

**Çocuklarda Epilepsi ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
Birlikteliğinin Özellikleri: Geriye Dönük İnceleme**
*Characteristics of Epilepsy and Attention Deficit Hyperactivity Disorder
Comorbidity in Children: A Retrospective Analysis*

Sevim Şahin¹, Tülay Kamaşak¹, Elif Acar Arslan¹, Betül Diler Durgut², Beril Dilber¹, Sema Kandil³, Ali Cansu¹

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Trabzon,

²Giresun Üniversitesi Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi,

³Karadeniz Teknik Üniversitesi, Çocuk Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Trabzon, Türkiye

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Çocuklarda, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) epilepsiye sıklıkla eşlik etmektedir. Bu birlikteliğin nedenleri konusundaki görüşler farklıdır. Epilepsiden önce veya sonra gelişen DEHB’de, epilepsi özelliklerinin etkisi çalışılmamıştır. Bu çalışmada, DEHB ve epilepsi birlikteliği gösteren çocukların verileri, bu ilişkiye yönelik ipuçları elde etmek amacıyla incelenmiştir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çocuk Nörolojisi polikliniğine ardışık olarak başvuran, epilepsi ve DEHB birlikteliği gösteren 44 hastanın (33 erkek, 11 kız) verileri geriye dönük olarak incelendi. Çeşitli özelliklere göre ikili alt gruplarda istatistiksel karşılaştırma yapıldı.

BULGULAR: DEHB 11 hastada (%25) epilepsi bulguları öncesinde, 33 hastada (%75) ise epilepsi sonrasında tanılanmıştır. Hastaların yaş ortalaması 11,5±2,7, ilk nöbet yaşları 5,2±3, son nöbet yaşı 9,5±2,8, anti-epileptik başlama yaşı 6,6±3,4, DEHB tanı yaşı 8,4±2 yıldır. Epilepsi sonrasında DEHB tanılananlarda, anti-epileptik tedavinin başlangıç yaşı ve ilk nöbet yaşı daha küçüktü (sırasıyla, p=0,004 ve p=0,002). İki gruptaki cinsiyet dağılımı, epilepsi tipi, DEHB tanı yaşı, elektroensefalografi ve beyin manyetik rezonans görüntüleme bulguları benzerdi. Epilepsi ve DEHB tanıları arasındaki sürenin anlamlı olarak kısa olduğu hastalar; ilk nöbet yaşı >5 ve anti-epileptik başlama yaşı >6,5 yaş olanlardı (sırasıyla, p=0,013, p=0,000). Epilepsi ve DEHB tanıları arasındaki süre 1,5 yıldan uzun olanlarda, EEG anormalliği daha sıklıkla (p=0,044). Son nöbet ve AEİ başlama yaşları; DEHB tanı yaşı ile pozitif korelasyon gösterdi (r=0,389, r=0,434, p<0,05).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamızda, epilepsiden önce veya sonra DEHB tanılanan hastalarda, DEHB tanı yaşı benzer saptandı. Ancak anti-epileptik ilaç gereksinimi, erken çocukluk ve okul çağı olmak üzere, iki ayrı döneme yığılma göstermişti. Diğer epilepsi özelliklerinin benzer olması, iki hastalığın birlikteliğinde ortak patogenetik mekanizmaların rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, epilepsi

Yayın hakları Güncel Pediatri’ye aittir.

Sorumlu yazar yazışma adresi: Sevim ŞAHİN, Karadeniz Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nöroloji BD, Trabzon, Türkiye

E-posta: sevimsahin1@yahoo.com

SUMMARY

INTRODUCTION: Epilepsy is often accompanied by attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). There are different opinions about reasons. The effect of epilepsy features was not studied in ADHD before or after epilepsy. We aimed to obtain clues about this comorbidity in children.

METHODS: Data of forty-four (33 males, 11 girls) consecutive epilepsy patients with ADHD were retrospectively reviewed. The binary subgroups were statistically compared.

RESULTS: ADHD was diagnosed before epilepsy in 11 (25%) and after epilepsy in 33 (75%) patients. The mean age was 11.5 ± 2.7 , the first and last seizure ages were 5.2 ± 3 and 9.5 ± 2.8 , antiepileptic drug (AED) starting and ADHD ages were 6.6 ± 3.4 and 8.4 ± 2 years respectively. In patients with ADHD after epilepsy, AED and first seizure ages were younger ($p=0.004$ and $p=0.002$, respectively). Gender, epilepsy type, ADHD age, electroencephalography and brain magnetic resonance imaging findings were similar. There was a shorter interval time between ADHD and epilepsy in patients with a first seizure age >5 and AED age >6.5 years ($p=0.013$ and $p=0.000$). EEG abnormalities were more frequent in patients with >1.5 years time interval between epilepsy and ADHD ($p=0.044$). The ages of last seizure and AED starting ages were positively correlated with ADHD age ($r=0.389$, $r=0.434$, $p<0.05$).

DISCUSSION and CONCLUSION: We found similar ADHD ages in patients with ADHD before or after epilepsy. However, AEDs need was observed in two separate periods, early childhood and school age. The similarity of other features suggests that common pathogenetic mechanisms may play a role in this comorbidity.

Keywords: Attention deficit and hyperactivity disorder, child, epilepsy

Giriş

Epilepsi, kendiliğinden tekrarlayan nöbetlerle karakterize, genel çocuk toplumunda prevalansı %0,05-1 olan, oldukça yaygın bir hastalıktır (1,2). Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ise, okul öncesi ve okul çağı çocuklarında, epilepsiye eşlik eden en yaygın bozukluk olarak bildirilmektedir (1,3). DEHB; dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik, dürtüsellik gibi erken çocukluk döneminde başlayan, uzun süreli eğitim ve sosyal sorunlara neden olabilen ciddi belirtilerin bulunduğu bir hastalıktır (1,4). Genel çocuk toplumundaki DEHB prevalansı %3-7'dir (1,5).

