

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AİLESEL EPİLEPSİ, MOTOR VE/VEYA ZİHİNSEL YETERSİZLİKLİ  
ÇOCUKLARDA KLİNİK, LABORATUVAR VE PEDİGRİ İNCELEMELERİ**

**DR. GÖKÇEN ÜNAL**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2015**



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AİLESEL EPİLEPSİ, MOTOR VE/VEYA ZİHİNSEL YETERSİZLİKLİ  
ÇOCUKLARDA KLİNİK, LABORATUVAR VE PEDİGRİ İNCELEMELERİ**

**DR. GÖKÇEN ÜNAL**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: PROF. DR. HÜSEYİN ÇAKSEN**

**KONYA, 2015**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, eğitimime yaptığı katkılardan dolayı ve tez danışmanım olarak her zaman destekçim olan, bilgi ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım hocam sayın Prof. Dr. Hüseyin Çaksen'e,

Yetişmemde emeği olan Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyelerine,

Çalışmamdaki büyük desteklerinden dolayı Doç. Dr. Okay Çağlayan'a ve Doç. Dr. Serdar Ceylaner'e,

Tez yazım aşamasındaki yardımlarından dolayı Uzm. Dr. Hatice Mutlu Albayrak ve Uzm. Dr. Cahide Bulut'a,

Asistanlık dönemimde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum pek çok şey paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan sevgili eşim ve ailelerime teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gökçen ÜNAL

Mart, 2015

## ÖZET

### AİLESEL EPİLEPSİ, MOTOR VE/VEYA ZİHİNSEL YETERSİZLİKLİ ÇOCUKLARDA KLİNİK, LABORATUVAR VE PEDİGRİ İNCELEMELERİ

Dr. GÖKÇEN ÜNAL

UZMANLIK TEZİ, 2015

Bu çalışmada ailesel epilepsi, zihinsel yetersizlik, bilişsel gelişimde gecikme ve/veya motor gerilik tanıları olan ve üç kuşak soyunun en az birinde epilepsi, zihinsel yetersizlik, bilişsel gelişimde gecikme veya motor gerilik saptanan 35 vaka prospektif olarak değerlendirildi. Amacımız akraba evliliğinin sık olduğu ülkemizde ailesel epilepsi ve/veya zihinsel yetersizlik/bilişsel gelişimde gecikmesi olan vakaların soyağacı, klinik ve laboratuvar bulgularını inceleyerek etyolojide rol oynayan faktörleri ve soyağaçlarının olası kalıtım paternlerini belirlemektir.

Çalışmaya, Ocak 2013-Kasım 2014 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi çocuk nörolojisi polikliniğine müracet eden ve ailesel epilepsi ve/veya zihinsel yetersizlik/bilişsel gelişimde gecikme ve/veya motor gerilik olan 35 vaka alındı.

Vakalar demografik veriler, şikayet, perinatal öykü, anne-baba akrabalığı, ailede benzer hastalık öyküsü, konvülsiyon varlığı, motor-mental gelişim açısından incelendi. Tüm vakaların ayrıntılı fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı.

Vakaların tümünden soyağacı çıkarıldı. Etiyolojiyi ve eşlik edebilecek ilave hastalıkları saptanmak amacıyla tüm vakalardan hematolojik ve biyokimyasal tetkiklere ek olarak serum B12 vitamini ve folat düzeyleri, tandem kütle spektrometri, metabolik hastalık taraması, beyin manyetik rezonans görüntüleme, elektroensefalografi, görsel uyarılmış potansiyel, işitsel beyin sapı uyarılmış potansiyel ve zeka testi incelemeleri yapıldı. Gerekli görülen vakalarda toksoplazmozis, rubella, sitomegalovirüs, herpes simpleks virüs (TORCH) enfeksiyonlar için serum markırları, idrarda organik asit profili, bilgisayarlı beyin tomografisi ve batın ultrasonografisi yapıldı.

Vakaların 20'si (%57,2) erkek ve 15'i (%42,8) kızdı (Erkek/Kız:1,33). Vakaların yaş ortalamaları  $6,46 \pm 3,99$  yıl idi. Çalışmaya dahil edilen vakalar üç gruba ayrıldı. Grup 1: sadece epilepsisi olan vakalar; grup 2: zihinsel yetersizlik/ bilişsel gelişimde gecikme olan vakalar; grup 3: epilepsi ve zihinsel yetersizlik/bilişsel gelişimde gecikme birlikteliği olan vakalardan oluşmaktaydı.

Grup 1'de beş vaka vardı. Vakaların yaş ortalamaları  $8,08 \pm 3,05$  yıl idi. Vakaların ikisi (%40) erkek, üçü (%60) kızdı. Erkek/Kız oranı 0,66 idi. Vakaların birinde (%20) anne-baba arasında 1. yeğen evliliği vardı. İkisinin (%40) anne-babası aynı köydendi. Geriye kalan iki vakada ise (%40) ise anne-baba arasında akrabalık yoktu. İki vakada ailede benzer hastalık nedeniyle ölüm öyküsü, bir vakada düşük öyküsü vardı. Grup 1'deki vakaların soyağaçları incelendiğinde üç (%60) vakada otozomal resesif kalıtım, bir (%20) vakada otozomal dominant kalıtım, diğer bir (%20) vakada ise büyük olasılıkla otozomal resesif kalıtım, düşük olasılıkla kromozomal kalıtım ya da otozomal dominant kalıtım olabileceği düşünüldü. Vakaların dördünde (%80) jeneralize epilepsi, birinde (%20) parsiyel epilepsi vardı.

Grup 2'de 15 vaka vardı. Vakaların yaş ortalamaları  $6,66 \pm 4,45$  yıl idi. Vakaların yedisi kız (%46,6) ve sekizi (%53,4) erkekti. Erkek/kız oranı 1,14 idi. Vakaların üçünün (%20) anne-babası arasında 1. yeğen evliliği vardı. Altısının (%40) anne-babası aynı köydendi. Diğer altı vakanın (%40) anne-babası arasında akrabalık yoktu. Vakaların üçünde düşük, üçünde benzer hastalık nedeniyle ölüm öyküsü vardı. Grup 2'deki vakaların soyağaçları incelendiğinde dokuz (%60) vakada otozomal resesif kalıtım, üç (%20) vakada otozomal dominant kalıtım, olabileceği düşünüldü. Bir vakanın (%6,7) yüksek ihtimalle otozomal resesif, düşük olasılıkla da kromozomal kalıtım ya da otozomal dominant kalıtım, bir vakada (%6,7) anne-baba arasında akrabalık olmadığı için mitokondrial hastalık, kromozom hastalığı ve otozomal resesif kalıtım olasılıkları düşünüldü. Diğer bir vakanın (%6,7) otozomal resesif ya da X'e bağlı resesif kalıtım olabileceği düşünüldü.

Grup 3'te 15 vaka vardı. Vakaların yaş ortalamaları  $5,72 \pm 3,83$  yıl idi. Onu (%66,7) erkek, beşi (%33,3) kız idi. Erkek/kız oranı 2 idi. Vakaların yedisinin (%46,7) anne-babası arasında 1. yeğen evliliği vardı. İkisinin (%13,3) anne-babası arasında bir ileri 1. yeğen evliliği vardı. Dördünün (%26,7) anne-babası aynı köydendi. İkisinin (%13,3) ise anne-babası arasında akrabalık yoktu. Üç vakada düşük, iki vakada benzer hastalık nedeniyle ölüm, diğer iki vakada ise düşük ve benzer hastalık nedeniyle ölüm öyküsü birlikteliği

vardı. Vakaların soyağaçları incelendiğinde 14 (%93,3) vakada otozomal resesif kalıtım bir (%6,7), vakada otozomal dominant kalıtım olabileceği düşünöldü. Vakaların 11'inde (%73,4) jeneralize, ikisinde (%13,3) parsiyel, diğer ikisinde (%13,3) parsiyel başlayıp jeneralizasyon gösteren, epilepsi vardı.

Sonuç olarak; epilepsi ve/veya zihinsel yetersizlik/bilişsel gelişimde gecikmesi olan vakalarda aile öyküsünün ayrıntılı bir şekilde sorgulanması, kalıtım biçimini belirlemek amacıyla en az üç kuşak aile ağacının çıkarılması ve gerekli görölen vakalarda hastalığa özel laboratuvar, kraniyal görüntöleme incelemelerinin ve ileri genetik analizlerin yapılması ve ailelere genetik danışma açısından bilgi verilmesi gerektiğini düşünöyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuk, soyağacı, ailesel epilepsi, zihinsel yetersizlik, motor gerilik.

## **ABSTRACT**

### **CLINICAL AND LABORATORY FINDINGS AND PEDIGREE ANALYSIS IN CHILDREN WITH FAMILIAL EPILEPSY, MOTOR RETARDATION AND/OR INTELLECTUAL DISABILITY**

**DR. GÖKÇEN ÜNAL**

**DOCTORAL THESIS, 2015**

In this study, 35 patients diagnosed with familial epilepsy, intellectual disability and/or motor retardation with at least one member in their three generations displaying epilepsy and/or intellectual disability and/or motor retardation have been evaluated, prospectively. The aim of the study is to determine probable inheritance patterns of pedigrees and the factors affecting etiology of epilepsy and/or intellectual disability by analyzing the pedigrees and clinical and laboratory findings in patients with familial epilepsy and/or intellectual disability and/or motor retardation in our county where consanguineous marriage are common.

The study has been performed at Necmettin Erbakan University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Neurology, from January 2013 to November 2014. The patients were examined for demographical data, complaints on admission, perinatal events, consanguinity between parents and presence of similar disease in the family, convulsion and motor-mental development. Detailed physical and neurological examination were performed in all patients.

A pedigree for each patient has been established in all patients. In order to detect etiological or other accompanying abnormalities, all patients have been tested for hematological and biochemical laboratory tests, serum vitamin B12 and folate levels, tandem-mass spectrometry, metabolic disease screening, brain magnetic resonance imaging, electroencephalography, visual evoked potential, brainstem auditory evoked response and intelligence test. If necessary, further investigations such as serum markers

for TORCH group infections, organic acid profile in urine, computerized cranial tomography and abdominal ultrasonography have been performed.

In this study, 20 (57.2%) males and 15 (42.8%) females were enrolled (male/female:1.33). The mean age of the patients was  $6.46\pm 3.99$  years. The cases included in the study have been divided into three groups. Group 1 included patients with epilepsy; group 2 included patients diagnosed with only intellectual disability/global developmental delay; and group 3 includes patients with epilepsy and intellectual disability/global developmental delay together.

There were five patients in group 1. The mean age of the patients was  $8.08\pm 3.05$  years. Two (40%) were males and three (60%) were females. Male/female ratio was 0.66. First cousin marriage was present in one (20%). Parents of two (40%) patients were from the same village. There were two (40%) patients without any consanguineous marriage history. Exitus history was present in two patients and abortus history was present in one patient. In the analysis of patients' pedigrees in group 1, it has been suggested that three (60%) patients could have autosomal recessive inheritance, one patients (20%) could have autosomal dominant inheritance and the other patient (20%) could have autosomal recessive, autosomal dominant or chromosomal inheritance. Four (80%) patients had generalized epilepsy and one (20%) patient had partial epilepsy.

There were 15 patients in group 2. The mean age of the patients was  $6.66\pm 4.45$  years. Eight (53.4%) were males and seven (46.6%) were females. Male/female ratio was 1.14. First cousin marriage was present in three (20%) patients. In six (40%) patients the parents were from the same village. There were six (40%) patients without any consanguineous marriage history. Exitus history was present in three patients and abortus history was present in the other three patients. In the analysis of patients' pedigrees in group 2, it has been suggested that nine (60%) patients could have autosomal recessive inheritance and three (20%) patients could have autosomal dominant inheritance. One (6.7%) patient could have autosomal recessive, chromosomal or autosomal dominant inheritance. One (6.7%) patient could have mitochondrial inheritance, chromosomal abnormality or autosomal recessive inheritance and the other (6.7%) patient could have autosomal recessive or X-linked recessive inheritance.

There were 15 patients in group 3. The mean age of the patients was  $5.72\pm 3.83$  years. Ten (66.7%) were males and five (33.3%) were females. Male/female ratio was 2.

First cousin marriage was present in seven (46.7%) patients. First cousins once removed marriage was present in two (13.3%) patients. Parents of four (26.7%) patients were from the same village. There were two (13.3%) patients without any consanguineous marriage history. Exitus history was present in two patients, abortus history was present in three patients and both of exitus and abortus history was present in two patients. In the analysis of patients' pedigrees in group 3, it has been suggested that 14 patients could have autosomal recessive, one patient could have autosomal dominant inheritance. Eleven patients had generalized epilepsy, two patients had partial epilepsy and the other two patients had a partial epilepsy with secondary generalization.

In conclusion, we suggest that, in patients with epilepsy and/or intellectual disability, a detailed family history should be inquired and at least three generation pedigree analysis should be performed to determine probable inheritance patterns. Additionally we think that specific laboratory examination, cranial imaging and advanced genetic analysis should be performed in required patients and genetic counseling should be given to the parents.

**Key Words:** Child, pedigree, familial epilepsy, intellectual disability, motor retardation.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vii
TABLOLAR.....	xi
ŞEKİLLER.....	xii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	xiii
EKLER.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epilepsi.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Nöbet ve Epilepsinin Sınıflandırılması.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji ve Prognoz.....	7
2.1.4. Epilepsi Tanı.....	8
2.1.5. Tedavi.....	12
2.2. Genetik.....	14
2.2.1. Kalıtım.....	14
2.2.2. Klasik Mendelyen Kalıtım.....	15
2.2.3. Geleneksel Olmayan Kalıtım Paternleri.....	19
2.3. Motor-Mental Gelişme.....	22
2.3.1. Gelişme Bozuklukları.....	22
2.3.2. Gelişimsel Gerilik ve Bozuklukların Sınıflandırılması.....	22
2.3.3. Zihinsel Yetersizlik.....	23
2.4. Genetik Yaklaşım.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Vakaların Değerlendirilmesi.....	30
3.1.1. Klinik Değerlendirme.....	30
3.1.2. Laboratuvar Değerlendirme.....	31
3.2. İstatistiksel Analiz.....	32
3.3. Aydınlatılmış Onam Formu.....	32
3.4. Etik Kurul.....	32
4. BULGULAR.....	33
4.1. Grup 1’de Yer Alan Vakaların Bulguları.....	35
4.2. Grup 2’de Yer Alan Vakaların Bulguları.....	37
4.3. Grup 3’te Yer Alan Vakaların Bulguları.....	41
4.4. Epilepsisi Olan Vakaların Bulguları.....	44
4.5. Zihinsel Yetersizlik/Bilişsel Gelişimde Gecikmesi Olan Vakaların Bulguları ..	45
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇLAR.....	51
7. KAYNAKLAR.....	54

## TABLULAR

	<b><u>Sayfa</u></b>
<b>Tablo 2.1.</b> Nöbetlerin sınıflandırılması, ILAE, 2010 (Commision 2010).....	4
<b>Tablo 2.2.</b> Elektroklinik sendromlar ve diğer epilepsiler.....	4
<b>Tablo 2.3.</b> Epilepsi için tanımlanmış genler.....	10
<b>Tablo 2.4.</b> Nöbet tipine göre antiepileptik ilaç seçimi.....	13
<b>Tablo 2.5.</b> Yaşa göre bilişsel gelişim basamakları.....	23
<b>Tablo 2.6.</b> Zihinsel yetersizlik için tanı kriterleri.....	24
<b>Tablo 2.7.</b> IQ ölçümlerine göre zihinsel yetersizlik sınıflandırması ve uyum davranış düzeyi.....	25
<b>Tablo 2.8.</b> Zihinsel yetersizliği ya da bilişsel gelişimde gecikmesi olan çocuğun değerlendirilmesi.....	26
<b>Tablo 2.9.</b> Zihinsel yetersizlik etyoloji.....	27
<b>Tablo 3.1.</b> Zihinsel yetersizlikte fonksiyonel durum.....	32

## ŞEKİLLER

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Soyğacı yönteminde kullanılan simgeler.....	15
Şekil 2.2. Otozomal dominant kalıtım örneği.....	16
Şekil 2.3. Otozomal resesif kalıtım örneği.....	17
Şekil 2.4. X'e bağlı resesif kalıtım örneği.....	18
Şekil 2.5. Mitokondriyal kalıtım örneği.....	20
Şekil 4.1. Gruplarda bulunan vaka sayısının dağılımı.....	33
Şekil 4.2. Vakaların anne babaları arasındaki akrabalık oranları.....	34
Şekil 4.3. Vakaların gruplara göre cinsiyet dağılımı.....	35
Şekil 4.4. Grup 1'deki vakaların akraba evliliği dağılımı.....	36
Şekil 4.5. Grup 2'deki vakaların akraba evliliği dağılımı.....	38
Şekil 4.6. Grup 3'teki vakaların akraba evliliği dağılımı.....	41

## **SİMGELER ve KISALTMALAR**

AGTE: Ankara gelişim tarama envanteri

AST: Aspartat aminotransferaz

BAEP: Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyel

BBT: Bilgisayarlı beyin tomografisi

DTR: Derin tendon refleksi

EEG: Elektroensefalografi

HİE: Hipoksik iskemik ensefalopati

ICD-10: Uluslar arası hastalık sınıflaması, 10. baskı

İLAE: Uluslar arası epilepsi ile savaş derneği

IQ: Zeka katsayısı

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

TSH: Tiroid stimulan hormon

TFT: Tiroid fonksiyon testleri

TORCH: Toxoplazmozis, rubella, sitomegalovirüs, herpes simpleks virüs

USG: Ultrasonografi

VEP: Görsel uyarılmış potansiyel

WISC-R: Çocuklar için düzeltilmiş Wechsler zeka ölçeği

## EKLER

	<u>Sayfa</u>
<b>Ek Tablo 1.</b> Sadece epilepsisi olan olguların klinik ve laboratuvar bulguları (Grup 1).....	61
<b>Ek Tablo 2.</b> Sadece zihinsel yetersizlik/bilişsel gelişimde gerilik olan hastalar (Grup 2).....	63
<b>Ek Tablo 3.</b> Epilepsi ve zihinsel yetersizlik/bilişsel gelişimde gerilik olan hastalar (Grup 3).....	67
<b>Ek Şekil 1.</b> Bir nolu vakaya ait soyağacı (B.Z.).....	71
<b>Ek Şekil 2.</b> İki nolu vakaya ait soyağacı (A.D.).....	72
<b>Ek Şekil 3.</b> Üç nolu vakaya ait soyağacı (F.K.).....	73
<b>Ek Şekil 4.</b> Dört nolu vakaya ait soyağacı (B.Y.).....	74
<b>Ek Şekil 5.</b> Beş nolu vakaya ait soyağacı (N.S.).....	75
<b>Ek Şekil 6.</b> Altı nolu vakaya ait soyağacı (S.A.).....	76
<b>Ek Şekil 7.</b> Yedi nolu vakaya ait soyağacı (B.Ö.).....	77
<b>Ek Şekil 8.</b> Sekiz nolu vakaya ait soyağacı (A.S.).....	78
<b>Ek Şekil 9.</b> Dokuz nolu vakaya ait soyağacı (A.Ç.).....	79
<b>Ek Şekil 10.</b> On nolu vakaya ait soyağacı (B.G.).....	80
<b>Ek Şekil 11.</b> Onbir nolu vakaya ait soyağacı (O.Ç.).....	81
<b>Ek Şekil 12.</b> Oniki nolu vakaya ait soyağacı (B.G.).....	82
<b>Ek Şekil 13.</b> Onüç nolu vakaya ait soyağacı (E.Ş.).....	83
<b>Ek Şekil 14.</b> Ondört nolu vakaya ait soyağacı (F.E.).....	84
<b>Ek Şekil 15.</b> Onbeş nolu vakaya ait soyağacı (M.M.).....	85
<b>Ek Şekil 16.</b> Onaltı nolu vakaya ait soyağacı (S.Ç.).....	86
<b>Ek Şekil 17.</b> Onyedini nolu vakaya ait soyağacı (A.K.).....	87
<b>Ek Şekil 18.</b> Onsekiz nolu vakaya ait soyağacı (M.K.).....	88
<b>Ek Şekil 19.</b> Ondokuz nolu vakaya ait soyağacı (B.D.).....	89
<b>Ek Şekil 20.</b> Yirmi nolu vakaya ait soyağacı (A.Ç.).....	90
<b>Ek Şekil 21.</b> Yirmibir nolu vakaya ait soyağacı (M.A.).....	91
<b>Ek Şekil 22.</b> Yirmiiki nolu vakaya ait soyağacı (E.T.).....	92
<b>Ek Şekil 23.</b> Yirmiüç nolu vakaya ait soyağacı (O.D.).....	93
<b>Ek Şekil 24.</b> Yirmidört nolu vakaya ait soyağacı (M.İ.).....	94
<b>Ek Şekil 25.</b> Yirmibeş nolu vakaya ait soyağacı (T.B.).....	95
<b>Ek Şekil 26.</b> Yirmialtı nolu vakaya ait soyağacı (G.A.).....	96
<b>Ek Şekil 27.</b> Yirmiyedi nolu vakaya ait soyağacı (V.Ö.).....	97
<b>Ek Şekil 28.</b> Yirmisekiz nolu vakaya ait soyağacı (A.K.).....	98
<b>Ek Şekil 29.</b> Yirmidokuz nolu vakaya ait soyağacı (M.K.).....	99
<b>Ek Şekil 30.</b> Otuz nolu vakaya ait soyağacı (A.A.).....	100
<b>Ek Şekil 31.</b> Otuzbir nolu vakaya ait soyağacı (Z.K.).....	101
<b>Ek Şekil 32.</b> Otuziki nolu vakaya ait soyağacı (H.Y.).....	102
<b>Ek Şekil 33.</b> Otuzüç nolu vakaya ait soyağacı (D.Ş.).....	103
<b>Ek Şekil 34.</b> Otuzdört nolu vakaya ait soyağacı (O.K.).....	104
<b>Ek Şekil 35.</b> Otuzbeş nolu vakaya ait soyağacı (S.Y.).....	105

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nöbet beyindeki anormal ve aşırı elektriksel aktiviteden kaynaklanan geçici bulgu ve/veya semptomlardır. Epilepsi beynin jeneralize nöbete kalıcı yatkınlıkla ve bu durumun nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçları ile karakterize bozukluğudur (Mikati 2011). Geçtiğimiz on yılda meydana gelen moleküler devrim, epilepsinin genetiği ile ilgili anlayışımızda büyük bir değişiklik yaptı (Scheffer ve ark 2005).

Zihinsel yetersizlik populasyonun yaklaşık %3'ünü etkiler ve bir halk sağlığı sorunudur. Non-sendromik olabilir ya da konjenital anomalilerle ilişkili olabilir (Pons ve ark 2015). Epilepsi en yüksek prevalansa sahip kronik nörolojik bozukluktur. Her 1000 çocuktan 3,5-6,5'ünü, her 1000 yetişkinin de 10,8'ini etkiler (Lo-Castro and Curatolo 2014). Epilepsi süt çocukluğu döneminden erişkin dönemine kadar değişik yaş gruplarında başlayabildiği için; infantil spazm, çocukluk çağı absans epilepsi ve juvenil miyoklonik epilepsi gibi çok geniş bir klinik fenotipi kapsar. İdiopatik epilepsi tüm epilepsilerin %47'sini oluşturur ve monogenik ya da poligenik kalıtım ile oluşur (Nicita ve ark 2012).

Epilepsili çocukların yaklaşık %30'u davranışsal ve bilişsel bozukluklar gösterir. Bu ortak durumun en basit açıklaması; bu anormallikler yaygın patofizyolojik mekanizmaların değişik yansımalarını gösterir (Striano ve ark 2013). Son birkaç on yılda yapılan aile ve ikiz çalışmaları nöbetlerin genetik komponentlerinin olduğunu da desteklemektedir (Grill ve ark 2008).

Son çalışmalar dünya üzerinde meydana gelen evliliklerin %10,4'ünün akrabalar arasında olduğunu göstermektedir (Bittles and Black 2010). Akriba evliliklerinin prevalansı demografik, dini, kültürel ve sosyoekonomik faktörlere bağlıdır (Machado ve ark 2013). Akriba evliliklerinin ana sonucu otozomal resesif hastalık riskindeki artıştır (Rafiee and Saadat 2011). Birinci derece kuzenlerde otozomal resesif hastalığı olan çocuk sahibi olma riski normal populasyona göre %1,7-2,8 oranında yüksektir (Hamamy ve ark 2011).

Bu çalışmada ailesel epilepsi, zihinsel yetersizlik, bilişsel gelişimde gecikme veya motor gerilik tanılarından herhangi birini ya da birkaçını almış ve üç kuşak soyunun en az birinde epilepsi, zihinsel yetersizlik, bilişsel gelişimde gecikme veya motor gerilik saptanan 35 hasta prospektif olarak değerlendirildi.

Bu çalışmadaki amacımız akriba evliliğinin sık olduğu ülkemizde ailesel epilepsi, zihinsel yetersizlik, bilişsel gelişimde gecikme ve/veya motor geriliği olan hastaların

soyağalarını, klinik ve laboratuvar bulgularını inceleyerek etyolojide rol oynayan faktörleri ve kalıtım biçimlerini belirlemektir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Epilepsi**

#### **2.1.1. Tanım**

Nöbet beyindeki anormal ve aşırı elektriksel aktiviteden kaynaklanan geçici bulgu ve/veya semptomlardır. Epilepsi beynin jeneralize nöbete kalıcı yatkınlıkla ve bu durumun nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçları ile karakterize bozukluğudur (Mikati 2011). Bu kavramsal tanım günlük hayatta çok kullanılabilir olmadığı için uluslar arası epilepsi ile savaş derneği (İLAE) klinik kullanım için daha uygun bir tanım belirledi. Bu tanıma göre aşağıdaki durumların herhangi biriyle karşılaşıldığında epilepsi düşünülebilir: 24 saatte iki ya da daha fazla provokasyon olmadan nöbet ortaya çıkması, bir kez provokasyon olmadan nöbet ortaya çıkması ile birlikte, sonraki on yılda iki kez provokasyon olmadan nöbet ortaya çıkması durumundan sonraki tekrarlama riskine sahip olmak, epileptik sendrom tanısı almış olmak (Fisher ve ark 2014). Aktif epilepsi; önceden ya da şu anda ilaç kullanılıyor olmasına rağmen son beş yılda en az bir kez nöbet epizodunun olmasıdır (Jonsson ve ark 2014).

Epilepsi çocuklarda ve adölesanlarda en sık görülen nörolojik hastalıklardan biridir, prevalansı her 1000 çocukta 4-6 vakadır (Ünver ve ark 2014). Epilepsi tanısı olan hastalar ayırt edilmekten, yanlış anlaşılmaktan, sosyal kusurlardan, ve günlük aktiviteler sırasında ani kontrol kaybı oluşturacak olmasından dolayı stres ve acı duyarlar (Quintas ve ark 2012). Epilepsinin doğru tanısı ve sınıflandırılması uygun tedavi ve prognozun belirlenmesi için gereklidir (Ünver ve ark 2014). Ayrıca nöbet etyolojisi de prognozun belirlenmesinde pimer etkindir (Piña-Garza 2013). Epileptik nöbetlerin gelişimi hipereksitabilite ve eş zamanlı sinir hücre kompleksindeki anormal elektriksel aktivite ile açıklanabilir (Oliva ve ark 2012). Nöbetlerin gelişmesi ve yayılması ile ilgili olarak değişik iyon kanallarının fonksiyon bozukluğu gösterilmiştir (Mizielinska 2008). SCN2A mutasyonu, zihinsel yetersizlik ve/veya otizmlili hastalarda olduğu gibi bazı selim ya da ağır epilepsi çeşitlerinde bulunmuştur (Baasch ve ark 2014).

#### **2.1.2. Nöbet ve Epilepsinin Sınıflandırılması**

İLAE, nöbet ve epilepsi sınıflandırılmasında düzeltme yapmak için uzun zamandır çalışmaktadır (Tablo 2.1). Artık 'parsiyel' yerine 'fokal' terimi kullanılmaktadır. 1989 yılındaki uluslar arası epilepsi sınıflandırılmasında epileptik sendromlar, 'idiopatik', 'semptomatik' ve 'kriptojenik' olarak kategorize edilirdi. Yeni genetik ve nörobilimsel

bilgiler sonucunda bu terimler yanlışlık ve tutarsızlıkları nedeniyle artık kullanılmamaktadır. Bu komisyon epilepsileri elektroklinik sendrom olarak tanımlamaktadır (Tablo 2.2) (Berg ve ark 2010).

**Tablo 2.1.** Nöbetlerin sınıflandırılması, ILAE (Commision 2010) (Berg ve ark 2010)

---

I. Jeneralize nöbetler
1. Tonik-klonik
2. Absans
Tipik
Atipik
Özel belirtisi olan absans
Miyoklonik absans
Göz kapağı miyoklonisi
3. Miyoklonik
Miyoklonik
Miyoklonik atonik
Miyoklonik tonik
4. Klonik
5. Tonik
6. Atonik
II. Fokal nöbetler
III. Bilinmeyen
1. Epileptik spazm

---

**Tablo 2.2.** Elektroklinik sendromlar ve diğer epilepsiler (Berg ve ark 2010)

---

Elektroklinik sendromlar başlangıç yaşına göre düzenlenmiştir.
1. Yenidoğan dönemi
a. Selim ailesel yenidoğan epilepsisi
b. Ohtahara sendromu
2. Süt çocuğu
a. West sendromu
b. Süt çocuğundaki miyoklonik epilepsi
c. Selim süt çocuğu epilepsisi
d. Selim ailesel süt çocuğu epilepsisi
e. Dravet sendromu
3. Çocukluk dönemi
a. Febril plus nöbet
b. Panayiotopoulos sendromu
c. Miyoklonik atonik nöbetle giden epilepsi
d. Sentrotemporal spike görülen selim epilepsi
e. Otozomal dominant gece frontal lob epilepsisi
f. Miyoklonik absans ile giden epilepsi
g. Lennox-Gestaut sendromu
h. Uyku sırasında spike ve dalgalarla giden epileptik ensefalopati
1. Landau-Kleffner sendromu
i. Çocukluk çağı absans epilepsisi
4. Adölesan-yetişkin
a. Juvenil absans epilepsi

---

- 
- b. Juvenil miyoklonik epilepsi
  - c. Progresif miyoklonik epilepsiler
5. Distintive (özel) grup
- a. Hipokampal skleroz ile birlikte olan mesial temporal lob epilepsisi
  - b. Rasmussen sendromu
  - c. Hipotalamik hemartom ile giden gelastik nöbetler
6. Yapısal ve metabolik sebeplerden kaynaklanan epilepsiler
- a. Kortikal gelişim malformasyonları, nörokutanöz sendrom, tümör, enfeksiyon, travma, anjiom, perinatal sebepler, inme vb.
7. Sebebi bilinmeyen epilepsiler
8. Epileptik nöbetle giden ancak epilepsi çeşidi olarak tanı konmayan durumlar
- a. Selim yenidoğan nöbetleri
  - b. Febril nöbetler
- 

## I. Jeneralize Nöbetler

**1. Tonik-Klonik Nöbetler:** Jeneralize tonik-klonik nöbetler tonik ve klonik motor olaylar sonucunda olan, dört uzvu da içeren şuur kaybının eşlik ettiği nöbet olarak tanımlanır (Freitas ve ark 2013). Genel olarak çocukluk çağında ve yetişkinlerde görülür, nadir olarak neonatal dönemde tanımlanır (Schmitt ve ark 2005). Jeneralize tonik-klonik nöbetler primer jeneralize olarak ortaya çıkabileceği gibi parsiyel veya diğer nöbet şekillerine sekonder olarak da gelişebilir. Çocukluk çağında en sık görülen nöbet tipidir (Sankar ve ark 2006). Klasik tonik klonik bir nöbette aura ardından gözlerde kayma ve şuur kaybı görülür. Kasılma tüm vücut kaslarında görülebilir. Çocuk keskin, tuhaf bir çılgılık atabilir. Apneik ve siyanotik hale gelebilir. Konvülziyonun klonik fazının başlaması ile gövde ve ekstremiteler ritmik olarak kasılır ve gevşer. Atak bittiğinde klonik hareketlerin sıklığı azalır ve sonuçta aniden durur. Nöbet birkaç saniyeden yarım saat ya da daha fazla sürebilir. Yeni başlangıçlı nöbeti olan çocukların %50'sinin nöbeti 5 dakikadan uzun sürmekte, %29'u 10 dakikadan uzun, %16'sı 20 dakikadan uzun, %12'si 30 dakikadan uzun sürmektedir (Shinnar ve ark 2001). Midriazis, taşikardi, belirgin kardiyak aritmiler ve takipne gibi otonomik anormallikler de görülebilir (Panayiotopoulos 2007). Jeneralize tonik-klonik nöbetler ya da diğer nöbetler, enfeksiyon, ateş, duygusal değişiklikler, hiperventilasyon, alkol ve ilaçlarla tetiklenir (Sankar ve ark 2006).

**2. Absans Nöbetler:** Absans nöbetler aktivitede ani durma, yüz ifadesinde değişme, şuurda bozulma, göz kırpması ile karakterizedir ve bazen otomatizma ile ilişkilendirilebilir. Çocukluk çağı absans epilepsisi çocukluk çağı epilepsilerinin %10-17 sini oluşturur. Daha çok 4-8 yaşları arasında görülür. Tipik absans nöbeti gün içinde çok kez olur ancak

genelde 30 saniyeyi geçmez. Atağın sonu da başlangıcı kadar anidir. Tipik absans nöbetin prevalansı ilk dekatta en yüksektir sonra dramatik olarak düşer (İncecik ve ark 2014). Vücut tonusunda çok az miktarda azalma olabilir ve çocuklar ellerindeki objeleri düşürebilirler ancak tonus kaybı nadiren düşmeye yol açacak kadar şiddetli olur. İdrar kaçırma nadirdir (Sankar ve ark 2006). Aura ve postiktal dönem asla görülmez (Piña-Garza 2013). Çocukların %10'undan fazlasında glukoz transporter tip 1'i kodlayan SCL2A1 gene mutasyonu görülür (Arsoy ve ark 2012). Ataklar sıklaştığı zaman çocuğun zihinsel süreci yavaşlar ve absans nöbetin ilk belirtisi derslerde ve davranışlarda bozulma olabilir (Sankar ve ark 2006). Elektroensefalografide (EEG) hiperventilasyon sırasında yapılan çekimde 3-4 Hz'lik diken dalga değişiklikleri izlenmektedir (Jain ve ark 2014).

**Miyoklonik Absans:** Tipik absans nöbetlerle giden çocukluk çağı absans nöbeti idiopatik generalize nöbetlerin prototipidir. Buna rağmen hafif kısa myoklonik komponentler de tipik absans nöbette yaygın görülebilir. Ağır ve devamlı jerkler absansla birlikte diğer idiopatik jeneralize epilepsilerde de görülebilir (Jain ve ark 2014).

**3. Miyoklonik:** Miyoklonus, kas gruplarının istem dışı olarak ani ve hızlı kasılmasıdır. Yüzde, gövdede, bir veya bir kaç ekstremitede veya jeneralize olabilir. Tek nöbet veya küme şeklinde ortaya çıkabilir. Uykuya dalarken veya uyanırken daha sıktır. Fotosensitivite sık görülür. EEG'de genellikle çoklu diken dalga deşarjları ortaya çıkar (Alehan 2010). Myklonik nöbetler yaşamın ilk üç yılında başlayan epilepsilerin yaklaşık %3'ünü oluşturur (Hurst 1990).

**4. Klonik:** Tekrarlayıcı ritmik klonik atımlar ile karakterizedir. Özellikle süt çocuklarında daha sık görülür. EEG'de 10'Hz'lik veya daha hızlı ritmik aktivite ortaya çıkar (Alehan 2010).

**5. Tonik:** Genellikle bir dakikadan kısa süren, ekstansör kas gruplarındaki ani tonus artışı şeklinde gözlenen nöbetlerdir. Hasta opistotonus postürü alır ve bu sırada gözleri yukarı kayar, siyanoz görülebilir. Özellikle Lennox-Gastaut sendromunda sık ortaya çıkan bir nöbet tipidir. EEG'de düşük voltajlı hızlı aktivite veya 10 Hz'lik frekansı azalırken amplitüdü artan ritmik aktivite görülür (Alehan 2010). Bu nöbet tipi hızlı göz hareketlerinin olmadığı (non REM) uyku tipinde daha sıktır (Sankar ve ark 2006).

**6. Atonik:** Ani tonus kaybı sonucu düşmeler görülür. Yaralanmalar sıktır. Bu tür nöbetlerde genellikle bilinç kaybı olmaz. Hasta düşmesinin ardından hemen yerden kalkar.

EEG’de çoklu diken dalga kompleksleri veya düzleşme görülür (Alehan 2010). Oturabilen ancak yürüyemeyen infantlarda atonik nöbetler başta ve boyunda ani öne düşme şeklinde görülür. Genellikle sabah saatlerinde daha sık görülür (Sankar ve ark 2006).

## **II. Fokal Nöbetler**

Başlangıcı tek hemisferle kısıtlanmıştır. Aşağıdaki özellikleri ile karakterizedir:

1. Aura
2. Motor
3. Otonomik
4. Farkındalık ve tepki verme

Bilateral konvulzif nöbetlere dönüşebilir (Moshé ve ark 2014). Nöbetler tek hemisferdeki lokalize bir alandan kaynaklanır. Bu alan sınırlı kalabilir ya da beynin diğer alanlarına yayılabilir (Sharma 2013).

### **2.1.3. Epidemiyoloji ve Prognoz**

**İnsidans ve Prevalans:** İnsidans her 100.000 kişide bir yıl içerisinde iki ya da daha fazla provakasyon olmadan nöbet geçiren yeni tanı almış hasta sayısıdır. Prevalans ise herhangi bir zamanda her 1000 kişide aktif epilepsisi olan hasta sayısını gösterir (Panayiotopoulos 2007). Aktif epilepsinin gelişmiş ülkelerdeki insidansı 1000’de 5-8, gelişmemiş ülkelerde ise 1000’de 10’dur. Kırsal kesimlerde sıklığın daha fazla olduğu bildirilmiştir (Ngugi ve ark 2010). Bu bölgesel farklılıklar enfeksiyon, yetersiz antenatal ve perinatal bakım gibi epilepsi risk faktörlerindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır (Newton and Garcia 2012). Prevalans sıklığı yaşla beraber artış gösterir. Yedi yaşında 2,3/1000 iken 10-15 yaşında 4-6/1000’e yükselir (Panayiotopoulos 2007). Avrupa’da 900.000 çocuk ve adölesan aktif epilepsi hastası vardır (prevalans 4,5-5/1000). Her yıl 130.000 yeni vaka tespit edilmektedir. (70/100.000) (Forsgren ve ark 2005).

