. Parsiyel nöbetler.....	21

2.2.5.1.1. Basit parsiyel nöbetler.....	21
2.2.5.1.2. Kompleks parsiyel nöbetler.....	22
2.2.5.2. Jeneralize nöbetler.....	23
2.2.5.2.1. Absans nöbetler.....	23
2.2.5.2.2. Atonik nöbetler.....	24
2.2.5.2.3. Tonik nöbetler.....	24
2.2.5.2.4. Myoklonik nöbetler.....	24
2.2.5.2.5. Klonik nöbetler.....	25
2.2.5.2.6. Tonik klonik nöbetler.....	25
2.2.6. Tanı.....	25
2.2.7. Tedavi.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	57
7. ÖZET.....	59
8. SUMMARY.....	61
9. KAYNAKLAR.....	63

## KISALTMALAR DİZİNİ

**ABD:** Amerika Birleşik Devletleri

**BT:** Beyin tomografisi

**DB:** Davranış bozukluğu

**DEHB:** Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu

**DEHB-B:** Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu bileşik tip

**DEHB-DE:** Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu dikkat eksik tip

**DEHB-HA:** Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu hiperaktif tip

**DSM:** *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı)

**EEG:** Elektroensefalogram

**ESES:** Erken uykuda elektriksel status epileptikus

**fMRG:** Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme

**GABA:** Gama aminobütirik asit

**Hz:** Hertz

**ICD:** *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem*

**ILAE:** *International League against Epilepsy*

**IQ:** Intelligence quotient

**KOKGB:** Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu

**LGS:** Lennox-Gastaut sendromu

**MR:** Magnetik rezonans görüntüleme

**NMDA:** N-metil-D-aspartat

**NREM:** Non-REM uyku

**PET:** Pozitron emisyon tomografisi

**PMRS:** Proton magnetik rezonans spektroskopisi

**SPECT:** Single photon emission tomografi

**Wisc-R:** Wechsler çocuklar için zeka ölçęđi

**YDB:** Yıkıcı Davranış Bozuklukları

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	SAYFA
<b>Şekil-1</b> Hastaların cinsiyet ortalamaları.....	31
<b>Şekil-2</b> Hastalarda görülen DEHB bulgularının ortalaması.....	32
<b>Şekil-3</b> DEHB alt tipleri sayı ve cinsiyet açısından karşılaştırması.....	36
<b>Şekil-4</b> EEG’de fokal anormalliklerin görüldüğü alanlar.....	40

## TABLolar DİZİNİ

	SAYFA
<b>Tablo-1</b> DEHB DSM-IV-TR kriterleri.....	7
<b>Tablo-2</b> DEHB ayırıcı tanıları.....	13
<b>Tablo-3</b> ILAE 2010 sınıflaması.....	20
<b>Tablo-4</b> Epilepside Ayırıcı Tanı.....	26
<b>Tablo-5</b> Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları ve yan etkileri.....	28
<b>Tablo-6</b> Gestasyon haftasına göre hastaların bulgularının karşılaştırması.....	33
<b>Tablo-7</b> Doğum ağırlığına göre hastaların bulgularının karşılaştırması.....	34
<b>Tablo-8</b> Ailede epilepsi öyküsü olan ve olmayan vakaların karşılaştırılması.....	35
<b>Tablo-9</b> DEHB alt tiplere göre bulguların karşılaştırması.....	37
<b>Tablo-10</b> Wisc-R değerlerine göre hastaların bulgularının karşılaştırması.....	38
<b>Tablo-11</b> Wisc-R total değerlerine göre mental retardasyon, donuk zeka ve normal zeka olan vakaların bulgularının karşılaştırması.....	39
<b>Tablo-12</b> Uyku ve uyanıklık EEG'si çekilen vakaların bulgularının karşılaştırması.....	41
<b>Tablo-13</b> EEG bulgularına göre hastaların verilerinin karşılaştırması.....	42
<b>Tablo-14</b> Kranial MR bulgularına göre vakaların bulgularının karşılaştırması.....	43



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) çocuğun yaşına ve gelişim düzeyine uygun olmayan ataklık, dikkat süresinin kısalığı ve hiperaktivite ile kendini gösteren; çocuk psikiyatrisi alanında en sık görülen, üzerinde en çok araştırma yapılmış bozukluklardan biridir (1). DSM-IV'te "dikkat eksikliği ve yıkıcı davranış bozuklukları" başlığı altında yer alır (2). Çocuk ve ergenlerde DEHB yaygınlığı DSM-IV'te %3-5 olarak belirtilirken, global DEHB çalışma grubu verilerine göre ise dünya genelinde % 5 olarak bildirilmiştir (3). Ülkemizde ise DEHB sıklığı %5-8,1 olarak belirtilmiştir (4,5). DEHB ile ilgili yapılan çalışmalar bu hastalığın ailesel geçiş gösterdiğini ve DEHB olan çocukların anne-baba ve kardeşlerinde DEHB riskinin 2-8 kat arttığını göstermiştir (6).

DEHB'da semptomlarının patofizyolojisi halen tam olarak anlaşılamamıştır. DEHB etyolojisinde olguların %76'sında genetik etkenlerin olduğu kabul edilirken, geri kalan bölümden çevresel etkenlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. DEHB'nun hastaların sadece çocukluğundaki işlevselliğini etkilemediği; tedavi edilmez ise daha sonraki yaşam dönemlerinde de sosyal ve eğitimsel sorunlar yaşanmasına neden olabildiği gösterilmiştir (7).

DEHB'da elektroensefalografi (EEG) bulguları ile ilgili yapılan bir meta analizde DEHB olan çocuklarda teta dalgaları sıkken, sağlıklı kontrollerde beta dalgaları daha sık bulunmuştur. DEHB tanısı olan yaklaşık %90 hastada teta/beta oranı frontal ve santral bölgelerde artmışken, sadece %10'unda aynı bölgelerde primer beta aktivitesi saptanmıştır. Bu sonuçlar kortikal uyarılmada azalmayı göstermektedir ve dikkati düzenleyen sistemlerde maturasyonel gecikmeye bağlı olduğu düşünülmektedir (8). Richer ve ark.'ları (9) 347 DEHB olan çocukta EEG bulgularını incelemiş ve epileptiform aktivite oranını sağlıklı grupta %3,5 olarak, DEHB grubunda ise %6,1

olarak belirgin yüksek saptamıştır. Millichap ve ark.'larının (10) çalışmalarında ise DEHB olgularında özellikle uyku deprivasyonu sonrası EEG'de epileptiform deşarjlar %26 oranında bildirilmiştir.

Yapılan çalışmaların sonucunda DEHB'de epilepsi sıklığının normal popülasyona göre beklenilenden daha fazla olduğu görülmektedir. Ancak bu konuda halen geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada amacımız, nöbet öyküsü olan veya olmayan DEHB olgularında EEG bulgularını inceleyerek bu hastalardaki epilepsi ve EEG anormalliği oranını belirlemek, epilepsi riski taşıyan gruplar için bazı belirleyicilerin olup olmadığını ortaya koymak, bu verilerin ışığında DEHB tanılı hastaların klinik takiplerinde yeni öneriler ortaya koymaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu**

#### **2.1.1 Tanım ve Tarihçe**

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) çocuğun yaşına ve gelişim düzeyine uygun olmayan ataklık, dikkat süresinin kısalığı ve hiperaktivite ile kendini gösteren; çocuk psikiyatrisi alanında en sık görülen ve üzerinde en çok araştırma yapılmış bozukluklardan biridir (1).

Başlangıcı genellikle 3 yaş civarında olmakla birlikte; işlevsellik üzerine etkisinin ebeveynler ve eğitimciler tarafından fark edilip tanılanması genellikle ilköğretim çağında olmaktadır. Çocuğun sosyal, duygusal ve bilişsel alanlardaki gelişimini olumsuz yönde etkileyen, ergenlik ve erişkinlikte de belli oranlarda devam edebilen bir bozukluktur (2).

DEHB ilk kez George Still adlı bir İngiliz doktor tarafından 1902’de organik zeminde gelişen “kurallara uymada yetersizlik, aşırı hareketlilik, dürtüsellik, dikkatsizlik, duygusal küntlük, okul başarısızlığı, aşırı saldırganlık gibi belirtileri içeren ahlaki kurallara uymada güçlük olarak adlandırılmıştır (11,12). Amerika Birleşik Devletleri’nde 1919-1920 yıllarında ortaya çıkan ensefalit salgını sonrası çocuklarda Still’in tanımladığı hiperaktif, dürtüsel ve dikkatsiz davranışlar bulunduğu tespit edilmesi üzerine, bu bozukluğun beyindeki bir hasardan kaynaklandığı düşünülmüş ve 1922’de Hohman tarafından “Organik Dürtüsellik” tanımı getirilmiştir (13). Ancak 1940 yılında Strauss ve Lehtinen bu davranışların, herhangi bir beyin hasarı gösterilemese de görüldüğünü ortaya atmış ve tablo yazarlar tarafından “minimal beyin hasarı sendromu” olarak adlandırılmıştır. 1962 yılında Clements ve Peters “minimal beyin hasarı” teriminin klinik karşılığını öğrenme güçlüğü, genel nörolojik bozukluklar

ve çeşitli davranış semptomlarını da kapsayacak şekilde genişletmiş ve “minimal beyin disfonksiyonu” terimini kullanmaya başlamışlardır (14,15).

Minimal beyin disfonksiyonu tanımlaması, 1965’de “Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması-9”da (International Classification of Diseases, ICD-9) “Çocukluk Çağının Hiperkinetik Sendromu”olarak ve 1968’de “Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El kitabı-II” de (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-DSM-II) “Çocukluk Çağının Hiperkinetik Reaksiyonu” adı ile değiştirilmiştir (16,17). Yapılan çalışmalar ve araştırmalar neticesinde önce hiperaktivite, dürtüsellik, umursamazlık, öfke, dikkat dağınıklığı ve kısa dikkat (konsantrasyon) süresi olmak üzere 6 semptomatik davranış tanımlanmış, daha sonra bu semptomlar hiperaktivite, dürtüsellik ve dikkatsizlik başlıkları altında toplanarak ilk kez DSM III’te (1980) dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olarak yer almıştır (18).

DSM-III-R (19)’de “Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu” tanımlanması yapılarak bozukluğun 14 belirtisi sıralanmış ve tanı için 7 belirtinin olması şartı getirilmiştir. Ayrıca bir önceki DSM’ de tanımlanan alt tiplere bu çalışmada yer verilmemiştir. Bozukluk, DSM-IV’te 3 alt tipi ve 18 belirtisi ile tanımlanmış ve tanı için her bir belirti kümesindeki dokuz maddeden altısının bulunması zorunluluğu getirilmiştir. Ayrıca tanı ölçütleri belirtilmeyen ayrıştırılmamış DEHB tanı kategorisi de eklenmiştir (20). 1994’e gelindiğinde DSM-IV’te bozukluğun adı değiştirilmemiş fakat DSMIII- R’ye ek önemli açıklamalar yapılmıştır. DEHB’nun da dahil edildiği “Yıkıcı Davranış Bozuklukları, YDB” başlığı altında, “Davranış bozukluğu, DB” ve “Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu, KOKGB” na da yer verilmiş ama bu durumlar yüksek birlikteliklerine karşın farklı klinik durumlar olarak bildirilmiştir. Bulguların en az 6 aydır devam etmesi ve bulguların anlamlı olabilmesi için yaşa ve gelişim düzeyine aykırı bir şekilde olması gerekliliği vurgulanmıştır. Dikkat eksikliği ve

hiperaktivite/dürtüsellik boyutları düşünülerek DEHB'nun 3 alt tipi tanımlanmıştır: 1. Dikkat eksik tip [DEHB-DE] 2. Hiperaktif tip [DEHB-HA] 3. Bileşik alt tip [DEHB-B] (2).

DSM-IV'e göre DEHB olarak adlandırılan bu bozukluk ICD-10'da (*International Classification of Diseases-Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması*, 1992) Hiperkinetik Bozukluklar olarak bildirilmiştir. ICD-10'da bozukluğun 5 yaşından önce başlaması gerektiği, hemen her alanda dikkat süresi ve yoğunluğuna ilişkin sorunların bulunduğu ve aşırı motor hareketliliğin görüldüğü belirtilmiştir. ICD-10'da DSM-IV'ten farklı olarak, sıklıkla motor ve dil gelişiminin de geciktiği ifade edilmiştir. Bozukluk, DB ile birlikte ise Hiperkinetik Davranım Bozukluğu olarak adlandırılmıştır (7).

### **2.1.2.Epidemiyoloji**

DEHB çocukluk çağı psikiyatrik hastalıkları içerisinde en sık karşılaşılan rahatsızlıktır (3). Çocuk ve ergenlerde DEHB yaygınlığı DSM-IV'te %3-5 olarak belirtilirken, global DEHB çalışma grubu verilerine göre ise dünya genelinde %5 olarak bildirilmiştir (3,21). Ülkemizde DEHB sıklığı %5-8,1 olarak belirtilmiştir (4,5). Bir üniversite kliniğine başvuran 822 çocuk ve ergenin değerlendirildiği bir çalışmada ise tanı sıklığı %22,4 olarak bildirilmiştir (22). Çocuklarda DEHB alt tiplerinin sıklığının araştırıldığı çalışmalarda hiperaktif (DEHB-HA) ve bileşik (DEHB-B) alt tipin yaygınlığının, dikkat eksik (DEHB-DE) alt tipine göre daha fazla görüldüğü belirtilmiştir (23).

DEHB, hem klinik hem de toplum örneklerinde erkeklerde daha yüksek orandadır ve bir meta analiz çalışmasında erkek/kız oranının 2,4/1 olduğu bildirilmiştir (3). Klinik örneklerde ise 3-5/1, hatta 9/1 oranında erkek cinsiyeti baskınlığı

görülmektedir (2). Ülkemizde yapılan toplumsal örneklemlerle çalışmalarda erkek/kız oranları 1,8/1 ile 2,75/1 olarak saptanmıştır (5).

### **2.1.3. Klinik belirtiler, tanı ve alt tipler**

DEHB’da dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik olmak üzere üç temel bileşen görülebilir (24);

-Dikkat eksikliği bulguları: Dikkatin odaklanması ve sürdürülebilmesinde güçlük, dış uyaranlarla dikkatin kolayca dağılması, unutkanlık ve dağınıklık,

-Aşırı hareketlilik: Çocuğun kendi yaşitlarıyla karşılaştırıldığında belirgin olarak fazla hareketli olması ve işlev kaybına yol açması, çok konuşma,

-Dürtüsellik: İsteklerini erteleyememe, sırasını beklemekte güçlük çekme, sorulara tamamlanmadan yanıt verme, söz kesme.

DEHB klinik bir tanıdır ve tanıyı kesinleştirmeye yönelik herhangi bir özgün test yoktur. Yarı yapılandırılmış aile ve çocuk görüşmeleri, anne-baba ve öğretmen değerlendirme ölçekleri ile psikometrik testler klinik tanıya yardımcı yöntemlerdir (20). DEHB tanısını koymak için, DSMIV-TR’de (Tablo-1), ebeveyn ve/veya öğretmen ölçeklerinde dikkat eksikliği ve hiperaktivite-dürtüsellik alanlarındaki her bir dokuz alt başlıklı belirti listesinden en az altı alt başlığın olması gerektiği bildirilmektedir. Dikkat eksikliği alanında dokuz alt başlıktan en az altısının orta ya da ağır düzeyde görülmesi DEHB-DE alt tipini, hiperaktivite-dürtüsellik alanında dokuz alt başlıktan en az altısının orta ya da ağır düzeyde görülmesi DEHB-HA alt tipini düşündürür. Her iki alanda da en az 6 belirtiyi karşılayan çocuk ve ergenler DEHB-B tip tanısını almaktadırlar. DEHB’da bu belirtilerden en az altısının (ya da daha fazla) bulunması, en az 6 ay sürmesi, 7 yaşından önce başlaması ve en az iki ortamda (örn. evde ve okulda ya da işte) ortaya çıkması gerekmektedir (1).

Tablo-1 DEHB DSM-IV-TR kriterleri

A) Aşağıdakilerden (1) ya da (2) vardır.
1) Aşağıdaki dikkatsizlik semptomlarından altısı (ya da daha fazlası) en az altı ay süreyle, uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyine göre aykırı bir derecede sürmüştür.
Dikkatsizlik: a) Çoğu zaman dikkatini ayrıntılara veremez ya da okul ödevlerinde, işlerinde ya da diğer etkinliklerinde dikkatsizce hatalar yapar. b) Çoğu zaman üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı etkinliklerde dikkati dağınık. c) Doğrudan kendisiyle konuşulduğunda çoğu zaman dinlemiyormuş gibi görünür. d) Çoğu zaman verilen talimatları izleyemez ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da işyerindeki görevleri tamamlayamaz (karşıt olma bozukluğuna ya da yönergeleri anlayamamaya bağlı değildir). e) Çoğu zaman üzerine aldığı görevleri ve etkinlikleri düzenlemekte güçlük çeker. f) Çoğu zaman sürekli dikkat ve konsantrasyon gerektiren görevlerden kaçınır, bu tür işleri sevmez ya da bunlarda yer almaz
2) Aşağıdaki hiperaktivite-dürtüsellik (impulsivite) semptomlarından altısı (ya da daha fazlası) en az altı ay süreyle uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyine göre aykırı bir derecede sürmüştür.
Hiperaktivite: a) Çoğu zaman elleri, ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanıp durur. b) Çoğu zaman sınıfta ya da oturması gereken diğer durumlarda oturduğu yerden kalkar. c) Çoğu zaman uygunsuz olan durumlarda koşuşturur durur ya da tırmanır (ergenlerde ya da erişkinlerde öznel huzursuzluk duyguları ile sınırlı olabilir). d) Çoğu zaman sakin bir şekilde boş zamanlarını geçirme etkinliklerine katılamaz ya da oyun oynama zorluğu vardır. e) Çoğu zaman hareket halindedir ya da bir motor tarafından sürülüyormuş gibi davranır.
Dürtüsellik: g) Çoğu zaman sorulan soru tamamlanmadan önce cevabını yapıştırır. h) Çoğu zaman sırasını bekleme güçlüğü vardır. i) Çoğu zaman başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer (ör. Başkalarının konuşmalarına ya da oyunlarına burnunu sokar).
B) Bozulmaya yol açmış olan bazı hiperaktif-impulsif semptomlar ya da dikkatsizlik semptomları 7 yaşından önce de vardır.
C) İki ya da daha fazla ortamda semptomlardan kaynaklanan bir bozulma vardır (ör. Okulda (ya da işte) ve evde).
D) Toplumsal, okuldaki ya da evdeki işlevsellikte klinik açıdan belirgin bir bozulma olduğunun açık kanıtları bulunmalıdır.
E) Bu semptomlar sadece bir yaygın gelişimsel bozukluk, şizofreni ya da diğer bir psikotik bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz (ör. Duygudurum bozukluğu).