Epilepsili çocuklarda DEHB gelişme riskinin, sağlıklı kontrollere göre 2,5-5,5 kat fazla olduğu bildirilmektedir (6,7). Benzer şekilde, DEHB'li çocuklarda da epilepsinin, 2,7 kat daha sık olduğu bildirilmiştir. DEHB gelişen epilepsili hastalarda, epilepsi bulgularının daha ciddi olduğu, nöbetlerin daha erken yaşta başladığı belirtilmektedir (6).

DEHB ve epilepsi arasındaki ilişkiye yönelik değişik mekanizmalar öne sürülmektedir. Bunlar; antiepileptik ilaçların etkileri, ortak genetik yatkınlık, biyokimyasal faktörler, noradrenerjik sistemin düzensiz çalışması, klinik nöbet olmasa da var olan epileptik boşalmaların etkisi, psikososyal faktörler ve her iki hastalığın yaygın olması gibi nedenlerdir (8,9). Bununla birlikte, benzer patofizyolojik mekanizmalarla ortaya çıkıp çıkmadıkları bilinmemektedir (1). Bazı hastaların epilepsi öncesinde, bazılarının ise epilepsi sonrasında DEHB bulguları gösterdikleri bildirilse de (10), bu iki hasta grubunun karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma, epilepsi ve DEHB ilişkisinde ipuçları yakalayabilmek amacıyla, epilepsi ve DEHB birlikteliği gösteren çocukların klinik ve laboratuvar bulgularını inceleyen bir keşif çalışması özelliğindedir. Hastaların bulgularına göre yapılan alt grup karşılaştırmaları, dizindeki verilerin yetersizliği nedeniyle, epilepsiden önce ve sonra DEHB tanısı alan hasta gruplarını da içermiştir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (sayı:24237859-59; tarih:29.1.2018). Çocuk Nörolojisi polikliniğine ardışık olarak başvuran, epilepsi ve DEHB birlikteliği gösteren 44 hasta çalışmaya alındı. Hastalar, Çocuk Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğindeki klinik görüşme ve tanısal testlere dayanılarak, DSM-IV-TR ölçütlerine göre DEHB tanısını almıştı. Hastaların dosya kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, ilk ve son nöbet yaşları, DEHB tanı yaşları, antiepileptik ilaç (AEİ) başlama zamanı, nöbet özellikleri, febril konvülsiyon (FK) öyküsü, kullanılan AEİ ve diğer tedaviler, elektroensefalografi (EEG) ve beyin manyetik rezonans görüntüleme (MR) bulguları, DEHB tedavisi ile nöbet ilişkisi, DEHB ve epilepsi başlangıcı arasındaki süre kaydedildi. Ayrıca, ilk EEG bulgularında epileptik aktivitesi olan ve 1-6 ay aralarla periyodik EEG izlemi yapılan hastalarda, ilk normal EEG incelemesinin saptandığı zamana dayanarak, EEG'nin düzelleme süreleri belirlendi. Epilepsi, nöbeti uyaran başka faktörler olmaksızın, en az 24 saat arayla iki ya da daha fazla nöbetin

ortaya çıkması olarak tanımlandı. Epilepsi tipi, EEG ve nöbet özellikleri değerlendirilerek, ILAE 2017 epilepsi sınıflamasına göre [11], fokal (22 hasta) ve jeneralize epilepsi (14 hasta) olarak sınıflandırılabilen 36 hastada, ayrıca epilepsi tipine göre istatistiksel karşılaştırma yapıldı.

Cinsiyet, DEHB'nin epilepsiden önce veya sonra olması, epilepsi tipi, FK öyküsü, son kullanılan AEİ ve DEHB ilacı, EEG ve beyin MR bulguları, ilk ve son nöbet yaşları, AEİ başlangıç yaşı, DEHB tanı yaşı, DEHB ve epilepsi tanıları arasında geçen süre dikkate alınarak oluşturulan ikili alt gruplar, istatistiksel açıdan karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz: Gruplarda sayısal verilerin dağılımının normal olup olmadığı, Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Dağılımın normal olduğu durumda parametrik testlerden Student T, normal olmadığı durumda nonparametrik testlerden Mann Whitney U testleri kullanıldı. Nominal verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare ve Fisher doğrulama testleri kullanıldı. DEHB tanı yaşı ile ilk ve son nöbet yaşları ve AEİ başlama yaşları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için, Pearson korelasyon analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri, $p < 0,05$ olarak belirlendi.

Bulgular

Hastaların genel özellikleri: Epilepsi ve DEHB birlikteliği gösteren 44 hastanın 33'ü erkek (%75), 11'i kızdı (%25). Hastaların yaş ortalaması $11,5 \pm 2,7$ yıl, ilk nöbet yaşları $5,2 \pm 3$ yıl, son nöbet yaşı $9,5 \pm 2,8$ yıl, AEİ başlama yaşı $6,6 \pm 3,4$ yıl, DEHB tanı yaşı $8,4 \pm 2$ yıl olarak belirlendi. Diğer bulgular Tablo 1'de gösterilmiştir. Bulgular, kız ve erkekler arasında istatistiksel fark göstermedi.