**Mortalite:** Yaşam beklentisinin kriptojenik ve idiopatik (2010’da İLAE bu grubu sebebi bilinmeyen ve genetik epilepsinin bazı formları için tanımlamıştır.) epilepsisi olan hastalarda 2 yıl, semptomatik (2010 terminolojisine göre yapısal ve metabolik sebebi olan epilepsiler) epilepsisi olan hastalarda ise 10 yıl kadar az olduğu bildirilmiştir (Gaitatzis 2012). Ancak epilepsinin tüm formları azalmış yaşam beklentisi ile ilişkili değildir. Çocukluk çağı absans epilepsisi ve kendini sınırlayan sentrotemporal spike ile giden çocukluk çağı epilepsisi gibi epileptik sendromlarda mortalitenin arttığına dair kanıt yoktur (Moshé ve ark 2014).

Gelişmiş ülkelerde epilepsili kişilerde mortalite genel popülasyona göre 2-5 kat artmıştır (Neligan 2010). Ancak gelişmemiş ülkelerde özellikle genç hastalarda (10-29 yaş arasında) bu oran 37 kata kadar artabilir (Ding ve ark 2013). Mortalite, nöbet başladıktan sonraki ilk bir yıl içinde en fazladır. Bu durum asıl olarak, epilepsinin altta yatan sebebiyle, komorbidite ile ve genç hastaların diğer sebeplerden kaynaklanan mortalitesinin düşük olması ile ilişkilidir (Moshé ve ark 2014).

**Komorbidite:** Komorbidite epilepsiye ağırlık katar ve ilaç seçimi ve prognoz için önemlidir. Örnek olarak psikiyatrik komorbidite antiepileptik ilaçlarla ilk tedaviye daha kötü yanıtı sebep olur (Kanner 2013) ve ölüm riskinde artış ile ilişkilidir (Fazel ve ark 2013). Epilepsisi olan hastaların hemen hemen üçte birinde anksiyete ve depresif bozukluklar vardır. Somatik komorbidite de oldukça yaygındır. Komorbiditeler sebep (örn: epilepsiye sebep olan serebrovasküler hastalık) ya da sonuç (antiepileptik ilacın obezite ya da depresyona sebep olması gibi) olabilir ya da epilepsi ve komorbidite, depresyon ve diğer psikiyatrik bozukluklarda olduğu gibi altta yatan sebebi paylaşabilir (Gaitatzis ve ark 2012).

**Patofizyoloji:** Epileptik nöbet; beyindeki normal sinir iletişim paternini bozan nöronların geçici anormal senkronizasyonundan kaynaklanır ve bu durum EEG’de artan ve azalan deşarjların görülmesi ile sonuçlanır. Bu bozukluk nöbetin köken aldığı bölgeye göre değişik semptomların oluşmasına sebep olur (Moshé ve ark 2014).

#### 2.1.4. Epilepsi Tanı

**Hikaye:** Hikayeyi olayı gören birinci kişiden almak önemlidir. Bilgi kişiden kişiye aktarılırken kolaylıkla bozulabilir. Epilepsi ekartasyon tanısı değildir. Aileden nöbeti kayıt etmelerini istemek gerekir. Çoğu zaman bu işlem beyin görüntülemelerinden çok daha faydalıdır. Aileye bu durumun daha önce olup olmadığı ve ailede benzer durumu olan başka birisinin olup olmadığı mutlaka sorulmalıdır. Genelde bu önemli bilgileri kimse sormadan söylemez (Piña-Garza 2013). Yetersiz hikaye epilepsi tanısının konulamamasının en yaygın sebebidir (Panayiotopoulos 2007). Yanlışlıkla epilepsi olarak tanı alan non epileptik paroksizmal durumlar epilepsi tanısı almış hastaların yaklaşık %20-30’unu oluşturmaktadır. Bu hastalar tedavi edilmiş ya da 3. basamak değerlendirme için yönlendirilmiş olabilir (Anonymous 2005).

**Fizik Muayene:** Eğer hastanın alta yatan serebral patolojisi varsa nöbeti olan hastanın muayenesi normal olmayabilir. Uzun zamandır nöbeti olan çocukların küçük bir kısmında serebral tümör gibi nörolojik anormallikler olabilir. Görüntüleme çalışmaları özellikle beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) neoplazmları ortaya çıkarır. Muayene yapan kişi nöbet geçirdikten kısa bir süre sonra da fizik muayenenin anormal olacağını aklından çıkarmamalıdır. Ağır bir nöbetten sonra hasta konfüze olabilir. Tremor, inkoordinasyon, bir ya da daha fazla ekstremitede güçsüzlük, patolojik reflekslerin görülmesi gibi geçici nörolojik bozukluklar olabilir. Eğer nöbetler kısa aralıklarla tekrarlırsa bu bulgular daha uzun sürebilir (Sankar ve ark 2006).

### **Laboratuvar**

**Biyokimya:** Nöbet geçiren tüm infantlarda ve hikayesi metabolik bozukluğu düşündüren tüm çocuklarda kan glukoz ve kalsiyum değerlerine bakılmalıdır. Yenidoğanda böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi de gereklidir. Serum elektrolit bozuklukları tekrarlayan nöbeti olanlarda nadirdir. Ancak hiponatremi (sodyum değerinin 125 mEq/dl'nin altında olması) 6 aydan küçük nöbeti olan hastaların %70 ile ilişkilidir (Hirtz ve ark 2000).

**EEG:** Nöbet tipini belirlemede kullanışlıdır (Sankar ve ark 2006).

**Lumbar Ponksiyon:** Lumbar ponksiyon nöbeti olan her hastada rutin değildir. Çünkü bakteriyel ya da tüberküloz menenjitli olan infantların anlamlı bir kısmı ilk semptom olarak febril nöbet ile gelirler (Sankar ve ark 2006).

**Görüntüleme çalışmaları:** MRG ve bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) nöbeti olan çocukta ilk değerlendirmede uygulanan işlemlerdir. Asıl sorun afebril nöbet geçiren çocuklarda görüntülemenin acil yapılmasının gerekliliğidir. Nörogörüntüleme anormallikleri açısından; anormal nörolojik muayene, malignensi öyküsü, orak hücreli anemi, kanama bozuklukları, kapalı kafa travması, sistiserkozis açısından endemik bölgeye seyahat öyküsü olması gibi risk faktörleri olan hastalara acil görüntüleme yapılmalıdır (Sharma ve ark 2003). Otuzüç aydan küçük ve fokal nöbeti olan infantlara da görüntüleme yapılır (Sankar ve ark 2006).

**Metabolik Tarama ve Sitogenetik:** Metabolik tarama ve sitogenetik çalışmalar, eğer nöbete sebebi bulunamamış mental retardasyon eşlik ediyorsa ya da nöbetler çok uzamış şuur bozuklukları ile ilişkili ise yapılır. Genel olarak, plazma aminoasit ve diğer

metabolitlerin çalışılması; idrarda organik asit, kan amonyak, laktat ve piruvat düzeyleri ile kombine edilir. Birçok sitogenetik bozukluklar da nöbetlerle ilişkilidir (Tablo 2.3) (Sankar ve ark 2006).

**Tablo 2.3.** Epilepsi için tanımlanmış genler (Mikati 2011).

Gen	Fonksiyon	Lokus	Epileptik sendrom	Nöbet tipi
<i>GABRA1</i>	GABA aktivasyonlu kanalların parsiyel inhibisyonu	5Q34	Otozomal dominant jüvenil myoklonik epilepsi	Tonik klonik, myoklonik, absans
<i>GABRG2</i>	GABA <sub>A</sub> erjik nöronların hızlı inhibisyonu	5q31	Febril nöbet, jeneralize epilepsi febril nöbet plus	Febril, absans, tonik klonik, myoklonik, klonik, parsiyel
<i>GABRD</i>	GABA <sub>A</sub> reseptör kanal amplitütlerinde azalma	1p36	Jeneralize epilepsi febril nöbet plus	Febril, afebril
<i>SCN2A</i>	Hızlı sodyum girişinin başlaması ve aksiyon potansiyelinin yayılması	2q24	Jeneralize febril plus epilepsi, benign familyal neonatal-infantil konvulziyon	Febril, afebril jeneralize tonik, tonik klonik
<i>SCN1A</i>	Somatodentritik sodyum girişi	2q24	Jeneralize febril plus epilepsi, infantın ağır myoklonik epilepsisi	Febril, absans, tonik klonik, myoklonik, parsiyel
<i>SCN1B</i>	$\beta$ subünitinin koadjuvan ve modülatör etkisi	19q13	Jeneralize febril plus epilepsi	Febril, absans, tonik klonik, myoklonik
<i>KCNQ2</i>	KCNQ3 ile etkileşime girer	20q13	Benign familyal neonatal konvulziyon	Neonatal konvulziyonlar

<i>KCNQ3</i>	KCNQ2 ile etkileşime girer	8q24	Benign familyal neonatal konvülziyon	Neonatal konvulziyonlar
<i>ATP1A2</i>	İyon transportunun disfonksiyonu	1q23	Benign familyal neonatal-infantil konvulziyon ve familyal hemiplejik migren	İnfantil konvulziyonlar
<i>CHRNA4</i>	$\beta$ 2 subüniti ile etkileşime girerek nikotinik akımı module eder	20q13	Otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi	Uyku ile ilişkili fokal nöbet
<i>CHRN2</i>	$\alpha$ 4 subüniti ile etkileşime girerek nikotinik akımı regüle eder	1p21	Otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi	Uyku ile ilişkili fokal nöbet
<i>LGII</i>	Hemostaz disregülasyonu, nöron ve glia arasında etkileşim	10q24	İşitsel özelliklerle giden otozomal dominant parsiyel epilepsi	İşitsel ve görsel halüsinasyonlarla giden parsiyel nöbet
<i>CLCN2</i>	Nöronal klor akışı	3q26	Idiopatik jeneralize epilepsi	Tonik-klonik, myoklonik, absans
<i>EFHC1</i>	Farelerdeki hipokampal apoptozisi azaltır.	6p12-p11	Juvenil yoklonik epilepsi	Tonik-klonik, myoklonik
<i>BRD2(RING3)</i>	?	6p21	Juvenil myoklonik epilepsi	Tonik –klonik, myoklonik

### 2.1.5. Tedavi

Kontrol edilememiş nöbetler beyin hasarını artırır. Uzamış nöbet sırasında beyin glukoz seviyesi düşer ve eksitatör aminoasitler DNA sentezini etkiler (Piña-Garza 2013). Nöbetlerin; gelişmekte olan beyne etkileri, bizi tedavi amacının sadece nöbetsiz kalmak değil, ayrıca beyindeki anormal aktiviteyi de ortadan kaldırmak olduğu konusunda motive etmektedir (Mlsna and Koh 2013). Artan sayıda çocukta, epilepsinin altta yatan bir genetik sebebi olduğu tanımlanmaktadır, Bu nedenle, farmakogenetik tedavileri geliştirmek daha gerçekçi hale gelmektedir (Baraban ve ark 2013). Ketojenik diyet, rezektif cerrahi, cerrahi implantlar ve son zamanlarda gelişen kapalı devre stimulasyon tedavisi gibi farmakolojik olmayan tedaviler de son zamanlarda kabul edilir ve geliştirilir hale geldi (Neal ve ark 2008).

### Optimal Antiepileptik İlaç Tedavisinin Belirlenmesinde Anahtar Noktalar

**Tedaviye başlamaya karar verme:** İlk antiepileptik ilaç tedavisine başlamaya karar verme; bireysel kar-zarar oranının dikkatli değerlendirilmesine ve hastanın (ya da çocuklar için ailenin) tercihinin dayanmaktadır. Çoğu durumda, 24 saatte en az iki nöbet hikayesi, provoke edici faktörün olmaması tedavi başlama kararını destekler. Rekürrens için yüksek riskli hastalarda tek nöbetle tedaviye başlamak gerekir (Moshé ve ark 2014).

**En uygun antiepileptik ilacın seçimi:** Nöbeti kontrol ederken yan etkiyi en aza indirgeyen ilaç tercih edilmelidir. Düşünülmesi gereken faktörler şunlardır:

1. Yaş (neonatal, infant ve daha büyük hastalar)
2. Cinsiyet (sorunlar doğum kontrolü, gebe kalma potansiyeli ve kemik sağlığı ile ilişkilidir.)
3. Tahmini nöbet tipi
4. Yan etki profili, yaşla ve cinsiyetle ilişkili yan etkiler
5. İlaç etkileşim potansiyeli
6. Tedavi seçeneklerinin beklenen etkilerinin komorbidite ile ilişkisi.
7. Tedavinin uygun olmaması
8. Doz sınırlaması (yavaş titrasyon için, uygun formülasyonun kullanımı için gereklidir.)
9. Fiyat

Hasta ya da hasta yakını reçete edilen ilaca bağlı kalmanın önemi ile ilgili olarak mutlaka bilgilendirilmelidir (Moshé ve ark 2014). Tablo 2.4’de epileptik nöbetler ve temel epileptik sendromlarda kullanılan eski ve yeni antiepileptik ilaçların pratik seçimi yer almaktadır.

**Tablo 2.4.** Nöbet tipine göre antiepileptik ilaç seçimi (Panayiotopoulos 2007)\*

Nöbetler/sendromlar	1. kuşak antiepileptik ilaçlar (önem sırasına göre)	2. kuşak antiepileptik ilaçlar (önem sırasına göre)
Sekonder jeneralize tonik klonik nöbetler ile birlikte olan veya olmayan fokal (basit ve kompleks) nöbetler	Karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, <i>levatirasetam</i> , <i>okskarbazepin</i> , <i>lamotrijin</i> , <i>topiramamat</i>	Klobazam, valproat, <i>gabapentin</i> , <i>zonisamid</i> , <i>pregabalin</i> , <i>tiagabin</i>
Sadece primer jeneralize tonik klonik nöbetler	Valproat, fenobarbital, fenitoin, <i>levatirasetam</i> , <i>lamotrijin</i> , <i>topiramamat</i>	Karbamazepin, <i>okskarbazepin</i>
Sadece myoklonik nöbetler	Klonazepam, valproat, fenobarbital, <i>levatirasetam</i>	Fenitoin, etosüksimid, <i>topiramamat</i> , <i>zonisamid</i>
Sadece absans nöbetler (tipik ve atipik)	Valproat, etosüksimid, <i>lamotrijin</i>	Klonazepam, <i>zonisamid</i> , <i>topiramamat</i>
Negatif miyoklonik ve atonik nöbetler	Etosüksimid, valproat, <i>levatirasetam</i>	Klonazepam, <i>zonisamid</i> , <i>topiramamat</i>
Tonik nöbetler	Valproat, fenitoin, fenobarbital, <i>topiramamat</i> , <i>lamotrijin</i>	Klonazepam, klobazam, <i>zonisamid</i>
Fokal epilepsilerin tüm sendromları	Karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, <i>levatirasetam</i> , <i>okskarbazepin</i> , <i>lamotrijin</i> , <i>topiramamat</i>	Klobazam, valproat, <i>gabapentin</i> , <i>zonisamid</i> , <i>pregabalin</i> , <i>tiagabin</i>
Çocukluk çağı absans epilepsi	Etosüksimid, valproat, <i>lamotrijin</i>	Klonazepam
Juvenil absans epilepsi	Valproat, etosüksimid, <i>lamotrijin</i>	Klonazepam, <i>zonisamid</i> , <i>topiramamat</i> , <i>levatirasetam</i>
Juvenil miyoklonik epilepsi	Valproat, fenobarbital, <i>levatirasetam</i> , <i>topiramamat</i>	Klonazepam, etosüksimid, <i>zonisamid</i> , <i>lamotrijin</i>
Fotosensitivite ve diğer refleks nöbetler	Valproat, <i>levatirasetam</i>	Klonazepam, <i>lamotrijin</i>
Lennox-Gastaut sendromu ve diğer epileptik ensefalopatiler (antiepileptik ilaçlar daha çok baskın nöbet tipine bağlıdır.)	Valproat, <i>lamotrijin</i> , <i>levatirasetam</i> , <i>rufinamid</i> , <i>topiramamat</i> , <i>zonisamid</i>	Klobazam, klonazepam, etosüksimid, fenitoin, <i>felbamat</i>

\* Yeni antiepileptik ilaçlar italik olarak gösterilmiştir.

**Optimum Doz:** Nöbetleri kontrol ettiği kabul edilen düşük doz amaçlanır. Eğer nöbetler devam ederse ya da yan etki gelişirse doz ayarlaması yapılır. Klinik cevabı düzenli olarak takip etmek gerekir (Moshé ve ark 2014).

**Nöbetler Kontrol Edilemediğinde İlaç Revizyonu:** İlacın doğru kullanılıp kullanılmadığı kontrol edilir. Tanı yeniden değerlendirilir. Gerçekten epilepsi mi? Nöbet tipinin ya da epileptik sendromun sınıflandırması doğru mu? Kademeli olarak başka bir ilaçla tedavi değiştirilebilir. Nöbet kontrolü zor olan hastalarda erken dönemde kombinasyon tedavisine geçilebilir. Antiepileptik ilaçlar kombine edildiğinde ilaç etkileşimleri doz ayarlamasını gerektirebilir. Hastanın almakta olduğu ilaçla başlanması planlanan ilaç arasındaki etkileşim belirlenir. Komorbiditeler belirlenir ve uygun şekilde yönetilir. Terapotik yarar ve yan etki arasındaki denge düzenli olarak yeniden değerlendirilir. Aşırı tedaviden kaçınılır (Moshé ve ark 2014).

**Nöbeti Olmayan Hastanın Yönetimi:** Kademeli olarak ilaç kesilmesi en az iki yıl nöbetsiz dönemden sonra düşünülür. Tedaviye devam edildiğinde var olan yan etkileri hesaba katmak gerekir. Hasta ve ailenin görüşleri önemlidir (Moshé ve ark 2014).

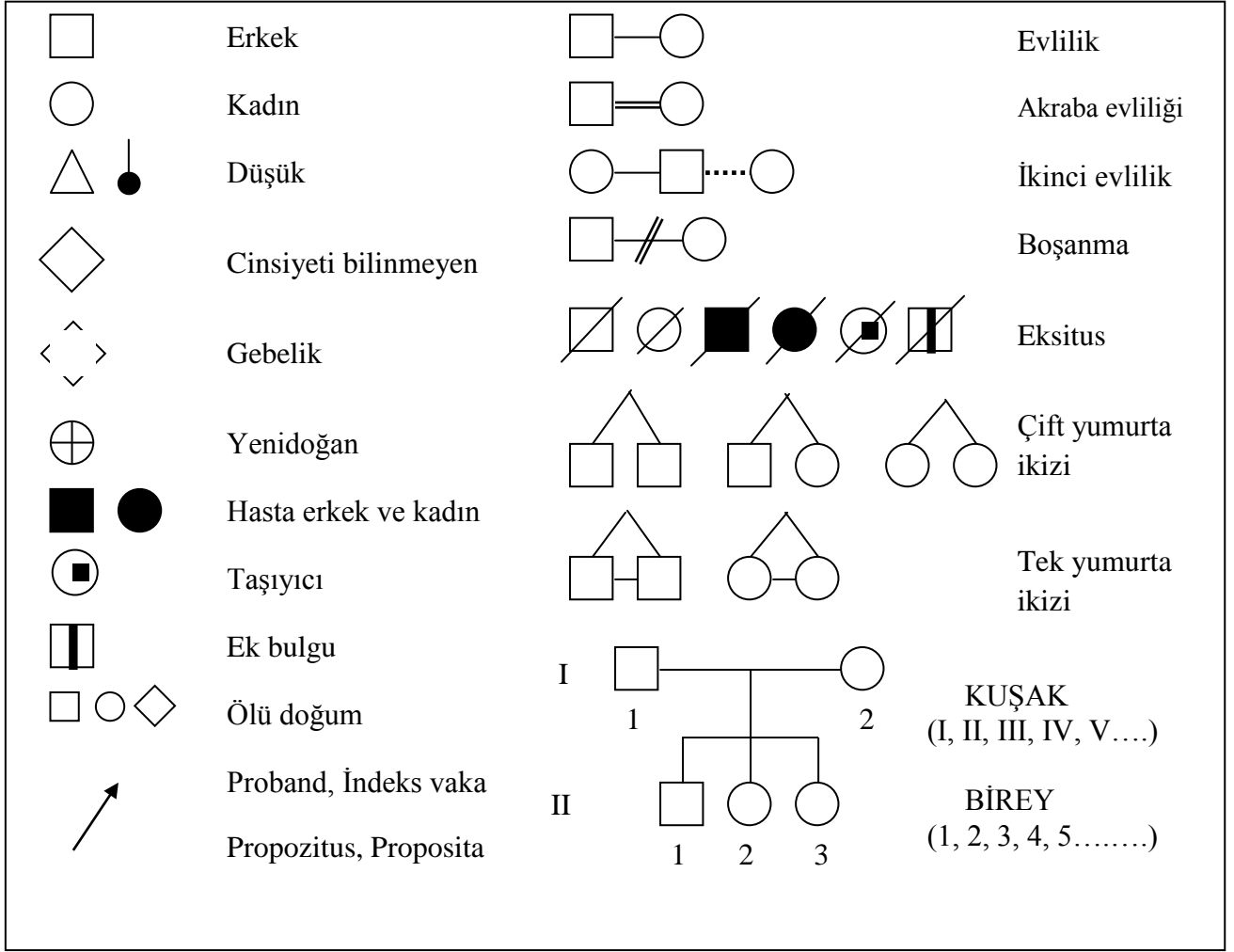
## **2.2. Genetik**

Tıbbi genetik, yalnızca kalıtsal hastalıkların tanı, takip ve tedavisiyle ilgili olmayıp, son yıllarda edinilen bilgiler ışığında tıbbın tüm alanlarını birleştiren ve devamlı gelişmekte olan bir bilim dalıdır. Klinik uygulamada, genetik hastalıklar tek gen hastalıkları, kromozom hastalıkları ve multifaktöriyel hastalıklar olarak gruplanmaktadır (Yüksel ve Yosunkaya 2010).

Şizofreni gibi nöropsikiyatrik bozukluklarda ve otizm ve zihinsel yetersizlik gibi yaygın görülen bozukluklarda mikrodelsiyonlar ve mikroduplikasyonlar genetik risk faktörleridir. Nadir ve tekrarlayan kopya numara değişiklikleri de çeşitli epileptik fenotiplerle ilişkili bulunmuştur (Jähn ve ark 2014). Çocukluk çağı absans epilepsisi, juvenil absans epilepsisi, juvenil myoklonik epilepsisi gibi genetik jeneralize nöbetlerin poligenik olduğu düşünülmektedir (Weber and Lerche 2008).

### **2.2.1. Kalıtım**

Kalıtım, klasik Mendel kurallarının geçerli olduğu kalıtım ve bunların dışında kalan ve çoğu belirsiz olaylarca yönlendirilen kalıtım olarak iki ana grupta incelenebilir (Yüksel ve Yosunkaya 2010). Soyağacı yönteminde kullanılan simgeler Şekil 2.1'da gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Soyağacı yönteminde kullanılan simgeler (Başaran 2003)

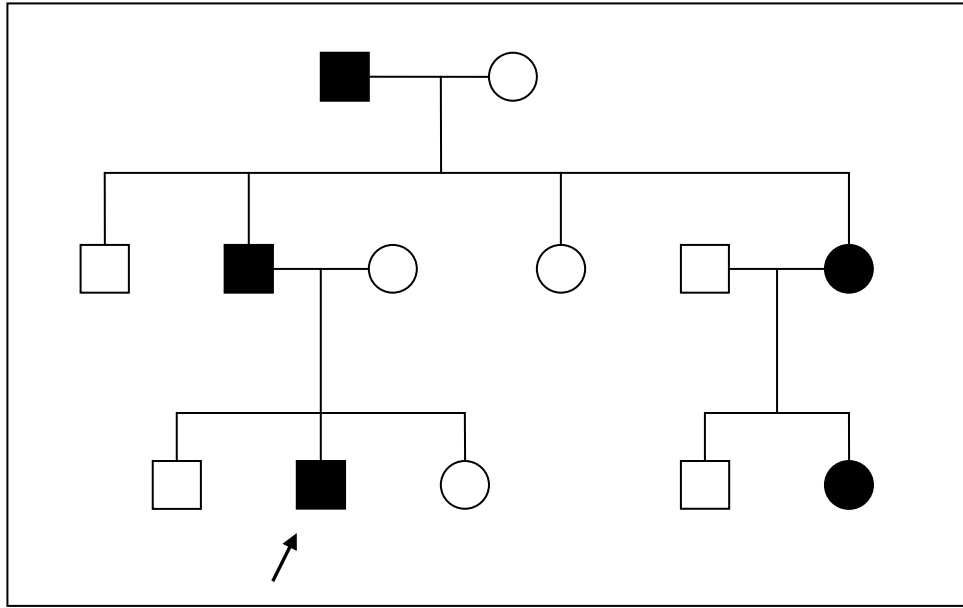
### 2.2.2. Klasik Mendelyen Kalıtım

Tek genli kalıtım ve kromozomal kalıtım bulunur.

**1. Tek Genli Kalıtım:** Tek bir genin kalıtımıyla ilişkilidir. Bu kalıtım modeline sahip genetik hastalıkların insidansı %8'dir. Mutasyon homolog kromozomlardan bir veya ikisinde olabilir. Aile ağaçları modele göre özellik gösterir. İlişkili genin otozom veya cinsiyet kromozomundaki yerleşimine ve gen etkisinin baskın (dominant) veya çekinik (resesif) oluşuna göre sınıflandırılabilir (Yüksel ve Yosunkaya 2010).

**Otozomal Dominant Kalıtım:** Otozomal dominant olaylar sadece bir tane mutant genin gerekli olduğu bozukluklardır Aile öyküsü bilgilerini incelerken, eşit olarak etkilenmiş kadın erkek bireyler, çoklu etkilenmiş kuşaklar erkek-erkek aktarımı not edilir. Otozomal dominant kalıtım ile olan bireysel her etkilenme için, her bir çocuk mutant aleli ya da normal aleli kalıtım ile kazanır. Otozomal dominant bozukluğu olan bir çocuğun %50 tekrarlama riski vardır. Tek gen bozukluklarının yarısına yakını otozomal dominant şekilde

kalıtılır (Vento 2012). Aile ağacında vertikal bir geçiş (farklı kuşaklarda etkilenmiş bireyler) görülür (Şekil 2.2) Otozomal dominant kalıtılan özellikler kişiden kişiye değişen fenotipik bulgular gösterebilir ve bu durum değişken ekspresivite olarak adlandırılır. Otozomal dominant hastalıkların bazılarında kişiler heterozigot olarak mutant aleli taşıdıkları halde klinik bulgu göstermezler ve hastalığın ‘kuşak atladığı’ görülür. Bu durum azalmış penetrans olarak adlandırılır. Heterozigot durumda olan alellerin her ikisi de eksprese oluyor ise ‘kodomünans’ durumundan söz edilir. Örneğin A ve B kan grubu allellerinin her ikisi de eksprese olarak AB kan grubunu oluşturur. Otozomal dominant hastalık ailede önceki kuşaklarda başka hiçbir kimsede yok ve ilk defa ortaya çıkmış ise ‘yeni mutasyon’ olarak düşünülür. Akondroplazi gibi bazı otozomal dominant hastalıklarda baba yaşının ileri olması etkilidir (Özkinay 2011). En çok bilinen otozomal dominant hastalıklar tüberoskleroz, ailevi hiperkolesterolemi, kalıtsal kolon kanseri ve nörofibromatozistir (Nussbaum ve ark 2007).



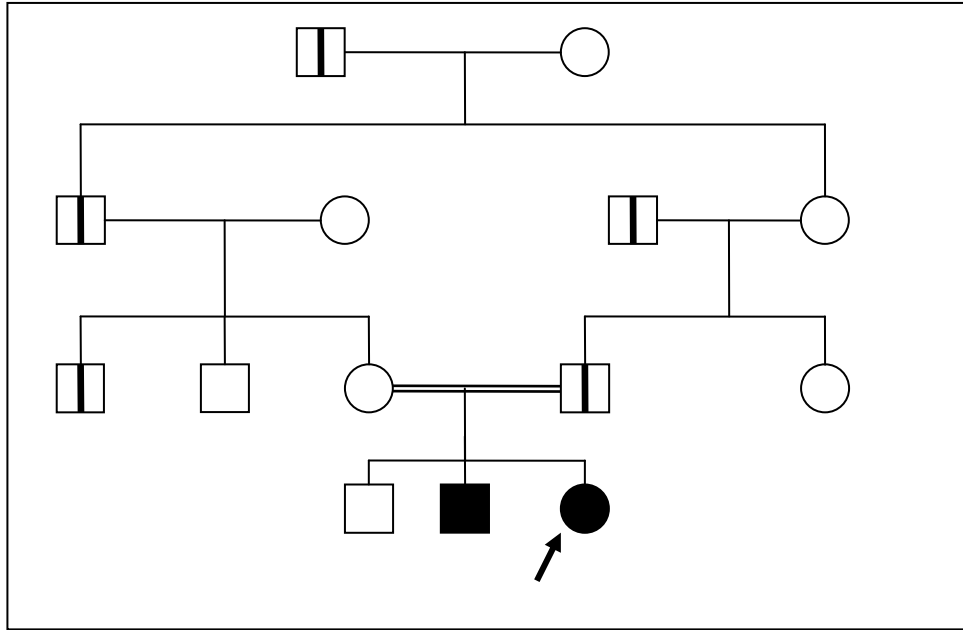
Şekil 2.2. Otozomal dominant kalıtım örneği (Başaran 2003).

#### Otozomal Dominant

- Kadın ve erkekler etkilenmiş
- Vertikal geçiş (çoklu kuşaklar)
- Kadın ve erkekte geçiş (Vento 2012).

**Otozomal Resesif Kalıtım:** Otozomal resesif bozukluklar hastalık oluşturmak için iki mutant allele ihtiyaç duyar. Genelde taşıyıcılar (sadece bir mutant aleli olanlar) hasta olmazlar ya da hafif semptomları olabilir. Bütün insanlar çok miktarda otozomal resesif mutasyona sahiptir ancak şans eseri olarak otozomal resesif bozukluğu olan bir çocuğun

olması ebeveyninde aynı bozukluğa sahip olması ile gerçekleşmektedir. Otozomal resesif taşıyıcı olan iki kişinin her gebelikte %25 etkilenmiş çocuk, %50 taşıyıcı çocuk, %25 de taşıyıcı ve etkilenmemiş, sağlıklı çocuk sahibi olma şansı vardır. Krabbe, metakromatik lökodistrofi, Tay-Sachs gibi birçok nörometabolik hastalık otozomal resesif kalıtım ile oluşur (Vento 2012). Hem kız hem de erkek çocuklar eşit oranda etkilenir ve aile ağacında horizontal geçiş (kardeşlerde aynı kuşakta etkilenmiş bireyler) görülür (Şekil 2.3) (Özkınay 2011).



Şekil 2.3. Otozomal resesif kalıtım örneği (Başaran 2003).

Otozomal resesif

- Kadın ve erkek etkilenmiş
- Horizontal geçiş (tek kuşak)
- Genelde akrabalık içerir (Vento 2012).

### Cinsiyete Bağlı Kalıtım

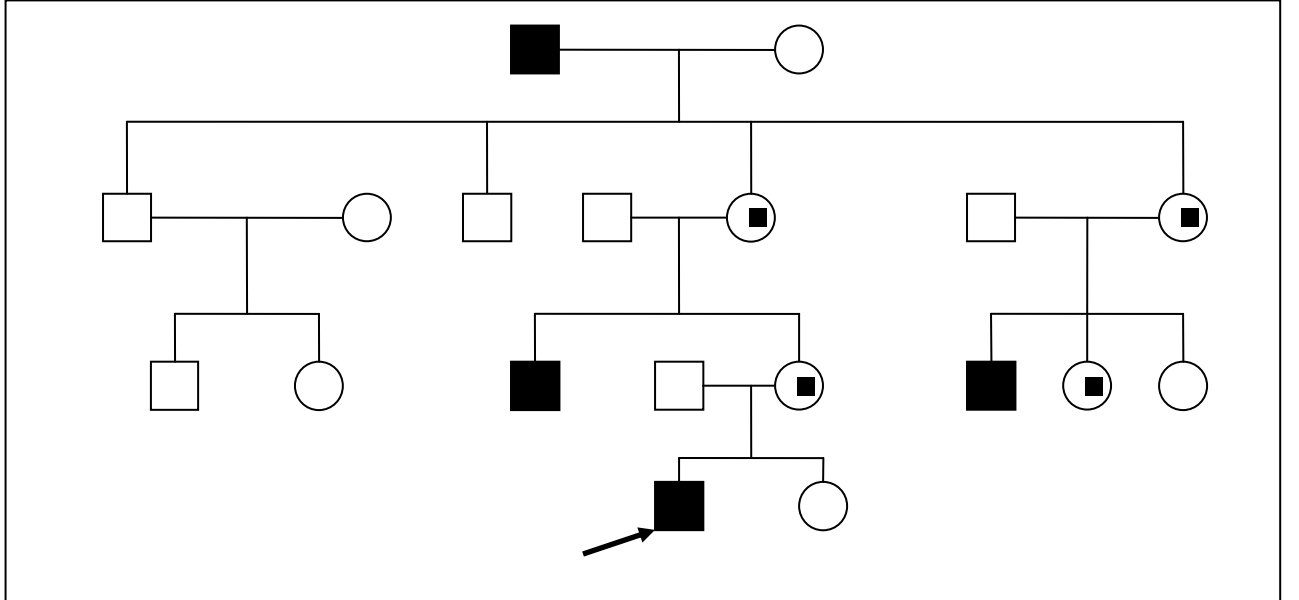
**X'e Bağlı Kalıtım:** Kadınlarda iki tane X kromozomu, erkeklerde ise bir tane X bir tane de Y kromozomu bulunur. X'e bağlı kalıtım mutasyona uğramış X kromozomu tarafından oluşur. Kadınların vücutlarında bulunan her hücresinde sadece bir tane çalışan X kromozomu kopyasına ihtiyacı vardır. Rastlantısal olarak diğer X kromozomunu inaktive eder. Bu kadınlarda koruyucu mekanizmadır. X'e bağlı kalıtımın özelliği aile öyküsünde sadece erkeklerin etkilenmiş olması (ya da erkekler kadınlardan çok daha fazla etkilenmiş) ve erkekte erkeğe geçişin olmamasıdır. Eskiden X'e bağlı resesif olarak tanımlanan

birçok hastalık daha hafif semptomlarla kadınlarda da görülebilir. Örnek olarak Duchenne muskuler distrofi öyküsüne dayanılarak sadece erkekleri etkilediğine inanılırdı. Günümüzde bazı taşıyıcı kadınlarda kas güçsüzlüğü, miyalji ve kardiyak komplikasyonların olabileceği bilinmektedir (Vento 2012).

**X'e Bağlı Resesif Kalıtım:** Otozomal resesif kalıttan en önemli farkı erkeklerde tek bir X kromozomu bulunduğu için (hemizigot) resesif mutasyonu tek doz taşımalarına rağmen hasta olmalarıdır. Dişilerde hastalığın ortaya çıkış şekli, otozomal resesifte olduğu gibidir. Hasta babanın tüm erkek çocukları sağlam, kız çocuklarının tamamı taşıyıcı olacaktır. Taşıyıcı annenin erkek çocuklarının yarısı hasta, yarısı sağlam; kız çocuklarının yarısı sağlam, yarısı taşıyıcı olacaktır. Homozigot durumda hasta olan annenin tüm erkek çocukları hasta olurken, kız çocukların tümü de taşıyıcı olabilir (Şekil 2.4). En sık bilinen X'e bağlı resesif hastalıklar Duchenne müsküler distrofi, hemofili A, glikoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği olarak sayılabilir (Yüksel ve Yosunkaya 2010).

X'e bağlı resesif hastalıklarda aşağıdaki durumlarda kadınlarda da hastalık görülebilir.

1. Atipik lyonizasyon
2. Diğer X kromozomu üzerindeki allelde mutasyon
3. Turner sendromlular
4. X-otozom translokasyonları (Özkınay 2011).



**Şekil 2.4.** X'e bağlı resesif kalıtım (Başaran 2003).

X'e bağlı resesif

- Erkek etkilenmiş (ya da kadınlarda hafif semptomlar)

- Erkekten erkeğe geçiş
- Kuşak atlama görülebılır (Vento 2012).

**X'e Bağlı Dominant Kalıtım:** Her iki cinste de hastalık görülr. Genellikle erkeklerde bulgular daha ağırdır. Lyonizasyon nedeniyle kadınlardaki tablo değişkendir. Hasta erkekten erkek çocuklarına geçiş yoktur. Hasta erkeğin bütün kızlarında hastalık görülr (Özkınay 2011). Hasta kadının erkek ve kız çocuklarının ise %50'si hasta olacaktır. Rett sendromu, hipofosfatemik raşitizm ve inkontinentia pigmenti tip 2 örnek olarak gösterilebilir (Yüksel ve Yosunkaya 2010).

**Y'ye Bağlı Kalıtım:** Holandrik kalıtım adı da verilir. Y kromozomu üzerinde spermatogenezde rol oynayan genlerdeki defektlerin kalıtımı bu şekildedir. Erkekten sadece erkek çocuklarına geçiş vardır (Özkınay 2011).

## **2. Kromozomal Kalıtım**

Bir kromozomun üzerinde yer alan tüm genlerin etkisinin bir arada gözleendiği kalıtım şeklidir (Yüksel ve Yosunkaya 2010).

### **2.2.3. Geleneksel Olmayan Kalıtım Paternleri**

Geleneksel olmayan kapsamında poligenik multifaktöriyel kalıtım, mitokondriyal kalıtım, tek ebeveyn dizomisi (uniparental dizomi), genomik mühürleme (genomik imprinting), dinamik mutasyonlar (bazı genlerdeki üçlü tekrar dizilerinde artış), mozaizm gibi genetik kavramların rol oynadığı kalıtım eşitleri bulunmaktadır (Yüksel ve Yosunkaya 2010).