## 2.1.4. Etyoloji

### 2.1.4.1. Genetik

DEHB ile ilgili yapılan çalışmalar bu hastalığın ailesel geçiş gösterdiğini ve DEHB olan çocukların anne-baba ve kardeşlerinde DEHB riskinin 2-8 kat arttığını göstermiştir (6). Faraone ve arkadaşları (25), geniş çaplı ikiz ve evlat edinme çalışmalarında DEHB için ortalama kalıtım değerinin %76 olduğunu göstermişlerdir. Bu da DEHB'nu kalıtılabilirliği en yüksek olan bozukluklar arasına koymaktadır.

DEHB etyolojisini saptamaya yönelik çok sayıda genom araştırması yapılmıştır. Bu çalışmalarda DEHB ile ilişkisi olabileceği tahmin edilen çok sayıda gen incelenmiş ve bazı genlerle DEHB ilişkisi gösterilmiştir. Meta analizler sonucu; *dopamin betahidroksilaz geni (DBH)*, *sinaptosomal asosiyasyon proteini 25 geni (SNAP25)*, *serotonin taşıyıcı geni (SLC6A4)*, *serotonin 1B reseptör geni (HTR1B)*, *dopamin D4 reseptör geni (DRD4)* ve *dopamin D5 reseptör geni (DRD5)* DEHB ile güçlü ilişkisi olduğu düşünülen genlerdir (6). Yapılan çalışmalar ile DRD4-4 tekrar alelinin DEHB riskini azalttığı gösterilirken, DRD4-7 tekrar alelinin ise DEHB sıklığını ve sürekliliğini arttırdığı bulunmuştur (26).

Sonuç olarak bu alanda yapılan çalışmalarda çeşitli ilişkili genler tanımlanmış olsa da, henüz bu genlerin hastalığın oluşumuna etkisi tam olarak açıklanamamıştır (26).

### 2.1.4.2. Nörokimyasal çalışmalar

Dopamin (DA) motor ve limbik işlevlerin düzenlenmesinde rol alan bir nörotransmitterdir. DA sisteminin etkilenmesi bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya neden olmaktadır. Mezo-limbo-kortikal dopamin sistemindeki bozukluk davranışsal, dikkat ve dürtüsellikle; nigro-striatal dopamin sisteminde bozukluk ise yürütücü işlevler ve motor kontrol alanlarındaki belirtiler ile ilişkili bulunmuştur. Dopamin ve dopaminden



sentezlenen noradrenalinin dikkat, odaklanma ve bunlarla ilgili motivasyon, uyanıklık gibi bilişsel işlevlerdeki önemi bilinmektedir (27). DEHB etyolojisinde dopamin reseptörlerinin düşük duyarlılığı ya da dopamin molekülerinin hızlı geri alımı ile ilgili hipotezler öne sürülmekteyken norepinefrin ya da diğer nörotransmitterlerin de DEHB'nin etyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (28).

Single photon emission tomografi (SPECT), pozitron emisyon tomografisi (PET), fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) ve proton magnetik rezonans spektroskopisi (PMRS) gibi ileri teknikler kullanılarak yapılan çalışmalarda DEHB olan çocukların bazal ganglionlarında bir dopaminerjik sistem bozukluğu olduğu bildirilmektedir (29,30). PMRS çalışmalarında beyin değişik bölgelerine özgül N-asetil aspartat ve glutamat düzeylerinde farklılıklar saptanmaktadır (28). DEHB olan bireylerin frontal loba yönelik işlevsel görüntüleme çalışmalarında, SPECT bulguları prefrontal beyin bölgelerinde perfüzyon azlığına, PET bulguları sağ prefrontal bölgede düşük glukoz metabolizmasına, fMRI bulguları ise frontostriatal bölgede perfüzyon azlığına işaret etmektedir (6). fMRG ile ilgili bir metaanaliz sonucu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DEHB olan hastalarda frontal bölgelerde (anterior singulat, dorsolateral prefrontal, inferior prefrontal ve orbitofrontal korteks) ve ilişkili bölgelerde (bazal ganglionlar, talamus, parietal korteks) anlamlı hipoaktivite saptanmıştır (26).

#### **2.1.4.3. Nöroradyolojik çalışmalar**

DEHB olan çocuklarda MR bulguları ile ilgili yapılan bir metaanalizde kontrol grubuna göre posterior inferior serebellar vermis, korpus kallosum splenium, sağ kaudat nukleus ve sağ serebral volümde daha belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (6). Ellison-Wright ve arkadaşlarının (31) yaptığı, DEHB olgularında gri cevher değişikliklerini araştıran 7 çalışmayı içeren bir meta analizde normal kontrollere göre sağ putamen ve globus pallidus gri cevherinde azalma olduğu gösterilmiştir. Shaw ve ark.'nın (32)

yaptığı bir MR izlem çalışmasında ise DEHB'nun prognozu ve kortikal kalınlık arasında ilişki incelenmiştir. Bu çalışmada DEHB olan bireylerde pik kortikal kalınlığın 10,5 yılda, kontrol grubunda ise 7,5 yılda geliştiği gözlenmiştir. Bu gecikme özellikle dikkat ve motor planlama ile ilişkili olan prefrontal kortekste belirgin bulunmuştur. Lee ve ark.'ları (33) bölgesel serebral kan akımını değerlendirdikleri bir çalışmada sağ hemisfer prefrontal korteks orta kısmında ve orbitofrontal kortekste DEHB olan çocuklarda belirgin düşüklük saptamıştır. Bu düşüklüğün metilfenidat tedavisi sonrası normale döndüğü gözlenmiştir. Bu durumun dikkat eksikliği ve hiperaktivite bulgularında düzelme ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Metilfenidatın aynı zamanda somatosensoriyel bölgelerde bulunan hiperperfüzyonu da normalize ettiği görülmüştür. Bunların sonucu olarak prefrontal korteks disfonksiyonu ve takiben striatal hiperaktivitenin DEHB'da major patoloji olabileceği düşünülmüştür.

#### **2.1.4.4. Çevresel Etkenler**

Her ne kadar genetik yatkınlık temel nedeni oluştursa da genler etkilerini çevreyle ve diğer genlerle işbirliği içinde ortaya koyabilmektedir. Farklı genlerin fiziksel, kimyasal, beslenme, ailesel ve sosyal etmenler gibi birçok çevresel yapıyla etkileşimi bireyden bireye farklılık göstermektedir.

##### **2.1.4.4.1. Prenatal ve perinatal nedenler**

Perinatal dönemde maruz kalınan toksik, metabolik ve dolaşım ile ilgili nedenler, gebelikte sigara içilmesi, fenilketonüri gibi metabolik bozukluklar beyin gelişimini etkileyerek DEHB'na neden olabilmektedir. Hamileliğinde sigara içen annelerin bebeklerinde DEHB riskinin 2 kattan daha fazla arttığı gösterilmiştir (35). Hayvan çalışmalarında, prenatal dönemde, nikotinin beyin gelişimini etkilediği ve kalıcı kolinerjik ve serotonerjik hipoaktiviteye neden olduğu, bunun da dikkat ve öğrenmeyi olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (36). Annenin gebelik sırasında alkol

kullanımının DEHB'na benzeyen davranışsal, kognitif problemlere ve öğrenme sorunlarına neden olduğu saptanmıştır. Ayrıca perinatal anoksiye neden olan komplikasyonlar, kafa travması, menenjit, kurşuna maruz kalma ve demir eksikliği de DEHB'nun etiolojisinde rolü olduğu düşünülen etmenler olarak bildirilmektedir (35,36). Çok düşük doğum ağırlığı ve erken doğum gibi postmatür doğumda da DEHB riskinin arttığı gösterilmiştir (37).

#### **2.1.4.4.2. Psikososyal nedenler**

Psikososyal etkenlerin, DEHB gelişiminde temel bir nedenden çok, hazırlayıcı ve ortaya çıkışını hızlandırıcı etkileri olduğu düşünülmektedir. Evlilikte şiddet, anlaşmazlık, düşük sosyal sınıf, geniş aile, babada suç davranışı, annede psikiyatrik bozukluk ve çocuğun bakımevinde yetiştirilmesi gibi etkenlerin, tek başlarına değil ancak birlikte buldukları takdirde gelişimi olumsuz etkileyecekleri düşünülmektedir.

Çalışmalarda, DEHB olan çocukların ailelerinde kontrol grubu ile kıyaslandığında kronik çatışma, özellikle annede olmak üzere ebeveynlerde psikopatoloji bulunması gibi durumların daha sık olduğu gösterilmiştir (28). Yetiştirme yurdundaki çocukların aşırı hareketli ve dikkat sürelerinin kısa olduğu gözlenmiş; bunun uzun süren duygusal yoksunlukla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Sosyoekonomik düzeyin DEHB gelişiminde önemli bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (2).

#### **2.1.4.4.3. Diyet**

Diyetin davranış sorunlarının başlaması ya da artmasında rolünün olup olmadığı tartışmalıdır. Şekerler, esansiyel yağ asitleri, doğal salisilatlar, gıda boyaları gibi katkı maddelerinin DEHB belirtileri üzerine etkilerini araştıran çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte, bu çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. Gıda katkı maddelerinin ve doğal salisilatların yiyeceklerden çıkarılmasıyla oluşan Feingold diyeti ile ilgili ilk

çalışmalar, diyetin hastalık belirtilerini azalttığını ileri sürmüştür. Fakat sonraki çalışmalar diyetten gıda katkı maddelerinin çıkarılmasının tedavide etkili olmadığını göstermiştir (38). Diyet ile DEHB ilişkisine yönelik çalışmaların sonuçları tutarsız olmakla birlikte omega 3 gibi yağ asitlerinin kullanımının DEHB belirtilerini azaltabileceği ile ilgili çalışmalar bulunmuştur (39). Erhart ve ark.'larının (40) toplum temelli çalışmalarında DEHB tanısı almış 11-17 yaş arası 2863 çocuğun %7'sinde obezite saptamış ve obezitenin DEHB gelişimi açısından riski 2 kat arttırdığını bildirmişlerdir. Bu durumun DEHB olgularında fazla yeme kontrolünün kaybına bağlı olabileceği belirtilmiştir.

#### **2.1.4.4. Toksinler**

Mineraller başta olmak üzere çeşitli toksinlerin DEHB gelişiminde rolleri araştırılmıştır. Bu araştırmalarda özgün bir toksin ile DEHB arasında kesin bir ilişki bulunamamıştır. Bu konuda literatürde en çok kurşun ve DEHB arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Kurşun zehirlenmesinde; dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik, huzursuzluk gibi belirtiler görülebildiği bildirilmiştir. Ancak DEHB olan pek çok çocuğun kurşunla hiç teması olmadığı gibi, uzun süre ve yüksek miktarlarda kurşunla karşılaşan bazı çocuklarda da bu belirtilerin görülmediği de bilinmektedir (41).

#### **2.1.5. Eşlik eden bozukluklar ve ayırıcı tanı**

DEHB'da diğer psikiyatrik bozukluklarla birliktelik oldukça sıktır. DEHB'nu taklit etmesi ya da üstüne binmesi nedeniyle bazı tanısal zorluklar yaşanabilmektedir. Bozukluğu olan çocukların %50-80'inin başka psikiyatrik bozukluklardan en az birinin tanı ölçütlerini karşıladıkları görülmüştür (42). Olguların yaklaşık %60'ında bulunan karşıt olma karşıt gelme bozukluğu (KOKGB) en sık görülen komorbid hastalıktır. Aynı çalışmada anksiyete bozukluklarının sıklığı %30, öğrenme bozukluklarının sıklığı %25 ve davranım bozukluğunun sıklığı %15 olarak bildirilmiştir (23).

Bunlar dışında depresyon, kaygı bozukluğu, bipolar bozukluk, tik bozuklukları ve obsesif kompulsif bozukluk en sık görülen birliktelik durumlarıdır. DEHB’de normal kontrollere göre bipolar bozukluk görülme riskinin (%11-28) yüksek olduğu bulunmuştur (42,43). Anksiyete bozuklukları dışında eştanıların hepsinin, erkek DEHB olgularında daha sık olduğu bildirilmiştir (23). Ayırıcı tanıda birçok organik, gelişimsel ve işlevsel bozukluklar vardır (Tablo-2) (45).

Tablo-2 DEHB ayırıcı tanıları

<b>Organik Bozukluklar:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Duyusal bozukluklar (özellikle işitme ve görme sorunları)</li><li>• İlaç etkisi (özellikle antihistaminikler, beta agonistler, fenobarbital)</li><li>• Nöbetler</li><li>• Tiroid işlev bozuklukları</li><li>• Öğrenme bozuklukları</li><li>• Mental retardasyon</li><li>• Yaygın gelişimsel bozukluk</li><li>• Frontal lob abseleri, tümörler</li><li>• Madde kötüye kullanımı</li></ul>
<b>Gelişimsel Durumlar, Bozukluklar:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Yaşa uygun aşırı hareketlilik</li><li>• Durumsal, çevresel ve aile ile ilgili sorunlar</li><li>• Uygun olmayan okul-sınıf seçimi (örn: öğrenme güçlüğü ya da gelişimsel gecikmesi olan çocukların yeterli destek alamadıkları eğitim ortamları içinde olmaları)</li><li>• Ebeveynin tıbbi ya da psikiyatrik hastalığı ya da yokluğu</li><li>• Kaotik aile ortamları, etkisiz ya da uygunsuz disiplin</li><li>• Kötüye kullanım ve/veya ihmal</li></ul>
<b>İşlevsel Bozukluklar:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Karşıt olma karşı gelme bozukluğu</li><li>• Davranım bozukluğu</li><li>• Duygudurum bozuklukları</li><li>• Anksiyete bozuklukları</li><li>• Uyum bozukluğu</li><li>• Tik bozuklukları</li><li>• Kişilik bozuklukları</li></ul>

### 2.1.6. Tedavi

İlaç kullanımı ile desteklenen, davranış yönetimi eğitimi, ebeveyn eğitimi, danışmanlık hizmetleri ile DEHB ve tedavi süreci ile ilgili bilgilendirmeyi içine alan multimodal tedavi en etkili yöntem olarak kabul edilmektedir. Bunun yanı sıra; okul ya

da çalışma ortamı ile ilgili destekleyici düzenlemelerin yapılması da tedavi sürecine önemli katkı sağlamaktadır.

### **2.1.6.1 Farmakolojik tedavi**

DEHB ilaç tedavisi protokollerinde psikostimulanlar (metilfenidat, deksmetilfenidat, dekstroamfetamin, miks amfetamin tuzları ve lizdeksamfetamin), nonstimulanlar (atomoksetin), alfa-2a adrenerjik reseptör agonistleri (klonidin, guanfasin), modafinil, bupropion ve antidepresanlar bulunmaktadır. İlk sıra ilaç olarak kullanılan stimulanlar dopamin ve noradrenalinin sinaptik konsantrasyonunu artırırken, atomoksetin ise beynin birçok bölgesinde noradrenalin konsantrasyonunu artırır ancak sadece prefrontal kortekste dopamin artışına yol açar (6).

Seçilen stimulanın yan etki nedeniyle uzun süreli kullanılmadığı ya da yanıt alınmadığı durumlarda diğer bir stimülana geçilmesi önerilmektedir. İlacın hastaya uygun kullanımının belirlenebilmesi için en düşük dozla başlanır ve yan etkilerin en az olduğu oranla tedaviye devam edilir. Psikostimulanlar güvenli ve yüksek etkinliğe sahip ilaçlar olarak kabul edilmekte olup, ilaca klinik yanıt oranı % 73-77 olarak bildirilmektedir (45).

İki farklı stimulan denendiği halde yanıt alınmadığı durumlarda ise atomoksetine geçilmesi önerilmektedir. Madde kötüye kullanımı, anksiyete ya da tik bozuklukları gibi komorbid durumların olması halinde, atomoksetinin ilk sırada tercih edilebileceği belirtilmektedir (46). Her iki ilacın etkisiz olduğu ya da yan etkileri nedeniyle kullanılmadığı durumlarda ise antidepresanlarla (imipramin, nortriptilin ya da bupropiyon) tedavi önerilmektedir. Bunlara yanıt alınmadığı durumlarda ise klonidin, guanfasin gibi alfa agonistlerin son seçenek olarak kullanılabilmesi bildirilmektedir (47).

### **2.1.6.2 Psiko – eğitimsel müdahaleler**

DEHB tedavisinde; farmakolojik müdahale ve aile eğitimi, okula yönelik düzenleme, bilişsel davranışçı tedavi, sosyal eğitim gibi psikososyal müdahaleyi birleştiren çoklu yaklaşım modelleri en etkili yöntemler olarak bulunmuştur (48). Psikososyal müdahale teknikleri; hafif DEHB olgularında, ailenin ilaç tedavisini kabul etmediği, tanının kesin olmadığı, anne-baba ve öğretmen bildirimleri arasında belirgin uyumsuzlukların olduğu durumlarda tek başına denenebilir. Everett ve Everett (49), DEHB tedavisindeki en etkili yöntemin, DEHB olan çocuğun aile sistemi içinde değerlendirildiği ve rahatsızlığının diğer aile bireyleri ve aile içi etkileşim üzerindeki etkilerinin de ele alındığı aile terapisi olduğunu savunmuşlardır. Okulda, sınıfta yapılabilecek düzenlemeler ve uygulamalar konusunda okul psikolojik danışmanı ve sınıf öğretmenin bilgilendirilerek tedavi sürecine katılımının sağlanması çok önemlidir. Ev ve okul ortamındaki yaklaşımların tutarlı olması, DEHB belirtilerinin ve olumsuz davranışların azalmasını hızlandıracaktır (2).

### **2.1.7. Prognoz**

DEHB'nin zamanla azalarak ergenlikte kaybolduğu görüşü günümüzde geçerliliğini yitirmiştir. Hiperaktivite belirtilerinin zamanla azalmasına karşın, DEHB uzun sürelidir ve sıklıkla ömür boyu sürebilir. Çocuklukta DEHB tanısı konulan olguların %30-70'inde belirtilerin erişkinlik döneminde de sürdüğü, bunların da yaklaşık %30-40'mın DEHB tanı ölçütlerini karşıladığı bulunmuştur (28).

DEHB olan çocuklarda, ileriki yıllarda başka psikiyatrik bozukluklar, kontrol grubuna göre çok yüksek oranda çıkmaktadır. Örneğin; DEHB olan çocukların yaklaşık üçte birlik kısmında, erişkin dönemde, alkol-madde kullanım bozukluğu, anti sosyal kişilik özellikleri, depresyon ve anksiyete bozuklukları görülmektedir. Yine kontrollere

oranla daha erken cinsel etkinliğin başladığı, daha sık ve daha fazla eş değiştirdikleri ve erken hamilelik risklerinin arttığı belirtilmektedir (7).

## **2.2 Epilepsi**

### **2.2.1. Epileptik Nöbet ve Epilepsi Tanımı**

İlk kez Hipokrat tarafından bir beyin hastalığı olarak öngörülen epilepsi International League Against Epilepsy (ILAE) tarafından epileptik nöbet oluşturmak için yatkınlık olması ve en az bir epileptik nöbet oluşumunun gerektiği bir beyin bozukluğu olarak tanımlanmıştır. Bu tanıma dayanarak hastaların, kesin epilepsi (en az 24 saat arayla iki veya daha fazla uyarılmamış nöbet), muhtemel epilepsi (belirli belirteçlere göre tekrarlama şansı % 50'den fazla olan tek nöbet) ve olası epilepsi (tekrarlama şansı % 50'den az olan tek nöbet) olarak sınıflandırılması önerilmiştir (50).