Epilepsi ve DEHB ilişkisi: On bir hasta (%25) DEHB tanısını epilepsi bulguları öncesinde, 33 hasta (%75) ise epilepsi sonrasında almıştı. Epilepsi sonrasında DEHB tanısı alan grupta, AEİ başlama yaşı, anlamlı olarak daha küçüktü ($p=0,004$, tablo 1). Bu grupta, ayrıca ilk nöbet yaşı da anlamlı olarak daha küçüktü ($p=0,002$, tablo 1). AEİ başlama yaşı $\leq 6,5$ olanlarda, DEHB'nin epilepsiden sonra ortaya çıkma oranı daha yüksekti ($p=0,004$, AEİ başlama yaşı $\leq 6,5$ olanlarda %69,7 iken, diğerlerinde %30,3). Yaş, DEHB tanı yaşı, epilepsi tipi, son nöbet yaşı, EEG'nin normale dönme süresi, EEG ve beyin MR bulgularında anormallik oranı, kullanılan AEİ, tekli veya çoklu AEİ kullanım sıklığı iki grup arasında fark göstermedi.

Epilepsi ve DEHB tanıları arasındaki sürenin anlamlı olarak kısa olduğu hastalar; ilk nöbet yaşı >5 ve AEİ tedavisi başlangıç yaşı $>6,5$ yaş olan hastalardı (sırayla, $p=0,013$, $p=0,000$, Tablo 2).

Tablo 1. Toplam ve alt gruplardaki hastaların bulguları ve istatistiksel karşılaştırma sonuçları.

Değişken	Total	Cinsiyet		p	DEHB tanı zamanı		
		Kız	Erkek		Epilepsi öncesi	Epilepsi sonrası	p
Sayı (n)	44	11	33		11	33	
Yaş (yıl ± SS)	11,5±2,7	12,5±2,9	11,2±2,6	>0,05	11,8±2,1	11,4±2,9	>0,05
İlk nöbet yaşı (yıl ± SS)	5,2±3	4±3	5,6±2,9	>0,05	7,8±3,3	4,5±2,5	<0.005
Son nöbet yaşı (yıl ± SS)	9,5±2,8	10,7±3	9±2,7	>0,05	11,2±2,5	9,1±2,8	>0,05
DEHB tanı yaşı (yıl ± SS)	8,4±2	8,5±2,5	8,4±1,8	>0,05	8,3±2,1	8,5±2	>0,05
DEHB ve epilepsi tanıları arasındaki süre (yıl ± OSH)	2,6±0,4	2,7±0,7	2,5±0,4	>0,05	2,3±1	2,7±0,4	>0,05
Fokal epilepsili hastaların oranı (%)	62,2	60	63	>0,05	44,4	67,9	>0,05
AEİ yaşı (yıl ± SS)	6,6±3,4	5,9±4	6,8±3,2	>0,05	9±4	5,7±2,8	<0.005
EEG'nin düzelme süresi (yıl ± OSH)	2,5±0,6	1,3±0,5	2,9±0,7	>0,05	2,4±1,6	2,6±0,6	>0,05
Son EEG anormal olanların oranı (%)	28,6	36,4	25,8	>0,05	36,4	25,8	>0,05
Beyin MRG anormal olanların oranı (%)	22,2	33,3	18,5	>0,05	22,2	22,2	>0,05

AEİ: antiepileptik ilaç, DEHB: dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, EEG: elektroensefalografi, OSH: ortalamanın standart hatası, MRG: manyetik rezonans görüntüleme, SS: standart sapma.

Epilepsi ve DEHB tanıları arasındaki süre > 1,5 yıl olan hastalar, ilk EEG'lerinde daha sık anormallik gösterdiler (p=0,044, bu grupta %77,3; diğer grupta %47,6; Pearson kare testi). Ayrıca, bu grupta, fokal epilepsili hastalar daha sıkı, ancak fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p>0,05, gruplardaki oranlar %73,7 ve %50, Pearson kare testi).

Tablo 2. İlk nöbet yaşı, antiepileptik ilaç başlama yaşı ve DEHB ile epilepsi arasındaki süreye göre oluşturulan alt gruplardaki verilerin istatistiksel karşılaştırma sonuçları.

Alt gruplar	İlk nöbet yaşı (yıl±SS)	AEİ yaşı (yıl±SS)	DEHB yaşı (yıl±SS)	DEHB-epilepsi süresi (yıl±OSH)	EEG düzelme süresi (y±OSH)
İlk nöbet yaşı					
≤5 yıl	2,9±1,7	5,2±3,4	7,7±1,8	3,7±0,6	4,3±1
>5 yıl	7,7±1,9	7,5±2,8	8,9±1,9	1,8±0,3	1,2±0,3
<i>p</i>	0.000	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
AEİ yaşı					
≤6,5 yıl	4±2,7	4,3±1,9	7,8±1,6	3,4±0,4	2,4±0,4
>6,5 yıl	7±2,4	9,6±2,5	9,2±2,1	1,5±0,5	2,7±1,4
<i>p</i>	<0.005	0.000	<0.05	0.000	>0,05
DEHB-epilepsi süresi					
≤1,5 yıl	6±2,8	8±2,6	8,5±2,3	0,8±0,1	2±1,1
>1,5 yıl	4,5±3	5,3±3,6	8,3±1,7	4,2±0,5	2,8±0,7
<i>p</i>	>0,05	<0.05	>0,05	0.000	>0,05

AEİ:antiepileptik ilaç, DEHB: dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, EEG: elektroensefalografi, OSH: ortalamanın standart hatası, SS: standart sapma.