**1. Poligenik Multifaktöryel Kalıtım:** Hastalıkların ve insandaki fiziksel/psikolojik özelliklerinin çoğunun kalıtım şeklidir. Birden fazla gen ve bunların etkilerinin gözlenmesi için gerekli çevresel koşullar gerekmektedir (Yüksel ve Yosunkaya 2010). Poligenik multifaktöriyel hastalıklara örnek olarak otizm, öğrenme güçlüğü, yarık damak dudak, nöral tüp defektleri, konjenital hipertrofik pilor stenozu, diabetes mellitus, iskemik kalp hastalığı, epilepsi ve şizofreni sayılabilir (Lander and Kruglyak 1995).

**2.Mitokondriyal Kalıtım:** Mitokondriyal hastalıklar genetik ve klinik olarak adenozin trifosfattan hücrelere enerji üretmekle sorumlu olan mitokondrinin disfonksiyonundan doğan hastalık grubudur (Vento 2012). Her hücre 2-100 kadar mitokondri içerir ve her mitokondride bulunan 5-10 kadar halkasal DNA içinde 2 r-RNA geni, 22 t-RNA geni



sendromu ve Prader Willi sendromları bu mekanizmanın klasik örnekleridir (Yüksel ve Yosunkaya 2010).

**5. Dinamik Mutasyonların Kalıtımı:** Bazı genlerin, genelde çeviriye uğramayan baş bölgelerinde tekrarlayan üçlü nükleotid dizileri bulunur. DNA replikasyonunda bu dizilerin genişlemesi, daha nadiren daralmasının belli sınırları aşmasına dinamik mutasyon denir. Bu tip kalıtımla ilgili olarak ortaya çıkan bazı hastalıklarda öne geçiş (antisipasyon) denilen bir kavramdan bahsedilebilir. Öne geçiş üçlü tekrar dizilerinin patolojik düzeylerde artışı sonucu, hastalık semptomlarının daha erken yaşlarda başlaması ve/veya klinik tablonun daha ağır seyretmesidir (Yüksel ve Yosunkaya 2010). Frajil X sendromu, ailevi Parkinson hastalığı, ailevi şizofreni, amiloidotik nöropati, spinoserebellar ataksi tip 2 ve meme kanseri öne geçişin rastlandığı hastalıklardır (Strachan and Read 2004).

**6. Mozaizm:** Bir dokuyu oluşturan hücrelerde aynı ana hücreden oluşmuş olmalarına rağmen farklı genetik yapıların gözlenmesine mozaizm denir. Mozaik durum somatik hücrelerde ise somatik mozaizm, germinal hücrelerde ise gonadal mozaizmden söz edildir (Yüksel ve Yosunkaya 2010). Akandroplozi, osteogenezis imperfekta gibi otozomal dominant, hemofili, Duchenne muskuler distrofi gibi X geçişli hastalıklarda ebeveyn fenotipinin ve genetik test sonuçlarının normal olmasına rağmen somatik mozaizm durumuna sahip oldukları için birden fazla hasta çocukları olan aileler bildirilmektedir (Van der Meulen ve ark 1995).

Şu durumlarda spesifik genetik testler mutlaka yapılmalıdır:

1. Epileptik spazm, myoklonik nöbet ve diğer ilaca dirençli nöbet ya da başka bir sebeple açıklanamayan status epileptikus olan yenidoğan ya da infantlar.
2. Klinik seyrinde progresif kötüleşmesi olan, gelişme geriliği olan ya da daha önce kazanılmış becerilerinde kayıp olan çocuklar.
3. Hareket bozukluğu, dismorfizm, baş çevresi değişikliği ya da anormal genitalya ile ilişkili nöbeti olan çocuklar.
4. Klinik hikayesi klasik yaşla ilişkili epileptik sendromlarla (Ohtahara sendromu, West sendromu) uyumlu olan ya da Dravet sendromu gibi diğer spesifik epileptik ensefalopatiler ile uyumlu olan çocuklar.

5. Süpresyon burst ya da hipsaritmi gibi spesifik elektroensefalografik paterni olan çocuklar.

6. Beyin MRG görüntülerinde lisenfali, korpus kallozum disgenезisi, myelinizasyon azlığı ya da serebral atrofi gibi anormallikleri olan çocuklar (Mastrangelo and Leuzzi 2012).

### **2.3. Motor-Mental Gelişme**

Gelişme; anlama, ifade etme, hareket ve günlük yaşam becerileri gibi alanlarda işlev kazanma sürecidir (Uysal 2010).

#### **2.3.1. Gelişme Bozuklukları**

Bilişsel gelişimde gecikme ve zihinsel yetersizliğin güvenilir ve kesin tanısını koymak için klinik özelliklerini tam olarak anlamak gereklidir (Srouf and Shevell 2014). Postnatal nörolojik olgunlaşma bilişsel becerilerin kademeli olarak kazanılmasıyla oluşur. Yenidoğan beyin tarafından kontrol edilen davranış paternlerinden yoksundur, bu nedenle hayatın ilk 6 haftasında normal yenidoğan davranışlarını anensefalik infant davranışından ayırtetmek çok zordur. Gelişme geriliği, becerilerin beklenen zamanında olmaması durumunda fark edilir (Kinsbourne and Wood 2006). Tablo 2.5 yaşa göre bilişsel gelişim basamaklarının göstermektedir. Genel popülasyondaki bireyler arasındaki zeka katsayısı (IQ) farklılıkları genetik çeşitliliği yansıtır (Dickens and Flynn 2001). Hatta genel popülasyonda beyin yapısı da IQ ile ilişkilidir: intrakranial, serebral, temporal lob, hipokampal ve serebellar hacim gibi, bununla birlikte gri madde hacmi de IQ'da %12 ila %31 arasında değişikliğe sebep olabilir (Andreasen ve ark 1993). Ancak bir çok karşıt biyolojik, genetik ve çevresel etkileşimler, zihinsel yetersizliğe sebep olacak şekilde global olarak ya da zekanın bazı kısımlarını içerir şekilde spesifik olarak zihinsel gelişim sıklığını azaltabilirler (Kinsbourne and Wood 2006).

#### **2.3.2. Gelişimsel Gerilik ve Bozuklukların Sınıflandırılması**

Bilişsel gelişim bozuklukları etyolojik, tanımlayıcı ve fonksiyonel olarak sınıflandırılır. Ancak gelişme geriliği olan hastaların çoğunda kesin bir etyoloji saptanamamıştır. Mental durumun kalitatif ya da kantitatif olarak tanımlanması dilin kullanımını, oyun becerilerini, görsel ve işitsel tanımayı, muhakemeyi, dürtü kontrolünü ve dikkati sürdürme becerisini içerir (Kinsbourne and Wood 2006).

### 2.3.3. Zihinsel Yetersizlik

Sıklığı %1-3 arasındadır (Erçal 2013). Bilişsel gelişmede gecikme, zihinsel yetersizlik, öğrenme yetersizliği gibi terimler mental retardasyon yerine kullanılmaya başlandı (Kinsbourne and Wood 2006). Mental retardasyon tipik olarak Amerika Birleşik Devletlerinde kullanılırken, İngiltere ve Avrupa’da zihinsel yetersizlik ya da öğrenme yetersizliği olarak kullanılır (Smits-Engelsman and Hill 2012). Zihinsel yetersizlik; aşağılayıcı terminolojiyi önlemek için mental retardasyon teriminin terini almıştır (Srouf and Shevell 2014). Gelişimsel gerilik beş yaşın altındaki çocuklarda, zihinsel yetersizlik ise beş yaşın üzerindeki çocuklarda kullanılan terimlerdir (Uysal 2010).

**Tablo 2.5.** Yaşa göre bilişsel gelişim basamakları (Kinsbourne and Wood 2006)

Doğumdan itibaren	Yüzlere karşı ilgilidir, göz teması kurmaya başlar
Birkaç aylık	Sosyal gülümseme 6 haftadan önce olmalı, sesli gülme ise dört ay civarında meydana gelir
6-8 ay	Cisimleri yakalamaya başlar, çevreyi keşfetmeye başlar
10- 12 ay	İstediği cisimleri işaret etmeye başlar, kelimeleri kavrar
18- 22 ay	Basit komutlara uyar, vücudunun kısımlarını işaret eder, işaret ederek objeleri sorar, hareketleri taklit eder.
2 yaş civarı	Sınırlı sosyal katılım, paralel oyun
3 yaş	Sosyal oyunlara başlar (çocuklara oyun oynamayı önerir, oyuncak ödünç alıp verebilir, grupta kimin oynayıp oynamayacağını kontrol eder.)
3 yaş sonrasında	Kooperative oyunlar

Klinik pratikte ve bilimsel topluluklarda çocuklardaki motor gecikme ve motor koordinasyon bozukluklarının tanı kriterlerinin tanımlanmasında belirsizlik vardır. Uluslar arası hastalık sınıflaması, 10. baskı (ICD-10) kriterlerine göre motor fonksiyonların

spesifik gelişme bozuklukları sadece genel zihinsel gerilik ya da spesifik konjenital ya da edinilmiş nörolojik bozuklukla açıklanamayan motor koordinasyon gelişimindeki ciddi bozukluktur (Smits-Engelsman and Hill 2012).

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre (ICD-10) gelişme geriliği; sonuç olarak bireysel günlük aktivitelere engel olan, santral sinir sistemi bozukluğundan kaynaklanan ve fonksiyonel yetersizliğe sebep olan durum olarak tanımlar. Zihinsel yetersizlik ise genel mental kapasitenin yetersiz ya da tamamlanmamış olmasıdır (World Health Organization 1992). Global gelişme geriliği; kaba ya da ince motor, konuşma/dil, bilişsel, sosyal/kişisel ve günlük aktiviteyi kapsayan gelişimsel alanların iki ya da daha fazlasında anlamlı gerilik olmasıdır (Shevell ve ark 2003). Zihinsel yetersizlik, infant ya da erken çocukluk döneminde ortaya çıkar ancak bazen standart gelişimsel beceri ölçümleri daha güvenilir hale gelene kadar yani çocuk 5 yaşına gelene kadar anlaşılabilir (Moeschler and Shevell 2014). Tablo 2.6'da zihinsel yetersizlik için tanı kriterleri gösterilmiştir.

**Tablo 2.6.** Zihinsel yetersizlik için tanı kriterleri (American Psychiatric Association 2000)

---

A. Zihinsel fonksiyonların ortalamasının altında olması: uygulanan bireysel IQ testlerinde 70 ya da daha altında puan alması

---

B. Mevcut uyum fonksiyonlarda (bazı standartlarla karşılaşmanın kişinin kendi yaşına ve kendi kültürel grubuna uygun etki yaratıp yaratmaması) aşağıda belirtilen alanların en az ikisinde eşzamanlı eksiklik ya da bozukluk olması: iletişim, öz bakım, ev hayatı, sosyal ve kişisel beceriler, toplum kaynaklarının kullanımı, kendini kontrol edebilme, fonksiyonel akademik beceri, iş, boş vakit, sağlık ve güvenlik.

C. Başlangıcın 18 yaşından önce olması.

---

Erkekler kızlardan daha çok etkilenir ve sosyoekonomik düzey ile ters bir ilişki vardır. Bilişsel gelişimde gecikme ve zihinsel yetersizlikli bireyler; epilepsi, konvulzif bozukluklar, davranış bozuklukları, psikiyatrik bozukluklar ve algısal bozukluklar gibi çeşitli komorbiditeler açısından risk altındadır (Srouf and Shevell 2014 ). Epilepsi tanısı ile takip edilen hastaların yaklaşık %50 sinde öğrenme davranış zorlukları da vardır (Sharma 2013).

Zihinsel yetersizliğin kantitatif tanımlanması ve subgruplara ayrılması IQ'ya dayanır. Mental yaşın (çocuğun fonksiyonlarının testte denk geldiği yaş) kronolojik yaş ile bölünmesi sonucunda IQ oluşur. Genel populasyon için IQ 100 üzerinden değerlendirilir.

Daha yüksek IQ daha çok akademik başarı ile ilişkilidir. Ayrıca hayatla ilgili pozitif sonuçlar, daha iyi mental sağlık, daha düşük boşanma sıklığı, suç işleme oranında azalma ve daha büyük iş başarısı ile ilişkilidir (Tablo 2.7) (Kinsbourne 2006).

Gelişmiş ülkelerde zihinsel yetersizliği olan hastalarda daha yüksek mortalite sıklığı, daha kısa yaşam beklentisi, daha fazla bakım ihtiyacı, daha az önleyici sağlık taraması yapıldığı tespit edilmiştir (Iacono ve ark 2014).

**Tablo 2.7.** IQ ölçümüne göre zihinsel yetersizlik sınıflaması ve uyum davranış düzeyi (Kinsbourne 2006).

Şiddet	Ölçülen IQ	Destek gerekliliği	Bilişsel/akademik düzeyin ölçümü	Günlük aktivitelere uyum sağlayıcı davranışların ölçümü
Sınır	70 – 85	Aralıklı	Yeterli dil becerisi vardır. Ancak genellikle geç gelişir	Günlük aktivitelerde bağımlı değil. Görevlendirilebilir.
Hafif	50/55-70	Aralıklı	Yeterli dil becerisi vardır ancak genellikle geç gelişir.  Minimal okuma yetersizliği gelişebilir.	Çoğu günlük aktivitelerde bağımlı değildir. Basit işlerde görevlendirilebilir.
Orta	35/40-50/55	Sınırlı	Basit dil geç gelişir.  Okuma yetersizliği	Büyük çoğunluğu günlük aktiviteler açısından eğitilebilir. (genelde yardıma ihtiyacı olur.)  Korunaklı bir çevrede görevlendirilebilir.
Ağır	20/25-35/40	Geniş	Bazı kelimeleri konuşabilir ya da hiç konuşamaz	Bazı basit günlük aktiviteler öğretilir.
Çok ağır	<20/25	Tamamen	Çoğu verbal olmayan bazı kelimeleri konuşabilir.	Bütün günlük aktivitelerinde bağımlıdır.

### 2.3.4. Zihinsel Yetersizlik Sebepleri

Zihinsel yetersizliği veya yaygın gelişimsel geriliği olan tüm çocuklarda yetersizliklerin etyolojisi aydınlatılmalıdır. Özgün nedensel tanı, tedavi, prognoz ve genetik yineleme riski hakkında aileyi bilgilendirme şansı verir ve aynı zaman da gereksiz testlere engel olur. Tanısal değerlendirilmede, tıbbi ve gelişimsel öykü, 3 kuşak aile ağacı, dismorfik muayene, nörolojik muayene ve nörogörüntüleme ile laboratuvarın akılcı kullanımı çok önemlidir (Tablo 2.8).

**Tablo 2.8.** Zihinsel yetersizliği ya da bilişsel gelişimde gecikmesi olan çocuğun değerlendirilmesi (Shapiro 2011).

Tetkik	Yorum
Hikaye	Pre, peri ve postnatal olayları içermeli, gelişme basamakları, üç kuşak aile ağacı
Fizik muayene	Küçük ve zor fark edilen anormalliklere dikkat edilmeli. Nörolojik muayene fokal anormallikleri ve başla ilgili anormallikleri kapsamalı, davranış fenotipi
Görme ve işitme değerlendirmesi	Tanı ve tedavi için gereklidir. Gelişme geriliği ile karışabilir.
Karyotip	Eğer karyotip ve kromozom analizi normalse, mikroaray kopya sayısı değişikliğini içermeli
Frajil X	Klinik şüphe ile tanı koyma oranı %7,6 oranında artar.
Görüntüleme	MRG tercih edilir. Mikrosefali, makrosefali gibi yapısal durumlar tespit edilir. Spesifik etyoloji tespit edilmesi nadirdir. Görüntüleme sonucu tedavi planını değiştirmez.
Tiroid fonksiyon testleri (TFT)	Ulusal yenidoğan tarama programı ile oran %0'a yaklaşmıştır.
Serum kurşun düzeyi	Eğer aşırı miktarda çevresel maruziyet tespit edilmişse
Metabolik taramalar	İdrarda organik asit, plazma amino asit, amonyak, laktat, kapiller kan gazı,
Subtelomerik delesyon (karşılaştırmalı genomik hibridizasyon yöntemi kullanılarak tespit edilen)	Normal karyotip analizi ve frajil X DNA çalışması normalden dismorfizm varsa geçerlidir. Ağır zihinsel yetersizlikte daha yüksektir.
Rett sendromu için MECP2 çalışılması	Ağır zihinsel yetersizliği olan kızlar
EEG	Absans nöbet ekartasyonu için
Tekrarlayan hikaye ve fizik muayene	Fiziksel ve davranışsal fenotipin maturasyonu için zaman verir. Yeni teknoloji değerlendirme için kullanılabilir.

Zihinsel yetersizlikli çocukların önemli bir kısmında tanıya varılması güçtür ve daha ileri çalışmaları gerektirir (Erçal 2011). Sebepler konjenital ya da prenatal, perinatal ya da postnatal dönemde edinilmiş sebeplerden olabilir. Son zamanlarda tanımlanan zihinsel yetersizlikli vakaların %25-50'sinin etyolojisinde genetik kaynaklı sebeplerinin rol oynadığı ortaya çıkmıştır. Nonsendromik zihinsel yetersizlik sebebi olan Mendelyan kalıtım tipleri genellikle X kromozomu üzerindedir (Srou and Shevell 2014).

Zihinsel yetersizliğin genetik etyoloji ile birlikte giden prenatal sebepleri bütün gelişme bozukluklarının %60-80'ini oluşturur. Tablo 2.9 zihinsel yetersizlik etyolojisinde roloynayan faktörleri göstermektedir.

**Tablo 2.9.** Zihinsel Yetersizlik Etiyoloji (Strømme 2000).

Sebepler	Örnek	Yüzde
Kromozomal bozukluklar	Trizomi 21, 18, 13, delesyon 1p36, Klinefelter's sendromu, Wolf Hirschhorn sendromu	20
Genetik sendromlar	Fragile X sendromu, Prader-Willi sendromu, Rett sendromu	20
Non sendromik otozomal mutasyonlar	<i>SYNGAP1</i> , <i>GRIK2</i> , <i>TUSC3</i> ve oligosakkaril transferazda mutasyon	10
Gelişimsel beyin anomalileri	Hidrosefali, meningomyelosele, lisensefali	8
Metabolik bozukluklar ya da nörodejeneratif bozukluklar	Fenilketonüri, Tay-Sachs, depo hastalıkları,	7
Konjenital enfeksiyonlar	İnsan immün yetmezlik virüsü ve TORCH enfeksiyonları	3
Ailesel zihinsel yetersizlik	Çevresel, sendromik ya da genetik	5
Perinatal sebepler	Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), menenjit, intraventriküler hemoraji, periventriküler lökomalazi, fetal alkol sendromu	4
Postnatal sebepler	Travma, menenjit, hipotiroidizm	4
Bilinmeyen	Serebral palsi	4

Perinatal sebepler asfiksi ve doğum travmasını içerir. Perinatal sebeplere sekonder gelişen mental retardasyona her zaman epilepsi ve/veya serebral palsi eşlik eder ve tüm vakaların % 8–12'sini oluşturur (Gustavson ve ark 1977). Menenjit, ensefalit, travma ve malnutrisyon gibi postnatal sebepler vakaların %10'unu oluşturur. Bazı vakaların birden fazla etyolojik sebebi olur ve gelişimin değişik periyodlarında sebepler arasında etkileşim olur. Örnek olarak genetik sebebe bağlı hipotonisi olan bir fetusun perinatal hasar görmesi. Ağır zihinsel yetersizliği olan vakaların çoğunda görüntüleme çalışmalarıyla ya da otopside beynin anormal olduğu görülür (Kinsbourne 2006).

#### **2.4. Genetik Yaklaşım**

Kromozom mikroarray yöntemi, bilişsel gelişimde gecikme ve zihinsel yetersizliği olan çocuklar için eğer sebebi bilinmiyorsa ilk tercih edilen tanısal test olmalıdır. G bant karyotip bilişsel gelişimde ve zihinsel yetersizliği olan çocuklarda yaklaşık 35 yıldır ilk tercih standart testtir. Kromozom mikroarray yöntemi, otizm spektrum bozukluğu ya da çoklu konjenital anomaliler gibi diğer durumlarda olduğu gibi, bilişsel gelişimde gecikme ve zihinsel yetersizliği olan hastalarda standart tanı yöntemidir (Manning and Hudgins 2010).

**Mendelyen Bozukluklar İçin Genetik Testler:** Tanının şüpheli olduğu hastalarda, uygun sağlık hizmetlerini uygulamak için tanısal genetik moleküler testlerin uygulanması gerekir. Böylece güvenilir genetik danışmanlık da sağlanmış olur. Mendelyen bozukluğun kesin olduğu hastalarda moleküler genetik tanısal testler sağlık hizmetlerinin planlanması için kullanışlıdır (Bar-Shira ve ark 2006).

Zihinsel yetersizliğin prevalansı ve insidansı ile ilgili çalışmalarda erkek hasta sayısının yaklaşık %40 oranında daha fazla olduğu görülmüştür (Yeargin-Allsopp 1997). Cinsiyet oranındaki bu dengesizlik X'e bağlı kalıtım ile oluşan genetik bozukluklara dayandırılabilir (Stevenson and Schwartz 2009).

Sonuç olarak bilişsel gelişimde gecikme ve zihinsel yetersizliği olan erkek hastalarda soyağaçları X'e bağlı kalıtımı düşündürüyorsa X'e bağlı kalıtımla ilgili test yapmak sıklıkla daha garanti bir yöntemdir (Moeschler and Shevell 2014).

En yaygın olanı frajil X sendromudur. Sebebi bilinmeyen global gelişme geriliği ve zihinsel yetersizliği olan tüm kız ve erkek hastalarda frajil X sendromu açısından çalışma yapılmalıdır. Sebebi bilinmeyen bilişsel gelişimde gecikme ve zihinsel yetersizliği olan

erkek hastaların %2-3'ünde, kızların ise %1-2'sinde frajil X sendromu olduğu gör÷lmektedir (Hersh and Saul 2011).

Rett sendromu MECP2 geninden kaynaklanan kızları etkileyen X'e bağlı geçiş gösteren bir durumdur. MECP2 geninde mutasyon olan kızlar her zaman Rett sendromu ile karşımıza çıkmaz. Birçok çalışma zihinsel yetersizliği olan bazı kız ve erkek çocuklarda patojenik MECP2 geninde mutasyon olduğunu göstermiştir (Moeschler and Shevell 2014).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Ocak 2013-Kasım 2014 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi çocuk nörolojisi polikliniğine müracat eden ve ailesel epilepsi ve/veya zihinsel yetersizlik/bilişsel gelişimde gecikme ve/veya motor gerilik olan 35 vaka çalışmaya alındı. Anamnezde nöbet olarak tarif edilen ancak aslında febril nöbet olduğu anlaşılan hastalar çalışmaya alınmadı. Bilgilendirilmiş onam formunu imzalamayan ve ailesel epilepsi ve/veya zihinsel yetersizlik/bilişsel gelişimde gecikme ve/veya motor gerilik tanısı alan ancak etyolojisi belirlenmiş hastalar çalışmaya alınmadı. İndeks vakaya ilave olarak en az üç kuşak soyunun birinde epilepsi ve/veya zihinsel yetersizlik/bilişsel gelişimde gecikme ve/veya motor gerilik olan hastalar çalışmaya alındı.

#### **3.1. Vakaların Değerlendirilmesi**

##### **3.1.1. Klinik Değerlendirme**

Çalışmaya alınan tüm vakalar standardize edilmiş bir form ile değerlendirildi. Tüm vakaların öyküleri, demografik ve antropometrik verileri, fizik muayene bulguları, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları kaydedildi.

1. Başvuru yakınmaları: Tüm vakaların aileleri ile görüşülerek hastanemize ilk başvuru şikâyetleri sorgulandı. Şikâyetlerinin ne zaman başladığı ne sıklıkta olduğu, bu şikâyetlerle ilgili olarak yapılan tetkik ve tedaviler sorgulandı.
2. Doğum öyküsü: Epilepsi ve zihinsel yetersizlik etyolojisinde önemli yer tuttuğu için her vaka, prenatal dönemde; maternal enfeksiyon, radyasyon maruziyeti, ilaç kullanımı, sigara kullanımı, alkol kullanımı, anemi, kanama, geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu, geçirilmiş hastalık, travma, erken membran rüptürü açısından, perinatal dönemde; doğum şekli, gebelik haftası, zor doğum öyküsü, doğum ağırlığı ve doğum yeri açısından, postnatal dönemde; doğum sonrası ağlama, morarma, beslenme zamanı, fototerapi alma, kuvözde kalma, mekanik ventilatörde takip edilme açısından sorgulandı.
3. Aile öyküsü: Anne, baba, kardeş yaşı, hastalık öyküsü, anne baba akrabalığı, ailede benzer hastalık öyküsü, ölü doğum ve kardeş ölüm hikâyesinin varlığı sorgulandı.
4. Soyağacı çıkarılması: Her hasta için en az üç kuşak aile soy ağacı çıkartıldı. Soyağaçları ebeveynlerle görüşme yapılarak çıkartıldı.

5. Fizik muayene: Tüm vakaların ağırlık, boy ve baş çevresi ölçümleri yapıldı. Ayrıntılı fizik ve nörolojik muayene yapıldı. Nörolojik gelişim basamakları sorgulandı.
6. İlaç: Hastanın varsa daha önce kullanmış olduğu ilaçlar ve halen kullanmakta olduğu ilaçlar sorgulandı.
7. Nöbet: Takip süresince ve daha önce nöbet geçiren olgular epilepsi, spesifik epileptik sendromlar ve EEG anormallikleri açısından değerlendirildi.
8. Zihinsel gelişimin değerlendirilmesi: Altı yaşın üstünde ve iletişim kurulabilen hastalara çocuklar için düzeltilmiş Wechsler zeka ölçeği (WISC-R), 6 yaşın altında ve iletişim kurabilen hastalara Ankara gelişim tarama envanteri (AGTE) gelişim testleri yapıldı. Yaşı ne olursa olsun iletişim kuramayan vakalarda ise muayene sırasında ve aile ile görüşülerek Cohen (Cohen 1982) tarafından geliştirilen ve zihinsel yetersizlikte fonksiyonel durumu gösteren değerlendirme kriterleri uygulandı (Tablo 3.1).
9. İşitme ve görme problemlerinin değerlendirilmesi: Tüm hastalar görme ve işitme problemleri açısından muayene edildi. Ebeveynler ile görüşüldü. Görme ve işitme problemi olduğu düşünülen hastalarda görsel uyarılmış potansiyel (VEP) ve beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyel (BAEP) testleri yapıldı.

### **3.1.2. Laboratuvar Değerlendirme**

Etyolojik sebeplerin ve eşlik edebilecek diğer faktörlerin saptanması amacıyla tüm hastalardan rutin tam kan sayımı ve biyokimyasal tetkikler, vitamin B12 ve folat düzeyleri, tiroid hormonları, tandem kütle spektrometri taraması yapıldı. Bazı hastalarda ise TORCH grubu enfeksiyonlar için tetkikler ve idrarda organik asit profili yapıldı. Tam kan sayımı, biyokimyasal tetkikler, tiroid hormonları, B12 ve folat düzeyleri hastanemiz hematoloji ve biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Tandem kütle spektrometri ve idrarda organik asit profili, gibi tetkikler, hastanemiz laboratuvarında, İzmir Özel Tanyalçın tıp laboratuvarında ve Ankara Özel Düzen laboratuvarında çalışıldı. Tüm hastalardan kranial MRG incelemesi yapıldı. Gerekli durumlarda ise beyin tomografisi, batin ultrasonografi (USG), kemik survey gibi görüntüleme yöntemleri yapıldı. Görüntüleme yöntemleri hastanemiz radyoloji bölümünde, devlet hastaneleri, özel hastaneler, Meram eğitim araştırma hastanesi ve Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi radyoloji bölümlerinde yapıldı.

### 3.2. İstatistiksel Analiz

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama  $\pm$  standart sapma değeri olarak ifade edilirken kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Hesaplamalarda SPSS istatistik paket programı kullanılmıştır.

### 3.3. Aydınlatılmış Onam Formu

Çalışmaya alınan hastaların ebeveynleri sözlü ve yazılı olarak çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildi. Çalışmayı kabul eden ailelere aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

### 3.4. Etik Kurul

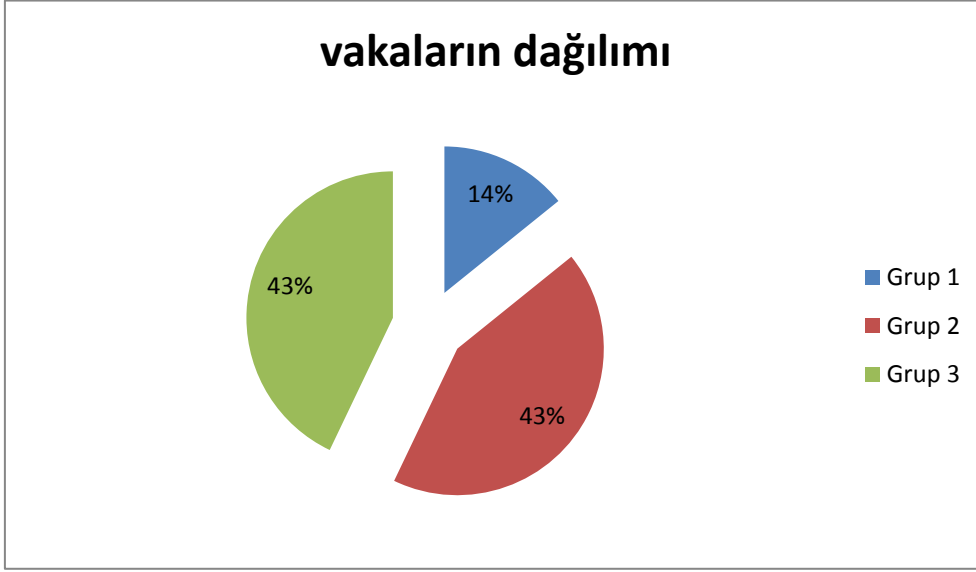
Çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığınca değerlendirildi ve onaylandı.

**Tablo 3.1.** Zihinsel yetersizlikte fonksiyonel durum (Cohen 1982).

Seviye	Akademik potansiyel	Günlük aktivite	Hareket yeteneği	Çalışma yeteneği
Sınır (70-79)	Normal ilkokulu bitirir	Bağımsız yaşamını sürdürür.	Normal	İleri düzeyde eğitim gerektiren işler dışında çalışabilir.
Hafif (52-69)	İlkokul 3-4 seviyesinde okuma yazma öğrenir.	Pek çok alanlarda kısmen bağımsız, bazı aktiviteler yardım gerektirir.	Eğitimle ulaşım aracından yararlanabilir.	Özel eğitimle beceri kazanarak iş tutarlar.
Orta (36-51)	Birinci sınıfı okuyabilir.	Kendi bakımını yapacak kadar eğitim, tuvalet, giyinme	Özel eğitimle ulaşım aracından yararlanabilir.	Destekle çok özel basit işlerde faydalı olurlar.
Ağır (20-35)	Okuma yazma öğrenemez	Tuvalet eğitimi, yardımla giyinme	Yardımla seyahat edebilir.	Çok basit işleri kontrol altında yapabilirler
Çok ağır (<20)		tam bakım gerektirir.	Özel tertibat gerekir.	Ses çıkarırlar.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 35 vaka alındı. Vakaların 20'si (%57,2) erkek ve 15'i (%42,8) kızdı (Erkek/Kız:1,33). Vakaların yaş ortalamaları  $6,46\pm 3,99$  yıl idi. Çalışmaya dahil edilen vakalar tanılarına göre üç gruba ayrıldı. Grup 1: sadece epilepsisi olan vakalar; grup 2: zihinsel yetersizlik/bilişsel gelişimde gecikme olan vakalar; grup 3: epilepsi ve zihinsel yetersizlik/bilişsel gelişimde gecikme birlikteliği olan vakalardan oluşmaktaydı. Grup 1'de beş (%14,2), grup 2'de 15 (%42,9), grup 3'te 15 (%42,9) vaka olmak üzere toplam 35 indeks vaka vardı (Şekil 4.1).



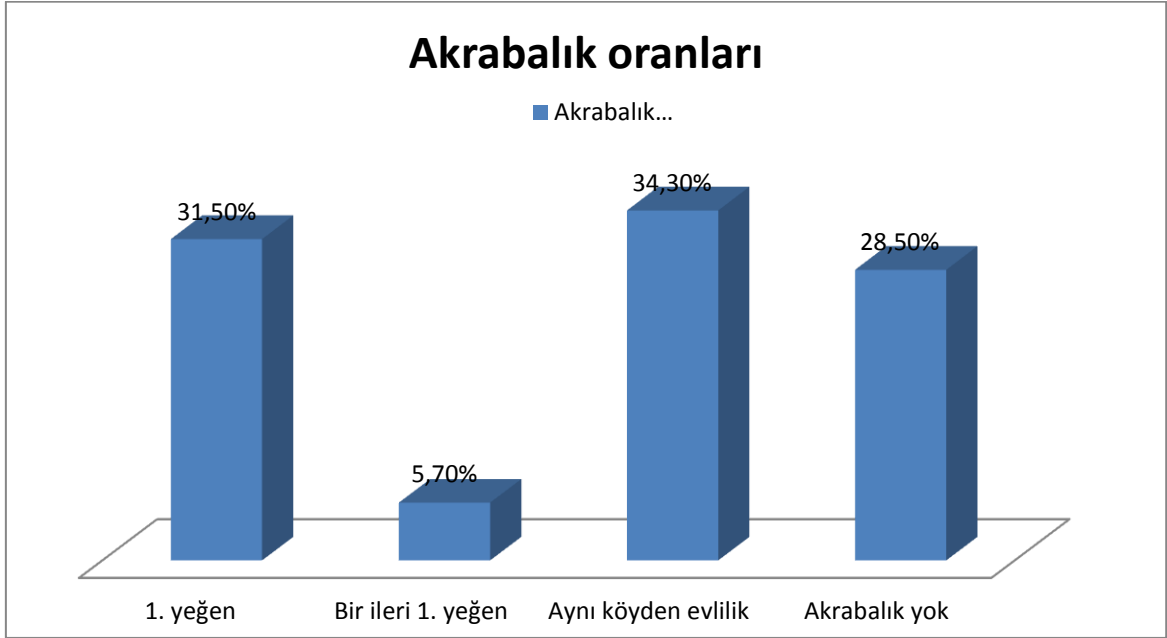
Şekil 4.1. Gruplarda bulunan vaka sayısının dağılımı.

Grup 1'deki vakaların birinde (5 nolu vaka) epilepsiye işitme kaybı eşlik etmekteydi (Ek tablo 1).

Grup 2'deki vakaların birinde zihinsel yetersizlik ve konuşma geriliği vardı; beşinde zihinsel yetersizlik/bilişsel gelişimde gecikmeye ek olarak motor gerilik; birinde bilişsel gelişimde gecikme, motor gerilik ve işitme kaybı; birinde bilişsel gelişimde gecikme ve otizm bulunmaktaydı. 15 vakanın yedisinde sadece zihinsel yetersizlik/bilişsel gelişimde gecikme bulunmaktaydı (Ek tablo 2).

Grup 3'teki vakaların sekizinde motor gerilik, üçünde otizm bulunmaktaydı (Ek tablo 3).

Çalışmaya dahil edilen 35 vakanın 13'ünde (%37,2) anne-baba arasında akrabalık vardı. Onbirinde (%31,5) anne-baba arasında 1. yeğen evliliği varken, ikisinde (%5,7) bir ileri 1. yeğen evliliği vardı. Vakaların 12'sinin (%34,3) anne-babası aynı köyden idi. Onunda (%28,5) ise anne-baba arasında akrabalık yoktu (Şekil 4.2).



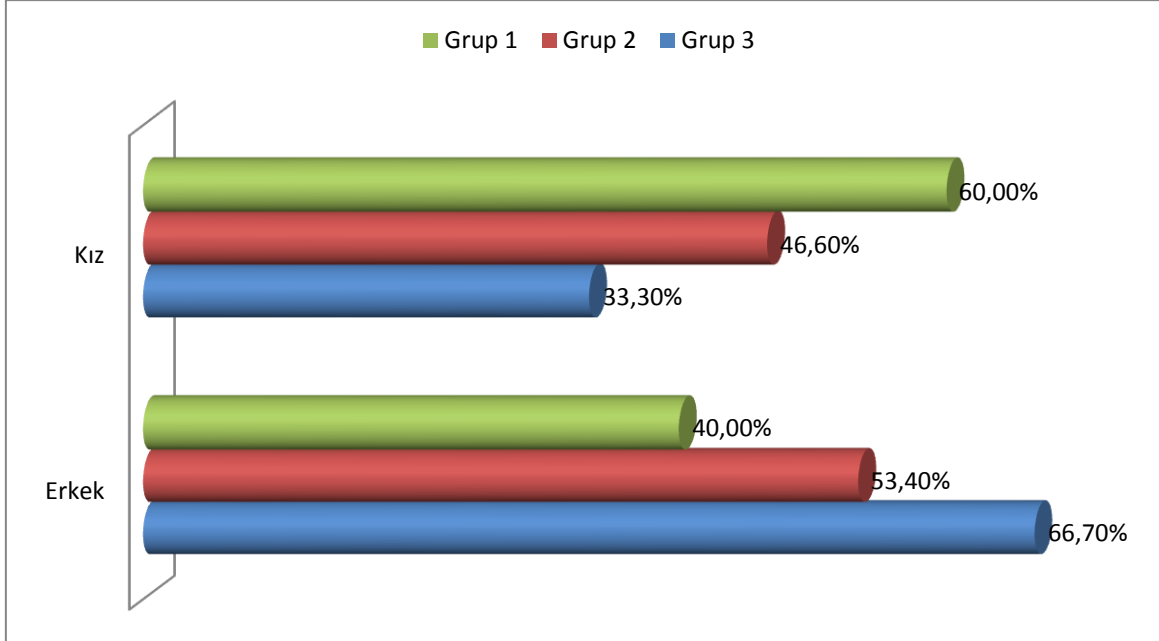
**Şekil 4.2** Vakaların anne babaları arasındaki akrabalık oranları.