Epileptik nöbet bir grup serebral nöronun ani, anormal ve aşırı boşalmasına bağlı olarak ortaya çıkan nörolojik fonksiyon (motor, duyuşal veya otonomik) değişikliğidir. Nöbetin klinik görünümü ise anormal epileptik deşarjın ortaya çıktığı bölge ve bu deşarjların dağılımına göre değişmektedir (51).

ILAE nöbetleri jeneralize, parsiyel ve sınıflandırılmayan olarak ayırmıştır. Parsiyel başlangıçlı nöbetler başlangıçta lokalize bir kortikal alanı içerip daha sonra beynin diğer bölgelerine yayılabilir. Jeneralize nöbetler ise her iki hemisferde aynı veya hemen hemen aynı anda başlar (50).

### **2.2.2. Epidemiyoloji**

Epilepsi tüm dünyada 69 milyon insanı etkileyen en sık görülen nörolojik hastalıklardan biridir. İnsidans ve prevalans oranları 'epilepsi' tanımına, neonatal, febril ve tek nöbeti içermesine göre değişmektedir. Epilepsi insidansı yaşa bağlı olarak değişir. En yüksek insidans oranı 100-233/100000 ile 1 yaşın altındaki çocuklardadır. İlerleyen yaşla birlikte bu oran azalmaya başlar; erken çocuklukta 60/100000, adolesan



çağda 30-40/100000'dir. İleri yaşlarda özellikle 65 yaş üstünde tekrar artış göstererek 100-170/100000 olur. Prevalans oranları da benzer şekilde yaşla birlikte artış gösterir; 7 yaşta 2,3/1000 iken 10-15 yaşta 4-6/1000 olur. Ortalama değerler alınırsa Avrupa'da yaklaşık 900000 çocuk ve adolesan epilepsi tanısı alacaktır (prevalans 4,5-5/1000) ve her yıl 130000 yeni vaka ortaya çıkacaktır (insidans 70/100000) (52).

Yapılan bir metaanalizde epilepsi prevalansları Arjantin'de 2,6/1000, Buones Aires'de 64,8/1000, Suudi Arabistan'da 6,5/1000, Çin'de 1,5/1000, Tayvan'da 2,7/1000, Colombia'da 1,5/1000, Hindistan'da 2,3-3,4/1000 olarak bildirilmiştir. İnsidans oranları Amerika ve Avrupa'da 100000 insanda 16-51 olarak bildirilmektedir (53). Russ ve ark.'ları (54) ABD'de yaptıkları çalışmalarında epilepsi prevalansının 10,2/1000 olduğunu ve epilepsi sıklığının sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda, daha büyük yaşta ve erkek çocuklarda arttığını belirtmişlerdir. Toplu sıklık çalışmaları 15 yaş altı çocukların %1-1,7 oranında en az bir tetiklenmiş nöbet geçirdiklerini, %0,7-0,8 oranında nöbetlerin tekrarladığını ortaya koymaktadır (55).

Türkiye'ye ait epilepsi yaygınlık çalışmaları sınırlı sayıdadır. Bursa'da yapılan bir çalışmada yaygınlık 1000'de 8,5 olarak bulunmuştur (56). Çelikleş ve ark. (57) erkeklerde 33,5/100000, kızlarda 42,2/100000, toplamda 37,5/100000 epilepsi insidansı bildirmiştir. 2004 yılında Serdaroğlu ve arkadaşları (58) tarafından yapılan en geniş çalışmada, epilepsi yaygınlığının %0,8 olduğu, görülen nöbetlerin %55,2'sinin jeneralize, %39'unun parsiyel olduğu ve %5,8'inin tanımlanamayan gruba girdiği tespit edilmiştir. Aynı çalışmada yaş, yaşanan yer, doğum şekli, doğum yeri, sosyal ve ekonomik durumun epilepsi gelişiminde ciddi etkiye sahip olmadığı buna karşılık erkek cinsiyetin, zamanından önce ve zamanından sonra doğum öyküsünün epilepsi riskini arttırdığı tespit belirtilmiştir.

### 2.2.3. Patofizyoloji

Normal beyin fonksiyonu sırasında voltaj kapılı kanallar, hücre elektriksel özellikleri ve transmitterlerin etkilerinin modülasyonu sürekli olarak meydana gelen bir süreçtir. Bu plastisite deneyimlerin öğrenilmesi için korteksin temelidir. Aynı plastik mekanizmalar epileptogenezde de yer alır. Plastisitenin aşırı olmasının sonuçlarından biri epileptiform aktivite ile karakterize hipereksitabilite ve hipersenkronidir (59).

Bir epileptik nöron, artmış elektriksel eksitabilite ve sinaptik aktivitenin dışarıdan etki edilebilir özelliği ile otonom bir paroksizmal deşarjı sürdürme yeteneğine sahiptir. Genetik mekanizmalarla düzenlenen ligand bağımlı veya voltaj bağımlı iyon kanallarındaki bozulmalar epileptogenezde önemli rol oynar. Nöronlar birçok farklı durumda hiperpolarize hale gelebilir. İnteriktal dönemden iktal döneme geçişi artmış uyarıcı sinaptik ileti, azalmış baskılayıcı ileti, bozulmuş iyon-kanal işlevleri veya membran depolarizasyonuna neden olan bozulmuş hücre içi ve hücre dışı iyon dengesi gibi faktörler etkiler (60).

Epileptik nöbetin oluşumu ve beynin diğer bölgelerinde aktivitenin sürdürülmesinde GABA-A reseptörü gibi çeşitli uyarıcı aminoasit reseptörlerinin modülasyonu, adenosin metabolizmasındaki değişiklikler, GABA sentez veya yıkımındaki değişiklikler, hücrel GABA alımındaki inhibisyon ve voltaj bağımlı Na kanallarının aktivasyonu gibi mekanizmalardan bir veya daha fazlası etkilidir. Ayrıca  $Ca^{+2}$ 'un hücreye girişi ile AMPA ve NMDA reseptörlerinin aktive olması, sinaptik geçişlerinde artış ve bunun sonucu GABAerjik inhibitör sinaptik geçişte akut azalma nöbeti tetikleyebilir (59, 61).

### 2.2.4. Sınıflama

Uluslararası epilepsi ile savaş derneği (ILAE) epileptik nöbetlerin sınıflandırmasını ilk kez 1981 yılında yapmıştır. Bu sınıflamaya göre nöbetler klinik

nöbet tipi ve elektroensefalografi (EEG) bulgularına göre jeneralize ve parsiyel olarak iki kategoride incelenir (62). Parsiyel nöbetler bir hemisfer kaynaklı olup lokalize olabilir veya yayılım gösterebilir. Subkortikal yapılardan da kaynaklanabilir. Bilincin korunması durumunda basit parsiyel, korunmadığı durumda ise kompleks parsiyel olarak ayırım yapılmıştır. Basit veya kompleks parsiyel olarak başlayıp anormal epileptik aktivitenin hızla iki taraflı yayılması ile jeneralize tonik-klonik, tonik ya da klonik nöbetlerin olması “sekonder jeneralize nöbetler” olarak sınıflandırılır. Jeneralize nöbetler ise kortikal ve subkortikal yapılardan kaynaklanabilen, başlangıçtan itibaren geniş beyin alanlarını etkilemesi, genellikle iki taraflı belirtiler vermesi ve bilinç bozukluğunun erken ortaya çıkması ile karakterize nöbetlerdir (62,63). Ancak bu sınıflama ile lokalizasyon konusunda hiçbir ipucu olmaması ve kimi zaman bilinç kaybı veya değişikliğinin net saptanamaması, ayrıca bunun klinik açıdan çok büyük önem taşımaması gibi noktalar üzerinde eleştiriler yapılmıştır.

Diğer taraftan epilepsilerde klinik seyir, prognoz, etyoloji ve dolayısıyla tedavi yaklaşımının çok farklı özellikler gösterebileceği dikkate alındığında yalnızca nöbetlerin sınıflandırılması yetersiz kalmaktadır. Aynı zamanda yeni belirlenen ve iyi tanımlanmış epilepsi sendromlarının sayıları da giderek artmaktadır. Bu nedenle yıllar içinde çabalar epilepsileri ve epileptik sendromları sınıflama yönünde yoğunlaşmıştır. 1989 ILAE sınıflamasında mevcut sınıflamaya ek olarak sendromlar tanımlanmış ve parsiyel-jeneralize nöbetlerde alt sınıflamada epilepsinin etyolojisine göre ayırım yapılmıştır. Buna göre idiopatik epilepsiler belirli bir beyin lezyonu göstermeyen daha çok genetik temelli epilepsilerdir. Semptomatik epilepsiler ise altta yatan tanımlanabilir bir anormallik ile ilişkilidir. İdiopatik veya semptomatik olduğu tam olarak belirlenemeyen grup ise kriptojenik olarak tanımlanmıştır. Bu sınıflandırma prognoz ve uygun tedavi seçiminin belirlenebilmesi için kullanışlıdır (64).

2005-2009 ILAE tarafından son sınıflama revize edilmiştir. Buna göre idiopatik, semptomatik ve kriptojenik terimleri yerine genetik (epilepsi direk olarak bilinen bir genetik bir defekt sonucuysa), yapısal/metabolik ve bilinmeyen etyoloji olarak değiştirilmesi önerilmiştir. Ancak birçok eleştiri yapılmış ve kullanıma girmemiştir (50).

Lüders ve ark.'ları (65) 1998'de sadece görülen nöbete ya da tarifine bakarak nöbeti sınıflamayı önermiştir. Nöbetin detaylı tanımlanması, nöbeti oluşturan bölgeyi ve yayılımı gösterebilir. Burada EEG ve diğer araştırma yöntemleri katılmadan gözleme dayanan bir tanımlama söz konusudur. Duyusal hemisferi etkileyen nöbetlerde objektif bir bulgu olmayabilir. Bu nöbetler aura olarak tanımlanmıştır. Motor fenomeni ağırlıklı olan nöbetler motor, primer olarak otonomik semptomların olduğu nöbetler otonomik, belirgin motor komponent olmadan bilinç değişikliğinin olduğu nöbetler dialeptik, bu dört gruptan herhangi biri ile tanımlayan nöbetler ise özel olarak gruplandırılmıştır (66).

ILAE 2010'da 2005-2009'da önerilen sınıflandırmaları gözden geçirmiş ve sınıflandırmayı jeneralize, parsiyel ve bilinmeyen olarak üç ana başlıkta toplamıştır (67) (Tablo-3).

Tablo-3 ILAE 2010 sınıflaması

1. Jeneralize Nöbetler -Tonik-klonik (herhangi bir kombinasyon) -Absans (tipik, atipik, özel belirtili absanslar (myoklonik absans, göz kapağı myoklonili absans) -Myoklonik (myoklonik, myoklonik atonik, myoklonik tonik) -Klonik -Tonik -Atonik
2. Fokal nöbetler
3. Bilinmeyen -Epileptik spazm

## **2.2.5. Nöbet Tipleri**

### **2.2.5.1. Parsiyel nöbetler**

#### **2.2.5.1.1. Basit parsiyel nöbetler**

Bilinç kaybı olmadan lokalize motor veya duyusal semptomlarla karakterize nöbetlerdir. Fokal beyin hastalıklarına bağlıdır ve herhangi bir yaşta görülebilir. Klinik epileptik deşarjların serebral lokalizasyonuna bağlıdır ve ortaya çıkan semptomlar anatomik lokalizasyon yapılabilmesinde yararlıdır. Sıklıkla bu nöbetler vücudun diğer bölgelerine yayılarak jeneralize olur ve bilinç kaybı gelişir. Nadir durumlarda bu yayılım jacksonian gidiş olarak bilinen belirli bir sırayı izler ve bu durum genelde yapısal kortikal bir lezyonun semptomatik olması olarak düşünülür. Çocuklarda en sık görülen fokal nöbetler versif nöbetlerdir. Bu nöbetler sekizinci alan, frontal göz bölgesi, suplementar motor bölge veya premotor bölgenin mezial kısmından başlayabilir veya yayılabilir. Göz veya başın odaktan uzağa doğru dönmesi şeklinde ortaya çıkar. Hasta bu hareketin farkında olabilir veya eş zamanlı bilinç kaybı gelişebilir (59,68).

Motor semptomlu nöbetler arasında baş ve gözlerin beraber dönmesi ile karakterize versif nöbetler, konuşmanın aniden durduğu vokalizasyon şeklinde ortaya çıkan fonatuar nöbetler ya da baş ile gövdenin bir tarafa döndüğü postural nöbetler vardır. Motor semptomlar hemiplejik hastalarda daha sık görülür. Ritmik klonik aktivite görülür, genellikle birkaç dakika sürer ve bazen nöbet sonrası tutulan ekstremitelerde dakikalar ve saatler süren güç kaybı olabilir (Todd paralizisi). Duyusal semptomlu nöbetlerde santral ve paryetal bölge lezyonlarında uyuşma, karıncalanma, yanma, elektrik şoku hissi; kalkarin korteks lezyonlarında yanıp sönen ışık veya renk; mezial temporal bölge lezyonlarında epigastrik rahatsızlık hissi şeklinde bulgular görülebilir. Otonomik semptomlu nöbetlerde cilt rengi, kan basıncı, kalp hızı, pupil boyutu ve piloereksiyon değişiklikleri, salivasyon, lakrimasyon görülebilir. Bu nöbetler sıklıkla

hipotalamus, hipokampus, amigdala, insula ve orbitofrontal bölgeden kaynaklanır. Psikişik semptomlu nöbetler ise kortikal konuşma alanının etkilenmesi sonucu disfazi; hafıza değişikliklerinin görüldüğü déjà vu, rüya hali gibi disminestik bulgular; depersonalizasyon, gerçek dışı hissi gibi kognitif bulgular; korku, depresyon, irritabilite, öfke şeklinde afektif bulgular; makropsi- mikropsi şeklinde illüzyonal semptomlar; işitsel- görsel halüsinasyonlar şeklinde ortaya çıkabilir (59,68).

Hastaların yaklaşık yarısında yapısal bir lezyon tespit edilebilir. Gri cevher heterotopileri, lokalize pakigri, gliozis, asfiksi ile ilişkili lezyonlar ve çeşitli yer kaplayan lezyonlar görülebilir. İnteriktal EEG’de olguların yaklaşık %50’sinde fokal diken ve keskin dalga deşarjları veya fokal yavaşlama şeklinde bulgular görülebilir (59).

#### **2.2.5.1.2. Kompleks parsiyel nöbetler**

Bilinç değişikliği ile seyreden parsiyel nöbetlerdir. %60 temporal lob, %30 frontal lob ve %10 diğer kortikal alanlardan kaynaklanır. Aura, bilinç kaybı ve otomatizma şeklinde üç komponenti vardır. Aura basit parsiyel nöbet şeklinde kısa süren bulgulardır. Aura ile birlikte veya aura olmadan gelişebilen bilinç kaybı, motor aktivitenin durması şeklinde ortaya çıkar ve bazen jeneralize absans nöbetler ile karıştırılabilir. Otomatizmalar orolimentar, ambulatuvar, sözel ya da gestural olabilir. Hasta otomatizmaları genellikle hatırlamaz, postür al işlevler genellikle iyi korunmuştur.

Kompleks parsiyel nöbetler lateralizasyon açısından iyi bilgi sağlayabilir: bir el veya kolda iktal distonik spazm (nöbet kaynağının kontralaterali), unilateral üst ekstremite otomatizmi (nöbet kaynağının ipsilaterali), postiktal disfazi( dominant hemisfer kaynaklı nöbet), iktal konuşma (nondominant hemisfer kaynaklı nöbet), postiktal Todd paralizisi veya duyuusal değişiklikler (nöbet kaynağının kontralaterali) şeklinde nöbetler olabilir.

Kompleks parsiyel nöbetlerde interiktal dönemde fokal diken, keskin dalga veya yavaşlama görülebilir. Bu bulgular en sık ön temporal bölge olmak üzere diğer bölgelerde de ortaya çıkabilir (68).

## **2.2.5.2. Jeneralize Nöbetler**

### **2.2.5.2.1. Absans Nöbetler**

Belirli bir konvulsif hareket olmadan geçici bilinç kaybı şeklinde nöbetlerdir. Başlangıç anidir ve gün içinde sık olarak tekrarlayabilir. 5-10 saniye bilinç kaybı olur ve bu sırada kısa süreli tonus kaybı ile birlikte elinden cisimleri düşürme şeklinde hareketler gözlenebilir. Hastaların %70'inde yutkunma, yalanma veya giysilerle oynama gibi basit otomatizmalar veya klonik hareketler görülebilir. Nöbet ani bir şekilde sonlanır ve hasta bilinç kaybının farkında olmaz ve yaptığı harekete kaldığı yerden devam eder. %64 oranında 5-9 yaş arasında başlar ve kızlarda daha sık görülür. Nöbet sırasında midriazis, solukluk, yüzde kızarma, terleme, salivasyon gibi otonomik belirtiler ortaya çıkabilir. Ataklar sık olduğunda hastada davranış değişiklikleri ortaya çıkabilir, genelde okul başarısında ve performansta azalma görülür. Bazı durumlarda kompleks parsiyel nöbetlerden ayırım zor olabilir. Kompleks parsiyel nöbet genelde aurayı takiben ortaya çıkar ve postiktal konfüzyon olur, nadiren günde ikiden fazla tekrar görülür. Ataklar hiperventilasyon ve fotik uyarı ile tetiklenebilir. Tipik EEG bulgusu ani başlangıçlı 3 Hz frekansında jeneralize diken yavaş dalga deşarjlarının görülmesidir (59).

Atipik absans nöbetler bilinç kaybı ve hipomotor aktivite ile karakterizedir. Tipik absans nöbetlere göre daha uzun sürelidir ve motor, tonus değişiklikleri daha belirgindir. Atonik, tonik veya klonik fenomen, otonomik değişiklikler ve otomatizmalar görülebilir. Atipik absans semptomatik epilepsilerde ortaya çıkar, sıklıkla öğrenme güçlüğü, diğer nörolojik anormallikler veya birçok nöbet tipi ile

birliktelik gösterir. Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir ve Lennox-Gastaut sendromunun (LGS) bir parçasıdır. EEG’de 1,5-2,5 Hz frekansında daha yavaş ve asimetric olma eğiliminde olan deşarjlar gözlenir. İnteriktal dönemde zemin aktivitesinde yavaşlama görülebilir (68).