Fokal ve jeneralize epilepsili hastalar; DEHB tanı yaşı, DEHB ve epilepsi tanıları arasında geçen süre açısından istatistiksel fark göstermedi. Ayrıca epilepsiden önce veya sonra DEHB ortaya çıkan hastalarda, fokal epilepsili hastaların oranında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0,05$, Tablo 1).

DEHB tanı yaşı ile son nöbet yaşı ($r=0,389$, $p=0,028$) ve AEİ başlama yaşı ($r=0,434$, $p=0,009$) arasında, istatistiksel olarak anlamlı, pozitif korelasyon saptandı. İstatistiksel olarak anlamlılık göstermemekle birlikte, DEHB tanı yaşı, ilk nöbet yaşı ile pozitif yönde bir korelasyon gösterdi ($r=0,266$, $p>0,05$).

Epilepsi ile ilişkili sonuçlar: Çalışmamızda, en sık epilepsi tipi, rolandik epilepsiydi (15 hasta, %34,1). Hastaların epilepsi özellikleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Hastaların klinik, elektrofizyolojik ve kranyal görüntüleme bulguları.

Bulgular	n	%
Nöbet ve epilepsi özelliği		
Rolandik epilepsi	15	34,1
Oksipital epilepsi	7	15,9
Absans epilepsi	1	2,3
JME	1	2,3
Jeneralize EEG bulgusu ile nöbet	12	27,3
FK	3	6,8
Uykuda nöbet	4	9,1
Son AEİ		
AEİ kesilen	5	11,4
VPA	19	44,2
LEV	8	18,2
KBZ	2	4,7
Çoklu AEİ	10	22,7
DEHB tedavisi		
Tedavisi kesilen	2	4,7
Metilfenidat	24	55,8
Atomoksetin	6	14
Diğer	5	11,6
Kombine tedavi	6	14
Son EEG bulguları		
Normal	30	73,2
Fokal bulgular	8	19
Jeneralize bulgu	4	9,8
Beyin MRG bulguları		
Normal	28	77,8
Epilepsi ile ilişkisiz konjenital lezyon (araknoid kist vb.)	6	16,7
Özgül olmayan bulgu	2	5,6

AEİ: antiepileptik ilaç, DEHB: dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu; EEG: elektroensefalografi, FK: febril konvülsiyon, JME: juvenil miyoklonik epilepsi, KBZ: karbamazepin, LEV: levetirasetam, MRG: manyetik rezonans görüntüleme; OSH: ortalamanın standart hatası, SS: standart sapma, VPA: valproat.

Fokal (23 hasta) ve jeneralize epilepsili (14 hasta) hastalar arasında; yaş, ilk ve son nöbet yaşları, AEİ başlangıç yaşları istatistiksel fark göstermedi. Ayrıca, FK öyküsü, valproat ve çoklu AEİ kullanım oranları, EEG'nin düzelleme süresi ve beyin MR bulguları açısından fark bulunmadı.

Hastalarda epilepsi ve DEHB tedavileri: En sık kullanılan AEİ, valproat (VPA), (n=19, %44,2) ikinci sıklıkta kullanılan ise levetirasetam (n=8, %18,2) idi. Hastaların %22,7'si (n=10), çoklu AEİ kullanmaktaydı (Tablo 3). Hastalarda DEHB için en sık kullanılan ilaç metilfenidat (n=24, %55,8), daha az olarak atomoksetin (n=6, %14) idi (Tablo 3).

AEİ tedavisine başlama yaşı $\leq 6,5$ yaş olan hastalarda, ilk nöbet yaşı anlamlı olarak daha küçüktü (p=0,001, Tablo 2).

Hastaların %90,2'sinde (n=37) nöbet kontrolü sağlanmıştı. Kalan %9,8'inde (n=4) ise dirençli nöbetler olmasa da, nöbetler devam etmekteydi. Nöbet kontrolü sağlanamadığı için metilfenidat kesilen ve bu şekilde nöbetleri kontrol altına alınabilen iki hasta mevcuttu. Biri, 7,5 yaşında, jeneralize epilepsili bir hastaydı. Metilfenidat kesildikten sonra atomoksetin ile DEHB tedavisi sürdürüldü. Metilfenidat tedavisinin hemen sonrasında ilk fokal nöbetleri ortaya çıkan 8,5 yaşındaki hastada ise, aripiprazol tedavisine geçildi. Nöbetleri dirençli seyrettiği için ikili valproat ve levetirasetam tedavileri alan hastanın izleminde nöbet kontrolü sağlandı. Diğer hastalarda DEHB tedavileri ile nöbet arasında ilişki saptanmadı. Hastalarımızda en sık kullanılan DEHB ilacı olan metilfenidat ile diğer ilaçların karşılaştırmasında, istatistiksel anlamlı fark yoktu.

En sık kullanılan AEİ ilacın VPA olması nedeniyle, VPA ve diğer AEİ başlanan hastaları içeren karşılaştırmada; DEHB tanı yaşı, DEHB'nin epilepsiden önce veya sonra tanınması, DEHB için kullanılan ilaçlar ve bu iki hasta grubundaki epilepsi ile ilişkili özellikler, anlamlı istatistiksel fark göstermedi. Ancak, tekli VPA kullananlarda, fokal epilepsi daha sıklıkla (p=0,032, VPA grubunda %75, diğer grupta %25, Fisher testi). Ayrıca, VPA grubunda ilk nöbet yaşı daha küçüktü (p=0,018, VPA grubunda $4,2 \pm 2,7$ yaş, diğer grupta $7,2 \pm 3$ yaş, Student T testi). Tüm AEİ kullanımları dikkate alınarak, tekli veya çoklu AEİ alan hastaların karşılaştırmasında, anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.