İndeks vakaların soyağaçları incelendiğinde, 26 (%74,4) vakada otozomal resesif kalıtım, beş (%14,4) vakada (2, 6, 14, 20 ve 24 nolu vakalar) otozomal dominant kalıtım, olabileceği düşünüldü. Diğer vakaların birinde (%2,8) (3 nolu vaka) otozomal dominant kalıtım ya da kromozom düzensizliği, birinde (%2,8) (7 nolu vaka) otozomal resesif kalıtım, düşük olasılıkla kromozomal kalıtım ya da otozomal dominant kalıtım, başka bir vakada (%2,8) (9 nolu vaka) otozomal resesif kalıtım, mitokondrial kalıtım ya da kromozom hastalığı, geriye kalan bir vakada (%2,8) (12 nolu vaka) ise otozomal resesif kalıtım ya da X'e bağlı resesif kalıtım olabileceği düşünüldü.

Şekil 4.3'te vakaların gruplara göre cinsiyet dağılımı gösterimiştir.

#### 4.1. Grup 1’de Yer Alan Vakaların Bulguları

Grup 1’de beş vaka vardı. Vakaların yaş ortalamaları  $8,08 \pm 3,05$  yıl idi. İki (%40) erkek, üçü (%60) kızdı. Erkek/Kız oranı 0,66 idi.



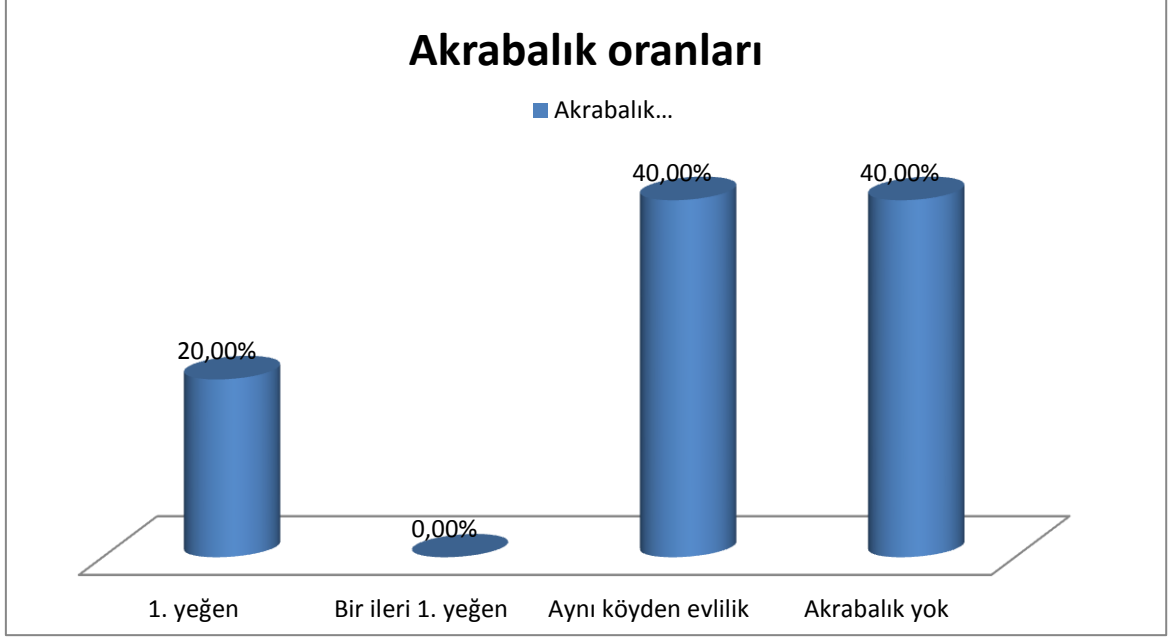
**Sekil 4.3** Vakaların gruplara göre cinsiyet dağılımı.

Beş vakanın da prenatal öyküsünde özellik yoktu. Bir (%20) vakada (5 nolu vaka) sezeryan ile doğum öyküsü mevcuttu. Diğer dört (%80) vaka (1, 2, 3 ve 4 nolu vakalar) normal vajinal yolla doğmuştu. Vakaların hepsi zamanında doğmuştu. Vakaların birinde (%20) (4 nolu vaka) zor doğum ve morarma öyküsü mevcuttu. Diğer bir vakada (%20) (5 nolu vaka) ise sarılık ve fototerapi alma öyküsü bulunmaktaydı.

Vakaların birinde (%20) (1 nolu vaka) anne-baba arasında 1. yeğen evliliği vardı. İkisinin (%40) (2 ve 5 nolu vakalar) anne-babası aynı köydendi. Vakaların ikisinde (%40) ise (3 ve 4 nolu vakalar) anne-baba arasında akrabalık yoktu (Şekil 4.4).

Vakaların soyağaçları incelendiğinde üç (%60) vakada (1, 4 ve 5 nolu vakalar) otozomal resesif kalıtım, bir (%20) vakada (2 nolu vaka) otozomal dominant kalıtım, olabileceği düşünüldü. Diğer bir (%20) vakada (3 nolu vaka) ise büyük olasılıkla otozomal resesif kalıtım, düşük olasılıkla kromozomal kalıtım ya da otozomal dominant kalıtım olabileceği düşünüldü.

Vakalar epilepsi sınıflamasına göre incelendiğinde dört (%80) vakada (1, 2, 3 ve 5 nolu vakalar) jeneralize epilepsi, bir (%20) vakada (4 nolu vaka) parsiyel epilepsi, vardı. Vakaların dördü (%80) en az bir antiepileptik ilaç kullanıyordu. Vakaların birinin (%20) (3 nolu vaka) ise tedavisi kesilmişti. Antiepileptik kullanan dört vakanın da nöbetleri kontrol altında değildi



**Şekil 4.4.** Grup 1'deki vakaların akraba evliliği dağılımı.

İndeks vakaların soyağaçları incelendiğinde vakaların tümünde ailede benzer nörolojik hastalık öyküsü vardı. Beş nolu vaka haricinde diğer tüm vakaların akrabalarında epilepsi öyküsü vardı. Beş nolu vakanın kardeşlerinde işitme kaybı ve zihinsel yetersizlik bulunmaktaydı. Bir nolu vakanın kardeşlerinde epilepsi öyküsü vardı. İki nolu vakanın annesinde epilepsi öyküsü vardı. Üç nolu vakanın amcasında, 4 nolu vakanın ise teyzesinde ve babasının dayısında akrabasında epilepsi öyküsü bulunmaktaydı. Ailede benzer nörolojik hastalık öyküsü anne-baba arasındaki akraba evliliği açısından incelendiğinde; ailesinde epilepsi öyküsü olmayan beş nolu vakanın ve annesinde epilepsi öyküsü olan iki nolu vakanın anne babası aynı köyden, kardeşlerinde epilepsi öyküsü olan bir nolu vakanın anne-babası arasında 1. yeğen evliliği bulunmaktaydı.

Bir nolu vakanın kız kardeşinin epilepsi nedeniyle, dört nolu vakanın annesinin kuzeninin serebral palsi, zihinsel yetersizlik nedeniyle eksitus olduğu öğrenildi. üç nolu vakanın annesinde düşük öyküsü vardı. Diğer iki (%40) vakada ailede düşük ya da benzer hastalıktan ölüm öyküsü yoktu. Ailede benzer hastalıktan ölüm ve düşük öyküsü olan üç

vaka anne-baba arasında akraba evliliği açısından değerlendirildiğinde; bir nolu vakanın anne-baba arasında 1. yeğen evliliği varken, üç nolu ve dört nolu vakaların anne-babaları arasında akraba evliliği yoktu, anne-babaları aynı köyden değillerdi.

Beş vakanın beşinin de fizik muayeneleri normaldi. Dördünün (%80) nörolojik muayene bulguları normaldi. Vakaların birinde (%20) derin tendon reflekslerinde (DTR) artış izlendi. Vakaların hiçbirinde motor gerilik ya da zihinsel yetersizlik/bilişsel gelişimde gecikme yoktu. Beş vakanın birinde (%20) (5 nolu vaka) işitme kaybı vardı.

Vakaların sadece birinin (%20) (1 nolu vaka) vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve baş çevresi 3. persentilin altındaydı. Birinin (5 nolu vaka) ise sadece boy uzunluğu 3. persentilin altında idi. Diğer vakaların tüm ölçümleri yaşitlarına göre normaldi.

Vakaların tümünün hemoglobin değerleri, rutin biyokimya tetkikleri, tiroid fonksiyonları, folik asit düzeyleri ve tandem kütle spektrometri sonuçları normaldi. Beş vakanın üçünde (%60) (1, 2 ve 5 nolu vakalar) serum ferritin düzeyi, birinde (%20) (4 nolu vaka) serum B12 düzeyi normalden düşüktü.

Vakaların ikisinin (%40) EEG'si normaldi. Kalan üç vakanın birinde parsiyel epileptiform anomali, birinde parsiyel ve jeneralize epileptiform anomali, birinde ise uyku aktivasyonlu EEG'de jeneralize epileptiform anomali tespit edildi.

Vakaların dördünde (%80) beyin MRG sonuçları normaldi. Uyku aktivasyonlu EEG'si bozuk olan tek vakanın ise MRG sonucunda sol hipokampus volümünde azalma izlendi.

Sadece 5 nolu vakanın BAEP sonucunda her iki kulakta %50 sensörinöral işitme kaybı olduğu görüldü.

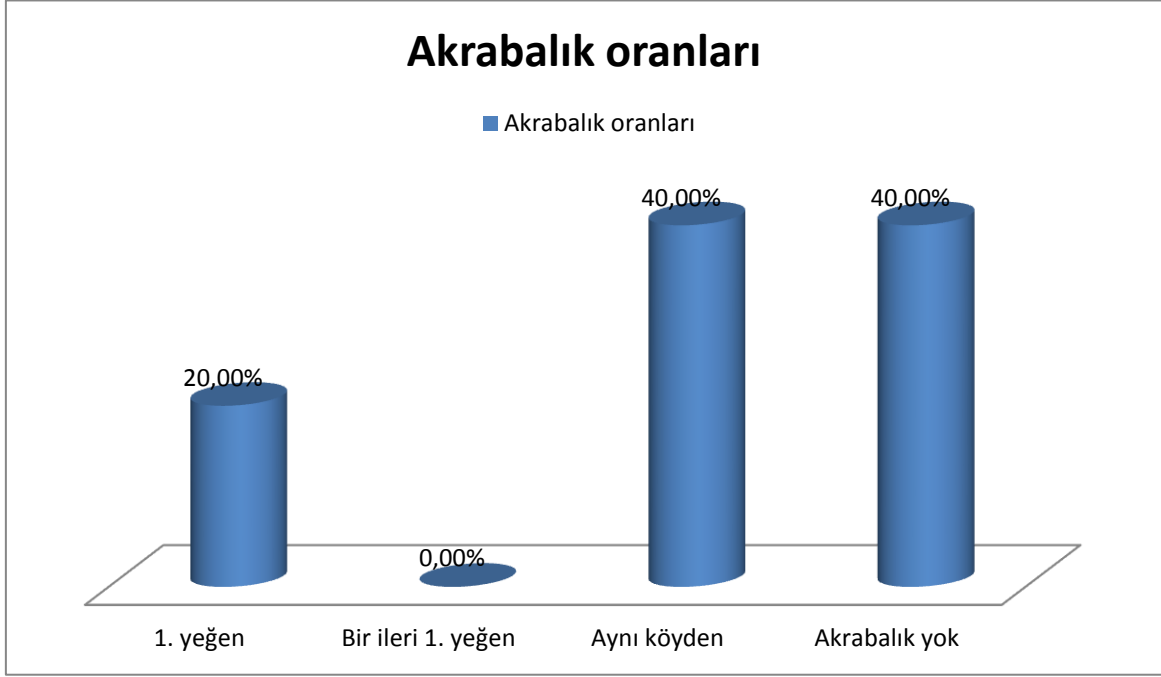
Vakaların tümünün gelişim testleri normaldi.

#### **4.2. Grup 2'de Yer Alan Vakaların Bulguları**

Grup 2'de 15 vaka vardı. Vakaların yaş ortalamaları  $6,66 \pm 4,45$  yıl idi. Yedisi kız (%46,6), sekizi (%53,4) erkekti. Erkek/kız oranı 1,14 idi.

Vakalardan 13'ünün (%86,7) nörolojik gelişim basamakları yaşitlarına göre geri iken, ikisinin (%13,3) (13 ve 17 nolu vakalar) nörolojik gelişimleri yaşitlarına göre normaldi.

Vakaların üçünde (%20) anne-baba arasında 1. yeğen evliliği vardı. Altısının (%40) anne-babası aynı köydenken, diğer altı (%40) vakada ise anne-baba arasında akrabalık yoktu (Şekil 4.5).



**Şekil 4.5.** Grup 2'deki vakaların akraba evliliği dağılımı.

Vakaların soyağaçları incelendiğinde dokuz (%60) vakada (8, 10, 11, 13, 15, 16, 17, 18 ve 19 nolu vakalar) otozomal resesif kalıtım, üç (%20) vakada (6, 14 ve 20 nolu vakalar) otozomal dominant kalıtım biçimi vardı. Yedi nolu vakanın (%6,7) yüksek ihtimalle otozomal resesif, düşük olasılıkla da kromozomal kalıtım ya da otozomal dominant kalıtım olabileceği düşünüldü. Dokuz nolu vakada (%6,7) anne-baba arasında akrabalık olmadığı için mitokondriyal hastalık, kromozom hastalığı ve otozomal resesif kalıtım olasılıkları düşünüldü. Oniki nolu vakanın (%6,7) otozomal resesif ya da X'e bağlı resesif kalıtım olabileceği düşünüldü.

Vakaların hiçbirinde epilepsi öyküsü ve antiepileptik ilaç kullanım öyküsü yoktu.

İndeks vakaların soyağaçları incelendiğinde vakaların tümünde ailede benzer nörolojik hastalık öyküsü vardı. Altı nolu vakanın babasında epilepsi varken, 20 nolu vakanın annesinde zihinsel yetersizlik bulunmaktaydı.

Onbeş vakanın üçünde (%20) (7, 16 ve 19 nolu vakalar) düşük öyküsü, diğer üç vakada ise (%20) (8, 11 ve 15 nolu vakalar) ailede benzer hastalıktan ölüm öyküsü vardı.

Dokuz vakada ise (%60) ise ailede düşük ya da benzer hastalıktan ölüm öyküsü yoktu. Ailede benzer hastalıktan ölüm ve düşük öyküsü olan altı vaka, anne-baba arasında akraba evliliği bakımından incelendiğinde; sadece düşük öyküsü olan üç vakanın birinde anne-baba arasında 1. yeğen evliliği vardı, diğer birinin de anne-babası aynı köydendi, birinde ise anne-baba arasında akrabalık yoktu. Sadece benzer hastalıktan ölüm öyküsü olan üç vakanın ise birinin anne-babası aynı köyden idi, diğer ikisinin anne-babası arasında akrabalık yoktu.

Onbeş vakanın dokuzunun (%60) doğum öncesi öyküsünde özellik yoktu. Diğer vakaların birinde (6 nolu vaka) annede hipertansiyon, birinde (14 nolu vaka) annede hipotiroidi, diğer birinde (15 nolu vaka) annede gestasyonel diabetes mellitus, ikisinde (12 ve 19 nolu vakalar) annede anemi ve diğer bir vakada ise (20 nolu vaka) intrauterin saptanan mikrosefali vardı.

Vakaların tümü miadında doğmuştu Sadece bir (%6,6) vakada (7 nolu vaka) zor doğum ve morarma öyküsü vardı. Onbeş vakanın üçünde (%20) (7, 18 ve 20 nolu vakalar) doğum sonrasında kuvözde kalma öyküsü vardı. Dört vaka (%26,7) (6, 13, 14 ve 15 nolu vakalar) sarılık nedeniyle fototerapi almıştı.

Yedi nolu vakanın özgeçmişi sorgulandığında menenjit geçirme öyküsü olduğu öğrenildi.

Sekiz nolu vakanın vücut ağırlığı ve boy uzunluğu 3. persentilin altında iken baş çevresi 97. persentilin üzerinde idi. Oniki ve 16 nolu vakaların baş çevresi 3. persentilin altında iken, vücut ağırlığı ve boy uzunlukları yaşlarına göre normaldi. Yirmi nolu vakanın ise boy uzunluğu ve baş çevresi 3. persentilin altında, vücut ağırlığı ise 3-10. persentil arasındaydı. Diğer vakaların vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve baş çevresi yaşlarına göre normaldi.

Onbeş vakanın dokuzunda (%60) normal fizik muayene bulguları vardı. Diğer vakaların birinde (% 6,7) (7 nolu vaka) hepatomegali, beşinde (%33,3) (12, 14, 16, 19 ve 20 nolu vakalar) dismorfik bulgular tespit edildi. Vakalar nörolojik muayeneleri açısından değerlendirildiğinde 15 vakadan 10'unun (%66,6) nörolojik muayenesi normaldi. Vakaların üçünün (%20) (6, 7 ve 12 nolu vakalar) DTR'leri hiperaktifti, birinin (%6,7) (8 nolu vaka) kas tonusu azalmıştı ve diğer birinde (%6,7) (17 nolu vaka) ise dismetri ve dizarti vardı.

Ondört nolu vakanın BAEP incelemesinde ağır derecede sensörinöral işitme kaybı mevcuttu. Diğer vakalarda işitme ve görme normaldi.

Vakaların sadece birinde (%6,7) (8 nolu vaka) anemi vardı. Onbeş vakanın sekizinin (%53,3) (10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 ve 18 nolu vakalar) serum ferritin değeri düşüktü. Vakaların tümünün tiroid fonksiyonları, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri normaldi. Vakalardan birinin (8 nolu vaka) aspartat aminotransferaz (AST) yüksek, diğer birinin (16 nolu vaka) ise fosfor değeri yüksekti. Tandem kütle spektrometri incelemesinde bir (%6,7) vakada (14 nolu vaka) tandem kütle spektrometri sonucunda serin, alanin, prolin, lizin, tirozin, valin, izolösin ve lösin düzeylerinde hafif artış görüldü.

EEG incelemesinde bir (%6,7) vakada (14 nolu vaka) disritmik EEG görülürken, bir (%6,7) vakada (12 nolu vaka) ise nöbet ve antiepileptik ilaç kullanımı olmamasına rağmen EEG'sinde parsiyel epileptiform anomali mevcuttu.

Beyin MRG incelemesinde, iki (%13,3) vakada (19 ve 20 nolu vakalar) korpus kallozum agenezisi, bir (%6,7) vakada (9 nolu vaka) korpus kallozumda incelmeye, diğer bir (%6,7) vakada (7 nolu vaka) periventriküler lökomalazi, ikisinde (%13,3) (14 ve 17 nolu vakalar) serebellar atrofi, diğer birinde ise (%6,7) (13 nolu vaka) sisterna magna 5x4,5 cm çaplı kistik lezyon izlendi.

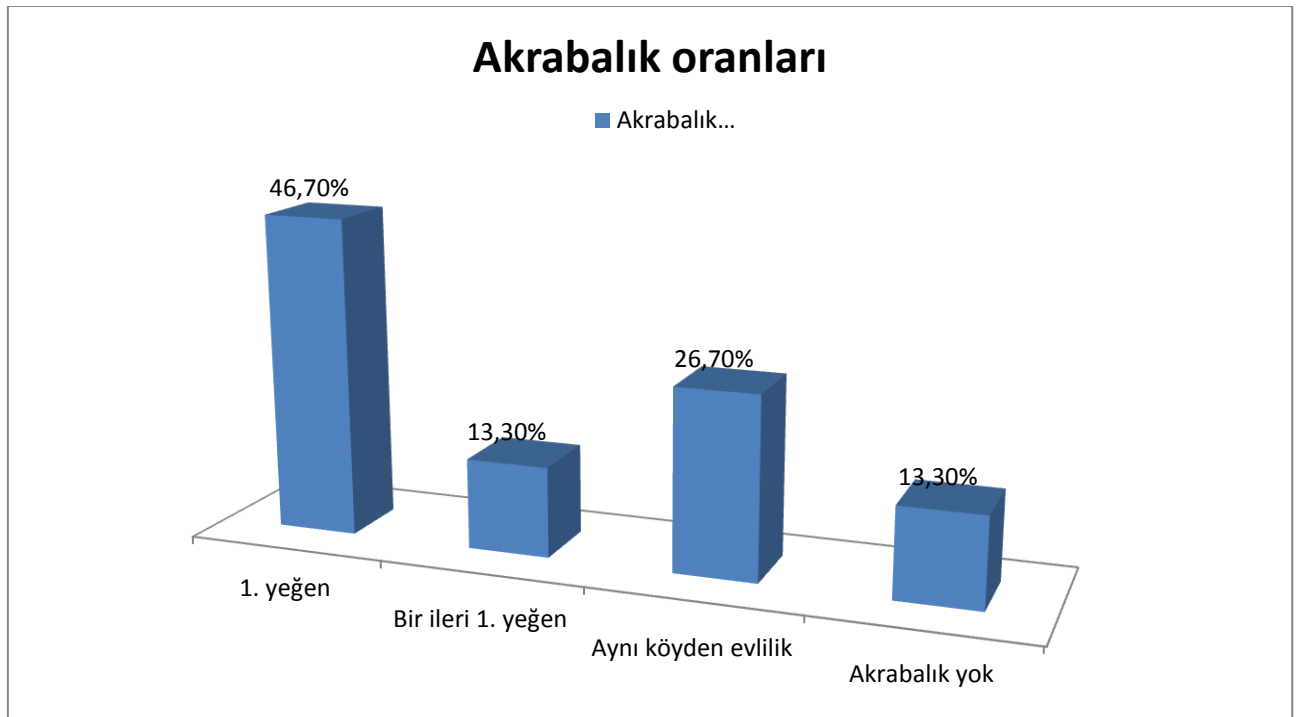
İdrarda organik asit profili sadece bir vakada (16 nolu) çalışıldı ve normal olarak değerlendirildi. Plazma aminoasit düzeyi iki vakada çalışıldı; bir vakada (14 nolu vaka) alloizolösin tespit edilmedi, diğer bir vakada (16 nolu vaka) hafif izole fenilalanin yüksekliği görüldü.

Onbeş vaka gelişim testleri açısından değerlendirildi. Yedisine WISC-R, altısına AGTE, iki vaka iletişim kurulamadığından tablo 3.1 yardımı ile değerlendirme yapıldı. WISC-R uygulanan yedi vakanın ikisinde (10 ve 19 nolu vakalar) orta, dördünde (11, 13, 15 ve 17 nolu vakalar) hafif gerilik, birinde (6 nolu vaka) sınır zeka tespit edildi. AGTE uygulanan vakaların tümünün genel gelişim düzeylerinin yaşlarına göre geri olduğu görüldü. Tablo 3.1 yardımı ile değerlendirilen iki vakada (7 ve 8 nolu vakalar) ise tüm alanlarda çok ağır gerilik olduğu saptandı.

### 4.3. Grup 3'te Yer Alan Vakaların Bulguları

Grup 3'te 15 vaka vardı. Vakaların yaşları ortalamaları  $5,72\pm 3,83$  yıl idi. Onu (%66,7) erkek, beşi (%33,3) kız idi. Erkek/kız oranı 2 idi.

Vakaların yedisinde (%46,7) anne-baba arasında 1. yeğen evliliği vardı. İkisinin (%13,3) anne-babası arasında bir ileri 1. yeğen evliliği vardı. Dördünün (%26,7) anne-babası aynı köydendi. İki vakada (%13,3) ise anne-baba arasında akrabalık yoktu (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Grup 3'teki vakaların akraba evliliği dağılımı.

Vakaların hiçbirinde görme ya da işitme problemi yoktu. Onbeş vakanın dördünde (%26,7) (21, 24, 28 ve 33 nolu vakalar) epilepsi ve zihinsel yetersizlik/bilişsel gelişimde gecikme vardı. Sekizinde (%53,3) (22, 25, 26, 29, 30, 31, 32 ve 34 nolu vakalar) epilepsi ve zihinsel yetersizlik/bilişsel gelişimde gecikmeye ek olarak motor yetersizlik vardı. Üç (%20) vakada (23, 27 ve 35 nolu vakalar) epilepsi, zihinsel yetersizlik/bilişsel gelişimde gecikme ve otizm mevcuttu.

Vakaların tümünde epilepsi vardı. Vakalar epilepsi sınıflamasına göre incelendiğinde 11 (%73,4) vakada jeneralize, iki (%13,3) vakada (21 ve 24 nolu vakalar) parsiyel, diğer iki (%13,3) vakada ise (23 ve 35 nolu vakalar) parsiyel başlayıp

jeneralizasyon gösteren epilepsi vardı. Vakaların tümü en az bir antiepileptik ilaç kullanıyordu.

Vakaların soyağaçları incelendiğinde 14 (93,3) vakada otozomal resesif kalıtım, bir (%6,7) vakada ise (24 nolu vaka) otozomal dominant kalıtım olabileceği düşünüldü.

İndeks vakaların soyağaçları incelendiğinde vakaların tümünde ailede benzer nörolojik hastalık öyküsü vardı. Üç vakanın (23, 24 ve 27 nolu vakalar) ailesinde epilepsi öyküsü vardı. Kalan 12 vakanın ailelerinde epilepsiye ek olarak zihinsel yetersizlik/bilişsel gelişimde gecikme, motor gerilik, serebral palsi, mikrosefali, konuşma geriliği, meningosel, spina bifida, yarı damak, görme kaybı ve otizm vardı. On üç vakanın (%86,7) kardeşlerinde benzer hastalık öyküsü vardı. Vakaların ikisinde (%13,3) (24 ve 29 nolu vakalar) ise benzer hastalık öyküsü kardeşlerin dışındaki akrabalarda idi. Her iki vakanın da sağlıklı kardeşleri vardı. Yirmidört nolu vakanın babasında epilepsi öyküsü mevcuttu. Ailede benzer nörolojik hastalık öyküsü anne-baba arasında akraba evliliği açısından incelendiğinde; ailede sadece epilepsi olan üç vakanın ikisinde akrabalık yokken, birinin anne-babası aynı köydendi. Kalan 12 vakanın ise yedisinin anne-babası arasında 1. yeğen evliliği, ikisinin arasında bir ileri 1. yeğen evliliği vardı. Üçünün anne-babası aynı köydendi.

Onbeş vakanın ikisinde (%13,3) (21 ve 28 nolu vakalar) ailede düşük ve benzer hastalıktan ölüm öyküsü vardı. Üç vakada (%20) (23, 24 ve 31 nolu vakalar) düşük öyküsü varken, ikisinde (%13,3) (25 ve 35 nolu vakalar) benzer hastalıktan ölüm öyküsü mevcuttu. Sekizinde (%53,4) ailede düşük ya da benzer hastalık nedeniyle ölüm öyküsü yoktu.

Hem düşük hem benzer hastalıktan ölüm öyküsü olan iki vakadan birinin anne-babası arasında 1. yeğen evliliği varken diğerinin anne-babası aynı köydendi. Düşük öyküsü olan üç vakanın birinin anne-babası arasında 1. yeğen evliliği vardı, diğer birinin anne-babası aynı köydendi, diğerinin ise anne-babası arasında akrabalık yoktu. Benzer hastalıktan ölüm öyküsü olan iki vakanın ikisinin de anne-babası arasında 1. yeğen evliliği vardı.

Vakalar fizik muayene bulguları açısından değerlendirildiğinde dokuzunda (%60) dismorfik bulgular vardı. Nörolojik muayenede vakaların dördünde (%26,7) DTR'ler canlı idi, ikisinde (%13,3) DTR'lerde artış ve bilateral klonus tespit edildi, ikisinin (%13,3) kas

gücü azalmış, kas tonusu artmıştı ve DTR'leri alınamıyordu. Birinde (%6,7) ise trunkal hipotonisite mevcuttu.

Vakaların prenatal öyküleri incelendiğinde; 15 vakanın birinde (%6,7) (21 nolu vaka) plasenta kalsifikasyonu, birinde (%6,7) (25 nolu vaka) mikrosefali, birinde (%6,7) (32 nolu vaka) beyinde kistik oluşum, birinde (%6,7) (33 nolu vaka) ise anneye dört haftalık gebe iken tomografi çekme öyküsü mevcuttu. Onbirinde ( %73,3) ise prenatal öyküde özellik yoktu. Vakaların 12'si (%80) spontan vajinal yolla, üçü sezeryan (%20) (21, 30 ve 33 nolu vakalar) ile doğmuştu. Vakaların hepsi zamanında doğmuştu. Beş vakada zor doğum öyküsü vardı. Dört vaka doğum sonrası kuvözde izlenmişti. Dört vakada sarılık geçirme öyküsü vardı ve bunların biri fototerapi almıştı. Otuzbeş nolu vakanın özgeçmişinde ensefalit geçirme öyküsü mevcuttu.

Onbeş vakanın beşinin (21, 25, 30, 31 ve 33 nolu vakalar) vücut ağırlığı, beşinin boy uzunluğu (25, 26, 30, 31 ve 34 nolu vakalar), sekizinin (21, 22, 24, 25, 26, 30, 31 ve 34 nolu vakalar) baş çevreleri, 3. persentilin altında idi. Bir vakanın (32 nolu vaka) baş çevresi 97. persentilin üzerinde idi.

Üç vakada (%20) (30, 32, 34 nolu vakalar) anemi vardı. Dokuz vakada (22, 23, 25, 27, 29, 31, 32, 33 ve 34 nolu vakalar) serum ferritin düşüklüğü vardı. Bir vakanın (25 nolu vaka) tiroid stimulan hormon (TSH) değeri yüksekti. Tüm vakaların B12, folik asit değerleri ve tandem kütle spektrometri incelemeleri normaldi. Bir vakada (32 nolu vaka) hipokalsemi, diğer bir vakada (35 nolu vaka) bozulmuş karaciğer fonksiyon testleri vardı.

Onbeş vakanın sadece birinde (26 nolu vaka) EEG normaldi. Birinin (21 nolu vaka) EEG'sinde parsiyel epileptiform anomali görüldü. İki (23 ve 35 nolu vakalar) vakada parsiyel başlayıp jeneralizasyon gösteren anomali vardı. Beş vakanın (27, 28, 30, 32 ve 33 nolu vakalar) EEG'sinde jeneralize epileptiform anomali görüldü. Yirmiiki nolu vakada EEG'de hipsaritmi mevcuttu. Otuzdört nolu vakanın EEG 'si Lennox-Gastaut ile uyumlu idi. İki vakada (29 ve 31 nolu vakalar) hızlı zemin aktivitesi dışında epileptiform anomali saptanmadı. Diğer iki vakada (24 ve 25 nolu vakalar) yavaş dalga paroksizmi mevcuttu.

MRG incelemesinde, 22 nolu vakada bilateral subaraknoidal mesafede hafif genişleme, 23 nolu vakada periventriküler lökomalazi, 24 nolu vakada sol lateral ventrikülde asimetrik genişleme, 25 nolu vakada serebellumda hafif atrofi ve mikrosefali, 26 nolu vakada oksipital loblarda kortikal atrofi, 28 ve 29 nolu vakalarda hafif serebellar

atrofi bulguları, 30 nolu vakada myelinizasyonda gecikme, 34 nolu vakada bilateral temporal loblarda atrofi, korpus kallozum spleniumunda hipoplazi saptandı. Geriye kalan altı vakada MRG normaldi.

Grup 3'te bulunan 15 vakanın gelişim düzeylerini değerlendirmek için dördüne AGTE, ikisine WISC-R, uygulandı. Dokuz vaka iletişim kurulamadığı için tablo 3.1 yardımı ile değerlendirildi. AGTE uygulanan dört vakanın tümünde genel gelişim düzeyi yaşlarına göre geri idi. WISC-R uygulanan iki vakanın birinde (28 nolu vaka) hafif, birinde (35 nolu vaka) orta düzeyde gerilik vardı. Tablo 3.1 yardımı ile değerlendirilen dokuz vakanın sekizinde (24, 25, 26, 29, 30, 31, 32 ve 34 nolu vakalar) her alanda çok ağır düzeyde gerilik olduğu görüldü. Birinde (23 nolu vaka) ise akademik potansiyel açısından sınırdaki gerilik, günlük aktivitelerde hafif gerilik, hareket yeteneği açısından sınırdaki gerilik, çalışma yeteneği açısından hafif gerilik olduğu tespit edildi.

#### **4.4. Epilepsisi Olan Vakaların Bulguları**

Çalışmamızda 20 (%57,1) epilepsi vakası bulunmaktaydı. Vakaların beşi (%25) grup 1'de, 15'i (%75) grup 3'te idi. Yirmi vakanın 12'si (%60) erkek, sekizi (%40) kızdı. Erkek/kız oranı 1,5 idi. Bu oran grup 1'de 2/3 (0,66) ve grup 3'te 10/5 (2) idi. Epilepsisi olan 20 vakanın 15'inde ilave olarak zihinsel yetersizlik/bilişsel gelişimde gecikme de vardı. Bu vakaların tümü grup 3'te idi.

Epilepsisi olan 20 vakanın sekizinin anne-babası arasında 1. yeğen evliliği, ikisinin anne-babası arasında bir ileri 1. yeğen evliliği vardı. Altısının anne-babası aynı köydendi. Dördünde anne-baba arasında akrabalık yoktu.

Epilepsisi olan 20 vakanın, 19'unun (%95) akrabalarının en az birinde epilepsi öyküsü vardı. Birinde ise ailede işitme kaybı ve zihinsel yetersizlik öyküsü vardı. Epilepsisi olan 20 vakanın birinde (%5) annede, diğerinde (%5) babada epilepsi vardı. On vakanın (%50) sadece kardeşlerinde epilepsi öyküsü varken, birinin (%5) kardeşinde ve amcasında, ikisinin (%10) kardeşinde ve kuzeninde epilepsi mevcuttu. Üçünün (%15) amca ve teyzesinde, birinin (%5,2) ise sadece kuzeninde epilepsi öyküsü bulunmaktaydı. Annesinde epilepsi olan vaka grup 1'de, babasında epilepsi olan vaka ise grup 3'te idi.

Epilepsisi olan 20 vakanın soyağaçları incelendiğinde 17 (%85) vakada otozomal resesif kalıtım, iki (%10) vakada otozomal dominant kalıtım, bir (%5) vakada ise otozomal dominant kalıtım ya da kromozom düzensizliği olabileceği düşünüldü.

Epilepsisi olan 20 vaka epilepsi sınıflamasına göre incelendiğinde, 15 (%75) vakada jeneralize, üç (%15) vakada parsiyel, iki (%10) vakada parsiyel başlayıp sekonder jeneralizasyon gösteren epilepsi vardı.

#### **4.5. Zihinsel Yetersizlik/Bilişsel Gelişimde Gecikmesi Olan Vakaların**

##### **Bulguları**

Çalışmamızda 30 zihinsel yetersizlik/bilişsel gelişimde gecikme vakası bulunmaktaydı. Vakaların 15'i grup 2'de, 15'i grup 3'te yer alıyordu. Otuz vakanın 18'i (%60) erkek, 12'si (%40) kız idi. Erkek/kız oranı 1,5 idi. Bu oran grup 2'de 8/7 (1,14) ve grup 3'de 10/5 (2) idi. Zihinsel yetersizlik/bilişsel gelişimde gecikmesi olan 30 vakanın 15'inde epilepsi de vardı. Bu vakaların tümü grup 3'te bulunmaktaydı. Otuz vakanın 12'sinde zihinsel yetersizlik/bilişsel gelişimde gecikmeye ek olarak motor gerilik de vardı. Birinde zihinsel yetersizlik, motor gerilik ve işitme kaybı vardı. Dördünde zihinsel yetersizlik/bilişsel gelişimde gecikme ye ek olarak otizm bulunmaktaydı.

Zihinsel yetersizlik/bilişsel gelişimde gecikme olan 30 vakanın 10'unda (%33,3) anne-baba arasında 1. yeğen evliliği varken, 2'sinde (%6,7) anne-baba arasında bir ileri 1. yeğen evliliği vardı. Onunun (%33,3) anne-babası aynı köydendi. Sekizinde (%26,7) anne-baba arasında akrabalık yoktu.

Zihinsel yetersizlik/bilişsel gelişimde gecikmesi olan 30 vakanın soyağaçları incelendiğinde, 23 (%76,7) vakada otozomal resesif kalıtım, dört (%13,4) vakada otozomal dominant kalıtım, bir vakada (%3,3) otozomal resesif kalıtım, düşük olasılıkla kromozomal kalıtım ya da otozomal dominant kalıtım, bir vakada (%3,3) otozomal resesif kalıtım, mitokondrial kalıtım ya da kromozom hastalığı, bir vakada (%3,3) ise otozomal resesif kalıtım ya da X'e bağlı resesif kalıtım olabileceği düşünüldü.

## 5. TARTIŞMA

Epileptik nöbet, bir grup serebral nöronun ani, anormal ve aşırı boşalmasına bağlı olarak geçici bulgu ve/veya semptomların ortaya çıkmasıdır (Alehan 2010). Epilepsi çocukluk çağında yaygın görülen bir bozukluktur. Epilepsinin popülasyondaki dağılımı ve uzun dönem prognozu ve sebepleri ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır (Sillanpää ve ark 1999).

Epilepsi prevalansının cinsiyetle ilişkisi konusunda çok sayıda farklı sonuç bildirilmektedir. Yapılan çalışmaların büyük bir kısmı epilepsi insidansının erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğunu göstermiştir (Benn ve ark 2008) ancak bu farklılık nadiren istatistiksel açıdan anlamlıdır. Kotsopoulos ve arkadaşları (Kotsopoulos ve ark 2002) epilepsinin yıllık medyan insidans değerini erkeklerde 50,7/100.000, kadınlarda ise 46,2/100.000 olarak bulmuşlardır (p değeri anlamlı değil). Pediyatrik popülasyonda yapılan çalışmalarda ise kız erkek hasta oranları eşit olarak bulunmuştur (Arts ve ark 2004). Çalışmamızda 20 (%57,1) epilepsi vakası bulunmaktaydı. Vakaların beşi (%25) grup 1’de, 15’i (%75) grup 3’te idi. Yirmi vakanın 12’si (%60) erkek, sekizi (%40) kızdı. Erkek/kız oranı 1,5 idi.