#### **2.2.5.2.2. Atonik Nöbet**

Atonik nöbetler duruş veya kas tonusunda ani, anlık kayıp ile karakterizedir. Oturabilen ancak henüz ayakta duramayan çocukta baş ve boyunda ileri doğru ani düşme şeklinde ortaya çıkabilir ve infantil spazmın bir parçası olan selam nöbetleri gibi görülebilir. Daha büyük çocuklarda, postural tonus kaybı çocuğun yere şiddetle düşmesine yol açar. Bilinç sadece anlık olarak kaybedilir ancak düşme kuvveti ile sık olarak yüz ve kafa travmaları meydana gelir. Atonik ataklar gün boyunca sık sık tekrar eder ve özellikle sabah saatlerinde çocuk uyandıktan kısa bir süre sonra ortaya çıkar. EEG’de çoklu diken dalga veya düzleşme görülür (59).

#### **2.2.5.2.3. Tonik Nöbetler**

Tonik nöbetler kas tonusunda kısa süreli artış ile karakterizedir. Hasta opistotonus postürü alır ve bu sırada gözler yukarı kayar. Bu nöbetler hızlı göz hareketleri olmayan (NREM) uyku sırasında sıktır. LGS’de görülen en yaygın nöbet şeklidir ve antikonvülsan tedaviye en dirençli nöbetlerdir. EEG’de düşük voltajlı hızlı aktivite veya 10 Hz’lik frekansı azalırken amplitüdü artan ritmik aktivite görülür (68).

#### **2.2.5.2.4. Myoklonik Nöbetler**

Bir kas veya kas grubunun tek veya tekrarlayan kasılmaları ile karakterize nöbetlerdir. Myoklonuslar terapötik ve prognostik amaçlı, epileptik ve nonepileptik olarak iki formda sınıflandırılır. Myoklonik nöbetler yaşamın ilk 3 yılı başlangıçlı nöbetlerin yaklaşık %7’sini oluşturmaktadır. Primer jeneralize epileptik myoklonusda myoklonik jerkler en belirgin parmaklarda ve ellerde küçük, rastgele tekrarlayan



seyirmeler şeklinde görülür. Bunlar eşzamanlı gövdenin her iki yanındaki kasları içerir. Bu form myoklonus genellikle LGS gibi kronik epileptik bozukluklarda görülür. Uykuya dalarken veya uyanırken daha sık ortaya çıkar. Sıklıkla fotosensitiviteye rastlanır. EEG’de çoklu diken dalga deşarjları ortaya çıkar (59).

#### **2.2.5.2.5. Klonik Nöbetler**

Sıklıkla asimetrik, irregüler, tekrarlayıcı, ritmik klonik atımlar ile karakterizedir. Yenidoğan ve süt çocuklarında daha sık görülür. EEG’de 10 Hz’lik veya daha hızlı ritmik aktivite ortaya çıkar (59).

#### **2.2.5.2.6. Tonik klonik nöbet**

Epileptik nöbetin klasik formudur. Nöbet bilinç kaybı veya bazen epileptik ağlama ile başlar. Hasta ayaktaysa düşer, kısa bir tonik faz olur ve daha sonra uzun süreli rijidite ve aksiyel ekstansiyon fazı gelir. Çenedeki kasılma sonucunda hasta dilini ısırabilir. Siyanoz, salivasyon, idrar ve gaita inkontinansı gelişebilir. Tonik dönem yaklaşık 10-30 saniye sürer ve daha sonra dört ekstremitede, yüzde konvulsif hareketlerin olduğu klonik faz görülür. Postiktal uyku ya da ajitasyon gözlenebilir (68).

#### **2.2.6. Tanı**

Epilepsi, en az 24 saat arayla iki veya daha fazla uyarılmamış nöbetin olmasıdır. Rutin EEG epilepsi tanısının konulmasında kullanılan en önemli laboratuvar yöntemidir. EEG beyindeki geniş bir nöron grubunun elektriksel aktivitesindeki dalgalanmanın kayıtlanması ilkesine dayanmaktadır. Saçlı deriden kayıtlanan potansiyellerin çoğu piramidal hücrelerdeki toplam sinaptik potansiyellerin ekstrasellüler akımlarla ilişkisinin sonucudur. Zemin aktivitesinde belirgin asimetri veya yavaşlama, epileptiform deşarjlar (diken, keskin ve diken-dalga deşarjları) ve elektroklinik sendromlar hakkında bilgi verir. Her EEG anormalliği epilepsi ile eşdeğer değildir ve normal bir EEG de epilepsiyi dışlamaz. İlk EEG’de %50 oranında tipik

epileptiform anormallik saptanırken tekrarlanan EEG'lerde bu oran %80-90'a ulaşmaktadır. Video-EEG incelemesi video görüntüleme kaydı ile eş zamanlı yapılan EEG kaydını içerir. Epilepsinin kesin tanısı, nöbet hakkında daha ayrıntılı semiyolojik bilgi edinilmesi açısından yararlı bilgiler sağlar. Epilepsi tanısı kesin olan hastalarda EEG bulguları hastalığı sınıflandırma, fokal bir epileptik odağı tanımlama, uygun tedaviyi seçme, prognoz için yol gösterici olarak ve hastalığın gidişini izlemek için kullanılır (59,65,68).

Epilepside tanı öncelikle klinik olarak konur ve dolayısıyla geçirilen atakların çok ayrıntılı olarak hasta ve görenler tarafından tarif edilmesine dayanır. Bu nedenle epilepsi tanısı koyarken ayırıcı tanıya çok önem vermek gerekmektedir (Tablo-4). Epilepsi olmayan normal kişilerde %5'e varan oranda epileptiform anormalliklerin görülebildiği ve epilepsi olgularında ilk EEG' nin 1/3'lere varan oranda normal bulunabildiği unutulmamalıdır (59).

Tablo-4 Epilepside Ayırıcı Tanı

- Senkop
- Siyanotik nefes tutma atakları
- Gece korkuları (Pavor nocturnus)
- Metabolik nedenlere bağlı şuur kaybı
- Migren (konfüzyonel durum, baziler migren)
- Kardiyak ritim bozuklukları (özellikle supraventriküler taşikardi)
- Tikler
- Titreme atakları (yenidoğan döneminde)
- Psikiyatrik kökenli nöbetler ve Münchausen sendromu
- Hipnagojik miyokloniler
- Benign paroksizmal koreatetoz
- Yalancı nöbetler
- Gastroözofageal reflü
- Çocukluğun benign miyoklonisi

DEHB'de etyolojik incelemeler arasında bulunan EEG ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Hughes ve ark.'nın (76) yaptığı bir çalışmada 176 hastanın %68,8'inde bazı tiplerde diken aktivitesi, %30,1'inde epileptik aktivite tespit edilmiştir. Fokal deşarjlar %23,9 vakada bulunmuş ve bunların büyük çoğunluğu oksipital veya temporal bölgelerde tespit edilmiştir. Holtmann ve ark. (80) DEHB vakalarında rolandik dikenleri, epidemiyolojik çalışmalara göre daha yüksek bulmuştur ve bu vakalarda hiperaktivite-dürtüsellik semptomlarının daha yüksek olduğunu tespit etmiştir. Sentrotemporal bölgelerde disfonksiyon yürütme fonksiyonlarını bozabilir ve dürtüsel davranışlara yol açabilir. Yapılan başka bir çalışmada DEHB olan çocuklarda epilepsi oranı %6,1 gibi belirgin yüksek saptamıştır (33). Millichap ve ark.'larının (10) yaptığı çalışmada ise DEHB vakalarında özellikle uyku deprivasyonu sonrası EEG'de epileptiform deşarjlar %26 oranında saptanmıştır.

### **2.2.7. Tedavi**

Epilepsi tedavisinde amaç büyüyen ve gelişmekte olan çocukta bu sistemde belirgin bir yan etki ortaya çıkarmadan nöbetleri tamamen ortadan kaldırmaktır. Epilepsi tedavisinde ilk basamak nöbetleri tetikleyen nedenlerin araştırılması ve varsa bu nedenlerin ortadan kaldırılmasıdır. Hastanın nöbet tipinin ve epileptik sendromunun doğru olarak tanımlanması epileptik ilaç seçiminde çok önemlidir. Genellikle ilaç seçimi yapılırken nöbet tipi göz önünde tutulur ancak tedavi süresinin planlanmasında epileptik sendrom tipi daha önemlidir. Hastaların %50-70'i genellikle tek ilaç tedavisine cevap verirken %30-50 hastada politerapiye ihtiyaç duyulur (69). Tablo-5'de antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları ve yan etkileri özetlenmiştir (52).

Tablo-5 Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları ve yan etkileri

Antiepileptik	Etki mekanizması	Yan etki
Karbamazepin	Na kanal blokajı	İdiosenkratik döküntü, sedasyon, başağrısı, ataksi, nistagmus, diplopi, tremor, impotans, hiponatremi, kardiyak aritmi, hepatik yetmezlik, hematolojik yan etki
Valproat	Na kanal blokajı Ca kanal blokajı GABA ↑	Bulantı, kusma, dispepsi, kilo artışı, tremor, saç kaybı, polikistik over sendromu, karaciğer ve pankreas yetmezliği, hiperamonyemi
Fenitoin	Na kanal blokajı	İdiosenkratik döküntü, ataksi, letarji, sedasyon, ensefalopati, gingival hiperplazi, hirsutizm, dismorfizm, rikets, osteomalazi, karaciğer yetmezliği ve hematolojik tutulum
Fenobarbital	GABA ↑ Glutamat aktivitesinde↓	İdiosenkratik döküntü, sedasyon, bilişsel ve konsantrasyon bozukluğu, hiperkinezi, ajitasyon, karaciğer yetmezliği ve hematolojik tutulum
Benzodiazepinler	GABA ↑	Ciddi sedasyon, halsizlik, bilişsel veya davranışsal bozukluk, sinirlilik, hipersalivasyon, tolerans ve yoksunluk sendromu
Etosüksimid	Ca kanal blokajı	İdiosenkratik döküntü, gastrointestinal bozulma, iştahsızlık, kilo kaybı, fotofobi, baş ağrısı, böbrek ve karaciğer yetmezliği, hematolojik bozulma
Okskarbazepin	Na kanal blokajı	İdiosenkratik döküntü, baş ağrısı, yorgunluk, ataksi, diplopi, hiponatremi
Lamotrijin	Na kanal blokajı Ca kanal blokajı	İdiosenkratik döküntü, tik, uykusuzluk, letarji, konfüzyon, baş dönmesi, diplopi, baş ağrısı, ataksi
Vigabatrin	GABA ↑	Sedasyon, sersemlik, ataksi, baş ağrısı, yorgunluk, parestezi, davranış değişikliği, akut psikoz, görme defekti
Topiramet	Na kanal blokajı GABA ↑ Glutamat aktivitesinde↓	İştahsızlık, yorgunluk, sinirlilik, konsantrasyon güçlüğü, dikkat ve hafıza güçlüğü, psikomotor yavaşlama, metabolik asidoz, kilo kaybı, dil bozukluğu, böbrek taşı, glokom, parestezi
Levetirasetam	Hücre içi Ca salınımını↓ Ca kanal baskılanması	Huzursuzluk, davranış ve psikotik değişiklikler, asteni, başağrısı
Zonisamid	Na kanal blokajı GABA ↑	Yorgunluk, iştahsızlık, huzursuzluk, fotosensitivite, kilo kaybı, böbrek taşı, anhidroz
Felbamat	Na kanal blokajı GABA ↑ Glutamat aktivitesinde↓	Ağır kemik iliği baskılanması, hepatik yetmezlik
Tiagabin	GABA ↑	Stupor, baş ağrısı, baş dönmesi, tremor, güçsüzlük
Gabapentin	GABA ↑ Ca kanal blokajı	Kilo artışı, periferik ödem, davranış değişikliği, periferik ödem, impotans, akut pankreatit, hepatit, Steven Johnson sendromu, akut böbrek yetmezliği

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışmaya Ocak 2010-Haziran 2012 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı ve Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerinde dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanısı ile takip edilen ve yaş grubu 2-17 yaş arasında değişen 434 hasta alındı.

#### **3.1. Olgu özellikleri**

Çalışmaya alınan hastaların cinsiyetleri, yaşları, DEHB ile ilişkili şikayetleri, prenatal-natal ve postnatal öyküleri, nöbet öyküleri ve ailede benzer hastalık, nörolojik-sistemik hastalık öyküleri kaydedildi. Hastaların tümüne nöbet öyküsü varlığına bakılmaksızın uyku ve/veya uyanıklık elektroensefalografileri (EEG) çekildi. Olguların skalp EEG incelemesi internasyonal 10-20 sistemine göre yerleştirilen elektrotlarla yapıldı. Çekimler 21 kanallı Grass-Telefactor A540 modelinde EEG cihazı ile yapıldı. EEG kayıtları çocuk nörolojisi bilim dalı öğretim üyesi tarafından değerlendirildi. Değerlendirme zemin aktivitesi (uyku-uyanıklık), anormallik (epileptik-epileptik olmayan), asimetri, aktivasyon prosedürleri (hiperventilasyon ve fotik stimülasyon) ve sonucu (normal, epileptik bozukluk, epileptik olmayan bozukluk) içeriyordu.

#### **3.2. DEHB tanısı ve alt tiplerin belirlenmesi**

DEHB tanısı DSMIV-TR altında toplanan tanı ölçütlerine göre değerlendirildi (1). DEHB alt tiplerinin belirlenmesinde Atilla Turgay tarama ve değerlendirme ölçeği kullanıldı (70). Bu ölçek üç alt bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümde DSM-IV'teki dikkat eksikliği belirtileri alınarak oluşturulmuş 9 soru, ikinci bölümde aşırı hareketlilik belirtileri alınarak oluşturulmuş 9 soru ve üçüncü bölümde klinik deneyim ve gözlemlere göre oluşturulan toplam 30 sorudan oluşmaktadır. Her soru için 0=yok, 1=biraz, 2=fazla, 3=çok fazla seçenekleri bulunur. Çalışmamızda birinci bölümdeki

toplam 9 sorudan en az altı tanesine 2 veya 3 cevabı verilmişse dikkat eksikliği; ikinci bölümde de toplam 9 sorudan en az altısına 2 veya 3 cevabı alınmışsa aşırı hareketlilik/dürtüsellik olarak değerlendirildi. Üçüncü bölümdeki sorulara verilen cevaplar toplanarak DEHB ile ilişkili özellikler puanı bulundu.

### **3.3. Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği (Wisc-R)**

Wechsler tarafından 1949 yılında geliştirilen Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği'nin (WISC) gözden geçirilmiş şekli olan WISC-R (71), sözel ve performans olmak üzere iki bölümden ve toplam 12 alt testten oluşmaktadır. Sözel bölüm sırasıyla, genel bilgi, benzerlikler, aritmetik, sözcük dağarcığı, yargılama ve sayı dizilerinden oluşmaktadır. Performans bölüm ise, yine sırasıyla, resim tamamlama, resim düzenleme, küplerle desen, parça birleştirme, şifre ve labirent alt testlerinden oluşmaktadır. Sözel ve Performans puanların toplanmasından Toplam Zeka Bölümü hesaplanmaktadır. WISC-R'da sonuçlar bir profil olarak gösterilmektedir. Olgularda zeka düzeyi >80 ise normal, 50-79 ise hafif zeka geriliği, 40-50 ise orta zeka geriliği ve <40 ise ağır zeka geriliği olarak değerlendirildi.

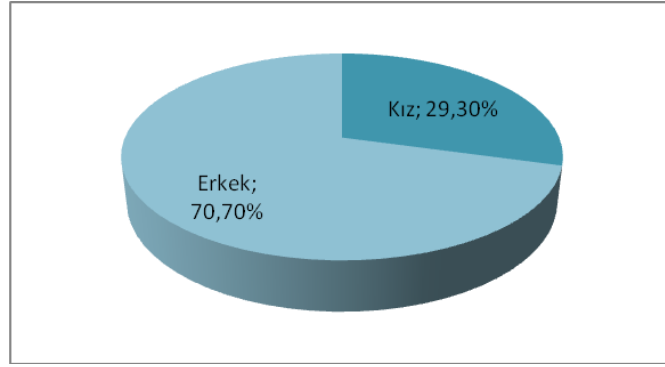
### **3.4. İstatistiksel analiz**

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS for Windows versiyon 16.0 paket istatistik programı kullanıldı. Nicel veriler ortalama±standart sapma, nitel veriler sayı ve yüzde ile sunuldu. Sürekli (nicel) değişkenlerin, Shapiro Wilk normallik testi ile normal dağılım gösterdiği saptandı ( $p>0,05$ ). Bu nedenle hasta ve kontrol grupların karşılaştırılmasında bağımsız örneklerde t testi kullanıldı. Kategorik (nitel) değişkenlerde ise grupların karşılaştırılmasında Fisher' in kesin ki-kare testi ve Pearson ki-kare testi kullanıldı.  $p<0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

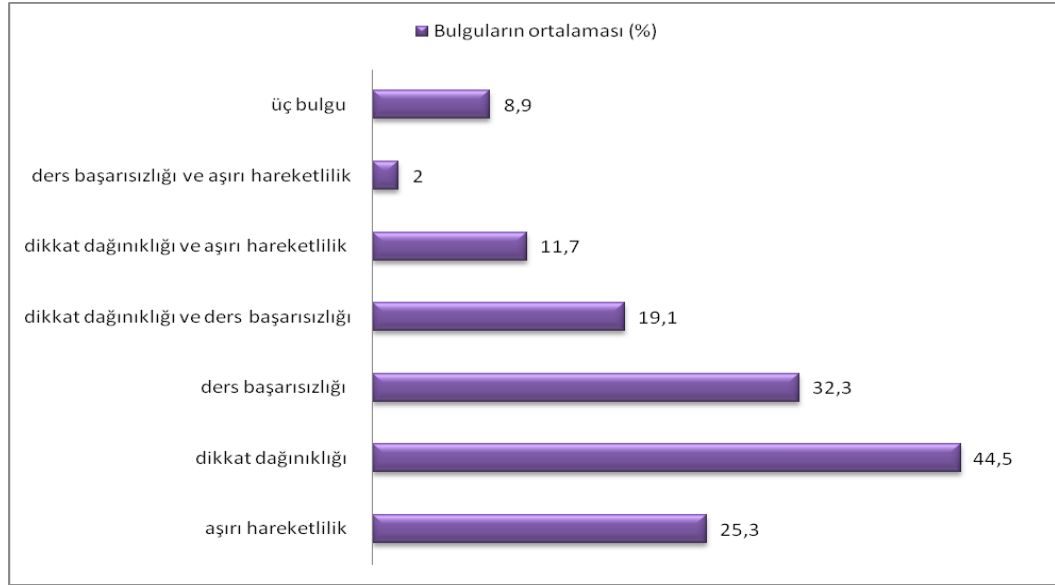
DEHB tanısı ile takip edilen toplam 434 hastanın 127'si kız (%29,3), 307'si (%70,7) erkekti. Erkek/kız oranı 2,4/1 olarak bulundu. Hastaların yaş ortalaması  $8,9\pm 3,16$  yıl (2-17) olarak bulundu (Şekil-1). Kızların yaş ortalaması  $9\pm 3,39$  yıl (2-17), erkeklerin yaş ortalaması ise  $8,9\pm 3,06$  yıl (2-17) olarak tespit edildi.