Hastaların EEG bulguları: Hastaların ilk EEG bulguları 16'sında (%36,4) normal, 23'ünde fokal (%52,3), 5'inde (%11,4) ise jeneralize bulgular göstermekteydi. İlk EEG bulguları normal olan hastalar arasında, jeneralize epilepsi olanların oranı daha fazlaydı (p=0,007, normal EEG'si olanlarda %72,7, diğer grupta %23,1, Fisher testi). EEG anormalliğinin sıklığı, cinsiyet ve diğer ikili alt gruplar arasında istatistiksel fark göstermedi (p>0,05, tablo 1).

EEG'sinde epileptik aktivite olan hastaların %82,1'inde, bu bulgular fokal özellik göstermekteydi. İlk EEG'de anormal bulguların varlığı, fokal epilepside jeneralize epilepsiye göre daha sıklıkla (p=0,007, gruplardaki oranlar %87 ve %42,9, Fisher testi). İlk EEG'lerinde normal bulgu veren jeneralize epilepsili 8 hastanın 6'sında (%80), tekrarlanan EEG'lerde anormallik saptandı.

En son EEG incelemeleri, 30 hastada (%71,4) normaldi. Son EEG 'lerine göre sekiz hastada (%19) fokal, dört hastada (%9,5) jeneralize EEG bulguları devam etmekteydi.

Hastaların nöbet kontrolüne bağlı olarak, ilk EEG incelemelerinden 1-12 ay sonra kontrol EEG incelemesi yapılmıştı. İki hastada kontrol EEG kaydına ulaşamadığı için istatistiksel değerlendirmeye alınmadı. Fokal ve jeneralize epilepsili hastalarda, EEG bulgularının düzelme süreleri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0,05$, Mann Whitney U testi). İlk nöbet yaşı ≤ 5 yaş olanlarda, EEG bulguları daha uzun sürede düzelmişti ($p=0,008$, Tablo 2).

Beyin MR bulguları: Beyin MR bulguları 28 hastada (%77,8) normaldi. Beyin MR bulgularının görülme sıklığı, cinsiyet ve DEHB'nin epilepsiden önce veya sonra başlaması ile etkilenmedi ($p>0,05$, tablo 1).

Genel olarak epilepsi ile ilişkilendirilmeyen gelişimsel bulgular, hastaların altısında (%16,7) saptandı. Bunlar; retroserebellar araknoid kist (2 hasta), selim ventriküler asimetri (1 hasta), 'kavum septum pellucidum – vergae' (1 hasta), 'tip 1 Chiari' malformasyonu (1 hasta), nöroglial kist (1 hasta) idi (Tablo 3).

Tartışma

Çalışmamızda, DEHB ve epilepsi birlikteliği gösteren çocuklarda, bu iki hastalığın ilişkisine yönelik ipuçları yakalamak amaçlanmıştır. Literatürde, epilepsinin DEHB belirtilerine neden olabileceğini destekleyen görüşler olduğu gibi, DEHB varlığı ile epilepsiye yatkınlık oluşabileceğini destekleyen veriler de mevcuttur. İlk görüşle ilgili olarak, nöbet yaşı küçüldükçe DEHB belirtilerinin ağırlaştığı bildirilmektedir (12). Ayrıca, epilepsili hastalarda, nöbet olmayan dönemde veya görünür nöbet olmaksızın EEG'de epileptik boşalım veya elektriksel nöbet varlığı, hastaların dikkat ve bilişsel fonksiyonlarını bozabilmektedir (13,14). Çalışmamızda buna karşıt olarak, DEHB ve epilepsi tanılarının aynı dönemde konduğu hastalarda, EEG anormalliğinin anlamlı olarak daha az olduğunu saptadık. Yani EEG bulguları olmaksızın iki hastalığın birlikteliği mümkün olabilmektedir. İki hastalığın birlikteliğine ilişkin diğer görüş, DEHB'li çocuklarda nöbete eğilimin artmasıdır. Uyarıcı özellikteki glutamat yoğunluğunun, DEHB'li çocukların striatal bölgelerinde artış göstermesi ve hayvan modellerinde saptanan glutamaterjik iletimdeki anormalliklerin, DEHB'li çocuklarda artmış nöbet sıklığını açıklayabileceği öne sürülmüştür (15,16).

Çalışmamızda, epilepsinin DEHB'den önce ya da sonra ortaya çıktığı her iki hasta grubunda, epilepsi özellikleri, EEG ve beyin MR anormalliği ve DEHB tanı yaşı açısından fark saptanmadı. DEHB ve epilepsi birlikteliğinde, her iki hastalığın birbirine ikincil gelişmesinden daha çok, iki hastalığın aynı anda bulunduğunu düşünen yazarlar bulunmaktadır (17). Nöbet öncesi dönemde artmış DEHB oranı nedeniyle, bu hastalarda hem nöbet, hem de DEHB'nin her ikisi için ortak bir duyarlılık olmasının olası olduğu öne sürülmüştür (18). Buna karşın, epilepsili hastalar, DEHB belirtileri yönünden fark gösterebilmektedir. Gelişimsel DEHB'de hiperaktivite daha sık izlenirken, epilepsili hastalarda dikkat eksikliğinin daha ön planda olduğu bildirilmiştir (8,13,18,19). DEHB ve epilepsi birlikteliğinin nörobiyolojisi ile ilgili ilk sonuçlar, 2007'de yayınlanmıştır. İdiopatik epilepsi ve DEHB

birlikteliği gösteren çocuklarda, frontal loblardaki gri maddenin azaldığı, beyin sapı hacminin daha küçük olduğu bildirilmiştir (7,8). Epilepsi ve DEHB ilişkisinde genetik faktörlerin de rolü olabileceğine ilişkin veriler bulunmaktadır (20,21).