Enfeksiyon, asfiksi, hemoraji gibi prenatal ve perinatal faktörler nöbet gelişiminde önemli risk faktörleridir (Larsson and Eeg-Olofsson 2006). Beilmann ve arkadaşları (Beilmann ve ark 1999) perinatal faktörlere bağlı gelişen çocukluk çağı epilepsisi insidansını kız ve erkeklerde birbirine yakın bulmuşlardır. Adelöw ve arkadaşları (Adelöw ve ark 2009) hipoksik iskemik ensefalopatiye bağlı gelişen epilepsi insidansını erkek ve kadınlar arasında karşılaştırmışlardır. Bu oran erkeklerde 0,4/100.000 yıl, kadınlarda 0,5/100.000 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda epilepsisi olan 20 vakanın altısında (%30) zor doğum ve morarma öyküsü vardı. Zor doğum öyküsü olan altı vakanın beşi (%83,3) erkek, biri (%16,7) kızdı. Erkek/kız oranı 5 idi.

Epilepsi görülme riski annesinde epilepsi olan çocuklarda babasında epilepsi görülen çocuklardan daha fazladır (annesinde olanlarda %2,8-8,7, babasında olanlarda %1-3,6). Ebeveynlerin erken yaşta epilepsi tanısı almış olması da çocuğun epilepsi tanısı alması açısından riskli bir durumdur. Yirmi yaşından önce epilepsi tanısı alan ebeveynlerin çocuklarında epilepsi görülme riski %2,3-6 iken, epilepsi başlangıcı 20 yaşından sonra olan ebeveynlerin çocukları için risk %1-3,6’dır (Winawer and Shinnar 2005). Otuzbeş yaşından sonra epilepsi tanısı alan ebeveynlerin çocuklarında ise her hangi bir risk artışı

yoktur (Ottman ve ark 1996). Ailede etkilenmiş birey sayısı arttıkça da risk artmaktadır (Winawer and Shinnar 2005). Çalışmamızda epilepsisi olan 20 vakanın birinin (%5) annesinde, diğerinin ise babasında (%5) epilepsisi vardı. Anne ve/veya babasında epilepsisi olan vakaların olmayanlara oranı 2/18 (0,11) idi.

MRG incelemesinin temel amacı epilepsinin altta yatan yapısal sebeplerini ortaya çıkarmaktır. MRG, yapısal anomalileri göstermede diğer görüntüleme yöntemleri içinde en iyisidir. MRG anormallikleri dirençli fokal nöbetlerde %80, remisyonadaki hastalarda ya da provokasyon olmadan tek nöbet geçiren hastalarda %20 oranında görülmektedir. Hipokampal skleroz, şizensefali, fokal kortikal displazi, bilateral perisilvian polimikrogiri MRG incelemesi ile tespit edilen malformasyonlardan bazılarıdır (Panayiotopoulos 2007). Parmeggiani ve arkadaşlarının (Parmeggiani ve ark 2005) yaptığı bir çalışmada kromozom anomalisi olduğu bilinen 45 hastaya (23 hastada epilepsisi varken, 22'sinde epilepsisi yoktu.) BBT ve MRG incelemeleri yapılmıştır. Epilepsisi olan 23 vakanın %26,1'inde, epilepsisi olmayan 22 vakanın %45,4'ünde, atrofi, lökomalazi, serebellar hipoplazi, Dandy-Walker malformasyonu ve korpus kallozum agenezisi gibi lezyonlar saptanmıştır (Parmeggiani ve ark 2005). Çalışmamızda 20 epilepsisi vakası vardı. Vakaların beşi grup 1'de, 15'i grup 3'te bulunmaktaydı. Grup 1'deki vakaların dördünde (%80) beyin MRG sonuçları normaldi. Bir vakanın ise MRG sonucunda sol hipokampus volümünde azalma izlendi. Grup 3'teki vakaların MRG incelemesinde, iki vakada hafif serebellar atrofi bulguları, bir vakada bilateral subaraknoidal mesafede hafif genişleme, bir vakada periventriküler lökomalazi, bir vakada sol lateral ventrikülde asimetric genişleme, bir vakada serebellumda hafif atrofi ve mikrosefali, bir vakada oksipital loblarda kortikal atrofi, başka bir vakada myelinizasyonda gecikme, diğer bir vakada ise bilateral temporal loblarda atrofi, korpus kallozum spleniumunda hipoplazi saptandı. Geriye kalan altı vakada MRG normaldi.

Nöbetlerin sınıflaması uygun antiepileptik tedavinin seçimi için önemlidir. Sillanpää ve arkadaşları (Sillanpää ve ark 1999) çocukluk çağında ilk kez nöbet geçiren 245 hastanın epilepsisi türlerini araştırmışlardır. Çalışmalarında vakaların %60'ında sadece parsiyel epilepsisi, %4'ünde jeneralize epilepsisi ile birlikte parsiyel epilepsisi saptamışlardır. Berg ve arkadaşları (Berg ve ark 1999) epilepsisi tanısı alan 613 çocuğun %58,6'sının epilepsisi türünü parsiyel, %29'unu jeneralize olarak bulmuşlardır. Vakaların %12,4'ünün ise epilepsisi türünün parsiyel ya da jeneralize olduğu anlaşılamamıştır. Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise epilepsisi olan 28 vaka epilepsisi sınıflamasına göre incelendiğinde, 20 (%71,4) vakada jeneralize epilepsisi, yedi (%25) vakada parsiyel epilepsisi ve bir (%3,5)

vakada ise parsiyel başlayıp sekonder jeneralizesyon gösteren epilepsi görülmüştür (Aktar 2011). Çalışmamızda epilepsisi olan 20 vaka epilepsi sınıflamasına göre incelendiğinde, 15 (%75) vakada ise jeneralize, üç (%15) vakada parsiyel, iki (%10) vakada parsiyel başlayıp sekonder jeneralizasyon gösteren epilepsi vardı.

Camfield ve Camfield'in (Camfield and Camfield 2007) çalışmasında epilepsisi olan tüm hastaların %58'inde beraberinde ek nörolojik defisitler mevcuttu. Nörolojik defisitler ağır, orta ve hafif grupta sırası ile %81, %29 ve %34 idi. Çalışmamızda grup 1'deki vakaların birinde (% 20) derin tendon reflekslerinde artış, diğerinde (%20) işitme kaybı vardı. Grup 3'teki vakaların dokuzunda (%60) dismorfik görünüm mevcuttu. Ayrıca grup 3'teki vakaların ikisinde (%13,3) spastisite, ikisinde (%13,3) kas gücü ve tonusunda azalma, birinde (%6,6) ise trunkal hipotonisite vardı.

Epilepsinin ortaya çıkışı, genetik, çevresel ve altta yatan hastalığa bağlı faktörlerin etkisiyle olur. Kalıtım paterni tek gen (Mendelyan), kromozomal, mitokondriyal ve multifaktöriyel-polijenik olmak üzere çeşitlidir (Gardiner 2000). Epilepsi yaklaşık olarak 400 kromozomal bozuklukta tanımlanmıştır. Bunların da yaklaşık %10'unda epilepsi, kromozom bozukluğunun belirgin bir özelliğidir (Sisodiya ve ark 2002). Epilepside kalıtımın en sık formu Mendel tipi olmayan (kompleks) kalıttır. Buna multifaktöriyel kalıtım da denir. Yani genetik ve çevresel faktörler birlikte epilepsiye neden olurlar. İdiopatik epilepsilerin çoğu multifaktöriyeldir. Genel populasyona göre akraba olan kişilerde pek çok genin paylaşılması multifaktöriyel kalıtım nedeniyle daha fazladır. Ebeveynleri veya kardeşlerinde epilepsi olan kişilerde genel populasyona göre daha fazla epilepsi görülmesi genetik faktörlerin rolünü kanıtlar (Ottman ve ark 1996). Çalışmamızda epilepsisi olan 20 vakanın soyağaçları değerlendirildiğinde, 17 (%85) vakada otozomal resesif kalıtım, iki (%10) vakada otozomal dominant kalıtım, bir (%5) vakada ise otozomal dominant kalıtım ya da kromozom düzensizliği olabileceği düşünüldü.

Zihinsel yetersizlik, çevresel ve genetik faktörlerin neden olduğu bilişsel fonksiyonlarda meydana gelen erken başlangıçlı bozulmadır. Kesin sebebi vakaların sadece %40'ında tespit edilebilir (Rauch ve ark 2006). IQ'nun 50'nin altında olduğu zihinsel yetersizliğin ağır formlarının büyük bir kısmı kromozomal ya da tek gen bozukluklarından kaynaklanmaktadır. Ropers'ın çalışmasında (Ropers 2010) X'e bağlı resesif bozukluklar tüm zihinsel yetersizlikli vakaların %10'unda tespit edilmiştir. Son zamanlarda yüksek çözünürlüklü sekans çalışmaları hem otozomal dominant de novo zihinsel yetersizlikler hem de otozomal resesif zihinsel yetersizlikler için çok sayıda yeni

gen ortaya koymuştur. Akraba evliliği olan ailelerde soyağacı çizimi otozomal resesif hastalıklarda genetik bozukluğun lokalizasyonunu tespit etmek için kullanılan önemli bir yöntemdir (Kaasinen ve ark 2014). Çalışmamızda 30 zihinsel yetersizlik/bilişsel gelişmede gecikme tanısı olan vaka bulunmaktaydı. Vakaların soyağaçları incelendiğinde, 23 (%76,7) vakada otozomal resesif kalıtım, dört (%13,4) vakada otozomal dominant kalıtım, bir vakada (%3,3) otozomal resesif kalıtım, düşük olasılıkla kromozomal kalıtım ya da otozomal dominant kalıtım, bir vakada (%3,3) otozomal resesif kalıtım, mitokondrial kalıtım ya da kromozom hastalığı, bir vakada (%3,3) ise otozomal resesif kalıtım ya da X'e bağlı kalıtım olabileceği düşünüldü.

Zihinsel yetersizlikler sıklıkla psikiyatrik ve/veya nörolojik bozukluklarla ilişkilidir. Zihinsel yetersizlikli vakaların yaklaşık %14-39'unda komorbid olarak psikiyatrik bozuklukların olduğu gösterilmiştir (Musante and Ropers 2014). Oeseburg ve arkadaşlarının (Oeseburg ve ark 2011) yaptığı bir çalışmada epilepsinin zihinsel yetersizliğe en sık eşlik eden bozukluk olduğu ve zihinsel yetersizlikli hastalarda görülme sıklığının %5,5 ile %35 arasında değiştiği tespit edilmiştir. Prince ve Ring'in (Prince and Ring 2011) çalışmasında, epilepsi sıklığı hafif-orta zihinsel yetersizliği olan hastalarda %15, ağır zihinsel yetersizliği olan hastalarda ise %30'un üstünde bulunmuştur. Çalışmamızda 30 zihinsel yetersizlik/bilişsel gelişmede gecikme tanısı olan hastanın 15'inde (%50) epilepsi vardı. Epilepsi ve zihinsel yetersizlik/bilişsel gelişimde gecikme ile takipli 15 vakanın gelişim düzeylerini değerlendirmek için dördüne AGTE, ikisine WISC-R uygulandı. Dokuz vaka iletişim kuramadığı için tablo 3.1 yardımı ile değerlendirildi. AGTE uygulanan dört vakanın tümünde genel gelişim düzeyi yaşlarına göre geri idi. WISC-R uygulanan iki vakanın birinde hafif, birinde orta düzeyde gerilik vardı. Tablo 3.1 yardımı ile değerlendirilen dokuz vakanın sekizinde her alanda çok ağır düzeyde gerilik olduğu görüldü. Birinde ise akademik potansiyel açısından sınırda gerilik, günlük aktivitelerde hafif gerilik, hareket yeteneği açısından sınırda gerilik, çalışma yeteneği açısından hafif gerilik olduğu tespit edildi.

Mikrosefali oksipitofrontal baş çevresinin yaşa ve cinsiyete göre -2 standart deviyasyonun altında olması ile karakterize bir durumdur (Opitz and Holt 1990). Dolk (Dolk 1999) genel populasyonda mikrosefali insidansını %0,1-2 arasında bulmuştur. Mikrosefali sendromik ya da nonsendromik formlarda ortaya çıkabilir. Sıklıkla değişik derecelerde zihinsel yetersizlik eşlik edebilir. Zihinsel yetersizliğin ağırlığı, mikrosefalinin derecesi ve beyin anatomisindeki anormalliklerle ilişkilidir (Custer ve ark 2000).

Çalışmamızda 35 vakanın 12'sinde mikrosefali bulunmaktaydı (1, 12, 16, 20, 21, 22, 24, 25, 26, 30, 31 ve 34 nolu vakalar). Oniki vakanın biri grup 1'de, üçü grup 2'de, sekizi ise grup 3'te bulunmaktaydı.

Akraba evliliği zihinsel ve gelişimsel geriliklerle seyreden genetik hastalıklar ve sendromlar için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Bu durum otozomal resesif bozukluklar başta olmak üzere diğer kalıtsal bozukluklara bağlı olarak gelişir (Bouchard ve ark 1990). Saad ve arkadaşları (Saad ve ark 2014) orta, güney ve doğu Asya'da ve kuzey Afrika'da yapılan evliliklerin %20-50'sinin akraba evliliği olduğunu göstermiştir. Akraba evliliklerinin en yaygın görülen tipi ise 1. derece kuzen evliliği ve amca yeğen evlilikleridir. Ancak Kuzey Amerika'da ve Avrupa'da evliliklerin %1'inden azı akraba evliliğidir. Bu oran doğu ve batı Afrika'da ve güney Amerika'da %10'a kadar yükselmektedir. Al-Arrayed ve Hamamy (Al-Arrayed and Hamamy 2012) doğu dünyasında görülen kültürel değişimin günümüzde yapılan akraba evliliklerinin sıklığını da etkilediğini göstermiştir. Önceki verilerle karşılaştırıldığında 1. derece kuzen evliliklerinin sıklığının %24'ten yaklaşık %7'ye kadar gerilediği görülmektedir. Saad ve arkadaşlarının (Saad ve ark 2014) İsrail'in güneyinde yaptığı bir çalışmada zihinsel yetersizliği olan 221 vakanın (%54'ü erkek, %46'sı kız) %61,5'inin anne-babaları arasında akrabalık olduğu rapor edilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen 35 vakanın 13'ünde (%37,2) anne-baba arasında akrabalık vardı. Onbirinde (%31,5) anne-baba arasında 1. yeğen evliliği varken, ikisinde (%5,7) bir ileri 1. yeğen evliliği vardı. Vakaların 12'sinin (%34,3) anne-babası aynı köyden idi. Onunda (%28,5) ise anne-baba arasında tarif edilen bir akrabalık bağı yoktu. Otozomal resesif hastalıkların ortaya çıkmasında; aynı köyden olmanın da, anne-baba arasında akrabalık olması kadar etkili bir faktör olduğu bilinmektedir. Buna göre 35 vakanın 25'i otozomal resesif kalıtım açısından risk altındadır.

Sonuç olarak; epilepsi ve/veya zihinsel yetersizlik/bilişsel gelişimde gecikmesi olan vakalarda aile öyküsünün ayrıntılı bir şekilde sorgulanması, ailesel epilepsi ve/veya zihinsel yetersizlik/bilişsel gelişimde gecikme saptanan vakalarda kalıtım biçimini belirlemek amacıyla en az üç kuşak aile ağacının çıkarılması ve gerekli görülen vakalarda hastalığa özel laboratuvar, kraniyal görüntüleme incelemelerinin ve ileri genetik analizlerin yapılması ve ailelere genetik danışma açısından bilgi verilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya dahil edilen vakalar tanılarına göre üç gruba ayrıldı. Grup 1: sadece epilepsisi olan vakalar; grup 2: zihinsel yetersizlik/bilişsel gelişimde gecikme olan vakalar; grup 3: epilepsi ve zihinsel yetersizlik/bilişsel gelişimde gecikme birlikteliği olan vakalardan oluşmaktaydı. Grup 1'de beş (%14,2), grup 2'de 15 (%42,9), grup 3'te 15 (%42,9) vaka olmak üzere toplam 35 indeks vaka vardı.
2. Grup 1'deki vakaların üçü (%60) kız ve ikisi (%40) erkekti. Grup 2'deki vakaların yedisi kız (%46,6) ve sekizi (%53,4) erkekti. Grup 3'teki vakaların beşi (%33,3) kız ve 10'u (%66,7) erkekti. Grup 1, 2 ve 3'teki vakaların yaş ortalamaları sırası ile  $8,08 \pm 3,05$  yıl;  $6,66 \pm 4,45$  yıl;  $5,72 \pm 3,83$  yıl idi.
3. Grup 1'deki vakaların birinde (%20) anne-baba arasında 1. yeğen evliliği vardı. İkisinin anne-babası aynı köydendi. Vakaların ikisinde (%40) ise anne-baba arasında akrabalık yoktu. Grup 2'deki vakaların üçünde (%20) anne-baba arasında 1. yeğen evliliği vardı. Altısının (%40) anne-babası aynı köydendi. Altısının (%40) anne-babası arasında akrabalık yoktu. Grup 3'teki vakaların yedisinin (%46,7) anne-babası arasında 1. yeğen evliliği vardı. İkisinin (%13,3) anne-babası arasında bir ileri 1. yeğen evliliği vardı. Dördünün (%26,7) anne-babası aynı köydendi. İkisinin (%13,3) ise anne-babası arasında akrabalık yoktu.
4. Grup 1, 2 ve 3'teki vakaların sırasıyla, üçünde (%60), altısında (%40) ve yedisinde (%46,6) ailede benzer hastalıktan ölüm ve/veya düşük öyküsü mevcuttu.
5. Grup 1'deki vakaların soyağaçları incelendiğinde üç (%60) vakada otozomal resesif kalıtım, bir (%20) vakada otozomal dominant kalıtım biçimi vardı. Bir (%20) vakada ise büyük olasılıkla otozomal resesif kalıtım, düşük olasılıkla kromozomal kalıtım ya da otozomal dominant kalıtım olabileceği düşünüldü. Grup 2'deki vakaların soyağaçları incelendiğinde dokuz (%60) vakada otozomal resesif kalıtım, üç (%20) vakada otozomal dominant kalıtım biçimi vardı. Bir vakanın (%6,7) yüksek ihtimalle otozomal resesif, düşük olasılıkla da kromozomal kalıtım ya da otozomal dominant kalıtım, bir vakada (%6,7) anne-baba arasında akrabalık olmadığı için mitokondrial hastalık, kromozom hastalığı ve otozomal resesif kalıtım olasılıkları düşünüldü. Diğer vakada ise (%6,7) otozomal resesif ya da X'e bağlı resesif kalıtım olabileceği düşünüldü. Grup 3'teki vakaların soyağaçları incelendiğinde 14 (93,3) vakada otozomal resesif, bir (%6,7) vakada ise otozomal dominant kalıtım olabileceği düşünüldü.

6. Grup 1'deki vakaların birinde (%20) derin tendon reflekslerinde artış izlendi. Grup 2'de bulunan vakaların birinde (% 6,7) hepatomegali, beşinde (%33,3) dismorfik bulgular tespit edildi. Vakalar nörolojik muayeneleri açısından değerlendirildiğinde vakaların üçünün (%20) DTR'leri hiperaktif ve birinin (%6,7) kas tonusu azalmıştı ve diğer birinde (%6,7) ise dismetri ve dizarti vardı. Grup 3'teki vakalar fizik muayeneleri açısından değerlendirildiğinde dokuzunda (%60) dismorfik bulgular vardı. Nörolojik muayenede vakaların dördünde (%26,7) DTR'ler canlı idi, ikisinde (%13,3) DTR'lerde artış ve bilateral klonus tespit edildi, ikisinin (%13,3) kas gücü azalmış, kas tonusu artmıştı ve DTR'ler alınamıyordu. Diğer birinde (%6,7) ise trunkal hipotonisite mevcuttu.
7. Grup 1'deki vakalarının tümünün gelişim testleri normaldi. Grup 2'deki vakaların yedisine WISC-R, altısına AGTE, iki vaka ise iletişim kuramadıkları için tablo 3.1 yardımı ile değerlendirildi. WISC-R uygulanan yedi vakanın ikisinde orta, dördünde hafif gerilik, birinde sınır zeka tespit edildi. AGTE uygulanan vakaların tümünün genel gelişim düzeylerinin yaşlarına göre geri olduğu tespit edildi. Tablo 3.1 yardımı ile değerlendirilen iki vakada ise tüm alanlarda çok ağır gerilik olduğu saptandı. Grup 3'te bulunan vakaların dördüne AGTE, ikisine WISC-R uygulandı. Dokuz vaka iletişim kuramadığı için tablo 3.1 yardımı ile değerlendirildi. AGTE uygulanan dört vakanın tümünde genel gelişim düzeyi yaşlarına göre geri idi. WISC-R uygulanan iki vakanın birinde hafif, diğerinde orta düzeyde gerilik vardı. Tablo 3.1 yardımı ile değerlendirilen dokuz vakanın sekizinde her alanda çok ağır düzeyde gerilik olduğu saptandı. Birinde ise akademik potansiyel açısından sınırdaki gerilik, günlük aktivitelerde hafif gerilik, hareket yeteneği açısından sınırdaki gerilik, çalışma yeteneği açısından hafif gerilik olduğu tespit edildi.
8. Grup 1'deki vakalar epilepsi sınıflamasına göre incelendiğinde dört (%80) vakada jeneralize epilepsi, bir (%20) vakada parsiyel epilepsi vardı. Grup 3'teki vakalar epilepsi sınıflamasına göre incelendiğinde 11 (%73,4) vakada jeneralize, iki (%13,3) vakada parsiyel, iki (%13,3) vakada parsiyel başlayıp jeneralizasyon gösteren epilepsi vardı.
9. Grup 1'deki vakaların ikisinin (%40) EEG'si normaldi. Kalan üç vakanın birinde (%20) parsiyel epileptiform anomali, birinde (%20) parsiyel ve jeneralize epileptiform anomali, diğer birinde (%20) ise uyku aktivasyonlu EEG'de jeneralize epileptiform anomali tespit edildi. Grup 3'teki vakaların birinde EEG normaldi. Beş vakanın EEG'sinde jeneralize epileptiform anomali mevcuttu. İki vakada parsiyel

başlayıp jeneralizasyon gösteren anomali vardı. İki vakada hızlı zemin aktivitesi dışında epileptiform anomali saptanmadı. İki vakada da yavaş dalga paroksizmi mevcuttu. Birinin EEG'sinde parsiyel epileptiform anomali saptandı. Bir vakada EEG'de hipsaritmi mevcuttu. Diğer bir vakanın EEG'si Lennox-Gastaut ile uyumlu idi.

10. Grup 1'deki vakaların tümünün hematolojik ve biyokimyal tetkikleri, tiroid fonksiyonları, folik asit düzeyleri ve tandem kütle spektrometri sonuçları normaldi. Beş vakanın üçünün (%60) serum ferritin düzeyi düşük iken, birinde (%20) B12 vitamin düzeyi düşüktü. Grup 2'deki vakaların birinde (%6,7) anemi vardı. Vakaların sekizinin (%53,3) serum ferritin düzeyi normalden düşüktü. Vakaların tümünün tiroid fonksiyonları, B12 ve folik asit düzeyleri normaldi. Vakalardan birinin AST değeri yüksek iken diğerinin ise fosfor değeri yüksekti. Tandem kütle spektrometri incelemesinde bir vakada serin, alanin, prolin, lizin, tirozin, valin, izolösin ve lösin düzeylerinde hafif artış görüldü. Grup 3'teki vakalardan üçünde (%20) anemi vardı. Dokuz vakada serum ferritin düşüklüğü vardı. Bir vakanın TSH değeri yüksekti. Tüm vakaların B12, folik asit değerleri ve tandem kütle spektrometri incelemeleri normaldi. Bir vakada hipokalsemi, diğer bir vakada karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk vardı.
11. Grup 1'deki vakaların dördünde (%80) beyin MRG sonuçları normaldi. Bir vakanın ise MRG sonucunda sol hipokampus volümünde azalma izlendi. Grup 2'deki 15 vakanın sekizinin (%53,3) beyin MRG incelemesi normaldi. İki vakada (%13,3) korpus kallozum agenezisi, bir vakada (%6,7) korpus kallozumda incelmeye, bir vakada (%6,7) periventriküler lökomalazi, ikisinde (%13,3) serebellar atrofi, birinde (%6,7) sisterna magna'da 5x4,5 cm çaplı kistik lezyon izlendi. Grup 3'teki altı vakanın (%40) MRG incelemesi normaldi. İki vakada hafif serebellar atrofi, bir vakada bilateral subaraknoid mesafede hafif genişleme, bir vakada periventriküler lökomalazi, bir vakada sol lateral ventrikülde asimimetrik genişleme, bir vakada hafif serebral kortikal atrofi ve mikrosefali, bir vakada oksipital loblarda kortikal atrofi, bir vakada myelinizasyonda gecikme, bir vakada bilateral temporal loblarda atrofi, korpus kallozum spleniumunda hipoplazi saptandı.

## 7. KAYNAKLAR

- Adelöw C, Andell E, Amark P, Andersson T, Hellebro E, Ahlbom A, et al. Newly diagnosed single unprovoked seizures and epilepsy in Stockholm, Sweden: First report from the Stockholm Incidence Registry of Epilepsy (SIRE). *Epilepsia*. 2009;50(5):1094-101.
- Aktar F. Ailesel epilepsi ve/veya mental motor retardasyonlu çocuklarda klinik, laboratuvar ve pedigrri incelemeleri. (Uzmanlık tezi). Van: Yüzüncü Yıl Üniversitesi; 2011.
- Al Kaissi A, Kurz H, Bock W, Pärtan G, Klaushofer K, Ganger R, et al. Agenesis of the corpus callosum and skeletal deformities in two unrelated patients: Analysis via MRI and Radiography. *Case Rep Orthop*. 2014;2014:186973.
- Al-Arrayed S, Hamamy H. The changing profile of consanguinity rates in Bahrain, 1990-2009. *J Biosoc Sci*. 2012;44(3):313-9.
- Alehan F. Epilepsiye giriş, epileptik nöbet ve sendromların sınıflandırılması. In: Gökçay E, Sönmez M, Topaloğlu H, Tekgül H, Gürer YK, editors. *Çocuk nörolojisi*. Ankara: Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği; 2010. s. 271-277.
- Alikaşifoğlu M, Utine GE, Boduroğlu K. Klasik olmayan kalıtım şekilleri. In: Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A, editors. *Temel pediatri*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2010. s. 204-212.
- American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition, text revision, Washington, DC, 2000.
- Andreasen NC, Flaum M, Swayze V 2nd, O'Leary DS, Alliger R, Cohen G, et al. Intelligence and brain structure in normal individuals. *Am J Psychiatry*. 1993;150(1):13-4.
- Anonymous. Epilepsy in children: making sense of the diagnostic puzzle (commentary). *Lancet Neurol* 2005;4:451.
- Arsov T, Mullen SA, Damiano JA, Lawrence KM, Huh LL, Nolan M, et al. Early onset absence epilepsy: 1 in 10 cases is caused by GLUT1 deficiency. *Epilepsia*. 2012;53(12):e204-7.
- Arts WF, Brouwer OF, Peters AC, Stroink H, Peeters EA, Schmitz PI, et al. Course and prognosis of childhood epilepsy: 5-year follow-up of the Dutch study of epilepsy in childhood. *Brain*. 2004;127:1774-84.
- Baasch AL, Hünning I, Gilissen C, Klepper J, Veltman JA, Gillessen-Kaesbach G, et al. Exome sequencing identifies a de novo SCN2A mutation in a patient with intractable seizures, severe intellectual disability, optic atrophy, muscular hypotonia, and brain abnormalities. *Epilepsia*. 2014; 55(4):e25-9.
- Baraban SC, Dinday MT, Hortopan GA. Drug screening in Scn1a zebrafish mutant identifies clemizole as a potential Dravet syndrome treatment. *Nat Commun*. 2013;4:2410.
- Bar-Shira A, Rosner G, Rosner S, Goldstein M, Orr-Urtreger A. Array-based comparative genome hybridization in clinical genetics. *Pediatr Res*. 2006;60(3):353-8.
- Başaran N. Tıbbi genetik ders kitabı. 8. baskı. Ankara: Güneş & Nobel Tıp Kitabevi; 2003.

- Beilmann A, Napa A, Hämarik M, Sööt A, Talvik I, Talvik T. Incidence of childhood epilepsy in Estonia. *Brain Dev.* 1999;21(3):166-74.
- Benn EK, Hauser WA, Shih T, Leary L, Bagiella E. Estimating the incidence of first unprovoked seizure and newly diagnosed epilepsy in the low-income urban community of Northern Manhattan, New York City. *Epilepsia.* 2008;49(8):1431-9.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia.* 2010;51(4):676-85.
- Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Newly diagnosed epilepsy in children: presentation at diagnosis. *Epilepsia.* 1999;40(4):445-52.
- Bittles AH, Black ML. Consanguinity, human evolution, and complex diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107 Suppl 1:1779-86.
- Bouchard TJ Jr, Segal NL, Lykken DT. Genetic and environmental influences on special mental abilities in a sample of twins reared apart. *Acta Genet Med Gemellol (Roma).* 1990;39(2):193-206.
- Camfield C, Camfield P. Preventable and unpreventable causes of childhood-onset epilepsy plus mental retardation. *Pediatrics.* 2007;120:52-5.
- Cohen HJ. Mental retardation. Introduction. *Pediatr Ann.* 1982;11(5):424-5 (Evans 1987 isimli kaynaktan alınmıştır.).
- Custer DA, Vezina LG, Vaught DR, Brasseux C, Samango-Sprouse CA, Cohen MS, et al. Neurodevelopmental and neuroimaging correlates in nonsyndromal microcephalic children. *J Dev Behav Pediatr.* 2000;21(1):12-8.
- Dahl HH. Getting to the nucleus of mitochondrial disorders: identification of respiratory chain-enzyme genes causing Leigh syndrome. *Am J Hum Genet.* 1998;63(6):1594-7.
- Dickens WT, Flynn JR. Heritability estimates versus large environmental effects: the IQ paradox resolved. *Psychol Rev.* 2001;108:346-369.
- Ding D, Wang W, Wu J, Yang H, Li S, Dai X, et al. Premature mortality risk in people with convulsive epilepsy: long follow-up of a cohort in rural China. *Epilepsia.* 2013;54(3):512-7.
- Dolk H. The predictive value of microcephaly during the first year of life for mental retardation at seven years. *Dev Med Child Neurol.* 1991;33(11):974-83.
- Erçal D. Mental retardasyona genetik yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2011;7(2):26-32.
- Evans BO. *Manual of Child Neurology.* Edinburg: Churchill Livingstone; 1987.
- Fazel S, Wolf A, Långström N, Newton CR, Lichtenstein P. Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study. *Lancet.* 2013;382(9905):1646-54.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55(4):475-82.

- Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol.* 2005;12(4):245-53.
- Freitas J, Kaur G, Fernandez GB, Tatsuaka C, Kaffashi F, Loparo KA, et al. Age-specific periictal electroclinical features of generalized tonic-clonic seizures and potential risk of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Epilepsy Behav.* 2013; 29(2):289-94.
- Gaitatzis A, Sisodiya SM, Sander JW. The somatic comorbidity of epilepsy: a weighty but often unrecognized burden. *Epilepsia.* 2012;53(8):1282-93.
- Gardiner RM. Impact of our understanding of the genetic etiology of epilepsy. *J Neurol.* 2000;247(5):327-34.
- Grill MF, Losey TE, Ng YT. The Hitchhiker's guide to the child neurologist's genetic evaluation of epilepsy. *Semin Pediatr Neurol.* 2008;15(1):32-40.
- Gustavson KH, Hagberg B, Hagberg G. Severe mental retardation in a Swedish county. II. Etiologic and pathogenetic aspects of children born 1959-1970. *Neuropädiatrie.* 1977;8:293-304.
- Hamamy H, Antonarakis SE, Cavalli-Sforza LL. Consanguineous marriages, pearls and perils: Geneva international consanguinity workshop report. *Genet Med.* 2011; 13: 841-847.
- Hersh JH, Saul RA. Committee on Genetics. Health supervision for children with fragile X syndrome. *Pediatrics.* 2011;127(5):994-1006.
- Hirtz D, Ashwal S, Berg A. Practice parameters: Evaluating a first nonfebrile seizure in children. Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, the child neurology Society and the American Epilepsy Society. *Neurology.* 2000;55(5):616-23.
- Hurst DL. Epidemiology of severe myoclonic epilepsy of infancy. *Epilepsia.* 1990;31(4):397-400.
- Iacono T, Bigby C, Unsworth C, Douglas J, Fitzpatrick P. A systematic review of hospital experiences of people with intellectual disability. *BMC Health Serv Res.* 2014;14:505.
- Incecik F, Altunbasak S, Herguner OM. First-drug treatment failures in children with typical absence epilepsy. *Brain Dev.* 2015;37(3):311-4.
- Jähn JA, von Spiczak S, Muhle H, Obermeier T, Franke A, Mefford HC, et al. Iterative phenotyping of 15q11.2, 15q13.3 and 16p13.11 microdeletion carriers in pediatric epilepsies. *Epilepsy Res.* 2014;108(1):109-16.
- Jain P, Sharma S, Aneja S. Neck myoclonia with absence seizures in an Indian girl. *J Child Neurol.* 2014;29(11):NP131-4.
- Jonsson P, Jonsson B, Eeg-Olofsson O. Psychological and social outcome of epilepsy in well-functioning children and adolescents. A 10-year follow-up study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014;18(3):381-90.
- Kaasinen E, Rahikkala E, Koivunen P, Miettinen S, Wamelink MM, Aavikko M, et al. Clinical characterization, genetic mapping and whole-genome sequence analysis of a novel autosomal recessive intellectual disability syndrome. *Eur J Med Genet.* 2014;57(10):543-51.

- Kanner AM. Do psychiatric comorbidities have a negative impact on the course and treatment of seizure disorders? *Curr Opin Neurol*. 2013;26(2):208-13.
- Kinsbourne M, Wood FB. Disorders of mental development. In: Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL, editors. *Child neurology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 1097-1156.
- Kotsopoulos IA, van Merode T, Kessels FG, de Krom MC, Knottnerus JA. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia*. 2002;43(11):1402-9.
- Lander E, Kruglyak L. Genetic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results. *Nat Genet*. 1995;11(3):241-7.
- Larsson K, Eeg-Olofsson O. A population based study of epilepsy in children from a Swedish county. *Eur J Paediatr Neurol*. 2006;10(3):107-13.
- Lo-Castro A, Curatolo P. Epilepsy associated with autism and attention deficit hyperactivity disorder: is there a genetic link? *Brain Dev*. 2014;36(3):185-93.
- Machado TM, Bomfim TF, Souza LV, Soares N, Santos FL, Acosta AX, et al. Types of marriages, population structure and genetic disease. *J Biosoc Sci*. 2013;45(4):461-70.
- Manning M, Hudgins L. Professional Practice and Guidelines Committee. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. *Genet Med*. 2010;12(11):742-45.
- Mastrangelo M, Leuzzi V. Genes of early-onset epileptic encephalopathies: from genotype to phenotype. *Pediatr Neurol*. 2012;46(1):24-31.
- Mikati MA. Seizures in childhood. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme, Schor NF, Berhman RE, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 586-587.
- Mizielinska SM. Ion channels in epilepsy. *Biochem Soc Trans*. 2007;35(Pt 5):1077-9.
- Mlsna LM, Koh S. Maturation-dependent behavioral deficits and cell injury in developing animals during the subacute postictal period. *Epilepsy Behav*. 2013;29(1):1907.
- Moeschler JB, Shevell M. Committee on Genetics. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. *Pediatrics*. 2014;134(3):e903-18.
- Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T. Epilepsy: new advances. *Lancet*. 2014 (in press).
- Musante L, Ropers HH. Genetics of recessive cognitive disorders. *Trends Genet*. 2014;30(1):32-9.
- Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(6):500-6.
- Neligan A, Bell GS, Shorvon SD, Sander JW. Temporal trends in the mortality of people with epilepsy: a review. *Epilepsia*. 2010;51(11):2241-6.
- Newton CR, Garcia HH. Epilepsy in poor regions of the world. *Lancet*. 2012;380(9848):1193-201.

- Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*. 2010;51(5):883-90.
- Nicita F, De Liso P, Danti FR, Papetti L, Ursitti F, Castronovo A, et al. The genetics of monogenic idiopathic epilepsies and epileptic encephalopathies. *Seizure*. 2012;21(1):3-11.
- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Patterns of single gene inheritance. In: Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, editors. *Thompson&Thompson Genetics in Medicine*. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2007. p.115-147.
- Oeseburg B, Dijkstra GJ, Groothoff JW, Reijneveld SA, Jansen DE. Prevalence of chronic health conditions in children with intellectual disability: a systematic literature review. *Intellect Dev Disabil*. 2011;49(2):59-85.
- Oliva M, Berkovic SF, Petrou S. Sodium channels and the neurobiology of epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53(11):1849-59.
- Opitz JM, Holt MC. Microcephaly: general considerations and aids to nosology. *J Craniofac Genet Dev Biol*. 1990;10(2):175-204.
- Ottman R, Annegers JF, Risch N, Hauser WA, Susser M. Relations of genetic and environmental factors in the etiology of epilepsy. *Ann Neurol*. 1996;39(4):442-9.
- Özkinay F. Genetik hastalıklar; kalıtım şekilleri, aile ağacı, akrabalık. *Türkiye Klinikleri J Peditr Sci*. 2011;7(2).
- Panayiotopoulos CP. *A clinic guide to epileptic syndromes and their treatment*. 2nd ed. London: Springer-Verlag; 2007.
- Parmeggiani A, Posar A, Giovannini S, Giovanardi-Rossi P. Epilepsy in chromosomal abnormalities: an Italian sample. *J Child Neurol*. 2005;20(5):419-23.
- Piña-Garza JE. *Fenichel's clinical pediatric neurology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.
- Pons L, Cordier MP, Labalme A, Till M, Louvrier C, Schluth-Bolard C, et al. A new syndrome of intellectual disability with dysmorphism due to TBL1XR1 deletion. *Am J Med Genet A*. 2015;167(1):164-8.
- Prince E, Ring H. Causes of learning disability and epilepsy: a review. *Curr Opin Neurol*. 2011;24(2):154-8.
- Quintas R, Raggi A, Giovannetti AM, Pagani M, Sabariego C, Cieza A, et al. Psychosocial difficulties in people with epilepsy: a systematic review of literature from 2005 until 2010. *Epilepsy Behav*. 2012;25(1):60-7.
- Rafiee L, Saadat M. Prevalence of consanguineous marriages among Iranian Georgians. *J Biosoc Sci*. 2011;43(1):47-50.
- Rauch A, Hoyer J, Guth S, Zweier C, Kraus C, Becker C, et al. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *Am J Med Genet A*. 2006;140(19):2063-74.
- Ropers HH. Genetics of early onset cognitive impairment. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2010;11:161-87.