Şekil-1 Hastaların cinsiyet ortalamaları



Olgularda DEHB bulguları açısından öyküde en sık %44,5'inde (193/434) dikkat dağınıklığı, %32,3'ünde (140/434) ders başarısızlığı ve %25,3'ünde (110/434) aşırı hareketlilik tespit edildi. Bu bulguların birlikteliği incelendiğinde dikkat dağınıklığı ve ders başarısızlığı %19,1 (83/434) vakada, dikkat dağınıklığı ve aşırı hareketlilik %11,7 (51/434) vakada, ders başarısızlığı ve aşırı hareketlilik %2 (9/434) vakada ve her üç bulgu %8,9 (39/434) vakada vardı (Şekil-2).

Şekil-2 Hastalarda görülen DEHB bulgularının ortalaması



Hastaların prenatal öyküleri değerlendirildiğinde, annelerin 6'sında (%1,4) ilaç alım öyküsü, 2'sinde (%0,5) alkol-sigara kullanımı, 5'inde (%1,2) hipertansiyon, 4'ünde (%0,9) vajinal kanama, 1'inde (%0,2) travma öyküsü mevcuttu.

Olguların postnatal öyküsü değerlendirildiğinde gestasyon haftası 26-42 hafta arasında (ortalama  $38,9 \pm 2,24$  hafta), doğum kilosu ortalama  $3212 \pm 637,55$  gr (1200–6000 gr) idi. Postnatal dönemde olguların %6'sında (26/434) yenidoğan sarılığı, %9'unda (39/434) perinatal asfiksi, %1,6'sında (7/434) beslenme güçlüğü, %1,2'sinde (5/434) nöbet ve %1,4'ünde (6/434) hipotoni vardı.



Hastalar gestasyon haftası açısından iki gruba ayrılarak incelendi. Gestasyon haftası  $\leq 37$  olan 21 vaka ve  $>37$  hafta olan 377 vaka klinik nöbet, nöbet şekli ve EEG bulguları açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-6).

Tablo-6 Gestasyon haftasına göre hastaların bulgularının karşılaştırması

	Gestasyon haftası		P
	$\leq 37$ hafta (n=21)	$>37$ hafta (n=377)	
Nöbet	4 (%19)	72 (%19,1)	0,628
Nöbet şekli			
Jeneralize	4 (%19)	65 (%17,2)	0,808
Parsiyel	0	7 (%1,9)	
EEG			
Normal	12 (%57,1)	242 (%64,2)	0,68
Anormal	9 (%42,9)	135 (%35,8)	
Nonepileptik (paroksizmal)	3 (%14,3)	57 (%15,1)	0,69
Epileptik	6 (%28,6)	78 (%20,7)	
Fokal	4 (%19)	50 (%13,3)	
Jeneralize	2 (%9,5)	29 (%7,7)	

Doğum ağırlığı  $\leq 1500$  gr olan 9 vaka, 1500-2500 gr olan 25 vaka ve  $>2500$  gr olan 342 vaka klinik nöbet, nöbet şekli ve EEG bulguları açısından karşılaştırıldı ve gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı (Tablo-7).

Tablo-7 Doğum ağırlığına göre hastaların bulgularının karşılaştırması

	Doğum ağırlığı			p
	$\leq 1500$ gr (n=9)	1500-2500 gr (n=25)	$>2500$ gr (n=308)	
Nöbet	0	4 (%16)	46 (%14,9)	0,628
Nöbet şekli				
Jeneralize	0	4 (%16)	41 (%13,3)	0,808
Parsiyel	0	0	5 (%1,6)	
EEG				
Normal	7 (%77,8)	17 (%68)	197 (%63,9)	0,200
Anormal	2 (%22,2)	3 (%32)	111 (%36,1)	
Epileptik	0	7 (%28)	56 (%18,2)	
Nonepileptik (paroksizmal)	2 (%22,2)	1 (%4)	55 (%17,9)	

Postnatal erken dönemde nöbeti olan 5 vakanın %80'inde (4/5), postnatal dönemde nöbeti olmayan 383 vakanın ise %17,5'inde (67/383) ileri dönemde nöbet öyküsü olduğu belirlendi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Hastaların %19,6'sında (85/434) anne-baba arasında akrabalık öyküsü vardı. Aile öykülerinde %2,5'inde (11/434) benzer hastalık öyküsü, %9,2'sinde (40/434) mental gerilik, %11,5'inde (50/434) epilepsi mevcuttu.

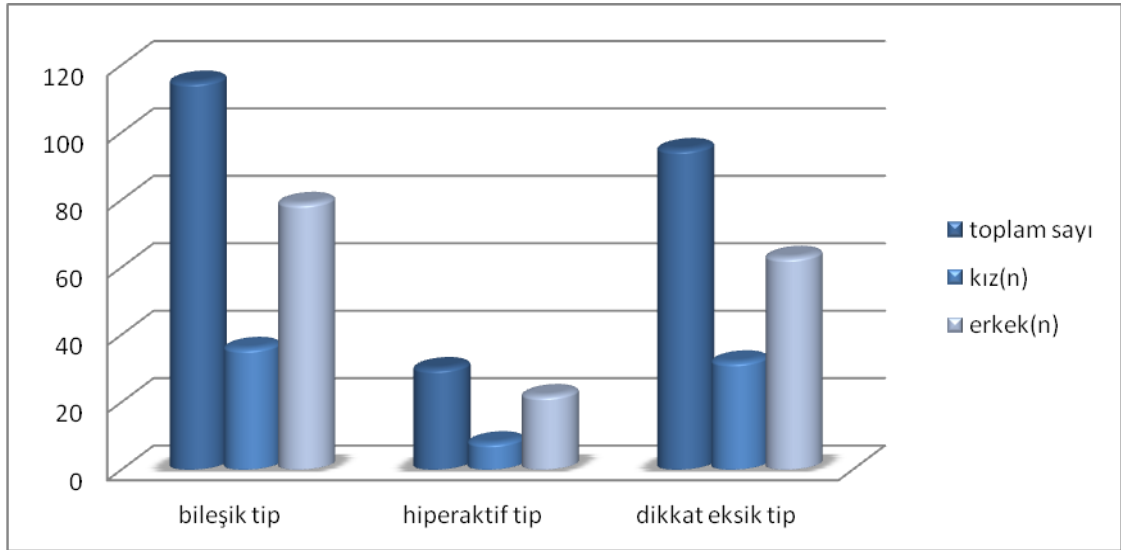
Ailede (3.derece akrabalar dahil) epilepsi öyküsü olan 50 vaka nöbet ve EEG bulguları açısından ailede epilepsi öyküsü olmayan vakalarla karşılaştırıldı (Tablo-8). Ailede epilepsi olmayan vakalarda nöbet sıklığı ve EEG anormalliği (epileptik ve nonepileptik paroksizmal bozukluklar) ailede epilepsi öyküsü olan vakalara göre daha yüksek saptandı (sırasıyla  $p=0,001$ ,  $p=0,0057$  ve  $p=0,0023$ ).

Tablo-8 Ailede epilepsi öyküsü olan ve olmayan vakaların karşılaştırılması

	Ailede epilepsi öyküsü var (n=50)	Ailede epilepsi öyküsü yok (n=329)	p
Nöbet	8 (%16)	59 (%17,9)	<b>0,001</b>
EEG			
Normal	32 (%64)	214 (%65)	
Anormal	18 (%36)	115 (%35)	<b>0,0057</b>
Nonepileptik (paroksizmal)	10 (%20)	48 (%14,6)	
Epileptik	8 (%16)	67 (%20,4)	
Jeneralize	3 (%6)	26 (%7,9)	<b>0,002</b>
Fokal	5 (%10)	42 (%12,8)	

DEHB alt tipleri belirlenebilen 240 hastanın %48'inde (115/240) bileşik tip, %39,5'inde (95/240) dikkat eksik tip ve %12,5'inde ise (30/240) hiperaktif tip olduğu görüldü. Bileşik tip olan grubun %31,3'ü (36/115) kız, %68,7'si (79/115) erkek ve yaş ortalamaları  $9,3 \pm 2,88$  yıl olarak bulundu. Dikkat eksik tipte ise hastaların %33,7'si (32/95) kız, %66,3'ü (63/95) erkek ve yaş ortalamaları  $10 \pm 3,27$  yıldır. Hiperaktif tipte vakaların %26,7'si (8/30) kız, %73,3'ü (22/30) erkekti ve yaş ortalamaları  $8,3 \pm 3,03$  yıl bulundu (Şekil-3). Gruplar arasında cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Şekil-3 DEHB alt tipleri sayı ve cinsiyet açısından karşılaştırması



DEHB alt tipleri nöbet, nöbet şekli ve EEG bulguları açısından karşılaştırıldı ve gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (Tablo-9).

Tablo-9 DEHB alt tiplere göre bulguların karşılaştırması

	DEHB alt tip			P
	Bileşik tip (n=115)	Hiperaktif tip (n=30)	Dikkat eksik tip (n=95)	
Nöbet	23 (%20)	3 (%10)	24 (%25,3)	0,336
Nöbet şekli				
Jeneralize	21 (%18,3)	3 (%10)	21 (%22,1)	0,669
Parsiyel	2 (%1,7)	0	3 (%3,2)	
EEG				
Normal	72 (%62,6)	23 (%76,7)	53 (%55,8)	0,382
Anormal	43 (%37,4)	7 (%23,3)	42 (%44,2)	
Nonepileptik	19 (%16,5)	2 (%6,7)	20 (%21,1)	
(paroksizmal)	25 (%21,7)	5 (%16,7)	21 (%22,1)	
Epileptik bulgu	9 (7,8)	3 (%10)	7 (%7,4)	
Jeneralize	16 (%13,9)	2 (%6,7)	14 (%14,7)	
Fokal				

Wisc-R incelemesi yapılan 190 hastada sözel değerler ortalama  $79,6 \pm 18,89$  (36-116), performans değerleri ortalama  $85 \pm 19,82$  (29-133) ve toplam değerler ortalama  $81,1 \pm 18,66$  (43-126) olarak tespit edildi. Wisc-R incelemesi yapılan hastaların %41'inde (78/190) performans değerlerinin sözel değerlerden belirgin yüksek olduğu,

%16,3'ünde (31/190) ise sözel değerlerin performans değerlerinden belirgin yüksek olduğu bulundu.

Hastalarda Wisc-R sonuçları ile klinik nöbet varlığı ve EEG bulguları karşılaştırıldığında sözel, performans ve total değerler açısından istatistiksel farklılık bulunmadı (Tablo-10). Ancak EEG bulguları (normal/anormal) açısından bakıldığında EEG anormalliği olan olgularda, normal olan olgulara göre Wisc-R sözel, performans ve total değerleri istatistiksel olarak düşük saptandı (**p=0,000**).

Tablo-10 Wisc-R değerlerine göre hastaların bulgularının karşılaştırması

	Wisc-R değerleri (ortalama±ss)			p
	Sözel	Performans	Total	
Nöbet				
Var	78,8±20,07	75,2±18,08	74,9±18,38	0,574
Yok	80,7±18,99	86,75±19,4	82,8±18,44	
EEG bulguları				
Normal	83,5±17,98	89,1±19,51	85,7±17,49	<b>0,000</b>
Epileptik	71,5±18,54	77,2±18,50	71,48±18,40	
Nonepileptik (paroksizmal)	73,4±18,76	77,7±18,09	74,1±17,08	

Hastalar Wisc-R total değerlerine göre <80 (mental retardasyon), 80-90 (donuk zeka) ve  $\geq 90$  (normal zeka) olarak 3 gruba ayrılarak nöbet varlığı ve EEG bulguları açısından karşılaştırıldı (Tablo-11). Wisc-R total değeri <80 olan (mental retardasyon) olgularda istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da klinik nöbet varlığı ile daha sıklıkla EEG'si anormal olan ve bu olgulardan da EEG'de epileptik anormalliği olanlarda Wisc-R ortalamaları daha düşüktü (sırasıyla **p=0,001** ve **p=0,008**).

Tablo-11 Wisc-R total değerlerine göre mental retardasyon, donuk zeka ve normal zeka olan vakaların bulgularının karşılaştırması

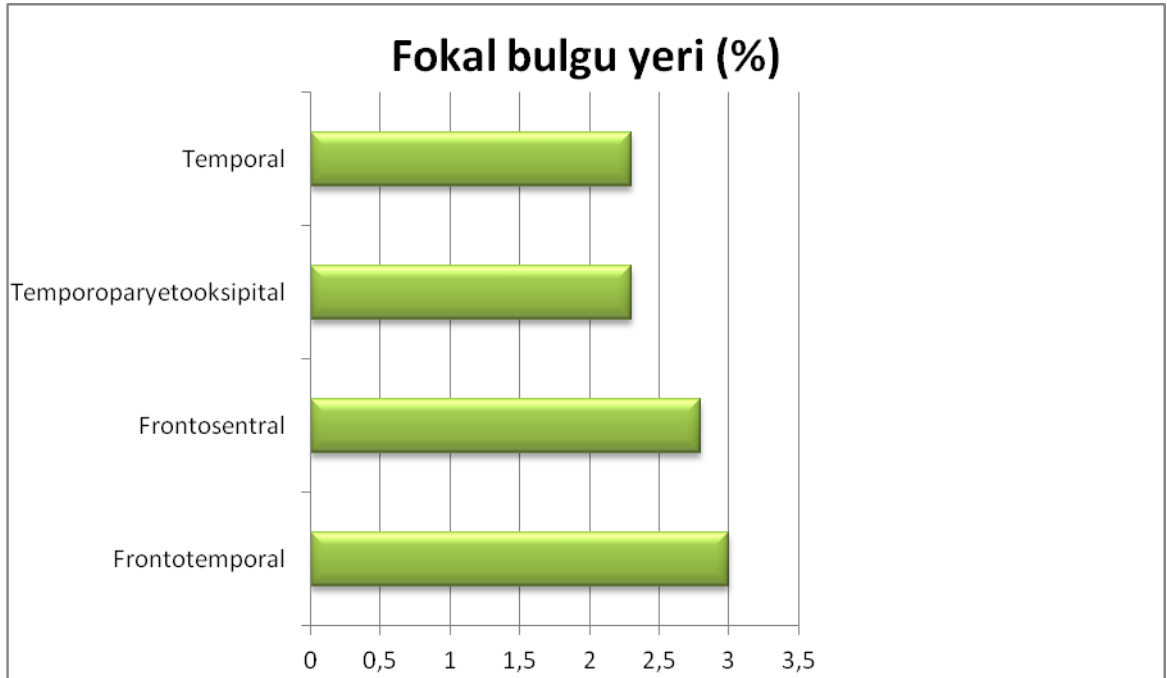
	Wisc-R total değerleri (ortalama $\pm$ ss)			P
	<80 (n=89)	80-90 (n=37)	$\geq 90$ (n=65)	
Nöbet				
Var	24 (%27)	8 (%21,6)	8 (%12,3)	0,087
Yok	65 (%73)	29 (%78,4)	57 (%87,7)	
EEG				
Normal	47 (%52,8)	26 (%70,3)	53 (%81,5)	<b>0,001</b>
Anormal	42 (%47,2)	11 (%29,7)	12 (%18,5)	
Epileptik	26 (%29,2)	7 (%18,9)	8 (%12,3)	<b>0,008</b>
Nonpileptik (paroksizmal)	16 (%18)	5 (%13,5)	4 (%6,2)	

EEG çekimi yapılan 434 hastanın %69,4'ü uyku deprivasyonu sonrası, %30,6'sı ise uyanıklık döneminde EEG elde edildi. EEG bulguları %62,9 (273/434) vakada normal, %37,1 (161/434) vakada anormal olarak saptandı. EEG anormalliği olan 161 hastadan %21,9'unda (95/434) epileptik, %15,2'sinde (66/434) ise nonpileptik paroksizmal anormallik bulundu. EEG'de epileptik anormalliği olan vakalar

incelendiğinde bunların %14,5'inde (63/434) fokal, %7,4'ünde (32/434) jeneralize epileptik anormallik olduğu görüldü.

Epileptik ve nonepileptik bulgular %11,8 (51/434) hastada sağ, %8,5 (37/434) hastada ise sol hemisferde izlendi. Ayrıca fokal bulguların görüldüğü bölge açısından sıklık sırasına göre %3'ünde (13/434) frontotemporal, %2,8'inde (12/434) frontosentral, %2,3'ünde (10/434) temporoparyetooksipital, %2,3'ünde (10/434) temporal, %89,6'sında (35/434) diğer bölgeler olduğu bulundu (Şekil-4).

Şekil-4 EEG'de fokal anormalliklerin görüldüğü alanlar



Hastaların %20,5'inde (89/434) klinik nöbet vardı. %18,7 (81/434) hastada jeneralize, %1,8 (8/434) hastada ise parsiyel nöbet vardı. Klinik nöbet veya anormal EEG bulguları olan hastalardan %26,5'ine (115/434) tedavi başlanmıştı. Bunların %23,3'ü (101/434) monoterapi, %3,2'si (14/434) politerapi alıyordu. Kullanılan



antiepileptik ilaçlar sıklık sırasına göre %15,2 (66/434) vakada valproik asit, %4,1 (18/434) vakada karbamazepin, %6,5 (28/434) vakada diğer olarak belirlendi.

Uyku ve uyanıklık EEG'si çekilen hastalar nöbet, nöbet şekli ve EEG bulguları açısından karşılaştırıldı (Tablo-12). Uyku EEG'si çekilen olgularda klinik nöbet öyküsü ve nöbeti tipi olarak jeneralize nöbetler uyanıklık EEG'si çekilen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla **p=0,000**, **p=0,000**). Yine EEG anormalliği ve epileptik EEG bulguları uyku EEG'si çekilen olgularda daha sıklıkla (sırasıyla **p=0,000**, **p=0,000**). EEG'de fokal anormallik uyku EEG'si çekilen olgularda uyanıklık EEG'si çekilen olgulara göre sağda daha sık tespit edildi (**p=0,036**).

Tablo-12 Uyku ve uyanıklık EEG'si çekilen vakaların bulgularının karşılaştırması

	EEG		P
	Uyku (n=301)	Uyanıklık (n=133)	
Nöbet	80 (%26,6)	9 (%6,8)	<b>0,000</b>
Nöbet şekli			
Jeneralize	75 (%24,9)	6 (%4,5)	<b>0,000</b>
Parsiyel	5 (%1,7)	3 (%2,3)	
EEG			
Normal	47 (%55,1)	107 (%80,5)	
Anormal	254 (%44,9)	26 (%19,5)	
Nonepileptik (paroksizmal)	88 (%15,6)	19 (%14,3)	
Epileptik	166 (%29,2)	7 (%5,3)	<b>0,000</b>
Jeneralize	30 (%10)	2 (%1,5)	
Fokal	58 (%19,3)	5 (%3,8)	
Sağ	41 (%13,6)	10 (%7,5)	
Sol	30 (%10)	7 (%5,3)	<b>0,036</b>

EEG’de epileptik ve nonepileptik paroksizmal anormallik tespit edilen vakalar cinsiyet, yaş, klinik nöbet ve alt tiplere göre karşılaştırıldı (Tablo-13). EEG’de epileptik anormalliği olan olgularda klinik nöbet sıklığı EEG’de normal bulguları ve nonepileptik paroksizmal anormallik olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (**p=0,000**).