Epilepsiden önce DEHB tanılanmış olanlar, tüm hastalarımızın dörtte birini oluşturdu. Epilepsili çocuklarda ilk nöbetten 6 ay önceki dönemde davranış problemlerinin beklenenden yüksek olduğu, %32,1'inde bunun klinik olarak risk sınırı içinde olduğu bildirilmiştir (10). Bu da epilepsili hastalardaki DEHB bulgularının, nöbetin ve antiepileptik ilaçların ikincil etkilerinden bağımsız olduğunu düşündürmektedir (1). Bununla birlikte, epilepsi sonrasında DEHB tanısı alan hastalarımızda, ilk nöbet yaşı ve AEİ başlama yaşı anlamlı olarak daha küçüktü. Bu durum, antiepileptik ilaçların da, DEHB belirtilerinin ortaya çıkmasında rolü olduğunu düşündürmektedir. Özellikle fenobarbitalin, dikkat eksikliği ve hiperaktiviteyi de içeren bilişsel belirtilere neden olabildiği bilinmektedir (17). Karbamazepin ve lamotrijin, diğer AEİ'lara göre DEHB açısından daha az yan etkilere sahipken; VPA'nın lamotrijine göre daha fazla dikkat eksikliğine neden olduğu; levetirasetamın ise bazı çalışmalarda, daha fazla iritabilite ve hiperaktiviteye neden olduğu bildirilmiştir (22). Hastalarımızda, VPA ve levetirasetam en sık kullanılan ilaçlardı. Kliniğimizde VPA'nın rolandik epilepside sık kullanılan bir AEİ olması nedeniyle, VPA grubundaki hastalarımızda fokal epilepsi daha sık, ilk nöbet yaşları da daha küçüktü. Ancak VPA ile diğer AEİ grubu arasında; nöbet kontrolü, EEG düzelme süreleri, beyin MR bulguları, DEHB başlangıç yaşı ve DEHB'nin epilepsiden önce veya sonra tanılanması gibi özellikler, anlamlı fark göstermedi. Çalışmamızda, tekli ve çoklu AEİ kullanımının da bu bulgular üzerine anlamlı etkisi saptanmadı. Bununla birlikte, hastalarda kullanılan antiepileptik ilaç sayısı arttıkça, dikkat eksikliği ile ilişkili puanlarda artış olduğu bildirilmektedir (12).

Çalışmamızda, ilk nöbet yaşı beş, antiepileptik ilaç başlama yaşı altının üstünde olan hastalarda, DEHB ve epilepsi tanıları arasındaki süre anlamlı olarak kısaydı. Bu bulgular, çalışmamızdaki ortalama DEHB tanı yaşı ($8,4 \pm 2$ yaş) ile ilişkili görünmektedir. Bir diğer çalışmada, epilepsisi olan ve olmayan DEHB'li hastalarda anlamlı fark göstermeyecek şekilde, DEHB için ilk test yaşının, ortanca 7,2-7,8 yaş olduğu bildirilmiştir (6). DEHB'nin okul öncesi çocuklarda da bulunduğu şüphesizdir; ancak normal yaşa bağlı davranışlarla karışabildiği için, bu yaş grubunda tanı koyulması zordur (18). Çalışmamızda, DEHB tanı yaşının, son nöbet yaşı ve AEİ başlama yaşı ile istatistiksel olarak anlamlı, pozitif ilişki göstermesi, hekimlerin DEHB tanısında ailelerden daha fazla rol oynadığını düşündürmektedir.

Hastalarımızın üçte birinde, bir fokal epilepsi tablosu olan rolandik epilepsi tanısı mevcuttu. Okul çağındaki epileptik hastaların yaklaşık dörtte birinde izlenen rolandik epilepsi, çocukluk çağıının en yaygın epilepsisidir (23). Rolandik epilepside DEHB sıklığı, diğer epilepsilere göre yüksektir. Bu hastalardaki DEHB oranı, bir çalışmada % 64,9 bulunmuştur (15). Ancak rolandik epilepsi ve DEHB arasındaki ilişkinin nedeni açık değildir. Her ikisinin gelişimsel bozukluk olması veya bu hastalardaki epileptik aktivitenin, nöbete yol açmadan da geçici bilişsel etkilenme veya nöropsikiyatrik bulgulara

neden olması, başlıca öne sürülen nedenlerdir (23). Fokal epilepside olduğu gibi, jeneralize epilepsiye de DEHB eşlik edebilmektedir (24). Çalışmamızda, fokal ve jeneralize epilepsili hastalarda; epilepsi kontrolü, EEG'nin düzelme süreleri gibi bulgularda istatistiksel fark olmadığı gibi, DEHB başlangıç yaşı, DEHB'nin epilepsiden önce veya sonra ortaya çıkması gibi DEHB ile ilişkili bulgularda da fark yoktu. Bu iki grubun DEHB yönünden karşılaştırıldığı çok az çalışma mevcuttur (24). Bir fokal epilepsi olan temporal lob epilepsisi ve idiyopatik jeneralize epilepsili hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada, temporal lob epilepsili hastalarda dikkat kontrolünün daha bozuk olduğu bildirilmiştir (24).