- Saad HA, Elbedour S, Hallaq E, Merrick J, Tenenbaum A. Consanguineous marriage and intellectual and developmental disabilities among Arab Bedouins children of the Negev Region in Southern Israel: A Pilot Study. *Front Public Health*. 2014;2:3.
- Sankar RS, Koh S, Wu J, Menkes JH. Paroxysmal disorders. In: Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL, editors. *Child neurology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 857-942.
- Scheffer IE, Harkin LA, Dibbens LM, Mulley JC, Berkovic SF. Neonatal epilepsy syndromes and generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+). *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 10:41-7.
- Schmitt B, Wohlrab G, Sander T, Steinlein OK, Hajnal BL. Neonatal seizures with tonic clonic sequences and poor developmental outcome. *Epilepsy Res*. 2005;65(3):161-8.
- Shapiro BK, Batshaw ML. Intellectual disability. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme, Schor NF, Berhman RE, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 122-129.
- Sharma A. Seizures and epilepsy in children. *Indian J Pediatr*. 2013;80(11):925-35.
- Sharma S, Riviello JJ, Harper MB, Baskin MN. The role of emergent neuroimaging in children with new-onset afebrile seizures. *Pediatrics*. 2003;111(1):1-5.
- Shevell M, Ashwal S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D, et al. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2003;60(3):367-80.
- Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Shinnar R. How long do new-onset seizures in children last? *Ann Neurol*. 2001;49(5):659-64.
- Sillanpää M, Jalava M, Shinnar S. Epilepsy syndromes in patients with childhood-onset seizures in Finland. *Pediatr Neurol*. 1999;21(2):533-7.
- Sisodiya S, Cross JH, Blümcke I, Chadwick D, Craig J, Crino PB, et al. Genetics of epilepsy: epilepsy research foundation workshop report. *Epileptic Disord*. 2007;9(2):194-236.
- Smits-Engelsman B, Hill EL. The relationship between motor coordination and intelligence across the IQ range. *Pediatrics*. 2012;130(4):e950-6.
- Srour M, Shevell M. Genetics and the investigation of developmental delay/intellectual disability. *Arch Dis Child*. 2014;99(4):386-9.
- Stevenson RE, Schwartz CE. X-linked intellectual disability: unique vulnerability of the male genome. *Dev Disabil Res Rev*. 2009;15(4):361-8.
- Strachan T, Read AP. Instability of the human genome: Mutation and DNA repair . In Strachan T, Read AP, editors. *Human molecular genetics 3*. New York: Garland Publishing; 2004. p. 316-349.
- Striano P, de Jonghe P, Zara F. Genetic epileptic encephalopathies: is all written into the DNA? *Epilepsia*. 2013;54 Suppl 8:22-6.
- Strømme P. Aetiology in severe and mild mental retardation: a population-based study of Norwegian children. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42(2):76-86.

- Unver O, Keskin SP, Uysal S, Unver A. The epidemiology of epilepsy in children: A report from a Turkish pediatric neurology clinic. *J Child Neurol*. 2014 (in press).
- Uysal S. Motor-mental gelişme. In: Gökçay E, Sönmez M, Topaloğlu H, Tekgül H, Gürer YK, editors. *Çocuk Nörolojisi*. Ankara: Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği; 2010. s. 209-214.
- Van der Meulen MA, van der Meulen MJ, te Meerman GJ. Recurrence risk for germinal mosaics revisited. *J Med Genet*. 1995;32(2):102-4.
- Vento JM. Family history: a guide for neurologists in the age of genomic medicine. *Semin Pediatr Neurol*. 2012;19(4):160-6.
- Weber YG, Lerche H. Genetic mechanisms in idiopathic epilepsies. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50(9):648-54.
- Winawer MR, Shinnar S. Genetic epidemiology of epilepsy or what do we tell families? *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 10:24-30.
- World Health Organization. *The ICD-10: classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: World Health Organization, 1992.
- Yeargin-Allsopp M, Murphy CC, Cordero JF, Decouflé P, Hollowell JG. Reported biomedical causes and associated medical conditions for mental retardation among 10-year-old children, metropolitan Atlanta, 1985 to 1987. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39(3):142-9.
- Yüksel A, Yosunkaya E. Nöroloji ve Genetik. In: Gökçay E, Sönmez M, Topaloğlu H, Tekgül H, Gürer YK, *Çocuk Nörolojisi*. Ankara: Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği; 2010. ss:71-83.

**Ek tablo 1.** Sadece epilepsisi olan olguların klinik ve laboratuvar bulguları (grup 1)

Vaka no	Vaka adı	Dosya no	Başvuru yaşı	Cinsiyet	Özgeçmiş	Akraba evliliği	Benzer hastalık	Ölüm ya da düşük öyküsü
1	B.Z.	6800408	7 yaş 6 ay	Kız	Özellik yok	1. yeğen	Bir erkek kardeşi epilepsi Bir kız kardeşi epilepsi	Kız kardeşi epilepsi nedeniyle ölmüş
2	A.D.	7105892	12 yaş 5 ay	Erkek	Özellik yok	Aynı köyden	Annese epilepsi	Yok
3	F.K.	7079883	9 yaş 1 ay	Kız	Özellik yok	Yok	Amcası epilepsi	Annesinde 1 kez düşük
4	B.Y.	7006066	4 yaş	Erkek	Zor doğum	Yok	Teyzesi epilepsi, babasının dayısı epilepsi, annesinin üç kuzeninde zihinsel yetersizlik	Annesinin kuzeni ölmüş
5	N.S.	6480457	7 yaş 5 ay	Kız	Sarıllık, fototerapi	Aynı köyden	Bir kız kardeşinde işitme kaybı, Bir kız kardeşinde işitme kaybı ve zihinsel yetersizlik	Yok

**Ek tablo 1** 'in devamı

Vaka no	Hasta adı	Görme problemi	İşitme problemi	Fizik/nörolojik muayene bulguları	Hb (gr/dL)	Ferritin (ng/mL)	B12 (pg/mL)	Folik asit (ng/mL)	TFT
1	B.Z.	Yok	Yok	DTR'lerde artış	12,2	6,3	225	7,3	Normal
2	A.D.	Yok	Yok	Normal	12,6	18,3	141	9	Normal
3	F.K.	Yok	Yok	Normal	12,5	32,8	175	13,2	Normal
4	B.Y.	Yok	Yok	Normal	11,6	48,7	105	5,9	Normal
5	N.S.	Yok	Var	Normal	14,3	15,1	393	9,3	Normal

**Ek Tablo 1** 'in devamı

Vaka no	Vaka adı	Biyokimya	EEG bulguları	Beyin MRG bulguları	Tandem mass	IQ testi
1	B.Z.	Normal	Parsiyel ve jeneralize epileptiform anomali	Normal	Normal	Normal
2	A.D	Normal	Uyku aktivasyonu: Jeneralize epileptiform anomali	Sol hipokampus volümünde azalma	Normal	Normal
3	F.K	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
4	B.Y	Normal	Parsiyel epileptiform anomali	Normal	Normal	Normal
5	N.S	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal

**Ek Tablo 2.** Sadece zihinsel yetersizlik/bilişsel gelişinde gerilik olan hastalar (grup 2)

Vaka no	Vaka adı	Dosya no	Başvuru yaşı	Cinsiyet	Özgeçmiş	Akraba evliliği
6	S.A.	6472478	7 yaş 6 ay	Kız	Annede HT, Sarılık ve fototerapi	Aynı köyden
7	B.Ö.	146623	9 yaş 9ay	Erkek	Zor doğum, kuvözde kalma, memenjit geçirme	1. yeğen
8	A.S.	6496264	3 yaş 6 ay	Kız	Özellik yok	Aynı köyden
9	A.Ç.	6679547	5 yaş 7 ay	Kız	Özellik yok	Yok
10	B.G.	6945338	7 yaş 4 ay	Erkek	Özellik yok	Aynı köyden
11	O.Ç.	6675049	7 yaş 3 ay	Erkek	Özellik yok	Yok
12	B.G.	6563760	4 yaş 10 ay	Erkek	Annede anemi	1. yeğen
13	E.Ş.	6419460	7 yaş 1 ay	Erkek	Sarılık, fototerapi	1. yeğen
14	F.E.	6671354	3 yaş	Kız	Annede hipotiroidi, sarılık, fototerapi	Yok
15	M.M.	6454236	6 yaş 8 ay	Erkek	Annede gestasyonel DM, sarılık, fototerapi	Yok
16	S.Ç.	7136485	1 yaş 10 ay	Kız	Özellik yok	Yok
17	A.K.	6906516	17 yaş 10 ay	Erkek	Özellik yok	Aynı köyden
18	M.K.	6762666	3 yaş 10 ay	Erkek	Küvezde kalma	Aynı köyden
19	B.D.	6638178	13 yaş 5 ay	Kız	Annede anemi	Aynı köyden
20	A.Ç.	7207489	7 ay	Kız	İntrauterin mikrosefali, küvezde kalma	Yok

**Ek Tablo 2'nin devamı**

Vaka no	Vaka adı	Benzer hastalık	Ölüm ya da düşük	Görme problemi	İşitme problemi	Fizik/nörolojik muayene bulgular
6	S.A.	Erkek kardeşi ve babası epilepsi	Yok	Yok	Yok	DTR'lerde artış
7	B.Ö.	Erkek kardeşi ZY ve motor gerilik	Annesinin iki düşüğü var	Yok	Yok	Hepatomegali DTR'lerde artış
8	A.S.	Erkek kardeşi epilepsi ve BGG	Erkek kardeşi ölmüş	Yok	Yok	Normal Kas gücü ve kas tonusunda azalma, DTR alınamadı
9	A.Ç.	Erkek kardeşi BGG	Yok	Yok	Yok	Normal
10	B.G.	Halası ZY	Yok	Yok	Yok	Normal
11	O.Ç.	Erkek kardeşi epilepsi, babasının kuzeni ZY	Amcası 1 yaşında ölmüş	Yok	Yok	Normal
12	B.G.	Dayısı epilepsi	Yok	Yok	Yok	Dismorfik görünüm DTR'lerde artış
13	E.Ş.	Kız kardeşi ve kuzeni ZY	Yok	Yok	Yok	Normal
14	F.E.	Anne görme engelli Baba ve dayı ZY	Yok	Yok	Var	Dismorfik görünüm
15	M.M.	Bir kuzen Down send. bir kuzeni konuşma geriliği	Kuzeni ölmüş	Yok	Yok	Normal
16	S.Ç.	Erkek kardeşi ZY	Babaanne dört düşük	Yok	Yok	Dismorfik görünüm
17	A.K.	Kız kardeşi serebellar hipoplazi ve motor gerilik	Yok	Yok	Yok	Dizartri, dismetri
18	M.K.	Kız kardeşi ZY, babaanne epilepsi	Yok	Yok	Yok	Normal
19	B.D.	Bir teyze epilepsi, bir teyze ZY, baba kuzeni ZY	Annesinin iki düşüğü var	Yok	Yok	Dismorfik görünüm
20	A.Ç.	Anne ZY, dayı ZY, Anne kuzeni ZY	Yok	Yok	Yok	Dismorfik görünüm

**Ek Tablo 2'nin devamı**

Vaka no	Vaka adı	Hb (gr/dL)	Ferritin (ng/mL)	B12 (pg/mL)	Folik asit (ng/mL)	TFT	Biyokimya
6	S.A.	13,7	26,7	350	9,3	Normal	Normal
7	B.Ö.	14,8	50,4	271	14,4	Normal	Normal
8	A.S.	8,8	32,6	1058	17,2	Normal	AST: 40
9	A.Ç.	13,1	9,7	348	9,8	Normal	Normal
10	B.G.	13,4	23,5	189	16,3	Normal	Normal
11	O.Ç.	14,5	6,8	231	17,8	Normal	Normal
12	B.G.	12,7	18,1	292	11,8	Normal	Normal
13	E.Ş.	13,3	16,8	388	5,5	Normal	Normal
14	F.E.	11,2	15,2	215	14,3	Normal	Normal
15	M.M.	12,9	16,7	197	15,5	Normal	Normal
16	S.Ç.	12,9	17,3	669	13,1	Normal	P: 5,6
17	A.K.	16,2	41,6	276	12,1	Normal	Normal
18	M.K.	11,2	6,8	389	11,2	Normal	Normal
19	B.D.	13,3	12,8	178	9,58	Normal	Normal
20	A.Ç.	11,2	25,3	491	25,6	Normal	Normal

**Ek Tablo 2'nin devamı**

Vaka no	Vaka adı	EEG bulguları	Beyin MRG bulguları	Tandem mass	IQ testi
6	S.A.	Normal	Normal	Normal	WISC-R: sınır zeka
7	B.Ö.	Normal	Periventriküler lökomalazi	Normal	Akademik: ağır, günlük: çok ağır, hareket: ağır, çalışma: çok ağır
8	A.S.	Normal	Normal	Normal	Akademik: çok ağır, günlük: çok ağır, hareket: çok ağır, çalışma: çok ağır
9	A.Ç.	Normal	Korpus kallozumda incelme	Normal	AGTE: 6 ay ile uyumlu
10	B.G.	Normal	Normal	Normal	WISC-R: orta
11	O.Ç.	Normal	Normal	Normal	WISC-R: hafif
12	B.G.	Parsiyel epileptiform anomali	Normal	Normal	AGTE: 3 yaş 6 ay
13	E.Ş.	Normal	Sisterna mangada 5x4,5 cm çaplı kistik lezyon	Normal	WISC-R: hafif
14	F.E	Disritmik EEG	Serebellar atrofi	Serin, alanin, prolin, lizin, tirozin, valin, izolösin ve lösin hafif artmış	AGTE: 16-18 ay
15	M.M.	Normal	Normal	Normal	WISC-R: hafif
16	S.Ç.	Normal	Normal	Normal	AGTE: 9 ay
17	A.K.	Normal	Serebellumda atrofi	Normal	WISC-R: hafif
18	M.K.	Normal	Normal	Normal	AGTE: 15-16 ay
19	B.D.	Normal	Korpus kallozum agenezisi	Normal	WISC-R: orta
20	A.Ç.	Normal	Korpus kallozum agenezisi	Normal	AGTE: 4 ay

**Ek Tablo 3.** Epilepsi ve zihinsel yetersizlik/bilişsel gelişimde gerilik olan hastalar (grup 3)

Vaka no	Vaka adı	Dosya no	Başvuru yaşı	Cinsiyet	Özgeçmiş	Akraba evliliği
21	M.A.	6688973	3 yaş 9 ay	Kız	Plasenta kalsifikasyonu	1. yeğen
22	E.T.	7106434	1 yaş 3 ay	Erkek	Özellik yok	1. yeğen
23	O.D.	7118263	4 yaş 4 ay	Erkek	Özellik yok	Aynı köyden
24	M.İ.	6676336	4 yaş 6 ay	Erkek	Zor doğum, kuvözde kalma, sarılık ve fototerapi	Yok
25	T.B.	240346	8 yaş 11 ay	Erkek	Intrauterin mikrosefali	1. yeğen
26	G.A.	6896901	11 ay	Kız	Kuvözde kalma	Bir ileri 1. yeğen
27	V.Ö.	6667500	3 yaş 6 ay	Erkek	Özellik yok	Yok
28	A.K.	169794	13 yaş 3 ay	Kız	Zor doğum,sarılık	Aynı köyden
29	M.K.	196890	8 yaş 5 ay	Erkek	Zor doğum	1. yeğen
30	A.A.	6852117	1 yaş 7 ay	Erkek	Zor doğum	Bir ileri 1. yeğen
31	Z.K.	6545572	6 yaş 3 ay	Erkek	Zor doğum, kuvözde kalma	1. yeğen
32	H.Y.	260297	12 yaş 3 ay	Kız	Intrauterin beyinde kist saptanmış	Aynı köyden
33	D.Ş.	6896600	2 yaş 11 ay	Kız	Intrauterin tomografi maruziyeti	1. yeğen
34	O.K.	6625090	5 yaş 5 ay	Erkek	Sarılık	Aynı köyden
35	S.Y.	302594	8 yaş 8 ay	Erkek	Kuvözde kalma, sarılık, ensefalit	1. yeğen

**Ek Tablo 3**'ün devamı

Vaka no	Vaka adı	Benzer hastalık	Ölüm ya da düşük	Görme problemi	İşitme problemi	Anormal fizik muayene bulguları Anormal nörolojik muayene bulgular
21	M.A.	Kardeşi epilepsi ve ZY, amcası epilepsi	Annesinde bir düşük, amcası ölmüş	Yok	Yok	Dismorfik görünüm DTR'ler artmış
22	E.T.	Kardeşi epilepsi, BGG	Yok	Yok	Yok	Trunkal hipotonisite
23	O.D.	Kardeşi epilepsi	Annesinde bir düşük	Yok	Yok	Normal
24	M.İ.	Babası epilepsi	Babaannede altı düşük	Yok	Yok	Dismorfik görünüm
25	T.B.	Kardeşi mikrosefali, BGG, MG, kuzeni epilepsi, amcası ZY	Kuzeni ölmüş	Yok	Yok	Dismorfik görünüm Dismorfik görünüm Kas gücü, kas tonusu azalmış DTR'ler alınmadı
26	G.A.	Kardeşi epilepsi, mikrosefali, ZY	Yok	Yok	Yok	Dismorfik görünüm
27	V.Ö.	Kardeşi epilepsi	Yok	Yok	Yok	Normal
28	A.K.	Kardeşi epilepsi, CP, ZY, MG, otizim. Babasının kuzeni CP, babasının kuzeni meningesel	Annesinde bir düşük, babasının kuzeni ölmüş	Yok	Yok	Normal
29	M.K.	Kuzeni konuşma geriliği, babasının kuzeni epilepsi, annesinin kuzeni spina bifida	Yok	Yok	Yok	Dismorfik görünüm Bilateral klonus, spastisite
30	A.A.	Kardeşi epilepsi ZY, babasının halası ZY	Yok	Yok	Yok	Dismorfik görünüm DTR'ler artmış
31	Z.K.	Bir kardeşi epilepsi, BGG, MG, bir kardeşi epilepsi	Dayısının üç çocuğu düşük	Yok	Yok	Dismorfik görünüm Spastisite, bilateral klonus
32	H.Y.	Kardeşi BGG, MG, görme kaybı. Teyzesi epilepsi, babasının kuzeni ZY	Yok	Yok	Yok	Dismorfik görünüm DTR'ler artmış
33	D.Ş.	Kardeşi epilepsi, ZY, MG. Kuzeni ZY epilepsi	Yok	Yok	Yok	Normal
34	O.K.	Kardeşi epilepsi, ZY	Yok	Yok	Yok	Dismorfik görünüm
35	S.Y.	Bir kardeşi epilepsi, bir kardeşi otizim	Kardeşi ölmüş	Yok	Yok	Kas gücü, kas tonusu azalmış DTR'ler alınmadı DTR'ler artmış

**Ek Tablo 3**'ün devamı

Vaka no	Vaka adı	Hb (gr/dL)	Ferritin (ng/mL)	B12 (pg/mL)	Folik asit (ng/mL)	TFT	Biyokimya	EEG bulguları
21	M.A.	13,4	40,7	1406	20,8	Normal	Normal	Parsiyel epileptiform anormali
22	E.T.	12,1	15,2	714	23,2	Normal	Normal	Hipsaritmi
23	O.D.	12,1	14	368	11,6	Normal	Normal	Parsiyel ve parsiyel başlayan jeneralizasyon gösteren anormali
24	M.İ.	12,8	29	320	8,8	Normal	Normal	Bilateral jeneralize yavaş dalga paroksizmi
25	T.B.	14,8	12,8	219	12,8	TSH: 9,8	Normal	Yavaş dalga paroksizmi
26	G.A.	13,2	35,9	296	18,9	Normal	Normal	Normal
27	V.Ö.	13	18,2	711	10,2	Normal	Normal	Jeneralize epileptiform anormali
28	A.K.	13,6	33,8	594	10,8	Normal	Normal	Jeneralize epileptiform anormali
29	M.K.	14,2	12,7	279	25	Normal	Normal	Hızlı zemin aktivitesi
30	A.A.	9,2	25,5	816	16,57	Normal	Normal	Jeneralize epileptiform anormali
31	Z.K.	14,4	17,2	995	17,2	Normal	Normal	Hızlı zemin aktivitesi
32	H.Y.	9,3	6,8	520	12,8	Normal	Ca: 7,1	Jeneralize epileptiform anormali
33	D.Ş.	13,8	17,4	384	17,1	Normal	Normal	Jeneralize epileptiform anormali
34	O.K.	10,6	15	632	13,06	Normal	Normal	Lennox-Gestaut ile uyumlu
35	S.Y.	15,5	94	783	13,8	Normal	AST: 116, ALT: 324	Parsiyel başlayan jeneralizasyon gösteren epileptiform anormali

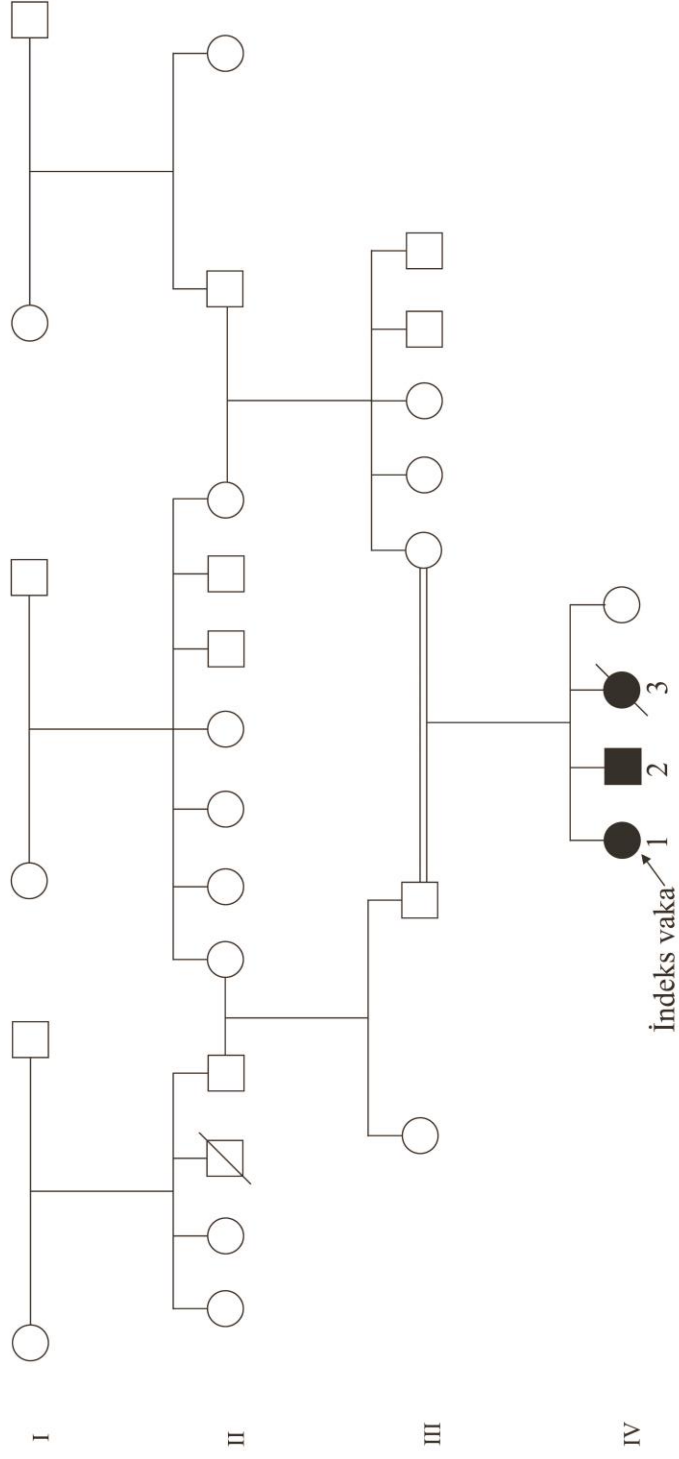
**Ek Tablo 3**'ün devamı

Vaka no	Vaka adı	Beyin MRG bulguları	Tandem mass	IQ testi
21	M.A.	Normal	Normal	AGTE: 11 ay
22	E.T.	Subaraknoid mesafeler hafif geniş	Normal	AGTE: 3-4 ay
23	O.D.	Periventriküler lökomalazi	Normal	Akademik: sınır, günlük: hafif, hareket: sınır, çalışma: hafif
24	M.İ.	Sol lateral ventrikülde asimetrik genişleme	Normal	Çok Ağır
25	T.B.	Mikrosefali görünüm, serebellum hafif hipoplazik	Normal	Çok ağır
26	G.A.	Oksipital lobda parankimal atrofi	Normal	Çok ağır
27	V.Ö.	Normal	Normal	AGTE: 13-15 ay
28	A.K.	Hafif serebellar kortikal atrofi, sağ pariyetal fokal displazi	Normal	WISC-R: hafif
29	M.K.	Hafif serebral kortikal atrofi	Normal	Çok ağır
30	A.A.	Myelinizasyonda gecikme	Normal	Çok ağır
31	Z.K.	Normal	Normal	Çok ağır
32	H.Y.	Normal	Normal	Çok ağır
33	D.Ş.	Normal	Normal	AGTE: 13-15 ay ile uyumlu
34	O.K.	Bilateral temporal loblarda atrofi, korpus kallozum spleniumunda hipoplazi	Normal	Çok ağır
35	S.Y.	Normal	Normal	WISC-R: orta

**Tablolar için kısaltma çizelgesi:**

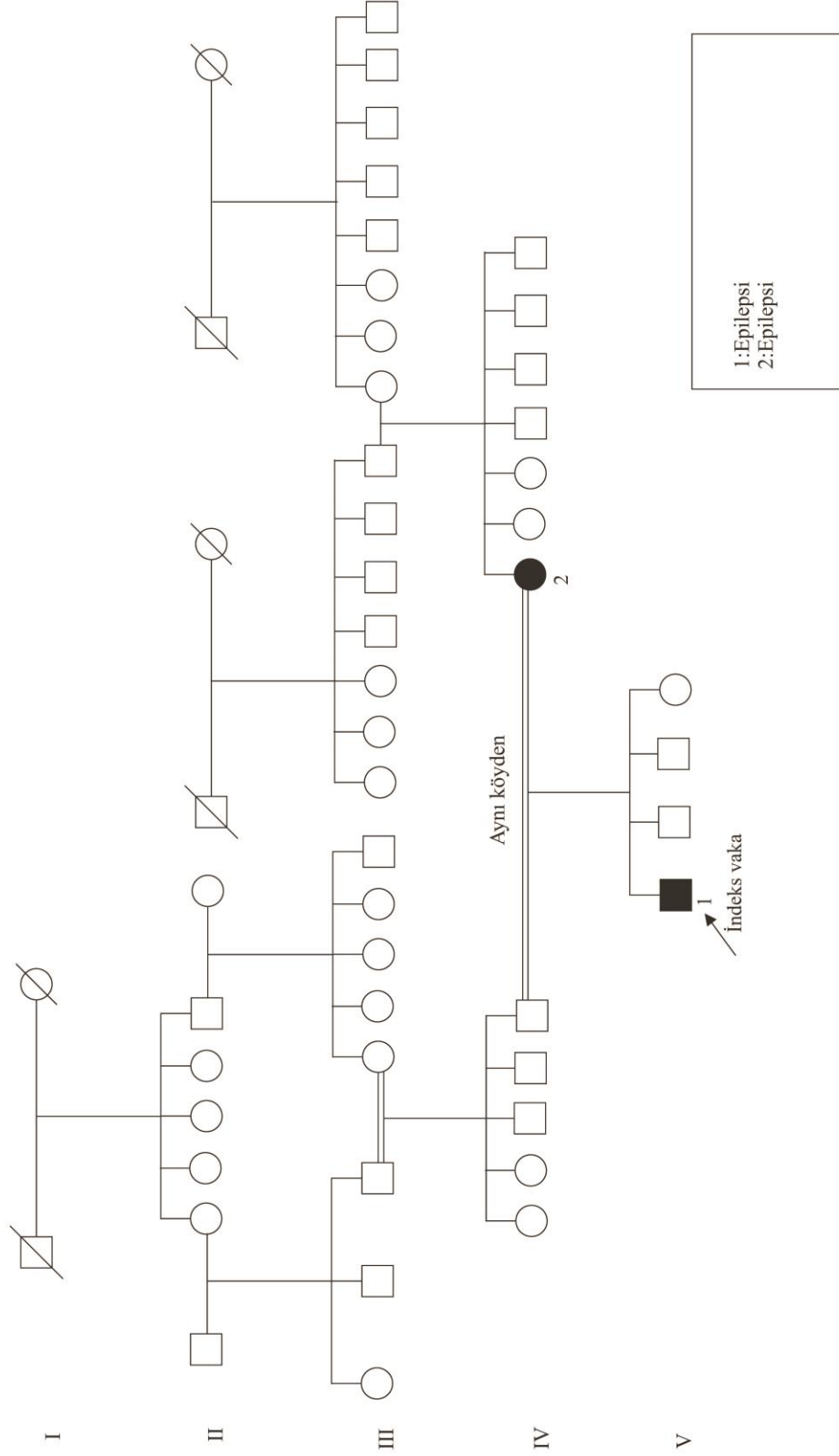
AST: Aspartat aminotransferaz	EEG: Elektroensefalografi	P: Fosfor
BGG: Bilişsel gelişimde gecikme	HT: Hipertansiyon	TFT: Tiroid fonksiyon testleri
CP: Serebral palsi	IQ: Zeka katsayısı	ZY: Zihinsel yetersizlik
DM: Diabetes mellitus	MG: Motor gerilik	
DTR: Derin tendon refleksi	MRG: Manyetik rezonans görüntüleme	

Ek Şekil 1. Bir nolu (B.Z.) vakaya ait soy ağacı

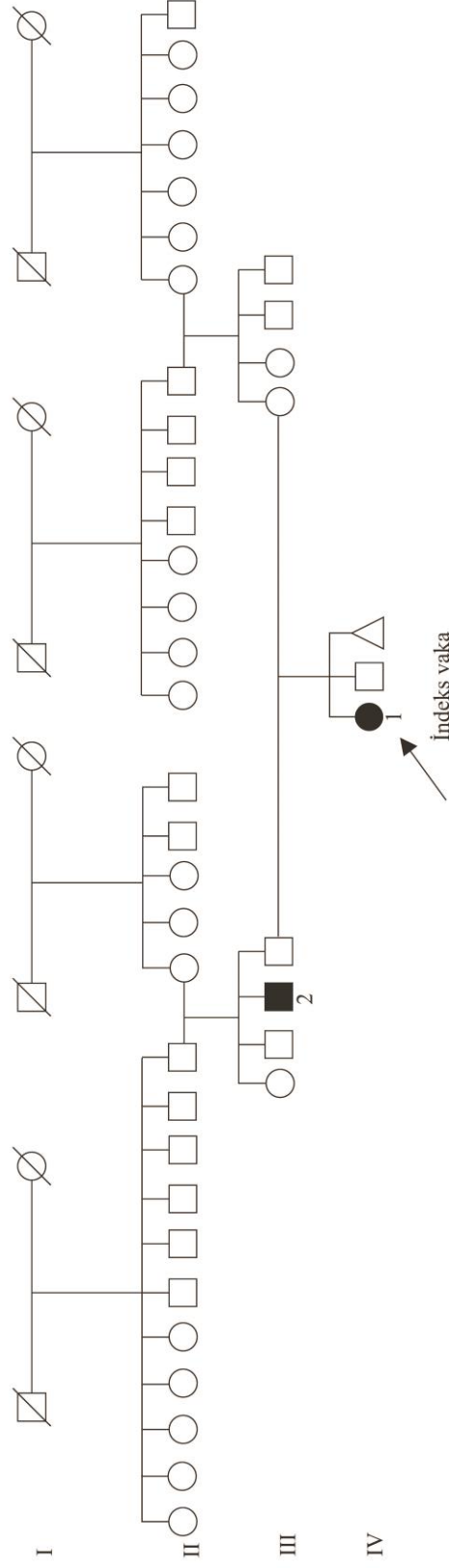


1: Epilepsi  
2: Epilepsi ve zihinsel yetersizlik  
3: Epilepsi

Ek Şekil 2. İki nolu (A.D.) vakaya ait soy ağacı

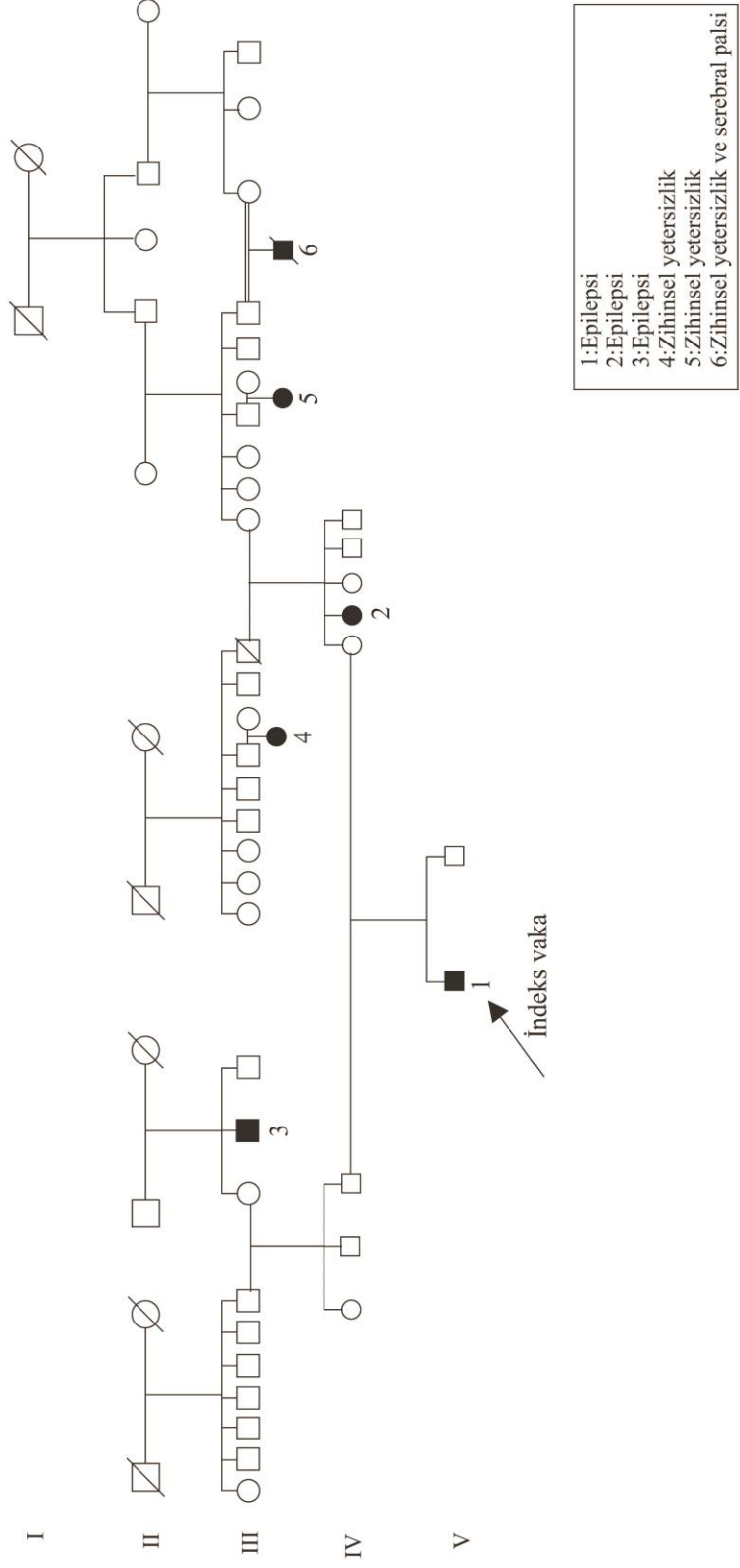


Ek Şekil 3. Üç nolu (F.K.) vakaya ait soy ağacı

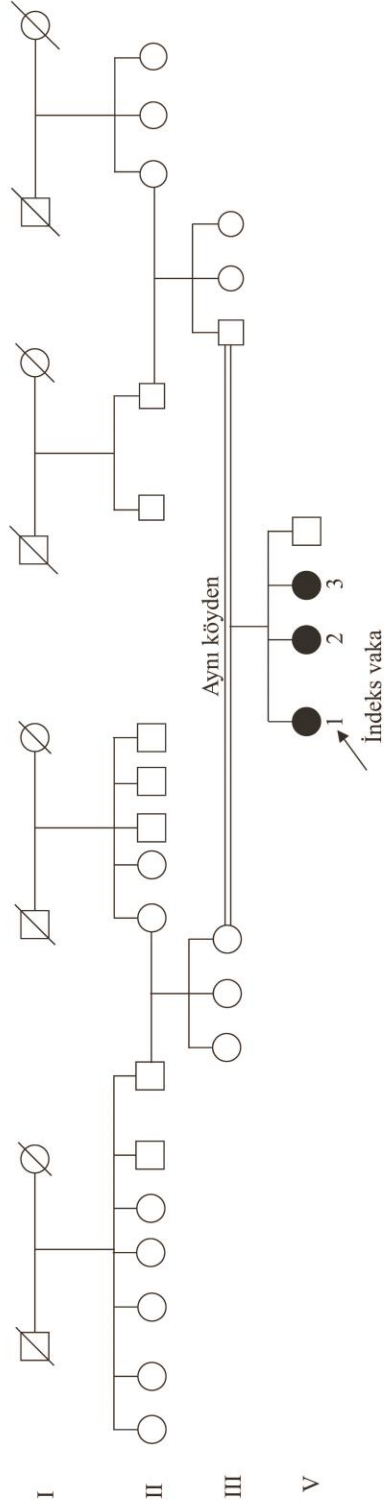


1: Epilepsi  
2: Epilepsi

Ek Şekil 4. Dört nolu (B.Y.) vakaya ait soy ağacı



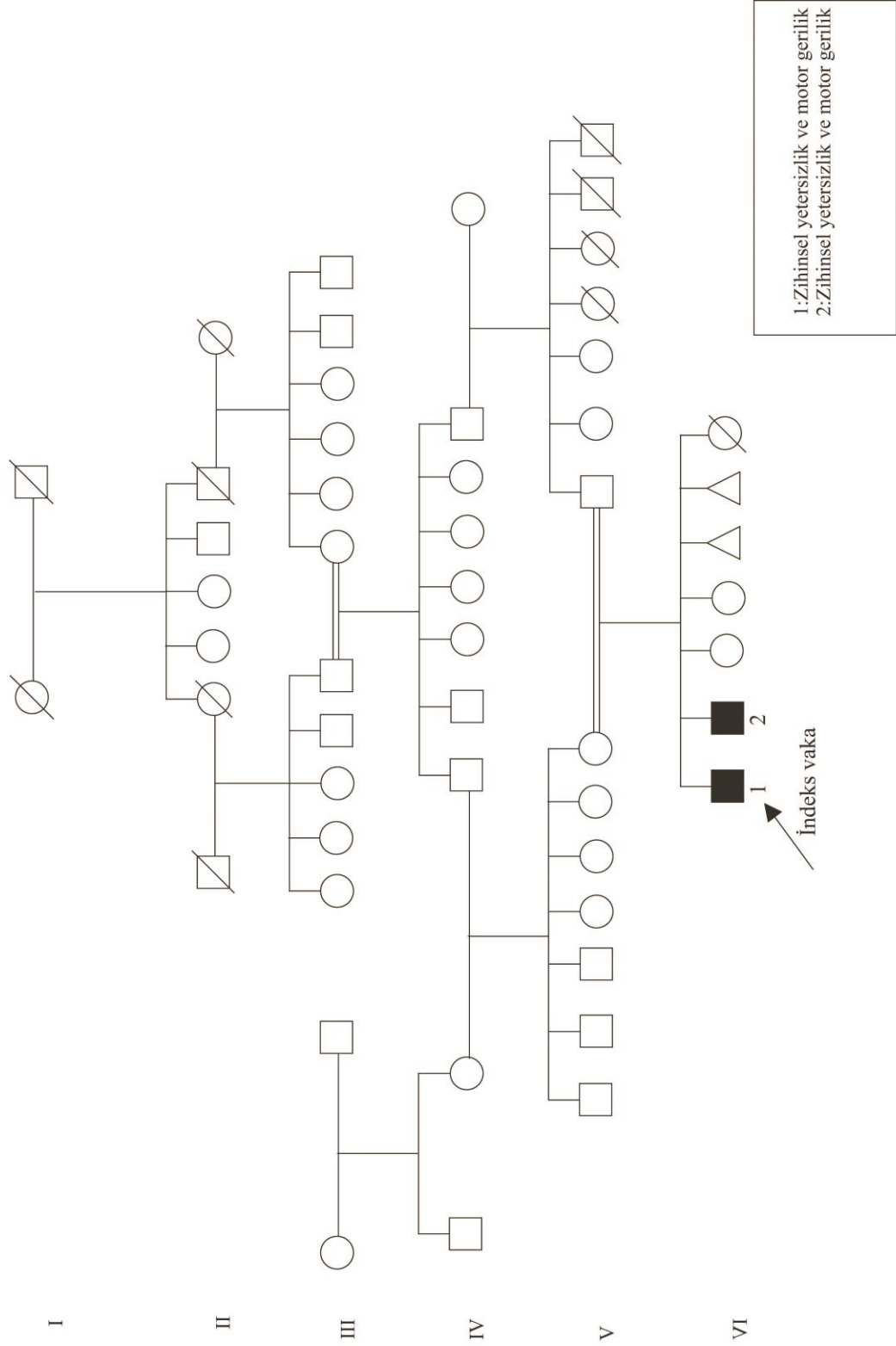
Ek Şekil 5.Beş nolu ( N.S.) vakaya ait soy ağacı