Tablo-13 EEG bulgularına göre hastaların verilerinin karşılaştırması

	EEG bulguları			P
	Normal (n=273)	Epileptik (n=95)	Nonepileptik (n=66)	
Cinsiyet				
Kız	79 (%28,9)	22 (%23,2)	26 (%39,4)	0,082
Erkek	194 (%71,1)	73 (%76,8)	40 (%60,6)	
Yaş (yıl)	9±3,09	8,6±3,36	9,16±3,16	0,530
Nöbet	17 (%6,2)	63 (%63)	9 (%13,6)	<b>0,000</b>
DEHB alt tip				
Bileşik	71 (%26)	25 (%26,3)	19 (%28,8)	0,382
Hiperaktif	23 (%8,4)	5 (%5,3)	2 (%3)	
Dikkat eksik	54 (%19,8)	21 (%22,1)	20 (%30)	

EEG’de fokal bulguları olan hastaların %25,8’ine (112/434) kranial MR çekilmişti. Bunlardan %53,5’inde (60/112) MR normal bulundu. %13,3’ünde (15/112) kortikal displazi, %2,6’sında (3/112) atrofi, %4,4’ünde (5/112) periventriküler lökomalazi ve %25,8’inde (29/112) diğer bulgular tespit edildi.

Kranial MR bulguları normal ve anormal olan vakalar EEG bulguları açısından karşılaştırıldı (Tablo-14). Kranial MR bulguları anormal olan grupta EEG anormalliği, MR normal olan gruba göre daha yüksek bulundu (**p=0,000**). Özellikle kranial MR’da kortikal displazi ve periventriküler lökomalazi olan hastalarda epileptik EEG bulguları anlamlı yüksek saptandı (**p=0,000**).

Tablo-14 Kranial MR bulgularına göre vakaların bulgularının karşılaştırması

	Kranial MR bulguları					p
	Normal (n=60)	Kortikal displazi (n=15)	Atrofi (n=3)	Periventri- küler lökomalazi (n=5)	Diğer bulgular (n=29)	
EEG						
Normal	40 (%67,5)	1 (%6,7)	2 (%66,7)	2 (%40)	10 (%34,5)	<b>0,000</b>
Anormal	20 (%32,5)	14 (%93,3)	1 (%33,3)	3 (%60)	19 (%65,5)	
Nonpileptik (paroksizmal)	9 (%15,2)	0	1 (%33,3)	1 (%20)	6 (%20,7)	
Epileptik	11 (%17,3)	14 (%93,3)	0	2 (%40)	13 (%44,8)	
Jeneralize	3 (%5,8)	5 (%33,3)	0	1 (%20)	4 (%13,8)	
Fokal	7 (%11,8)	9 (%60)	0	1 (%20)	8 (%27,6)	

## 5. TARTIŞMA

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu dikkatsizlik, hiperaktivite ve/veya dürtüsellik semptomlarının benzer gelişim düzeyindeki bireylere göre daha sık ve şiddetli görüldüğü kompleks bir nörogelişimsel hastalıktır. Aşırı ve uygunsuz motor aktivite, cevapları kontrol etmede yetersiz inhibisyon ve dikkati sürdürülebilme yeteneğinde bozulma ile fark edilir. Çocuk psikiyatri kliniklerinde en sık görülen ve tanı alan hastalıklardandır. Sıklıkla okul öncesi dönemde tespit edilse de vakaların %50-80'inde semptomlar adolesan ve erişkin çağda da devam eder (2,3).

DEHB'nun insidans ve prevalansını belirlemede zorluk vardır. Bunun nedenleri; tanı için objektif bir test bulunmaması, epidemiyolojik çalışmalarda kolay tanınacak altın standart ölçümlerin bulunmaması, yaş-cinsiyet ve bilgilerin alındığı kaynağa göre semptomların raporlanmasında değişkenlik olmasıdır. Hastalık okul öncesi çocukların yaklaşık %4-12'sini etkiler. Klinik çalışmalarda popülasyon bazlı çalışmalara göre daha yüksek oranlar bulunmaktadır (2,3). Polanczyk ve ark.'nın (3) yaptığı bir metaanalizde DEHB'nun dünya çapında prevalansı %5,29 olarak bulunmuş ve bu oranın jeografik bölgelere göre değişkenlik gösterdiği saptanmıştır.

Çocuk psikiyatri kliniklerinde sık görülen hastalıklardan olmasına rağmen altta yatan mekanizma ve kesin nedenler henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Yapılan ikiz ve evlat edinme çalışmalarında yaklaşık %76 oranında genetik nedenlerin olduğu, bunun dışında çevresel nedenlerin de etkin olduğu nörobiyolojik bir süreç olarak düşünülmektedir (6).

Epidemiyolojik çalışmalar DEHB'nun erkeklerde kızlara göre daha sık saptandığını göstermektedir (2). Klinik çalışmalarda erkek/kız oranı 3-5/1 ile 9/1 arasında değişen oranlarda ve toplum çalışmalarında ise 2/1 oranında bildirilmektedir (28). Kız çocuklarda DEHB'nun sıklıkla dikkatsizlik, depresyon ve kaygı bozuklukları

ile seyrettiği ve davranış sorunlarının nadir olarak ortaya çıktığı belirtilmektedir. Erkeklerin ise tabloya yıkıcı davranış bozukluklarının eşlik etmesi nedeniyle, kızlara oranla kliniklere daha sık getirildikleri düşünülmektedir (2,3). Ülkemizde yapılan toplumsal örneklemler çalışmalarda erkek/kız oranlar 1,8/1 ile 2,75/1 olarak saptanmıştır (5). Çalışmamızda, ülkemizde yapılan çalışmalar ve literatürdekine benzer şekilde erkek/kız oranı 2,4/1 olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda her iki cinsiyet için yaş ortalaması 6-12 arasında belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların yaş ortalaması  $8,9 \pm 3,16$  (2-17) yıl olarak bulunmuştur.

Hastaların öyküde başvuru şikayetleri incelendiğinde sıklık sırasına göre dikkat dağınıklığı %44,5, ders başarısızlığı %32,3 ve aşırı hareketlilik %25,3 oranında bulunmuştur. 476 vakanın incelendiği bir çalışmada hastaların %62'sinde ders başarısızlığı, %25'inde davranış problemleri ve %13'ünde hiperaktivite tespit edildiği belirtilmiştir (33). Hastalarda bu bulguların bir veya daha fazlasının olması ve şikayetlerin devamlılık süresi ile alt tipler belirlenebilmektedir.

DEHB'nun etyolojik incelemelerinde birçok faktör araştırılmaktadır. Bunlar arasında özellikle prenatal ve perinatal risk faktörlerinin nöropsikiyatrik durumlara yol açabilmesi nedeniyle önemli bir yeri bulunmaktadır. Özellikle annede sigara-alkol kullanımı, gebelikte psikiyatrik bozuklukların olması, uzamış doğum, kanama, preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı önemli risk faktörleri arasında bulunmaktadır. Mick ve ark.'larının (72) 251 DEHB ve 231 kontrol grubunun olduğu çalışmasında düşük doğum ağırlığı DEHB hastalarında 3 kat daha fazla bulunmuştur. Halmoy ve ark.'nın (73) erişkin DEHB hastalarında yaptığı bir incelemede, DEHB gelişiminde preterm doğumun 5 kat, düşük doğum ağırlığının ( $\leq 1500$  gr) ise 2 kat riski arttırdığı bulunmuştur. Çalışmamızda hastaların %4,8'inde preterm ( $\leq 37$  hafta) doğum öyküsü, %2'sinde çok düşük doğum ağırlığı ( $\leq 1500$  gr) ve %5,7'sinde düşük doğum ağırlığı

(1500-2500 gr) tespit edildi. Ayrıca DEHB olan vakalarda epilepsi gelişimi ile ilgili prediktif değerlerin belirlenmesi amacıyla prenatal ve perinatal risk faktörleri incelendiğinde preterm ve term doğan hastalar ile doğum ağırlığı  $\leq 1500$  gr, 1500-2500 gr ve  $>2500$  gr hastalar nöbet ve EEG bulguları açısından karşılaştırıldı. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Karşılaştırılan gruplar arasında belirgin sayısal farklılık olmasının bu sonuca yol açtığı düşünüldü. Ancak doğum ağırlığı 1500-2500 gr arası olanlarda nöbet ve EEG’de epileptik bulguların daha yüksek oranda olduğu saptandı. DEHB tanısı alan ve izlemde olan vakalarda özellikle düşük doğum ağırlığı öyküsü olanların nöbet açısından daha dikkatli sorgulanması ve epilepsi gelişimi açısından daha riskli olabilmelerinden dolayı EEG incelemesinin yapılması önerilebilir.

Etyolojiden bağımsız olarak erken dönem nöbetler, genelde geç dönemde kognitif ve davranışsal bozukluklarla sıklıkla ilişkilidir. Erken dönem nöbetlerin yol açtığı patolojik değişiklikler bu bozulmada altta yatan faktör olabilir. Prefrontal korteks frontal lobun bir yapısıdır ve önemli kognitif ve davranışsal işlemleri destekler. Kleen ve ark.’nın (74) ratlar üzerinde yaptığı bir çalışmada postnatal 1-10 günde oluşturulan nöbetler sonucu kontrollere göre prefrontal korteks kalınlığında anlamlı derecede artış tespit edilmiştir. Ayrıca yapısal değişikliklerin davranış bozuklukları ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Pineda ve ark. (75) 200 DEHB ve 286 kontrol grubu olan bir çalışmada neonatal dönemde nöbet oranını DEHB grubunda %4,6, kontrol grubunda ise %3 olarak bulmuştur. Çalışma grubumuzda hastaların postnatal öyküleri değerlendirildiğinde, erken postnatal dönemde 5 hastada nöbet geliştiği; bu hastaların %80’inde ilerleyen dönemde de nöbet olduğu saptandı. Postnatal dönemde nöbeti olmayan vakaların ise %17,5’inde ileri dönemde nöbet öyküsü saptandı. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ancak hasta sayıları arasında belirgin farklılık vardı.

Postnatal dönemde nöbeti olan vakalarda literatüre göre DEHB görülme oranı normale göre artmıştır. Aynı zamanda bu vakalarda ileri dönemde nöbet görülme olasılığı da çalışmamıza göre yüksek orandadır. Bu nedenle DEHB tanısı ile takip edilen hastaların postnatal öyküleri nöbet açısından ayrıntılı sorgulanmalıdır. Erken nöbetlerin bu vakalarda epilepsi gelişimi açısından prediktif bir değerinin olabileceği düşünülebilir.

Hastaların aile öyküsü sorgulandığında %11,5'inde epilepsi olduğu görüldü. Epilepsiden sorumlu birçok gen bulunmaktadır. Özellikle juvenil myoklonik epilepsi, fotosensitif nöbetler ve çeşitli primer jeneralize epilepsilerde anlamlı genetik predispozisyon görülür. Sentrotemporal dikenler veya keskin dalga deşarjları ve rolandik nöbetleri olan ailelerde EEG anormalliğinin yaşa bağımlı penetrans ile dominant kalıtım şeklinde iletildiği bildirilmektedir. Metrakos ve Metrakos absans nöbetleri olan çocuklarda aile ve akrabalarında nöbet insidansını %12, EEG anormalliğini ise %45 oranında bulmuştur (59). Çalışmamızda ailede epilepsi öyküsü olan ve olmayan vakalar karşılaştırıldığında beklenenin tersi olarak nöbet oranı, EEG anormalliği ve epileptik bulgular epilepsi öyküsü olmayan grupta daha yüksek saptandı. Bu sonuçlara göre ailede epilepsi öyküsünün olmasının DEHB hastalarında nöbet gelişimi için risk faktörü olmadığı düşünüldü. Bu durum nöbet öyküsünün üçüncü derece akrabalara kadar genişletilmesinden kaynaklanabilir.

DEHB'da etyolojik incelemeler arasında bulunan EEG ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Hughes ve ark.'nın (76) yaptığı bir çalışmada 176 hastanın %68,8'inde bazı tiplerde diken aktivitesi, %30,1'inde epileptik aktivite tespit edilmiştir. Olguların %23,9'unda görülen fokal deşarjların büyük çoğunluğu oksipital veya temporal bölgelerde olmak üzere sol tarafta daha sık olarak saptanmıştır. Çalışmamızda %21,9 vakada epileptik anormallik, %15,2 vakada nonepileptik paroksizmal anormallik saptadık. Olguların %14,5'inde daha sıklıkla sağda ve frontotemporal, frontosentral

bölgelerde olmak üzere fokal deşarjlar vardı. DEHB olgularında SPECT, PET (6) ve fMRG (26) ile yapılan çalışmalarda özellikle sağ hemisferde olmak üzere ve prefrontal-frontal bölgelerde hipoperfüzyon, düşük glukoz metabolizması ve anlamlı hipoaktivite gibi bulgular saptanmıştır. Ayrıca bu hastaların beyin MRG'lerinde sağ serebral volümde azalma saptanması (6) gibi bulgular EEG'deki anormalliklerin sağ hemisfer ve frontal lokalizasyonunu açıklamakta yeterli olabilir. Çalışmamızda EEG'de %38 oranında anormallik (epileptik ve nonepileptik) tespit edilmesi DEHB olgularında epileptik anormalliklerin organizite ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanabilir. DEHB olgularında uyku dönemi traselerinde epileptik anormallik saptama olasılığı daha yüksektir (34, 80). Hastalarımızda yüksek oranda EEG anormalliğinin olması, hastaların %69,4'ünde uyku deprivasyonu sonrası EEG çekilmesine bağlı olabilir. Nitekim epileptik bulgular uyku EEG'si çekilen grupta uyanıklık EEG'si çekilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.

DEHB'nin nörobiyolojisi halen tam olarak anlaşılammıştır. Prefrontal korteks dorsolateral bölümü organizasyon, planlama, çalışma belleği ve dikkat; korteksin orbital bölgesi ise sosyal yanıtlar ve dürtü kontrolünde önemlidir (77). DEHB olgularında yapılan yapısal beyin çalışmalarında (MR, BT) frontal korteks, serebellum ve subkortikal yapılarda daha küçük volümler tespit edilmiştir. Fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmalarında ise inhibitör kontrol görevler sırasında dorsal anterior singulat kortekste hipofonksiyon olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular davranışların kontrolünde kortekse feedback sağlayan prefrontal kortes, kaudat nukleus, putamen ve globus pallidumun nöronal devresinde disfonksiyon olduğunu göstermektedir. Bu frontosubkortikal yapılar katekolaminlerden zengindir. DEHB'de kullanılan bazı ilaçlar frontal kortikal aktivitenin subkortikal yapılar üzerindeki inhibitör etkisini dopaminerjik ve noradrenerjik sistemi dengeleyerek arttırmaktadır (77).



Swanson ve ark. (78) kontrol grubuna göre DEHB olgularında kranial MR'da frontal lob ve bazal ganglionların %10 daha küçük olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda EEG'de fokal bulguları olan hastaların %25,8'ine (112/434) kranial MR çekilmişti. Bunlardan %53,5'inde (60/112) MR normal bulundu. %13,3'ünde (15/112) kortikal displazi, %2,6'sında (3/112) atrofi, %4,4'ünde (5/112) periventriküler lökomalazi ve %25,8'inde (29/112) diğer bulgular tespit edildi.

Çalışmamızda EEG'de fokal bulgular özellikler frontal bölgelerde daha sıklıkla. Başka bir çalışmada DEHB hastalarında SPECT çalışmasında %65 oranında frontal bölgelerde azalmış perfüzyon ve EEG'de aynı bölgelerde anormal yavaş dalga aktivitesi tespit edilmiştir (79).

Holtmann ve ark.'nın (80) yaptığı çalışmada 483 DEHB'li çocukta %5,6 oranında rolandik dikenler tespit edilmiştir. Epileptik deşarjların sağda ve uyku döneminde daha sık olduğu görülmüştür. Ayrıca bu deşarjların bileşik alt tipte diğer alt tiplere göre daha fazla olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda benzer şekilde epileptik deşarjlar sağda ve bileşik alt tipte daha sık tespit edildi. Fokal epileptik deşarjlar en sık frontotemporal, frontosentral ve temporal bölgelerde görüldü. Frontal sağ hemisferik lezyonu olan vakalarda dikkatsizlik, inhibisyonda bozulmuş yanıt ve yerinde duramama gibi davranış problemleri ön plandadır. Organik bir beyin lezyonu olmasa da epileptiform aktivitenin kendisi fonksiyonel değişikliklere yol açabilmektedir (80).

Hemmer ve ark. (81) 234 DEHB vakasını incelemiş, EEG'de %15,4 epileptik aktivite, bunların %61'inde fokal bulgu tespit etmiştir. EEG'de epileptik anormallik olanların %10'unda, normal/nonpileptik anormallik olanların ise %0,6'sında nöbet olduğu görülmüştür. Çalışmamızda vakaların toplamda %20,5'inde, EEG'de epileptik anormallik olanların %63'ünde, normal olanların ise %6,2'sinde nöbet olduğu tespit edildi. EEG'de epileptik anormalliği olan vakalarda nöbet oranının yüksek olması,

DEHB hastalarında epilepsi riskini belirlemede önemli bulunmuştur. DEHB tanısı ile takip edilen ve EEG’de epileptik anormallik tespit edilen vakalarda nöbet gelişme riski anlamlı olarak yüksektir. Bu nedenle hastalar yakın takipte tutulmalı, özellikle altta eşlik eden risk faktörleri varsa antiepileptik tedavi başlanması düşünülmelidir.

Kawatani ve ark.’larının çalışmasında (82) DEHB hastalarında EEG’de %41 oranında paroksizmal deşarjlar bulunmuş, bu deşarjlar özellikle sentrotemporal ve paryetooksipital bölgelerde daha sık tespit edilmiştir. Holtmann ve ark. (80) DEHB vakalarında rolandik dikenleri, epidemiyolojik çalışmalara göre daha yüksek bulmuştur ve bu vakalarda hiperaktivite-dürtüsellik semptomlarının daha yüksek olduğunu tespit etmiştir. Sentrotemporal bölgelerde disfonksiyon yürütme fonksiyonlarını bozabilir ve dürtüsel davranışlara yol açabilir.

Epilepsi hastalarında davranışsal ve dikkat problemleri eşlik edebilir, en az %20’sinde DEHB’nun karakteristik klinik bulguları görülür. DEHB ve epilepsinin aynı çocukta komorbid olarak görülmesinin bazı nedenleri olabilir: Ortak bir genetik potansiyel sonucu gelişebilirler (83), adrenerjik sistem disfonksiyonu ortak bir sebep olabilir (85), genetik ve çevresel faktörlerin ortak etkisi ile beyinde plastisite, apoptoz ve nörogenezi etkileyen transkripsiyonel değişiklikler neden olabilir (85), epileptik nöbetlerin kendisi DEHB’na yol açabilir veya semptomları arttırabilir (77).