DEHB hastalarında epilepsi olmasa da, EEG'de epileptik anormalliğin sık olduğu bildirilmektedir (13). Geniş kapsamlı bir çalışmada, okul çağındaki, herhangi yakınması olmayan 3726 çocuğun %3,5'unun EEG'sinde epileptik aktivite saptanmışken (25), beraberinde epilepsisi olmayan DEHB hastalarında bu oran daha yüksek bildirilmektedir (%6,1-%30) (13,26). Bazı yazarlar, normal EEG bulgularının, DEHB'li hastalarda nöbet açısından minimal riskin olduğuna işaret ettiğini belirtse de (27,28), çalışmamızda nöbet ve DEHB birlikteliği olan hastaların %34'ünde ilk EEG bulguları normaldi. Normal EEG bulguları olan hastalarımızın %80'inde jeneralize epilepsi vardı. Bu hastaların %75'inde, tekrarlanan EEG incelemelerinde anormal bulgular saptandı. EEG bulguları normal olan hastalarda EEG tekrarı, epileptik anormallik yakalama oranını artırabilmektedir (29). İlk EEG incelemesinde epileptik aktivite saptanan hastalarımızın %77'sinde, bu bulgular fokal özellik göstermekteydi. Bir başka çalışmada aynı oran, çoğunlukla rolandik alanda bulunmak üzere %71,9 olarak bildirilmiştir (27).

Hastalarımızın %16,7'sinin beyin MR'ında gelişimsel anormallikler saptandı. Bunların ikisinde, retroserebellar bölgeye yerleşik araknoid kist bulunmaktaydı. Serebellum, muhtemelen talamus ve ponsu da içeren serebellokortikal yollarla, bilişsel fonksiyonlara katkıda bulunmaktadır (9,30). Bir hastamızın beyin MR'ında 'kavum septum pellucidum – vergae' saptandı. Septum pellucidum oluşum süreci, komşuluk gösteren korpus kallozum, hipokampus, amigdala ve septal nükleus gibi limbik yapıların gelişimiyle eşzamanlıdır. Bu nedenle, buraya özgü anormalliklerin, komşu anatomik yapılardaki olası embriyonel gelişim bozukluklarını yansıtabileceği öne sürülmüştür (31). Sadece iki hastamızda, metilfenidat ile nöbet alevlenmesi gözlemlendi. Metilfenidat, DEHB tedavisinde en yaygın kullanılan psikostimulandır. Katekolaminin geri alımını baskılar. Metilfenidatın nöbet eşiğini düşürebileceği belirtilmekte ise de epilepsili hastalarda, antiepileptiklerle birlikte kullanımı sıklıkla gerekmektedir (32). Bazı çalışmalar, metilfenidatın belirgin nöbet artışına neden olmadan, epileptik çocuklarda güvenle kullanılabilirliğine işaret etmektedir (32).

Çalışmamızın bazı kısıtlayıcı noktaları bulunmaktadır. Hasta gruplarımızın küçük olması nedeniyle, sonuçlarımız tüm DEHB ve epilepsili hastaları yansıtmıyor olabilir. Ayrıca çalışmamızın geriye dönük olması, bir diğer kısıtlayıcı noktadır. Ancak çalışmamız, DEHB ve epilepsi ilişkisine ışık tutabilecek ön verileri sunmasıyla, bundan sonraki çalışmaların planlanmasına katkıda bulunabilir. Örneğin çalışmamıza göre, epilepsiden sonra DEHB ya da DEHB'den sonra epilepsinin gelişmesi, üç yılı aşan bir süreyi bulabilmektedir. Dolayısıyla bu hastaların karşılaştırılmasında, ileriye dönük bir

çalışmanın yapılabilmesi çok mantıklı görünmemektedir. Bir diğer kısıtlayıcı nokta, tüm hastalarımıza DEHB tanısı açısından gerekli testler uygulanmasına karşın, DEHB puanlarının dikkate alınmamasıdır. Bu da, geriye dönük bir çalışmadaki test koşullarının aynılığının sağlanamaması nedeniyle, hastalar arasındaki karşılaştırmanın sağlıklı olmayacağı düşüncesinden kaynaklanmıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda, DEHB ve epilepsi birlikteliği gösteren hastalarda DEHB tanısının anlamlı fark göstermediğini, ancak epilepsi ve antiepileptik ilaç gereksiniminin erken çocukluk ve okul çağı olmak üzere iki döneme yığılım gösterdiğini saptadık. Epilepsinin DEHB öncesi veya sonrasında saptandığı hastalarda, epilepsi ile ilişkili diğer özelliklerin anlamlı fark göstermemesinin, her iki bozukluğun birbirlerine ikincil olarak ortaya çıkmasından çok, ortak patogenetik mekanizmaların bulunmasıyla ilişkili olabileceğini desteklediğini düşünüyoruz (1,33). Epilepsi ve DEHB tanılarını aynı dönemde alan hastalarımızın, iki hastalık arasındaki sürenin uzadığı hastalara göre anormal EEG bulgularını daha nadir göstermesi de bu düşüncemizi desteklemektedir. İki hastalığın sıklıkla birliktelik gösterdiğinin göz önünde bulundurulması, hastaların erken tanı ve tedavisinde katkı sağlayacaktır.