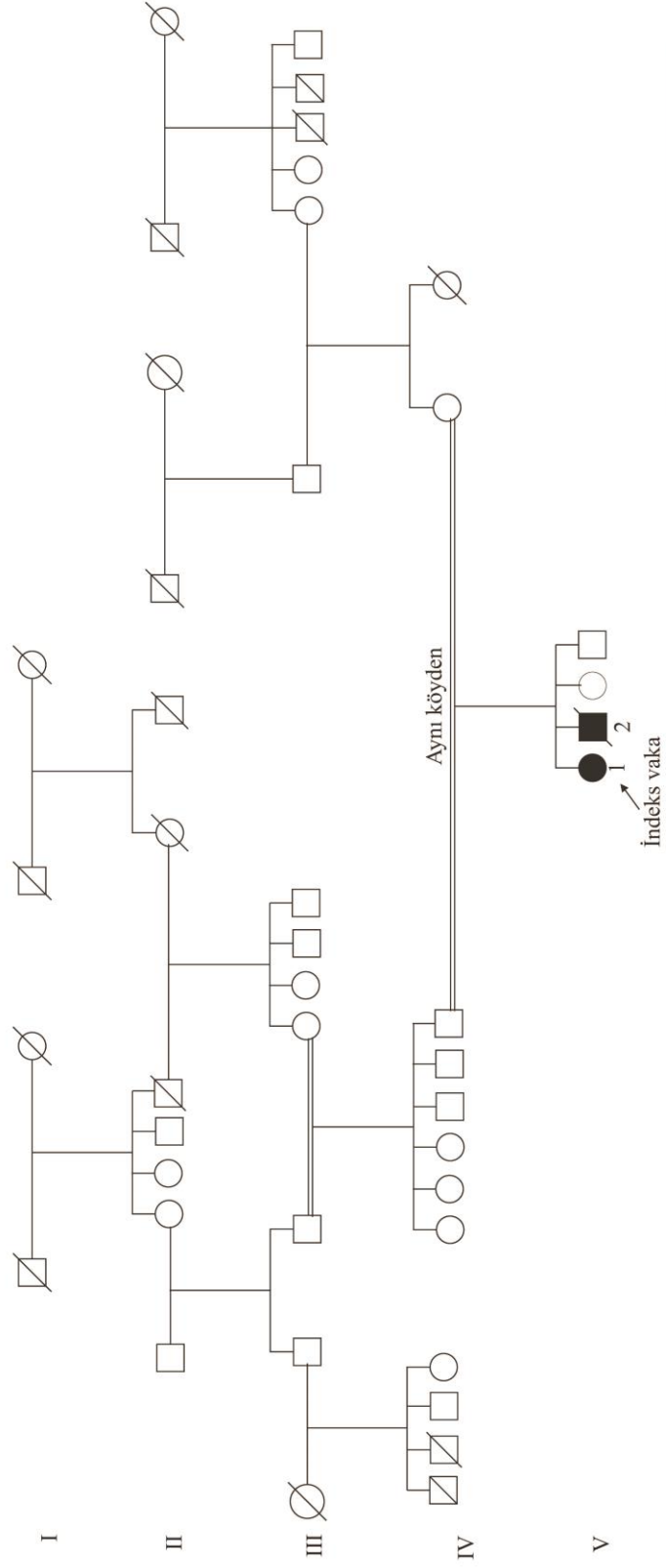
- 1: Epilepsi ve işitme kaybı
- 2: İşitme kaybı
- 3: İşitme kaybı ve zihinsel yetersizlik



Ek Şekil 7. Yedi nolu (B.Ö.) vakaya aitsoyağacı

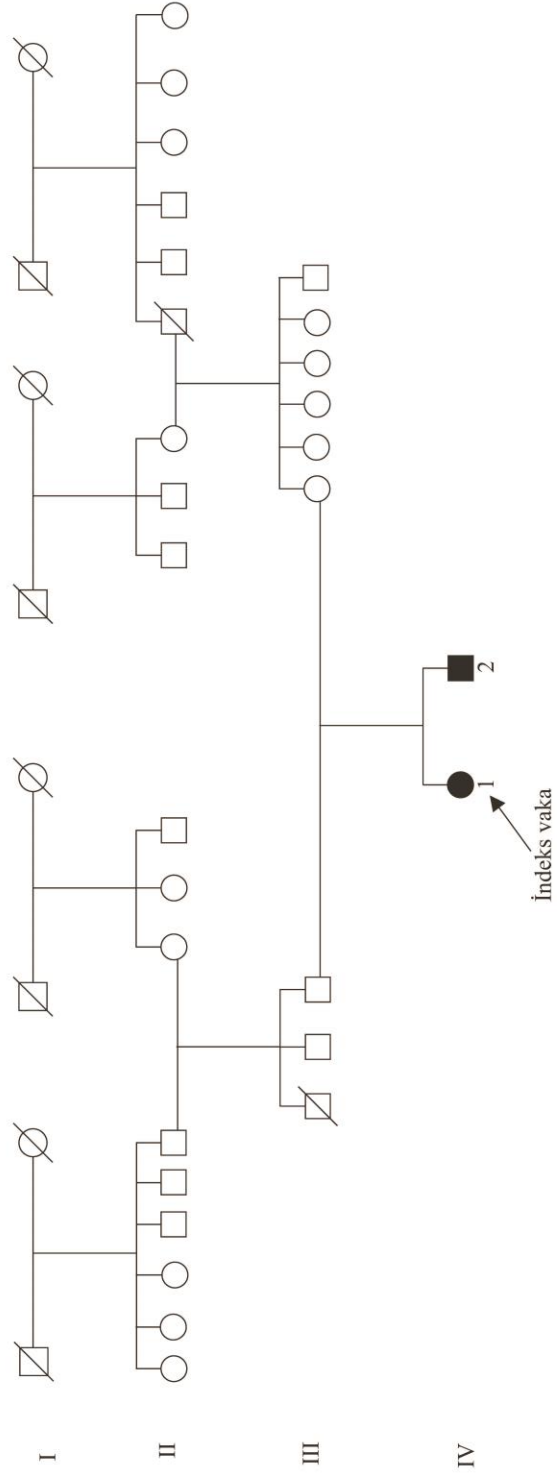


Ek Şekil 8.Sekiz nolu (A.S.) vakaya ait soy ağacı



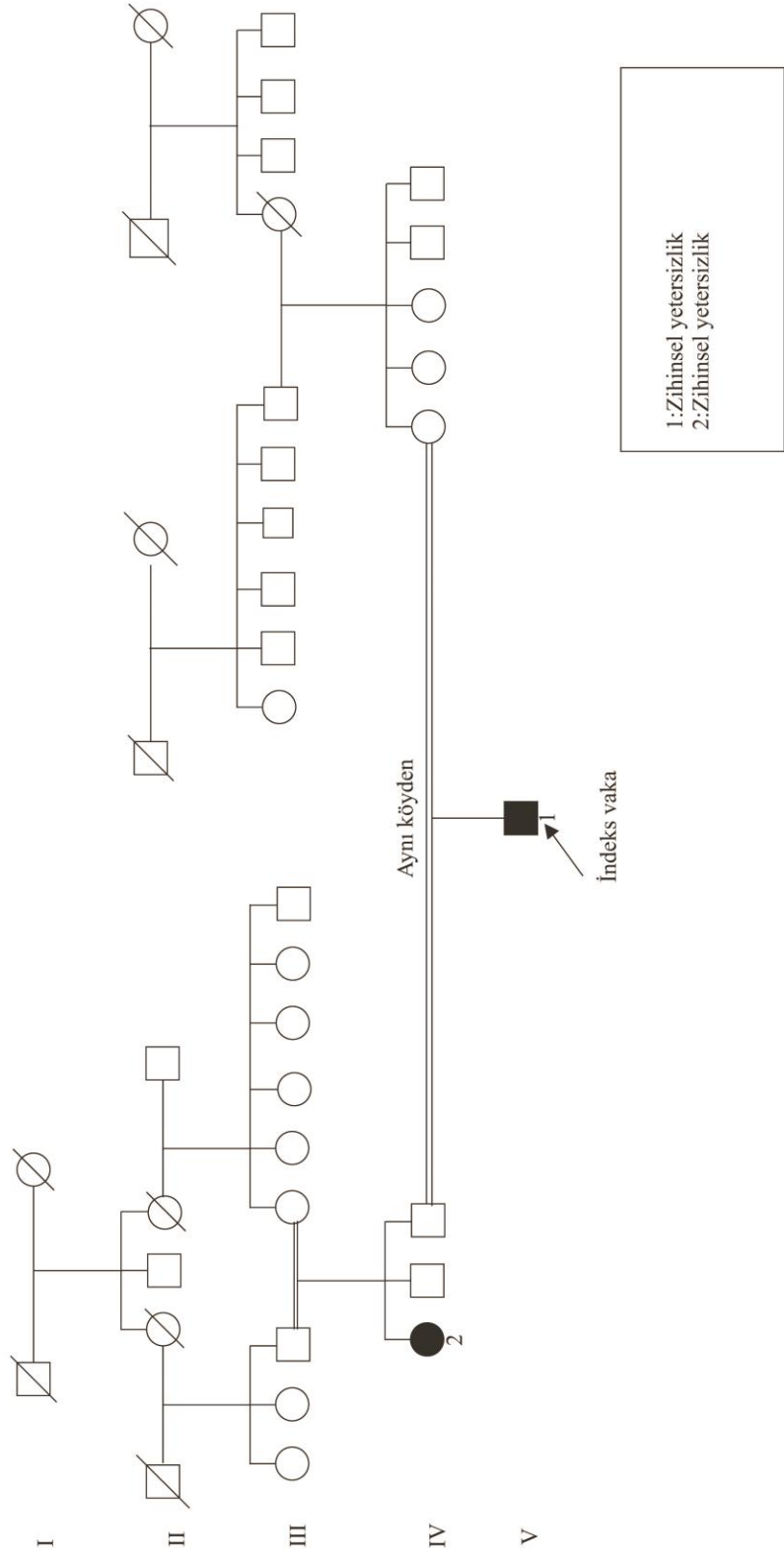
1: Bilişsel gelişimde gecikme  
ve motor gerilik  
2: Epilepsi ve bilişsel gelişimde  
gecikme

Ek Şekil 9. Dokuz nolu (A.Ç.) vakaya ait soy ağacı

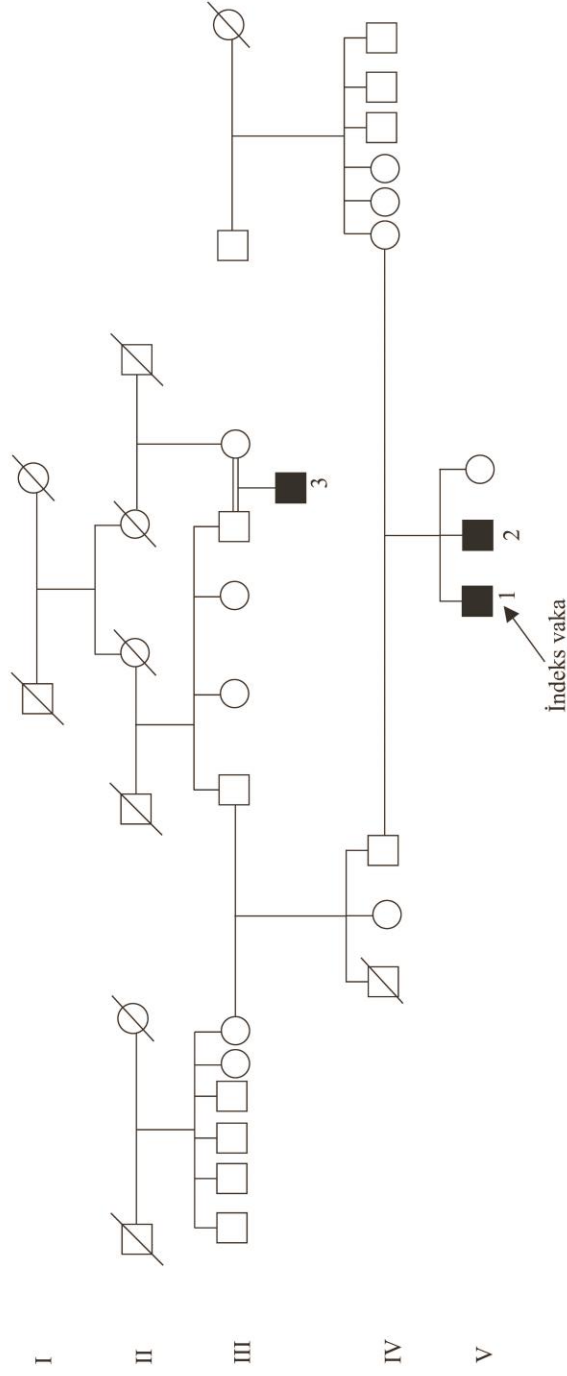


1: Zihinsel yetersizlik  
2: Bilişsel gelişimde gecikme ve motor gerilik

Ek Şekil 10. On nolu (B.G.) vakaya ait soyağacı

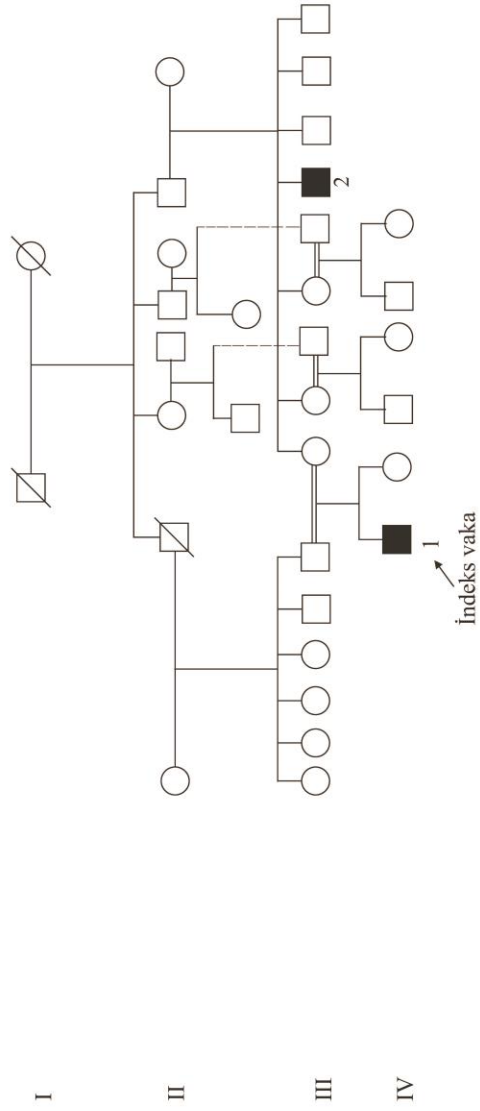


Ek Şekil 11. Onbir nolu (O.Ç.) vakaya ait soy ağacı



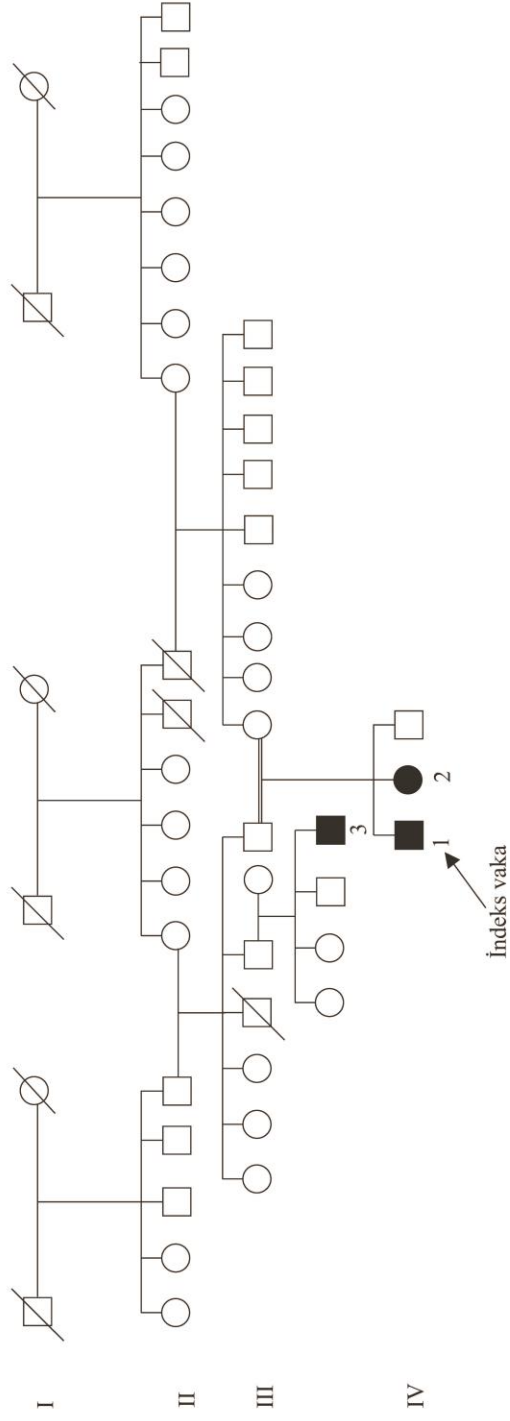
1: Konuşma geriliği zihinsel yetersizlik  
2: Epilepsi  
3: Zihinsel yetersizlik

Ek Şekil 12. Oniki nolu (B.G.) vakaya ait soy ağacı



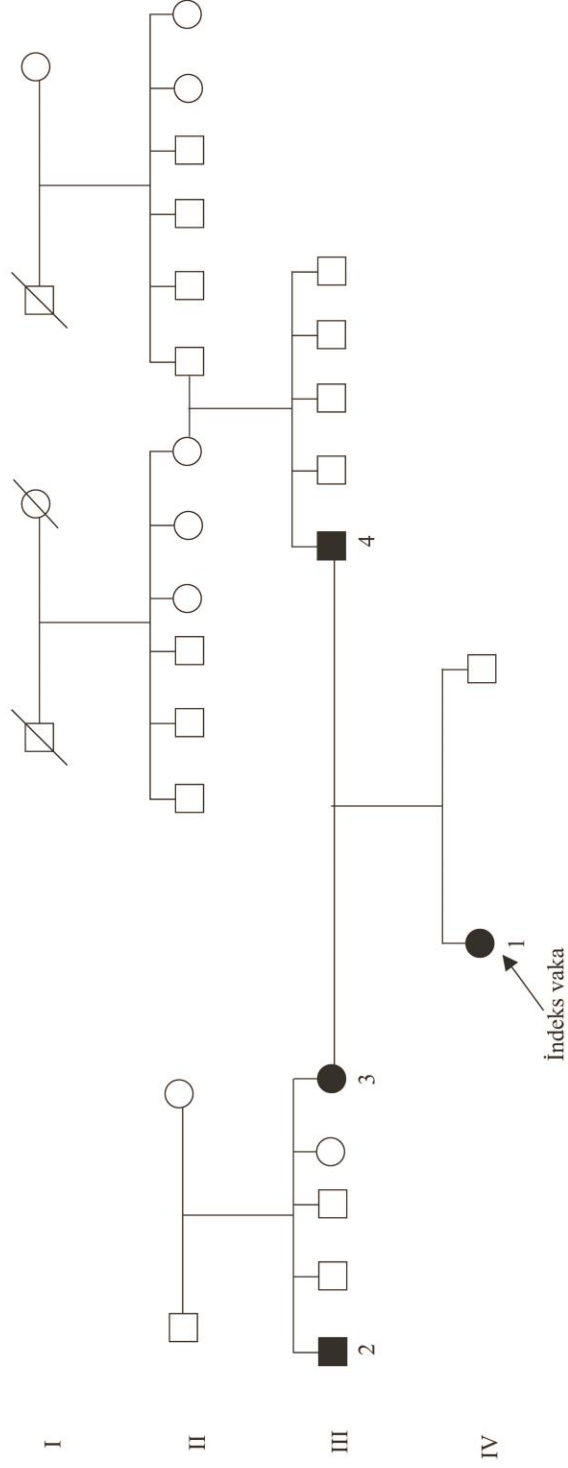
1: Bilişsel gelişimde gecikme  
ve motor gerilik  
2: Epilepsi

Ek Şekil 13. Onüç nolu (E.Ş.) vakaya ait soy ağacı



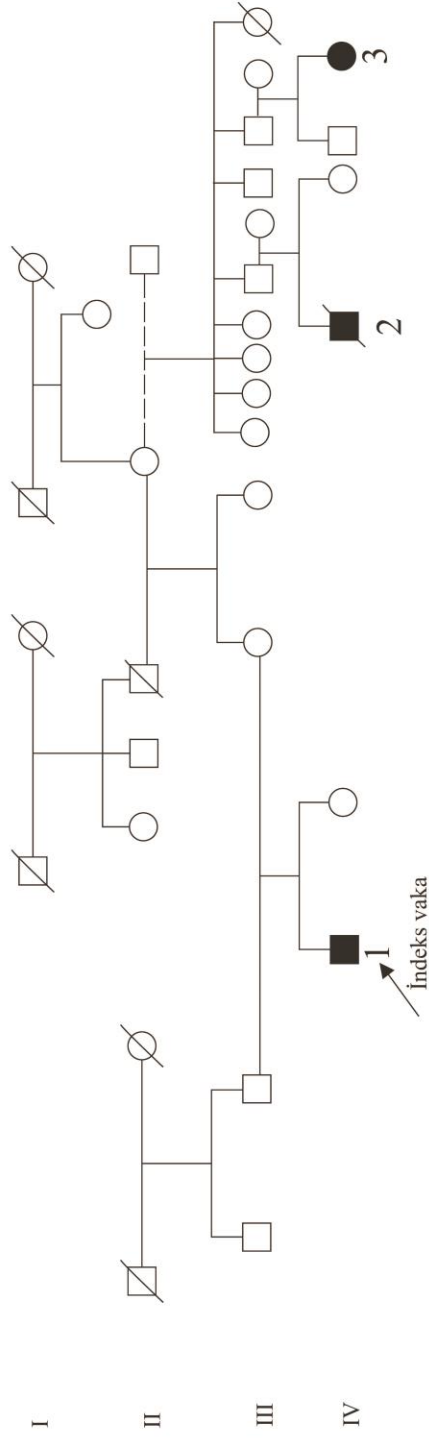
1:Zihinsel yetersizlik  
2:Zihinsel yetersizlik  
3:Zihinsel yetersizlik

Ek Şekil 14. Ondört nolu (F.E.) vakaya ait soyağacı



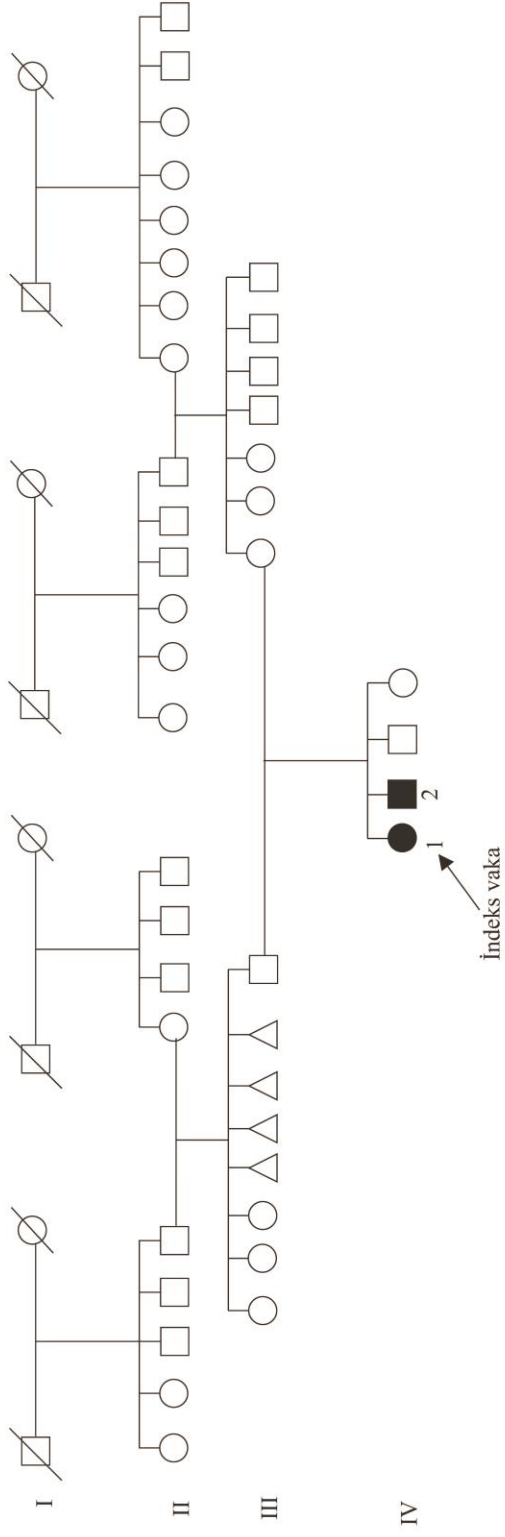
- 1: Bilişsel gelişimde gecikme motor gerilik ve işitme kaybı
- 2: Zihinsel yetersizlik
- 3: Görme engeli
- 4: Zihinsel yetersizlik

Ek Şekil 15. Onbeş nolu ( M.M.) vakaya ait soyağacı



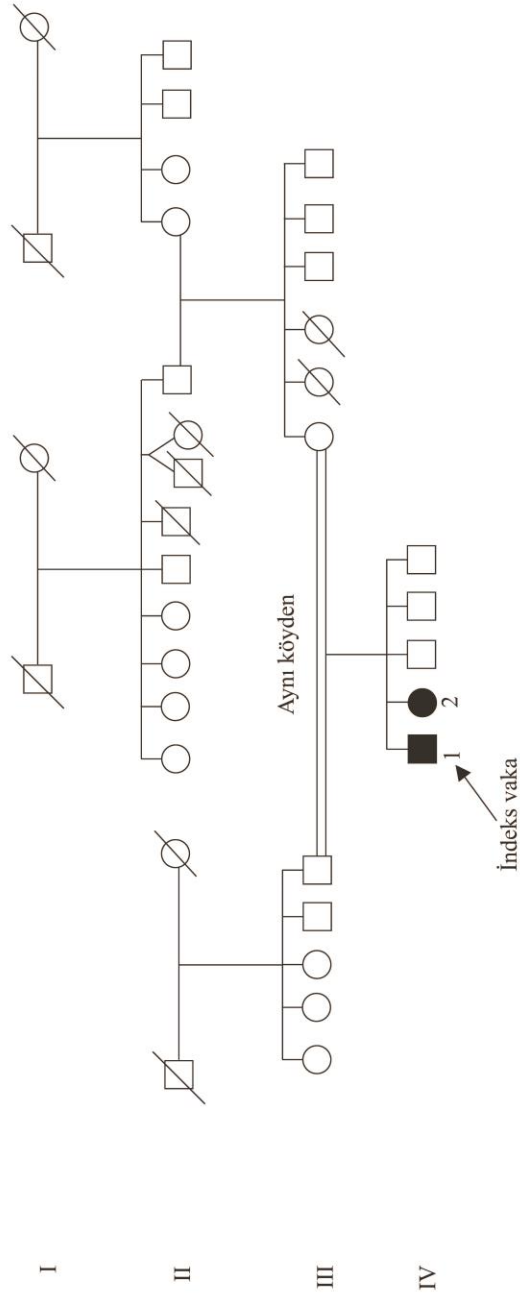
1:Zihinsel yetersizlik  
2:Down sendromu  
3:KONUŞMA GERİLİĞİ

Ek Şekil 16. Onaltı nolu (S.Ç.) vakaya ait soy ağacı



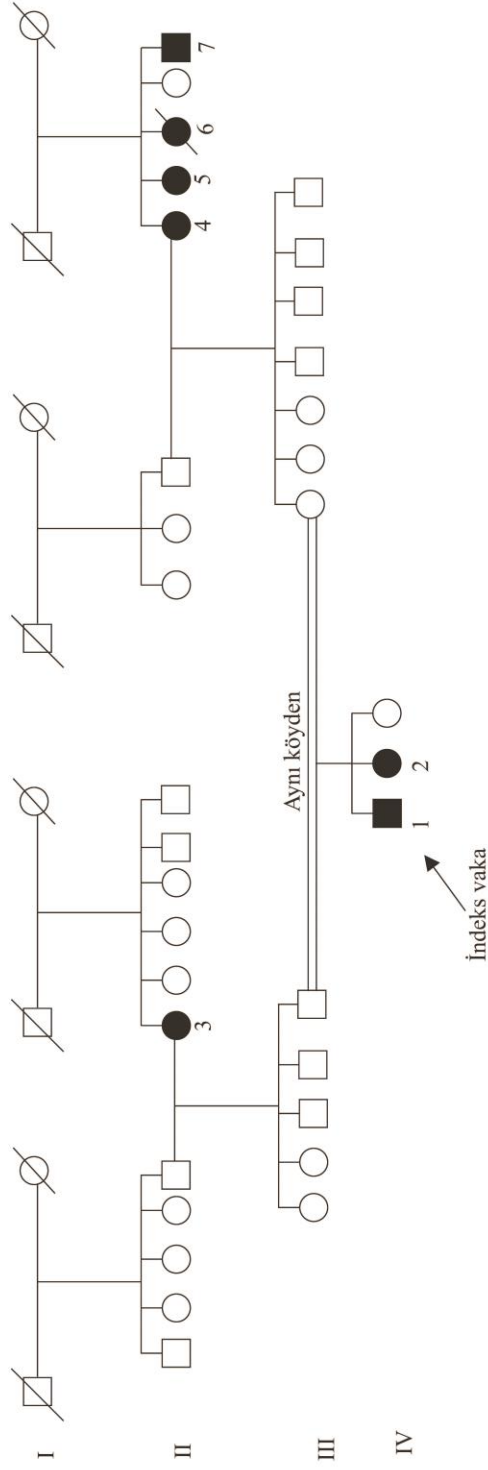
1: Bilişsel gelişimde gecikme ve motor gerilik  
2: Zihinsel yetersizlik

Ek Şekil 17. Onyedinci nolu (A.K.) vakaya ait soy ağacı



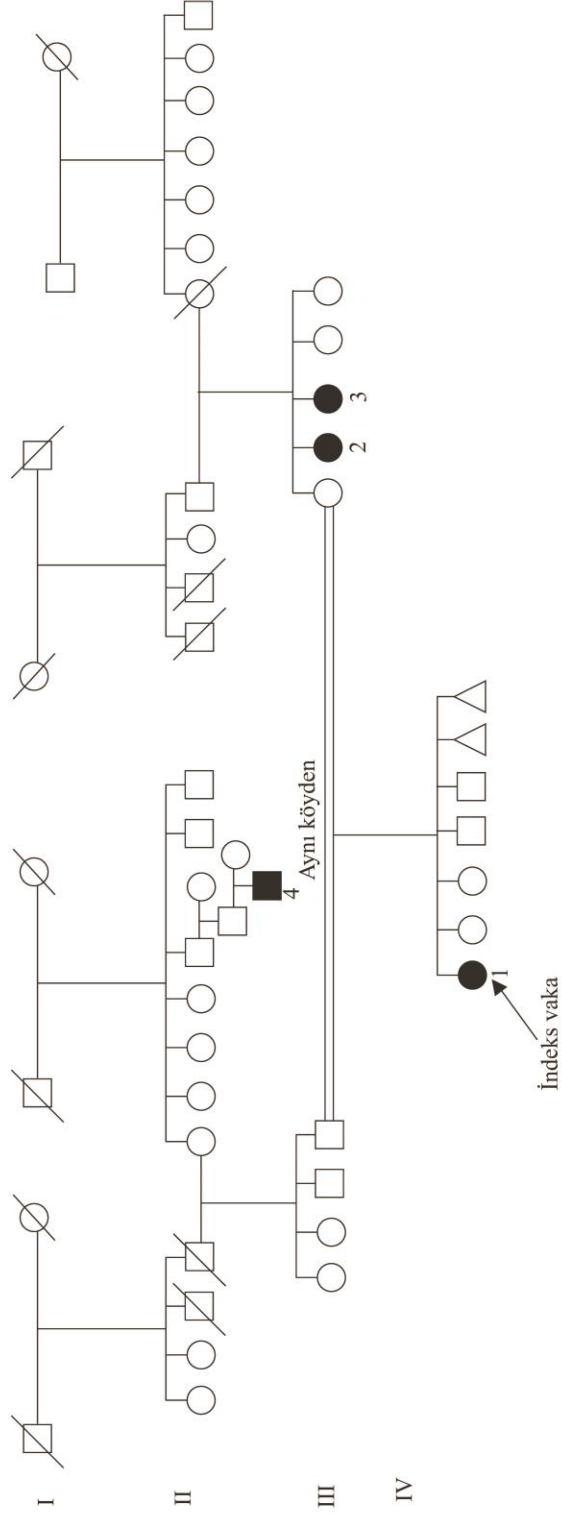
1: Serebellar hipoplazi zihinsel yetersizlik motor yetersizlik  
2: Serebellar hipoplazi motor yetersizlik

Ek Şekil 18. Onsekiz nolu (M.K.) vakaya ait soy ağacı



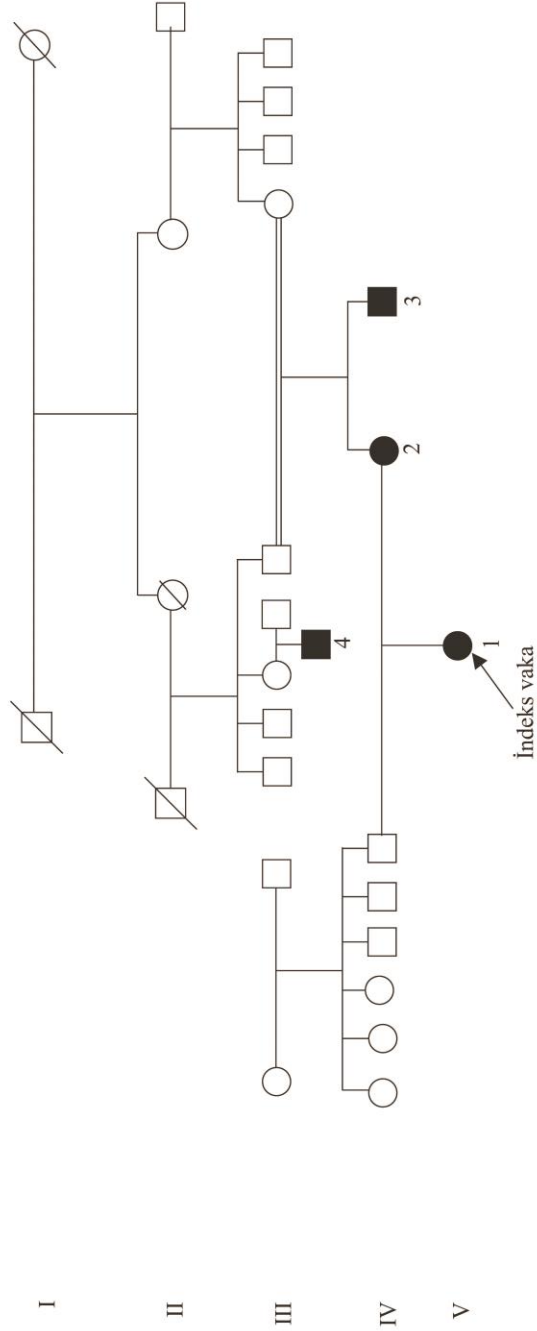
- 1: Bilişsel gelişimde gecikme ve otizm
- 2: Zihinsel yetersizlik
- 3: Epilepsi
- 4, 5, 6, 7: Parkinson