Ayrıca epilepsi hastalarında erken dönemde nöbeti başlayanlarda daha yüksek oranda DEHB görülmesi, nöbetlerin veya subklinik epileptik deşarjların dikkat bozukluğu gelişiminde önemli bir rolü olduğunu düşündürmüştür (86).

Epilepsili çocuklarda yapılan çalışmalarda yeni tanı alan vakalarda DEHB öyküsünün sağlıklı kontrollere göre 2,5 kat daha yaygın olduğu bildirilmektedir (87). Bu nedenle DEHB’nun çocuklarda nöbete eğilim yaratan bir durum olduğu düşünülebilir. Cohen ve ark.’nın (88) yaptığı bir popülasyon bazlı çalışmada epilepsi

prevalansı %0,5, DEHB prevalansı ise %12,6 olarak bulunmuştur. Epilepsi tanısı alan vakaların %27,2'sinde eş zamanlı DEHB olduğu, DEHB tanısı alan vakaların ise %1'inde eş zamanlı epilepsi olduğu tespit edilmiş. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile DEHB olan bir hastada epilepsi gelişme riski 2,4 kat yüksek bulunmuş. Çalışmamızda EEG'de epileptik anormallik ve klinik nöbet DEHB olgularında normal populusyona (55,58) göre oldukça yüksek oranda saptanmıştır.

DEHB'da etyolojide iki gelişimsel modelden bahsedilmektedir (89). İlk modele göre davranışsal semptomlar SSS'de maturasyonel gecikme sonucu olmaktadır. DEHB hastalarında tipik olarak yavaş dalga aktivitelerinde özellikle teta bandında normal kontrol olgularına göre artış görülmüştür. Monastra ve ark. (34) DEHB olan çocuklarda kognitif çalışma sırasında frontal ve sentral bölgelerde teta aktivitesinde artış, posterior ve temporal bölgelerde beta aktivitesinde azalma tespit etmiştir. Bu sonuçlar kortikal uyarılmada azalmayı göstermektedir ve dikkati düzenleyen sistemlerde maturasyonel gecikmeye bağlı olduğu düşünülmektedir. İkinci model DEHB'nun normal gelişimin bir deviasyonu sonucu olduğunu ileri sürmektedir. Synder ve ark. (8) özellikle frontal ve orta hat bölgelerinde teta aktivitesinde artış olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlara göre EEG paterninin normal gelişimde bir deviasyonu gösterdiği düşünülmüştür.

Çalışmamızda DEHB alt tipleri belirlenebilen 240 hastanın %48'inde (115/240) bileşik tip, %39,5'inde (95/240) dikkat eksik tip ve %12,5'inde ise (30/240) hiperaktif tip olduğu görüldü. Alt tipler arasında cinsiyet ve yaş ortalamaları açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı. Yapılan bir çalışmada 483 DEHB olgusunda %10,3 oranında dikkat eksik tip, %80,7 oranında ise bileşik tip olduğu bulunmuştur (80). DEHB-bileşik tipin her iki cinsiyette en sık görülen tip olduğu bilinmektedir. Literatüre göre aşırı hareketliliğin önde olduğu tipin oranı %2-10, dikkat eksikliğinin önde olduğu tipin oranı %10-20 ve bileşik tipin oranı %70-80 olarak tahmin edilmektedir. Bu oranlar

özellikle toplum temelli örneklem ile yapılan çalışmalar sonucunda elde edilmiştir. Ülkemizde yapılmış yine klinik temelli bir çalışmada bileşik tip %56,6, dikkat eksikliğinin önde olduğu tip %20,8 ve aşırı hareketliliğin önde olduğu tip %22,6 sıklıkta bildirilmiştir ve bu oranlar bizim çalışmamıza benzerlik göstermektedir. Bileşik tipin her iki cinsiyette en sık görülen tip olduğu, aşırı hareketliliğin önde olduğu tipin, erkeklerde daha sık olduğu kabul edilen bir görüştür (90).

Elektroensefalografi bulgularının değerlendirildiği 483 DEHB olgusundan oluşan grupta hastaların %5,6'sında rolandik dikenler tespit edilmiştir (80). Bileşik tipte bu oran dikkat eksik tipe göre daha yüksek oranda bulunmuştur. Çalışmamızda EEG'de epileptik bulgular en sık dikkat eksik tipte (%22,1), daha sonra bileşik tip (%21,7) ve hiperaktif tipte (%16,7) bulunmuştur. Yapılan başka bir çalışmada epileptik bulgular çalışmamıza benzer şekilde dikkat eksik tipte daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Toplam 478 vaka incelenmiş, epileptik anormallik tespit edilen vakaların %41'inin dikkat eksik tip olduğu belirlenmiştir (91). Clarke ve ark.'nın (89) yaptığı bir çalışmada DEHB olgularında alt tiplere göre EEG bulguları incelenmiş, bileşik tipte dikkat eksik tipe göre daha yüksek oranda teta ve daha düşük oranda alfa aktivitesi saptanmıştır. Teta/alfa ve teta/beta oranlarının da gruplar arasında farklı olduğu tespit edilmiştir. Literatürde sık olarak tespit edilen DEHB olgularında yüksek oranda teta aktivitesinin olması gelişimsel bir deviasyon olarak düşünülmektedir (89). Absolüt alfa ve beta ile relatif delta oranları yaşla birlikte maturasyonu yansıtan değişikliklerdir. Bu sonuçlara göre hiperaktif/dürtüsellik komponentinin yaşla birlikte normale geldiği ve santral sinir sisteminde maturasyonel bir gecikme olduğu yorumu yapılmaktadır. Ayrıca dikkatsizlik komponentinin yaşla birlikte normale gelmediği, bu hastalarda EEG'de maturasyonel değişikliklerin olduğu ve kontrol grubuna göre normale gelmediği belirlenmiştir. Sonuç

olarak dikkatsizliğin santral sinir sistemi fonksiyonlarında daha kalıcı bir gelişimsel deviasyonla ilişkili olduğu düşünülmüştür (89).

Epilepsi olgularında DEHB dikkat eksik tip, epilepsi olmayan olgularda ise bileşik tipin daha sık görüldüğü bildirilmektedir (85). Çalışmamızda DEHB alt grupları sıklık sırasına göre bileşik tip, dikkat eksik tip ve hiperaktif tip olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı sonuç olmasa da epileptik bulguların en sık dikkat eksik tipte, en az hiperaktif tipte görüldüğü saptanmıştır. Socanski ve ark. (91) 517 DEHB olgusunda %7,5 oranında epileptik anormallik tespit etmiş, bu oranın dikkat eksik tipte daha sık olduğunu bulmuştur. EEG’de epileptik anormallik olan vakalarda daha önceden nöbet öyküsü %30,8, EEG normal olanlarda ise %0,4 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda benzer şekilde EEG’de epileptik anormallik tespit edilen vakalarda normal olanlara göre belirgin yüksek nöbet öyküsü tespit edilmiştir. Çalışmamızda EEG’de epileptik anormallik dikkat eksik tipte daha sık görülmüştür. Bu alt tipin olduğu vakalar klinik nöbet ve EEG’de interiktal epileptik deşarjların varlığı açısından özellikle değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda hastaların Wisc-R skorları ortalamalarına bakıldığında hastalarda genel olarak donuk zeka olduğu görüldü. Bununla ilişkili olarak çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir. DEHB olan çocukların Wisc-R profilleri ile ilgili yapılan bazı çalışmalar DEHB ile Wisc-R değerlendirmesi arasında ilişki olduğuna dair işaret ederken, bazı çalışmalar ya hiç ilişki olmadığına ya da çok az ilişki olduğuna işaret etmektedir (94). Kawatani ve ark.’nın (82) çalışmalarında performans IQ  $100 \pm 15$ , sözel IQ  $94 \pm 13$  ve toplam IQ  $96 \pm 13$  olarak normal sınırlarda bulunmuştur. Tripp ve ark.(92) DEHB olan çocukların sözel, performans ve tüm zeka bölümü katsayılarının normallere kıyasla anlamlı oranda düşük olduğunu ortaya koymuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Erdoğan ve ark. (93) tarafından DEHB tanısı konulmuş olan erkek

çocuklar ile herhangi bir psikiyatrik tanı konulmuş erkek çocuklar üzerinde yapılan çalışmada, DEHB olan çocukların zeka ölçęęi alt testlerinden genel bilgi, benzerlik, aritmetik, parça birleştirme ve şifre alt testlerinde daha düşük puan aldıkları bulunmuştur. Evinç ve ark. (94) ise normal ve DEHB olan erkek çocukların Wisc-R profillerini karşılaştırmış ve bu gruplar arasında herhangi bir anlamlı farklılık bulmamıştır.

Çalışmamızda Wisc-R total değerleri nöbeti olan vakalarda olmayanlara göre daha düşük bulunmuş ancak istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca EEG'de epileptik bulguları olan vakalarda EEG'si normal olanlara göre daha düşük oranlarda Wisc-R değerleri bulunmuştur ( $p=0,000$ ). Bu durum, interiktal epileptik deşarjların kognitif fonksiyonları etkilediğini düşündürmüştür. Çocukluk çağı epilepsilerinde kognitif fonksiyonlarla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Nöbet tipi, nöbet kontrolü, EEG'de lateralizasyon bulguları, antiepileptik ilaçlar, epilepsi başlama yaşı, epilepsi süresi gibi birçok faktörün psikopatoloji üzerine etkisi olduğu belirlenmiştir. Örneğin kompleks parsiyel nöbetleri olan çocukların daha çok antisosyal ve agresif olduğu, primer absans nöbetleri olanların ise nörotik olduğu tespit edilmiştir (95). Camfield ve ark.'nın (96) çalışmalarında epilepsili çocuklarda nörofizyolojik defisitnin ağırlılığının daha fazla psikopatolojiye yol açtığı gösterilmiştir. Kognitif bozulmanın kötü nöbet kontrolü ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Rolandik epilepsi ile ilgili yapılan çalışmalarda konuşmada gecikmenin sık subklinik epileptik deşarjlarla ilgili olduğu, defisitnin remisyon sonrası düzelebildiği ve bazen antiepileptik tedavi ile de düzelme sağlanabildiği bildirilmiştir (97). Bazı çalışmalarda nöbet olmadan EEG'de epileptik deşarjların kognitif bozuklukla ilişkili olduğu ve bu vakalarda antiepileptik kullanımının epileptik deşarjları azaltarak DEHB semptomlarını da azalttığı bildirilmektedir (98).

Literatürde DEHB olgularında interiktal epileptik deşarj oranı %4-9 ile %60 arasında bildirilmektedir ancak normal popülasyonda bu oran %2-3 arasındadır. İnteriktal epileptik deşarjlar sıklıkla fokal, bilateral veya sağ tarafta ve özellikle hiperaktif tipte daha yüksek bulunmuştur (99). Subklinik elektroensefalografik epileptiform aktivitenin kognitif ve davranışsal etkileri özellikle rolandik epilepsi olan çocuklarda araştırılmıştır. Aldenkamp ve ark. (100) hem nöbetlerin hem de paroksizmal aktivitenin kognitif gelişimi etkilediği; özellikle dikkat, bilgileri işleme ve davranış gibi “durum bağımlı süreci” etkilediğinin altını çizmiştir. DEHB ve EEG ile ilgili yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda olguların uyanıklık EEG’si değerlendirilmiştir. R.Silvestri ve ark. (99) video polisomnografi ile değerlendirdikleri 42 DEHB olgusunda %53,1 oranında interiktal epileptik deşarj saptamış, bunların büyük kısmını sentrotemporal ve frontal bölgede olduğunu bulmuştur. Hastaların %7,6’sında nokturnal nöbet olduğu ve bu grupta Wisc-R total ve sözel skorlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir. Olgularda ailelerin daha önce nöbet bildirmemesi ilginç bir bulgudur. Çalışmamızda uyku EEG’si çekilen grupta epileptik bulguların belirgin yüksek olması, DEHB hastalarında nöbet öyküsü olmasa da bile özellikle uyku deprivasyonlu EEG çekilmesinin önemini yansıtmaktadır.

Literatürde sıklıkla DEHB olgularına rutin EEG çekimi önerilmemektedir ancak interiktal epileptik deşarjların kendisi bile nöbet olmasa da geçici kognitif bozukluklara yol açabilmektedir. Ayrıca Landau-Kleffner sendromu ve ESES (erken uykuda elektriksel status epileptikus) ciddi epileptiform deşarjlar ve spesifik kognitif bozukluklar arasındaki ilişkiyi gösteren en iyi örneklerdir. (99). Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre düşük doğum ağırlığı, erken postnatal dönemde nöbet, mental retardasyon, dikkat eksik ve bileşik alt tip DEHB tanısı izlenen hastalar yakın takip tutulmalı, nöbet açısından ayrıntılı sorgulanmalı ve nöbet öyküsü olmasa bile en az bir

kez uyku EEG'si çekilmelidir. EEG'de epileptik bulguların uyku EEG'si çekilen grupta daha yüksek bulunması uyku deprivasyonlu EEG çekiminin önemi göstermektedir.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1- Doğum ağırlığı 1500-2500 gr arası olan DEHB olgularında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte klinik nöbet ve EEG’de epileptik anormallik daha sıklıkla. Bu nedenle DEHB tanısı ile izlenen ve düşük doğum ağırlığı öyküsü olan çocuklar epileptik nöbetler açısından mutlaka sorgulanmalı ve takiplerinde en az bir kez uyku EEG’si çekilmelidir.

2- Erken postnatal dönemde nöbeti olan DEHB olgularında ileri yaşlarda nöbetlerin daha sık olduğu saptandı. DEHB tanısı ile takip edilen hastaların postnatal öykülerinin ayrıntılı sorgulanması bu vakalarda epilepsi gelişimi açısından prediktif bir değer taşıyabilir.

3- Ailede epilepsi öyküsü olan DEHB olgularında ileri yaşlarda klinik nöbet ve EEG anormalliği gelişimi epilepsi öyküsü olmayan gruba göre daha yüksek değildi. Bu sonuçlar ailede epilepsi öyküsü olmasının DEHB hastalarında nöbet gelişimi için risk faktörü olmadığını düşündürdü.

4- DEHB olgularında EEG anormalliği (epileptik ve nonepileptik paroksizmal anormallik) %38 oranında bulundu. Bu yüksek oran DEHB’da EEG bulgularının etyolojisinde muhtemel yapısal anormalliklerin olabileceğini düşündürmüştür. EEG’de epileptik bulgular uyku EEG’si çekilen grupta uyanıklık EEG’si çekilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu nedenle DEHB olgularına mutlak uyku dönemi EEG’sinin çekilmesi gereklidir.

5- Epileptik deşarjlar sağ hemisferde ve dikkat eksik alt tipte daha sık tespit edildi. Fokal epileptik deşarjlar en sık frontotemporal, frontosentral ve temporal bölgelerde görüldü. Frontal sağ hemisferik lezyonu olan vakalarda dikkatsizlik, inhibisyonda bozulmuş yanıt ve yerinde duramama gibi davranış problemleri ön

plandadır. Organik bir beyin lezyonu olmasa da epileptiform aktivitenin kendisi fonksiyonel değişikliklere yol açabilmektedir.

6- DEHB vakalarının toplamda %20,5'inde klinik nöbet vardı. EEG'sinde epileptik anormallik olanların %63'ünde, normal olanların ise %6,2'sinde nöbet olması DEHB olgularında nöbet gelişme riskini belirlemede EEG'nin önemini ortaya koymaktadır. Bu nedenle hastalar yakın takipte tutulmalı, özellikle altta eşlik eden risk faktörleri varlığında antiepileptik tedavi başlanması düşünülmelidir.

7- DEHB olguları alt tipleri sıklık sırasına göre bileşik tip, dikkat eksik tip ve hiperaktif tip olarak belirlendi. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak EEG'de epileptik anormallik en sık dikkat eksik tipte ve daha sonra bileşik tipte saptandı. Bu nedenle dikkat eksik alt tipi DEHB olgularında muhtemel interiktal epileptik deşarjların varlığı açısından mutlaka uyku EEG'si çekilmelidir.

8- Hastalarımızın Wisc-R skorları ortalamaları sözel  $79,6 \pm 18,89$  (36-116), performans  $85 \pm 19,82$  (29-133) ve toplam  $81,1 \pm 18,66$  (43-126) olarak tespit edildi. Sonuçlara göre hastalarda genel olarak donuk zeka olduğu görüldü.

9- Çalışmamızda Wisc-R total değerleri nöbeti olan vakalarda olmayanlara göre daha düşük bulunmuş ancak istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca EEG'de epileptik bulguları olan vakalarda EEG normal olanlara göre daha düşük oranlarda Wisc-R değerleri bulunmuştur ( $p=0,000$ ). Bu durum, interiktal epileptik deşarjların kognitif fonksiyonları etkilediğini düşündürmüştür.

## 7.ÖZET

### DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA ELEKTROENSEFALOGRAFİ BULGULARI

**Giriş ve amaç:** Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) çocuğun yaşına ve gelişim düzeyine uygun olmayan ataklık, dikkat süresinin kısalığı ve hiperaktivite ile kendini gösteren bir psikiyatrik bozukluktur. Son yıllarda DEHB olgularında bilişsel fonksiyonlar, elektroensefalografi (EEG) ve epilepsi ilişkisi üzerinde tartışılan önemli bir konudur. Amacımız, DEHB olgularında EEG anormalliğinin sıklığını ve bunun klinik bulgular ile ilişkisini ortaya koyarak, DEHB tanılı hastaların klinik takiplerinde yeni öneriler sunabilmektir.

**Gereç ve yöntem:** Ocak 2010-Haziran 2012 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı ve Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerinde DEHB tanısı ile takip edilen 2-17 yaş arasında 434 hasta çalışmaya alındı. Hastaların demografik bilgileri kayıt edilerek tümüne nöbet öyküsü varlığına bakılmaksızın uyku ve/veya uyanıklık EEG'si çekildi.

**Bulgular:** Hastaların toplam %21,9'unda EEG'de epileptik ve %15,2'sinde nonepileptik paroksizmal anormallik saptandı. Uyku EEG'si çekilen grupta epileptik anormallik uyanıklık EEG'si çekilen gruba göre yüksek bulundu ( $p=0,000$ ). Epileptik deşarjlar dikkat eksik alt tipte, sağ hemisfer alanlarında ve özellikle frontotemporal, frontosentral bölgelerde daha sıklıkla. Tüm olguların %20,5'inde klinik nöbet varken, EEG'de epileptik anormallik olanların %63'ünde, normal olanların ise %6,2'sinde nöbet saptandı. Wisc-R skorları ortalamalarına bakıldığında sözel puanlar ( $79,6\pm 18,89$ ), performans puanlara ( $85\pm 19,82$ ) göre daha düşüktü ve EEG'de epileptik anormallik

olan olgularda Wisc-R değerleri EEG normal olanlara göre daha düşük saptandı (p=0,000).