Çıkar çatışması: Yazarlar ya da çalışma sonuçları ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

1. Chou IC, Chang YT, Chin ZN, Muo CH, Sung FC, Kuo HT, et al. Correlation between epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: a population-based cohort study. *PLoS One* 2013;8:e57926.
2. Cowan LD. The epidemiology of the epilepsies in children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8:171-81.
3. Thome-Souza S, Kuczynski E, Assumpção F, Rzezak P, Fuentes D, Fiore L, et al. Which factors may play a pivotal role on determining the type of psychiatric disorder in children and adolescents with epilepsy? *Epilepsy Behav* 2004;5:988–94.
4. Swanson JM, Sergeant JA, Taylor E, Sonuga-Barke EJS, Jensen PS, Cantwell DP. Attention-deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Lancet* 1998;351:429–33.
5. Bechtel N, Weber P. Attention problems in children with epilepsy. How is the long-term outcome? *Eur J Paediatr Neurol* 2015;19:383–5.
6. Davis SM, Katusic SK, Barbaresi WJ, Killian J, Weaver AL, et al. Epilepsy in children with ADHD: A population-based study. *Pediatr Neurol* 2010;42:325–30.
7. Hermann B, Jones J, Dabbs K, Allen CA, Sheth R, Fine J, et al. The frequency, complications and aetiology of ADHD in new onset paediatric epilepsy. *Brain* 2007;130:3135–48.
8. Bechtel N, Kobel M, Penner I-K, Specht K, Klarhöfer M, Scheffler K, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood epilepsy: A neuropsychological and functional

- imaging study. *Epilepsia* 2012;53:325–33.
9. Kaufmann R, Goldberg-Stern H, Shuper A. Attention-Deficit Disorders and Epilepsy in Childhood: Incidence, Causative Relations and Treatment Possibilities. *J Child Neurol* 2009;24:727–33.
 10. Austin JK, Harezlak J, Dunn DW, Huster GA, Rose DF, Ambrosius WT. Behavior problems in children before first recognized seizures. *Pediatrics* 2001;107:115-22.
 11. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58:512–21.
 12. Kwong KL, Lam D, Tsui S, Ngan M, Tsang B, Lam SM. Attention deficit hyperactivity disorder in adolescents with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2016;57:56–63.
 13. Bennett-Back O, Keren A, Zelnik N. Attention-deficit hyperactivity disorder in children with benign epilepsy and their siblings. *Pediatr Neurol* 2011;44:187–92.
 14. Aldenkamp A, Arends J. The relative influence of epileptic EEG discharges, short nonconvulsive seizures, and type of epilepsy on cognitive function. *Epilepsia* 2004;45:54–63.
 15. Kim EH, Yum MS, Kim HW, Ko TS. Attention-deficit/hyperactivity disorder and attention impairment in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav* 2014;37:54–8.
 16. Carrey NJ, MacMaster FP, Gaudet L, Schmidt MH. Striatal creatine and glutamate/glutamine in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17:11-7.
 17. Williams AE, Giust JM, Kronenberger WG, Dunn DW. Epilepsy and attention-deficit hyperactivity disorder: Links, risks, and challenges. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:287–96.
 18. 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;61:731–6.
 19. Dunn DW, Austin JK, Harezlak J, Ambrosius WT. ADHD and epilepsy in childhood. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:50–4.
 20. Vaags AK, Bowdin S, Smith M Lou, Gilbert-Dussardier B, Brocke-Holmefjord KS, Sinopoli K, et al. Absent CNKSR2 causes seizures and intellectual, attention, and language deficits. *Ann Neurol* 2014;76:758–64.
 21. Dolan J, Mitchell KJ. Mutation of *Elfn1* in mice causes seizures and hyperactivity. *PLoS One* 2013;8:1–15.
 22. Verrotti A, Moavero R, Panzarino G, Di Paolantonio C, Rizzo R, Curatolo P. The challenge of pharmacotherapy in children and adolescents with epilepsy-ADHD comorbidity. *Clin Drug Investig* 2018;38:1–8.
 23. Holtmann M, Becker K, Kentner-Figura B, Schmidt MH. Increased frequency of rolandic spikes in ADHD children. *Epilepsia* 2003;44:1241–4.

24. Gascoigne MB, Smith ML, Barton B, Webster R, Gill D, Lah S. Attention deficits in children with epilepsy: Preliminary findings. *Epilepsy Behav* 2017;67:7–12.
25. Cavazzuti GB, Cappella L, Nalin A. Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children. *Epilepsia* 1980;21:43-55.
26. Richer LP, Shevell MI, Rosenblatt BR. Epileptiform abnormalities in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol* 2002;26:125–9.
27. Kartal A, Aksoy E, Deda G. The effects of risk factors on EEG and seizure in children with ADHD. *Acta Neurol Belg* 2017;117:169–73.
28. Hemmer SA, Pasternak JF, Zecker SG, Trommer BL. Stimulant therapy and seizure risk in children with ADHD. *Pediatr Neurol* 2001;24:99–102.
29. Debicki DB. Electroencephalography after a single unprovoked seizure. *Seizure* 2017;49:69–73.
30. Berquin PC, Giedd JN, Jacobsen LK, Hamburger SD, Krain AL, et al. Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: a morphometric MRI study. *Neurology* 1998;50:1087-93.
31. Onur E, Alkın T, Ada E. Kavum septum pellucidum ile obsesif kompulsif bozukluk ve tourette bozukluğu ilişkisi : Bir olgu sunumu. *Klinik Psikiyatri* 2007;10:53–7.
32. Gucuyener K, Erdemoglu AK, Senol S, Serdaroglu A, Soysal S, Kockar AI. Use of methylphenidate for attention-deficit hyperactivity disorder in patients with epilepsy or electroencephalographic abnormalities. *J Child Neurol* 2003;18:109–12.
33. Gilby KL. A new rat model for vulnerability to epilepsy and autism spectrum disorders. *Epilepsia* 2008;49:108–10.