**Sonuç:** DEHB olgularında yüksek EEG anormalliği oranları klinik bulguların patofizyolojisinde önemlidir ve muhtemel yapısal anormalliklerle de ilişkili olabileceğini dşndrmştir. Uyku EEG'sinde yüksek oranlarda epileptik anormalliğin varlığı nöbet öyküsü olmasa bile özellikle uyku deprivasyonlu EEG çekilmesinin önemini yansıtılmaktadır. Epileptik EEG anormallikleri ile klinik nöbetlerin gelişmesi arasında önemli ilişki vardır. Ortalama Wisc-R değerlerinin nöbeti olan vakalarda daha dşk bulunması interiktal epileptik deşarjların kognitif fonksiyonları etkilediğini dşndrmştir.

**Anahtar Kelimeler:** Dikkat eksikliği ve hiperaktivite, elektroensefalografi, epilepsi

## 7. SUMMARY

### **THE ELECTROENCEPHALOGRAPHIC FINDINGS IN CHILDREN WITH ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER**

**Introduction:** Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) consist of inappropriate agility, short attention time and hyperactivity. The relation ship between cognitive functions, EEG findings and epilepsy in patiens with ADHD is an important issue being discussed in recent years. The aim of this study is to determine the frequency of EEG abnormality and its relationship with clinical findings and provide new recommedations in the follow up of children with ADHD.

**Material and methods:** Total 434 children who followed with the diagnosis of ADHD in Inonu University Pediatric Neurology and Child Psychiatry departments between January 2010 and June 2012 between the ages of 2-17 years were included to the study. Patient's demographic datas were recorded and sleep and/or awake EEG were taken in all patients regardless of seizure history.

**Results:** A total of 21,9% epileptic and 15,2% nonepileptic paroxysmal discharges were detected in EEG. Epileptic discharges found significantly higher in patients who have sleep EEG than awake EEG ( $p=0,000$ ). Epileptic discharges were more coomon in attention deficit type of ADHD, right hemisfer regions and frontotemporal, frontosentral and temporal regions. Clinical seizure history was observed in 20,5% of all patients while 63% in patients with epileptic discharge in EEG and 6,2% in patients with normal EEG. The mean verbal Wisc-R scores ( $79,6\pm 18,89$ ) was significantly lower than performance scores ( $85\pm 19,82$ ) and the Wisc-R scores were lower in patients with epileptic abnormalities in EEG than patients with normal EEG ( $p=0,000$ ).

**Conclusion:** High rates of EEG abnormalities in patients with ADHD is important in pathophysiology of clinical findings and thought to be associated with possible

structural abnormalities. The presence of high epileptic abnormalities in sleep EEG reflect the importance of sleep deprivation EEG even in absence of seizure history. There is an important relationship between epileptical EEG findings and development of clinical seizure. The finding of lower Wisc-R scores in cases having seizures suggested that interictal epileptic discharges affect cognitive functions.

**Keywords:** Attention deficit hyperactivity disorder, electroencephalography, epilepsy

## 9. KAYNAKLAR

1. Amerikan Psikiyatri Birliği: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı. Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-IVTR) (Çev: Köroğlu E.) Hekimler. Yayın Birliği, Ankara, 2001.
2. Stefanatos GA, Baron IS. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a neuropsychological perspective towards DSM-V. *Neuropsychol Rev* 2007 ;17:5-38.
3. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry* 2007;164:942-948.
4. Motavallı, MN. Kentsel kesimdeki Türk ilkokul çocuklarında dikkat eksikliği/ hiperaktivite bozukluğu sıklığının incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Üst ihtisas tezi, 1994: İstanbul.
5. Erşan EE, Doğan O, Doğan S, Sümer H. The distribution of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder in school age children in Turkey. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004;13:354-361.
6. Cortese S. The neurobiology and genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): What every clinician should know. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16:422-433.
7. Hodgkins P, Arnold LE, Shaw M, Caci H, Kahle J, Woods AG, Young S. A systematic review of global publication trends regarding long-term outcomes of ADHD. *Front Psychiatry* 2011;2:84.
8. Snyder SM, Hall JR. A meta-analysis of quantitative EEG power associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Clin Neurophysiol* 2006;23:440-455.
9. Richer LP, Shevell MI, Rosenblatt BR. Epileptiform abnormalities in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol* 2002;26:125-129.

10. Millichap JG, Millichap JJ, Stack CV. Utility of the electroencephalogram in attention deficit hyperactivity disorder. *Clin EEG Neurosci* 2011;42:180-184.
11. Still GF. The Coulstonian lectures on some abnormal physical conditions in children. *Lancet* 1902; 1:1008-1168.
12. Tredgold AF. *Mental Deficiency (Amentia)*. W Wood (ed), New York; 1908.
13. Hohman LB. Post-encephalitic behavior disorders in children. *John Hopkins Hospital Bulletin* 1922;33:372-375.
14. Strauss AA, Lehtinen LE. *Psychopathology and Education in the Brain Injured Child*. New York, Grune & Stratton:1947.
15. Stubbe DE. Attention-deficit/hyperactivity disorder overview. Historical perspective, current controversies, and future directions. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2000; 9: 469-479.
16. World Health Organization (WHO). *International statistical classification of diseases and related health problems. 9. Revizyon (ICD- 9)*. Geneva: World Health Organization:1965.
17. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 2. baskı (DSM-II)*. Washington, DC: American Psychiatric Association Press:1968.
18. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 3. baskı (DSM-III)*. Washington, DC: American Psychiatric Association Press:1980.
19. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders gözden geçirilmiş 3. baskı (DSM-III-R)*. Washington, DC: American Psychiatric Association Press:1987.



20. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4. baskı (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association Press:1994.
21. Global ADHD Working Group. Global Conensus on ADHD/HKD. Eur Child Adolesc Psychiatry 2005, 14:127-137.
22. Aras Ş, Ünlü G, Taş FV. Çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine başvuran hastalarda belirtiler, tanılar ve tanıya yönelik incelemeler. Klinik Psikiyatri 2007; 10: 28-37.
23. Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective over-view. Biol Psychiatry 2005;57:1215-1220.
24. Ercan ES, Aydın C. Çocuklarda ve erişkinlerdeki belirtileri. "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Özellikleri-Tedavisi" 14. baskı. İstanbul: Gendaş A.Ş, 2007:41-61.
25. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P. Molekular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 2005;57:1313-1323.
26. Li D, Sham PC, Owen MJ, He L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Hum Mol Genet 2006;15:2276-2284.
27. Shen LH, Liao MH, Tseng YC. Recent advances in imaging of dopaminergic neurons for evaluation of neuropsychiatric disorders. J Biomed Biotechnol 2012;2012:259349.
28. Doğançün B, Yavuz B. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu. Türk Ped Arş 2011; 46:25-28.

29. Cheon KA, Ryu YH, Kim YK, Namkoong K, Kim CH, Lee JD. Dopamine transporter density in the basal ganglia assessed with IPT SPECT in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:306–311.
30. Spencer TJ, Biederman J, Ciccone PE, Madras BK, Dougherty DD, Bonab AA, Livni E, Parasrampur DA, Fischman AJ. PET study examining pharmacokinetics, detection and likeability, and dopamine transporter receptor occupancy of short- and long-acting oral methylphenidate. *American Journal of Psychiatry* 2006;163:387-395.
31. Ellison-Wright I, Ellison-Wright Z, Bullmore E. Structural brain change in attention deficit hyperactivity disorder identified by metaanalysis. *BMC Psychiatry* 2008;30:51.
32. Shaw P, Lerch J, Greenstein D. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention deficit / hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:540–549.
33. Lee JS, Kim BN, Kang E, Lee DS, Kim YK, Chung JK, Lee MC, Cho SC. Regional cerebral blood flow in children with attention deficit hyperactivity disorder: comparison before and after methylphenidate treatment. *Hum Brain Mapp* 2005;24:157-164.
34. Monastra VJ. Quantitative electroencephalography and attention-deficit/hyperactivity disorder: implications for clinical practice. *Curr Psychiatry Rep* 2008;10:432-438.
35. Choudhry Z, Sengupta SM, Grizenko N, Fortier ME, Thakur GA, Bellingham J, Joobar R. LPHN3 and attention-deficit/hyperactivity disorder: interaction with maternal stress during pregnancy. *J Child Psychol Psychiatry* 2012;53:892-902.
36. Slotkin TA, MacKillop EA, Rudder CL, Ryde IT, Tate CA, Seidler FJ. Permanent, sex-selective effects of prenatal or adolescent nicotine exposure, separately or sequentially, in rat brain regions: indices of cholinergic and serotonergic synaptic

function, cell signaling, and neural cell number and size at 6 months of age. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:1082-1097.

37. El Marroun H, Zeegers M, Steegers EA, van der Ende J, Schenk JJ, Hofman A, Jaddoe VW, Verhulst FC, Tiemeier H. Post-term birth and the risk of behavioural and emotional problems in early childhood. *Int J Epidemiol* 2012;41:773-781.

38. Wender EH. The food additive-free diet in the treatment of behavior disorders: a review. *J Dev Behav Pediatr* 1986;7:35-42.

39. Richardson AJ. Omega-3 fatty acids in ADHD and related neurodevelopmental disorders. *Int Rev Psychiatry* 2006;18:155-172.

40. Erhart M, Herpertz-Dahlmann B, Wille N, Sawitzky-Rose B, Hölling H, Ravens-Sieberer U. Examining the relationship between attention-deficit/hyperactivity disorder and overweight in children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2012;21:39-49.

41. Minder B, Das Smaal EA, Brand EF. Exposure to lead and specific attentional problems in schoolchildren. *J Learn Disabil* 1994;27:393-399.

42. Hechtman L, Etcovitch J, Platt R. Does multimodal treatment of ADHD decrease other diagnoses? *Clin Neuro Res* 2005;5: 273-282.

43. Takeda T, Ambrosini PJ, deBerardinis R, Elia J. What can ADHD without comorbidity teach us about comorbidity? *Res Dev Disabil* 2012;33:419-425.

44. Hechtman L. Assessment and Diagnosis of Attention-deficit/Hyperactivity Disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2000;9: 481-496.

45. Wolraich M, Brown L, Brown RT, DuPaul G, Earls M, Feldman HM, Ganiats TG, Kaplanek B, Meyer B, Perrin J, Pierce K, Reiff M, Stein MT, Visser S. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention

- deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics* 2011;128:1007-1022.
46. Hanwella R, Senanayake M, de Silva V. Comparative efficacy and acceptability of methylphenidate and atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2011;11:176.
47. Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW. The Texas children's medication algorithm project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:642-657.
48. Toomey SL, Chan E, Ratner JA, Schuster MA. The patient-centered medical home, practice patterns, and functional outcomes for children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Acad Pediatr* 2011;11:500-507.
49. Everett A.C, Everett S.V. *Family Therapy for ADHD*, New York: Guilford Press:1999.
50. Beydoun A, D'Souza J. Treatment of idiopathic generalize epilepsy-a review of the evidence. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13: 1283-1298.
51. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46:470-472.
52. Panayiotopoulos CP. *A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment*. 2nd Ed. London: Springer;2010.
53. Angalakuditi M, Angalakuditi N. A comprehensive review of the literature on epilepsy in selected countries in emerging markets. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011;7:585-597.

54. Russ SA, Larson K, Halfon N. A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. *Pediatrics* 2012; 129:256-264.
55. WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993;34:453-468.
56. Çalışır N, Bora I, Irgil E, Boz M. Prevalence of epilepsy in Bursa city center, an urban area of Turkey. *Epilepsia* 2006;47:1691-1699.
57. Celikkaş E, Erdiñç OO, Metintas S, Fidan HS, Arikan I, Kalyoncu C, Ozdemir G. Incidence of epilepsy in a defined area of Central Anatolia, Turkey, after 15 years of age. *Neuroepidemiology* 2010;35:221-225.
58. Serdaroğlu A, Özkan S, Aydın K, Gücüyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalance of epilepsy in turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol* 2004;19:271-274.
59. Sankar r, Koh S, Wu J. Paroxysmal Disorders. In: Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL (eds.) *Child Neurology*. 7th edn. California: Lippincott Williams& Wilkins, 2006:857-926.
60. Bora İ, Yeni SN, Gürses C. *Epilepsi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2008.
61. Choi J, Nordli DR Jr, Alden TD, DiPatri A Jr, Laux L, Kelley K, Rosenow J, Schuele SU, Rajaram V, Koh S. Cellular injury and neuroinflammation in children with chronic intractable epilepsy. *Journal of Neuroinflammation* 2009; 6:38-52.
62. Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22:489-501.
63. Dreifuss FE. Classification of Epilepsies in Childhood. In: *Pediatric Epilepsy Diagnosis and Therapy*, New York: Demos Publications, 1993:45-54.

64. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy Proposal for revised classification of epilepsy and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-399.
65. Luders H, Najm I, Wyllie E. Some considerations on classifications, diagnostic schemes, semiology, and concepts. *Epilepsia* 2003; 44:6-8.
66. Bautista JF, Lüders HO. Semiological seizure classification: relevance to pediatric epilepsy. *Epileptic Disor* 2000;2: 65-72.
67. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010;51:676-685.
68. Simon Shorvon. *Epilepsy*. New York, Oxford University Press: 2009.
69. Nei M. Cardiac effects of seizure. *Epilepsy Currents* 2009; 9:91-95.
70. Turgay A (1995) Çocuk ve Ergenlerde Davranım Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (yayınlanmamış ölçek). Integrative Therapy Institute, Toronto, Kanada.
71. Weschler D: WISC-R manual for the intelligence scale for children-revised. New York, Psychological Cooperation, 1974.
72. Mick E, Biederman J, Prince J, Fischer MJ, Faraone SV. Impact of low birth weight on attention-deficit hyperactivity disorder. *J Dev Behav Pediatr* 2002;23:16-22.
73. Halmøy A, Klungsøyr K, Skjærven R, Haavik J. Pre- and perinatal risk factors in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2012;71:474-481.

74. Kleen JK, Sesqué A, Wu EX, Miller FA, Hernan AE, Holmes GL, Scott RC. Early-life seizures produce lasting alterations in the structure and function of the prefrontal cortex. *Epilepsy Behav* 2011;22:214-219.
75. Pineda DA, Palacio LG, Puerta IC, Merchán V, Arango CP, Galvis AY, Gómez M, Aguirre DC, Lopera F, Arcos-Burgos M. Environmental influences that affect attention deficit/hyperactivity disorder: study of a genetic isolate. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007;16:337-346.
76. Hughes JR, DeLeo AJ, Melyn MA. The Electroencephalogram in Attention Deficit-Hyperactivity Disorder: Emphasis on Epileptiform Discharges. *Epilepsy Behav* 2000;1:271-277.
77. Kaufmann R, Goldberg-Stern H, Shuper A. Attention-deficit disorders and epilepsy in childhood: incidence, causative relations and treatment possibilities. *J Child Neurol* 2009;24:727-733.
78. Swanson J, Castellanos FX, Murias M, LaHoste G, Kennedy J. Cognitive neuroscience of attention deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Curr Opin Neurobiol* 1998;8:263-271.
79. Amen DG, Carmichael BD. High-resolution brain SPECT imaging in ADHD. *Ann Clin Psychiatry* 1997;9:81-86.
80. Holtmann M, Becker K, Kentner-Figura B, Schmidt MH. Increased frequency of rolandic spikes in ADHD children. *Epilepsia* 2003;44:1241-1244.
81. Hemmer SA, Pasternak JF, Zecker SG, Trommer BL. Stimulant therapy and seizure risk in children with ADHD. *Pediatr Neurol* 2001;24:99-102.
82. Kawatani M, Hiratani M, Kometani H, Nakai A, Tsukahara H, Tomoda A, Mayumi M, Ohshima Y. Focal EEG abnormalities might reflect neuropathological characteristics

of pervasive developmental disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain Dev* 2012;34:723-730.

83. Dunn DW, Austin JK, Harezlak J, Ambrosius WT. ADHD and epilepsy in childhood. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:50-54.

84. Weinshenker D, Szot P. The role of catecholamines in seizure susceptibility: new results using genetically engineered mice. *Pharmacol Ther* 2002;94:213-233.

85. Hermann B, Jones J, Dabbs K, Allen CA, Sheth R, Fine J, McMillan A, Seidenberg M. The frequency, complications and aetiology of ADHD in new onset paediatric epilepsy. *Brain* 2007;130:3135-3148.

86. Marston D, Besag F, Binnie CD, Fowler M. Effects of transitory cognitive impairment on psychosocial functioning of children with epilepsy: a therapeutic trial. *Dev Med Child Neurol* 1993;35:574-581.

87. Hesdorffer DC, Ludvigsson P, Olafsson E, Gudmundsson G, Kjartansson O, Hauser WA. ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizures and epilepsy in children. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:731-736.

88. Cohen R, Senecky Y, Shuper A, Inbar D, Chodick G, Shalev V, Raz R. Prevalence of Epilepsy and Attention-Deficit Hyperactivity (ADHD) Disorder: A Population-Based Study. *J Child Neurol* 2012 May 1.

89. Clarke AR, Barry RJ, McCarthy R, Selikowitz M. Age and sex effects in the EEG: differences in two subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol* 2001;112:815-826.

90. Tahiroğlu AY, Avcı A, Fırat S. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu: Alt tipleri. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2005; 6:5-10.



91. Socanski D, Herigstad A, Thomsen PH, Dag A, Larsen TK. Epileptiform abnormalities in children diagnosed with attention deficit/hyperactivity disorder. *Epilepsy Behav* 2010;19:483-486.
92. Tripp G, Ryan J, Peace K. Neuropsychological functioning in children with DSM-IV combined type Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2002;36:771-779.
93. Erdoğan-Bakar E, Soysal AŞ, Kiriş N. 'Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun değerlendirilmesinde WISC-R'in yeri'. *Klinik Psikiyatri* 2005; 8:5-17.
94. Evinç SG, Gençöz T. WISC-R profiles of children with attention deficit hyperactivity disorder: a comparative study. *Turk Psikiyatri Derg.* 2007;18:109-117.
95. Ott D, Siddarth P, Gurbani S, Koh S, Tournay A, Shields WD, Caplan R. Behavioral disorders in pediatric epilepsy: unmet psychiatric need. *Epilepsia* 2003;44:591-597.
96. Camfield PR, Gates R, Ronen G, Camfield C, Ferguson A, MacDonald GW. Comparison of cognitive ability, personality profile, and school success in epileptic children with pure right versus left temporal lobe EEG foci. *Ann Neurol* 1984;15:122-126.
97. Völkl-Kernstock S, Bauch-Prater S, Ponocny-Seliger E, Feucht M. Speech and school performance in children with benign partial epilepsy with centro-temporal spikes (BCECTS). *Seizure* 2009;18:320-326.
98. Kattimani S, Mahadevan S. Treating children with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid epilepsy. *Ann Indian Acad Neurol* 2011;14:9-11.
99. Silvestri R, Gagliano A, Calarese T, Aricò I, Cedro C, Conduro R, Germanò E, Vita G, Tortorella G. Ictal and interictal EEG abnormalities in ADHD children recorded over night by video-polysomnography. *Epilepsy Res* 2007;75:130-137.

100. Aldenkamp AP, Arends J, Verspeek S, Berting M. The cognitive impact of epileptiform EEG-discharges; relationship with type of cognitive task. *Child Neuropsychol* 2004;10:297-305.