Ek Şekil 19. Ondokuz nolu (B.D.) vakaya ait soy ağacı



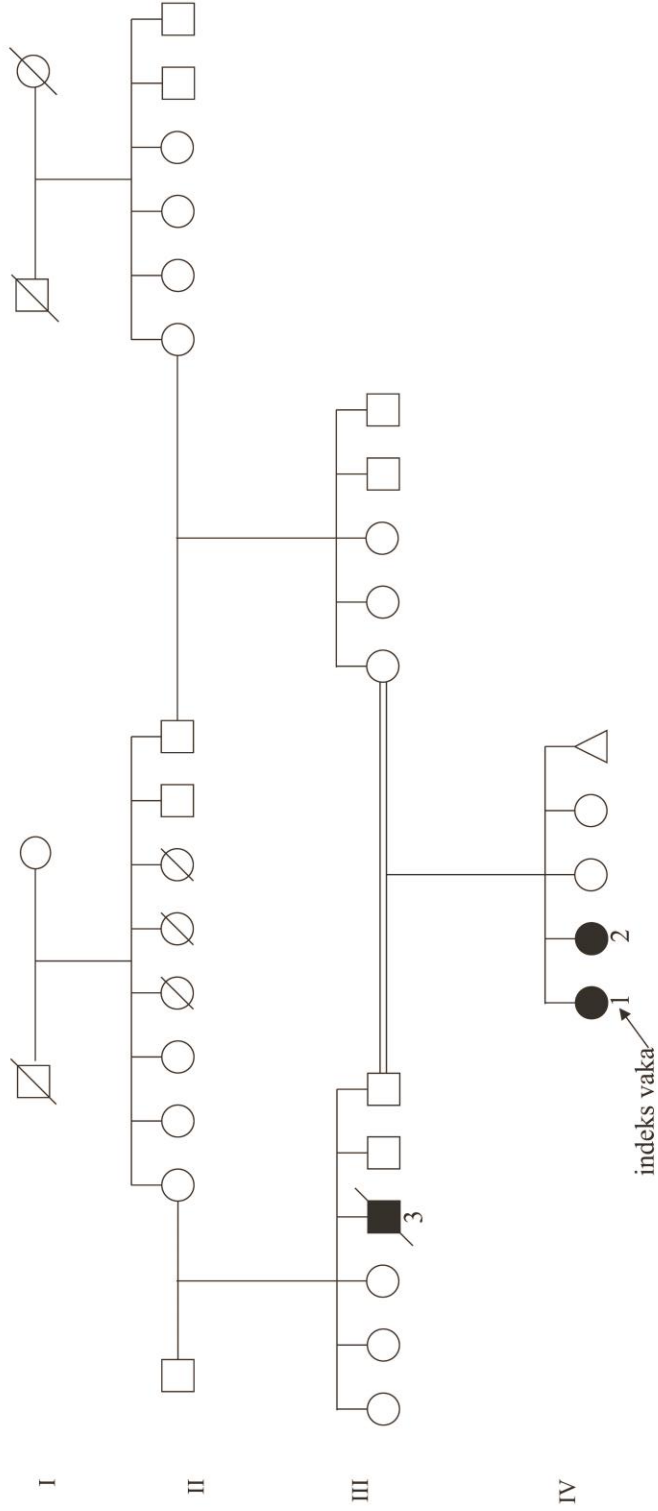
- 1: Zihinsel yetersizlik
- 2: Epilepsi
- 3: Zihinsel yetersizlik
- 4: Zihinsel yetersizlik

Ek Şekil 20. Yirmi nolu (A.Ç.) vakaya ait soy ağacı

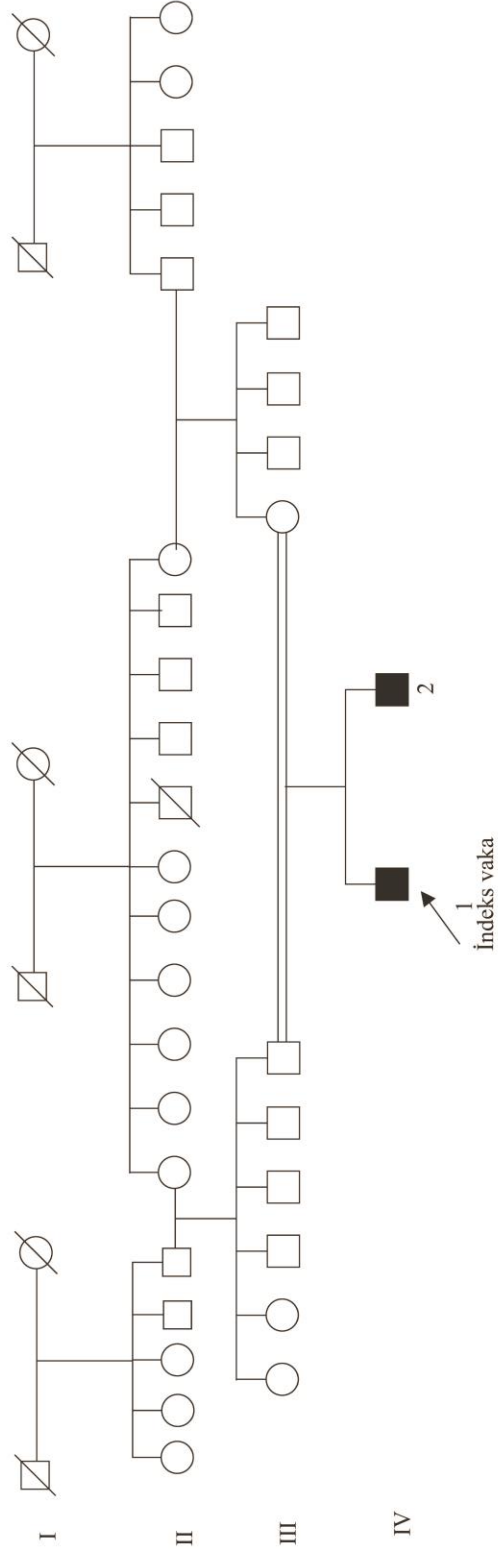


- 1: Bilişsel gelişimde gecikme
- 2: Zihinsel yetersizlik
- 3: Zihinsel yetersizlik
- 4: Zihinsel yetersizlik

Ek Şekil 21. Yirmibir nolu ( M.A.) vakaya ait soyağacı

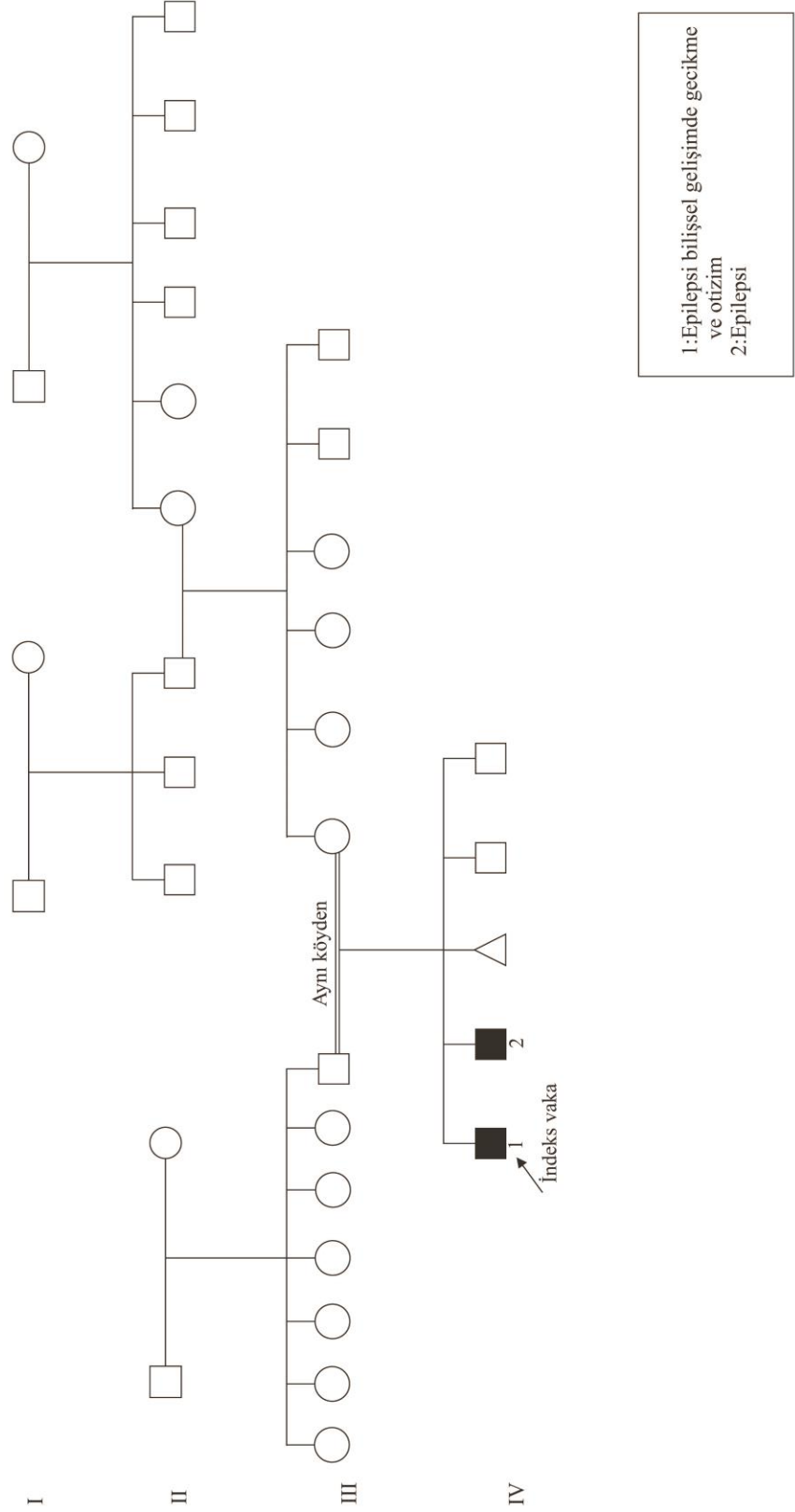


Ek Şekil 22. Yirmiiki nolu (E.T.) vakaya ait soy ağacı

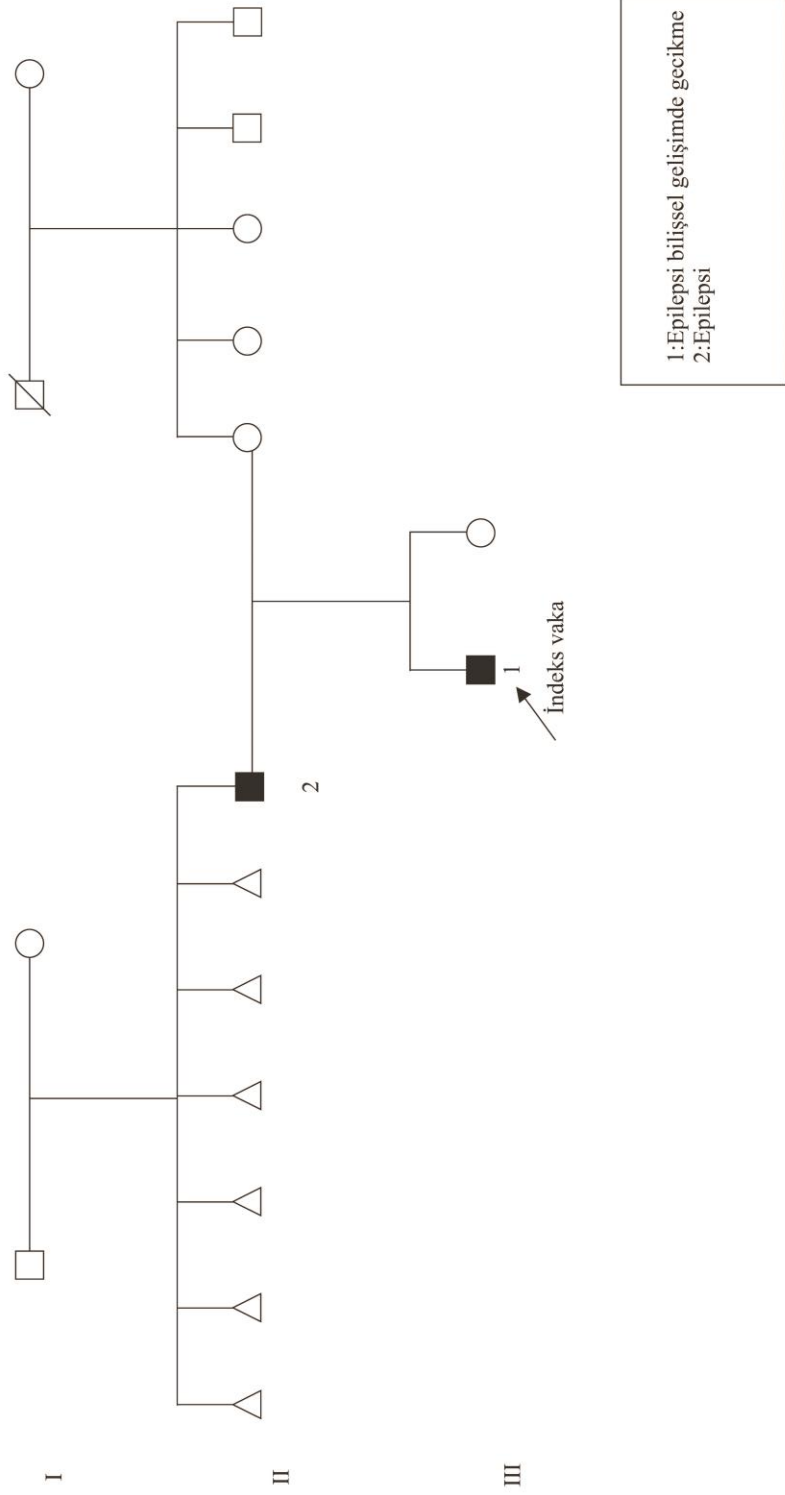


1: Epilepsi bilişsel gelişimde gecikme ve motor gerilik  
2: Epilepsi bilişsel gelişimde gecikme ve motor gerilik

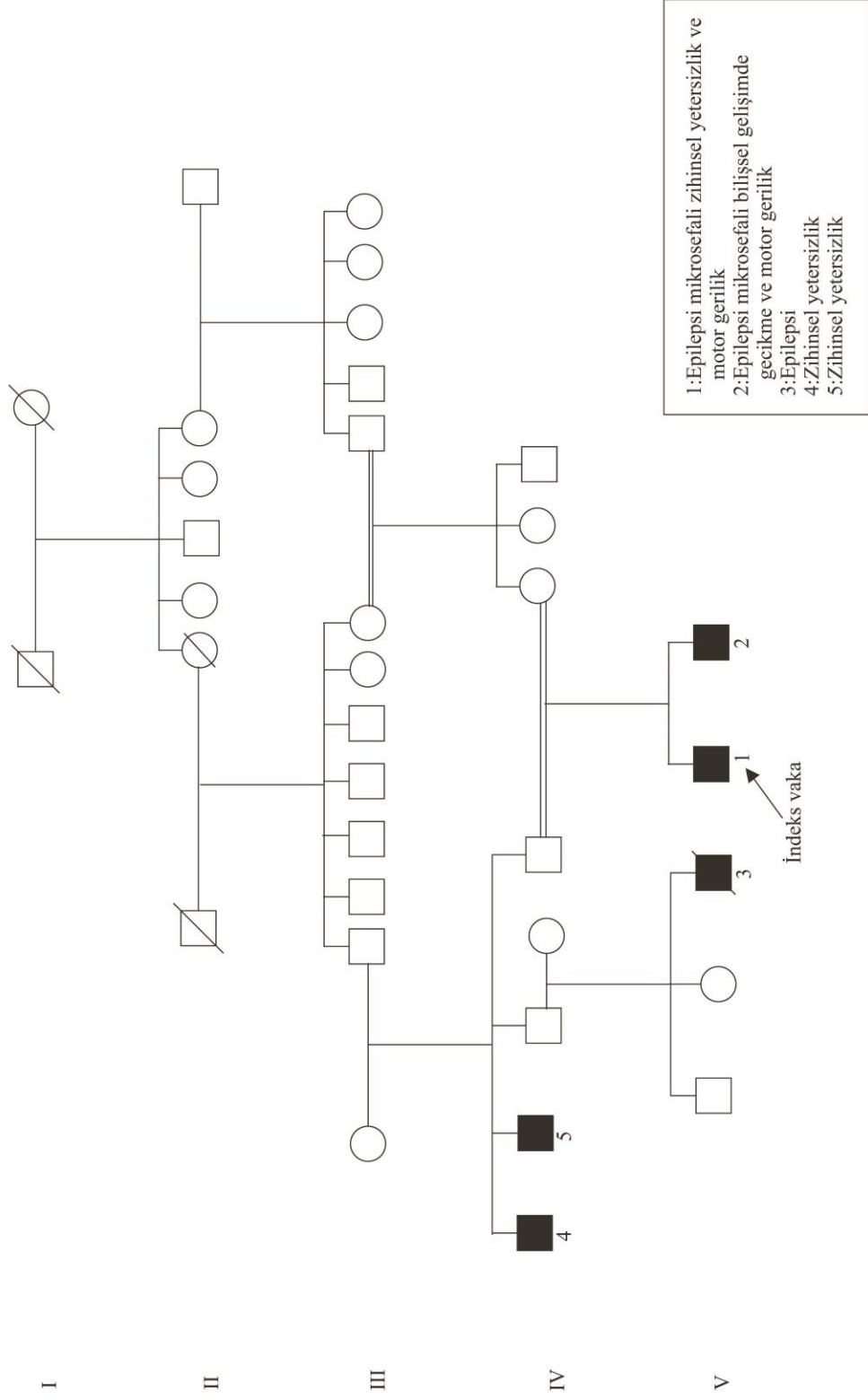
Ek Şekil 23. Yirmiüç nolu (O.D.) vakaya ait soyağacı



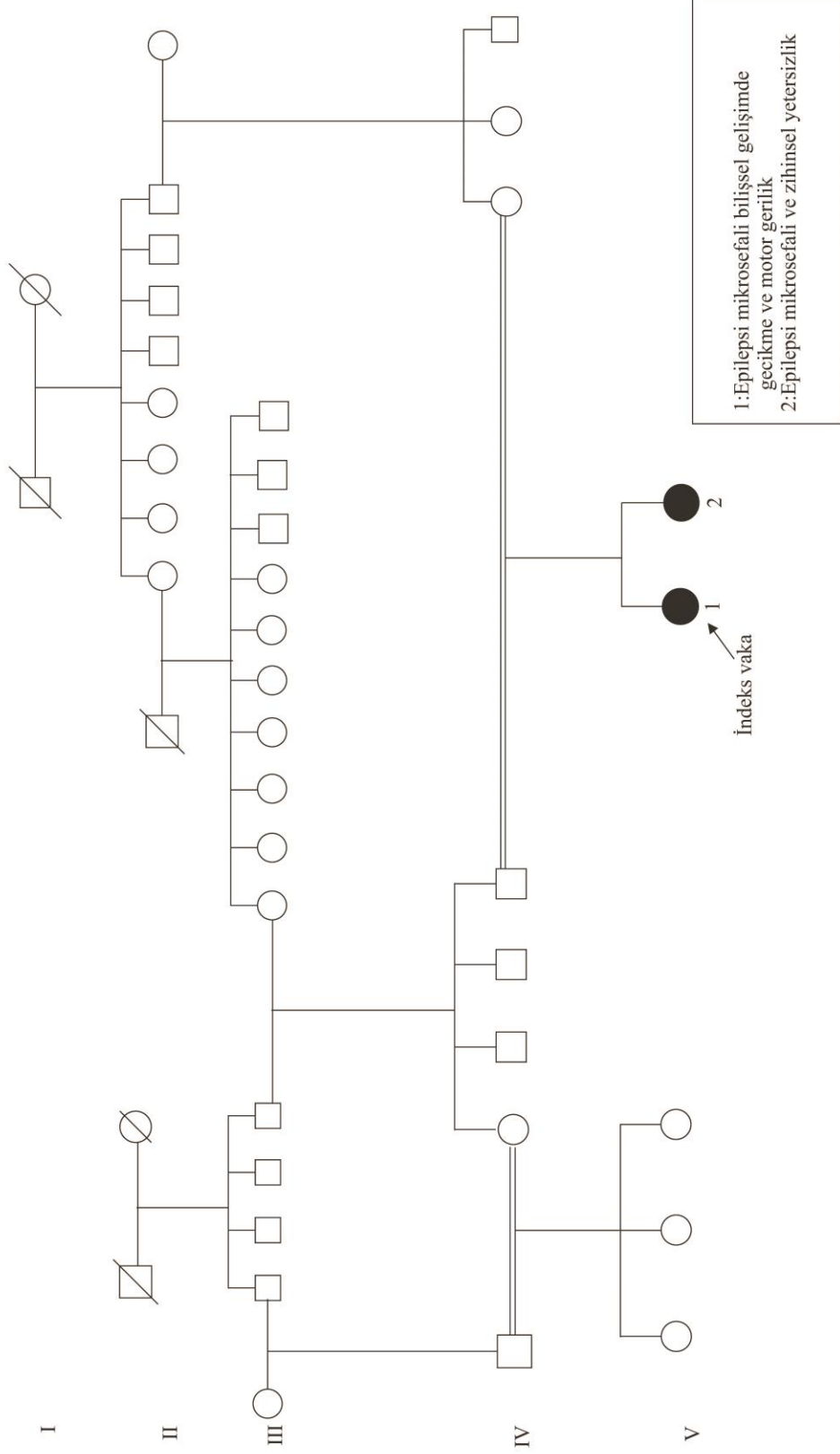
Ek Şekil 24. Yirmidört nolu ( M.I.) vakaya ait soyağacı



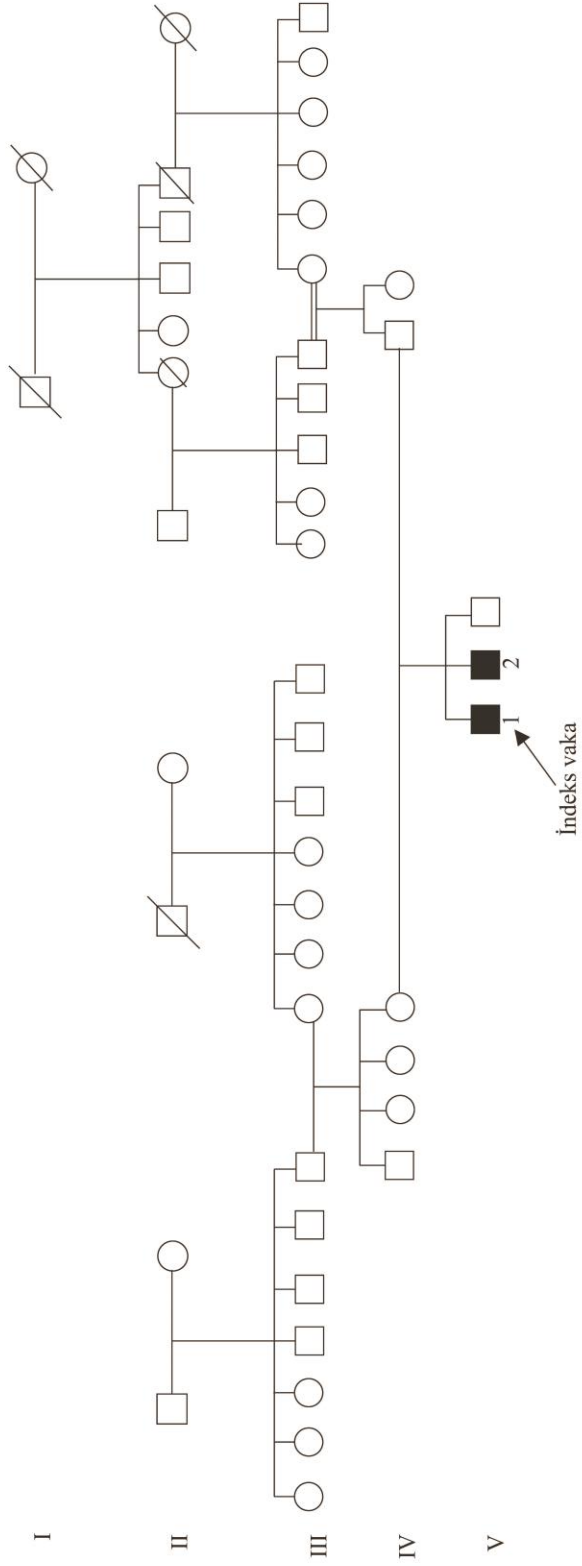
Ek Şekil 25. Yirmibeş nolu (T.B.) vakaya ait soy ağacı



Ek Şekil 26. Yirmialtı nolu (G.A.) vakaya ait soyağacı

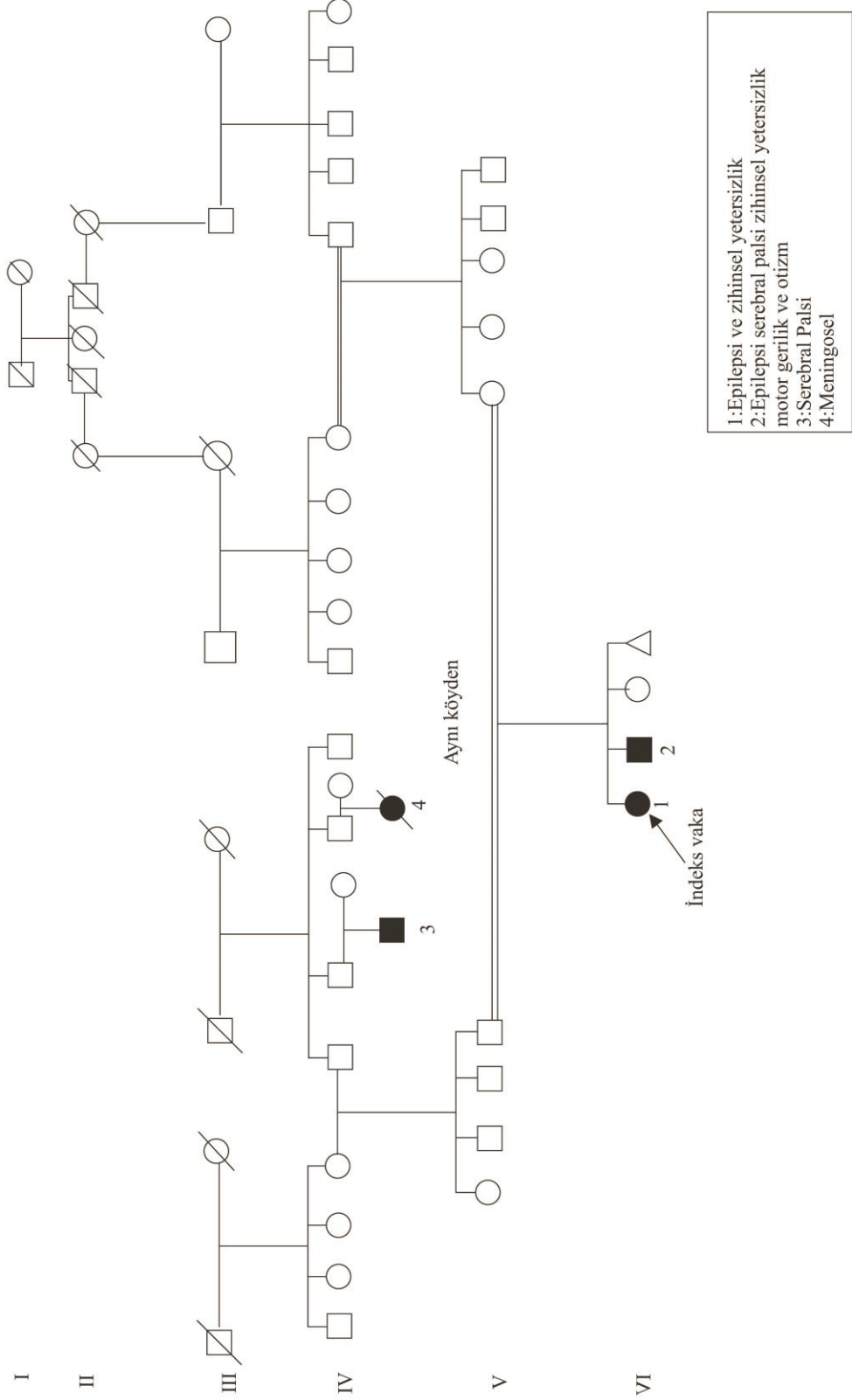


Ek Şekil 27. Yirmiyedi nolu (V.Ö.) vakaya ait soy ağacı

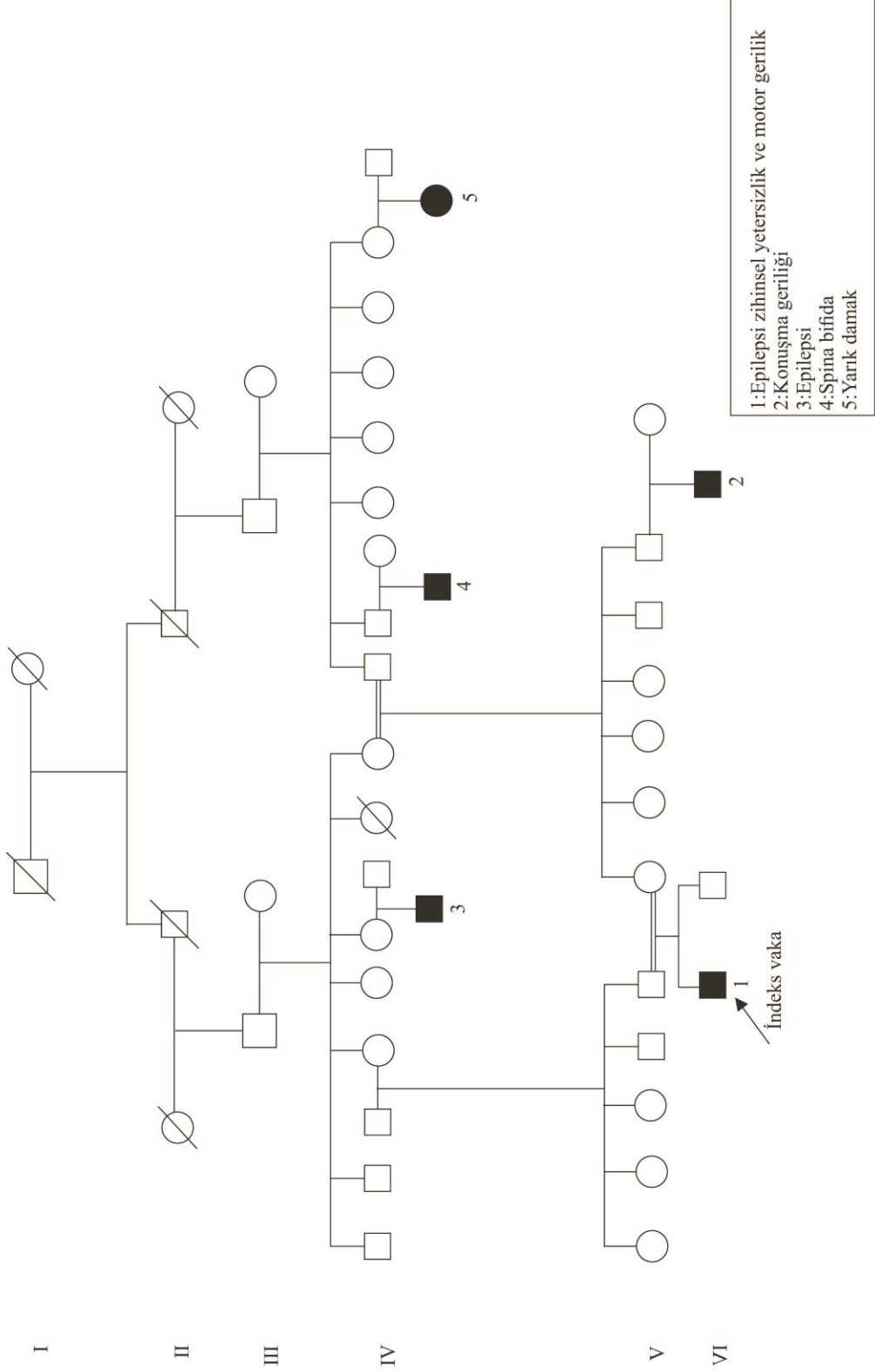


1: Epilepsi bilişsel gelişimde gecikme ve otizm  
2: Epilepsi

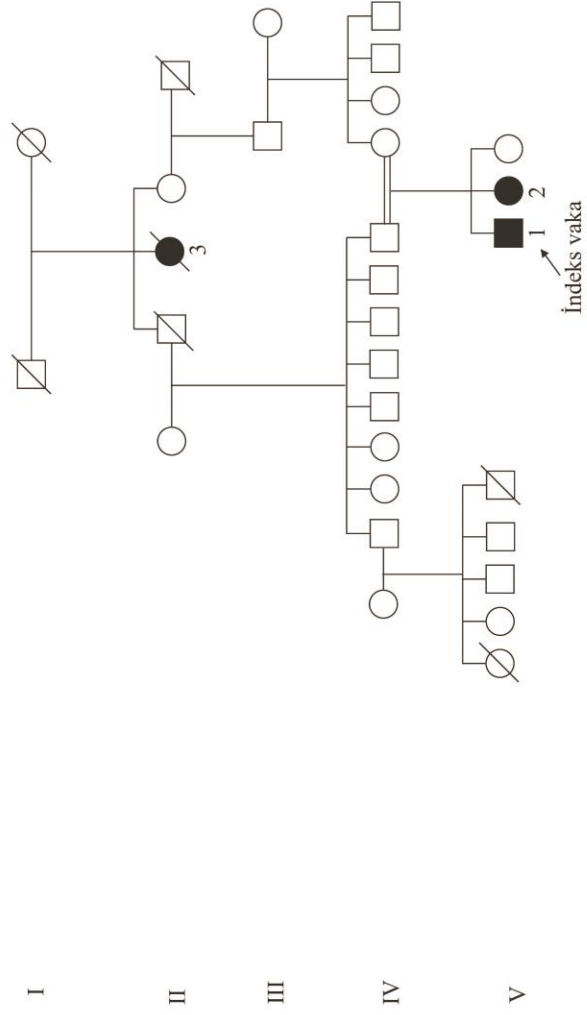
Ek Şekil 28. Yirmisekiz nolu (A.K.) vakaya ait soyağacı



Ek Şekil 29. Yirmidokuz nolu (M.K.) vakaya ait soy ağacı

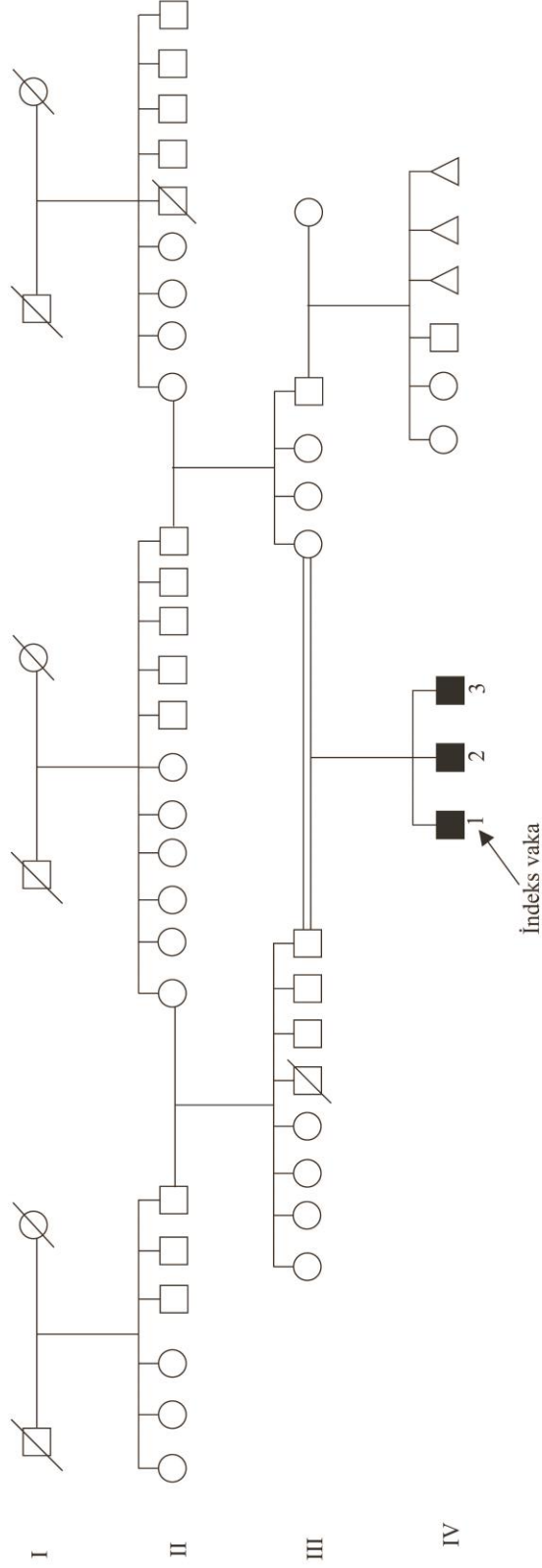


Ek Şekil 30. Otuz nolu (A.A.) vakaya ait soy ağacı



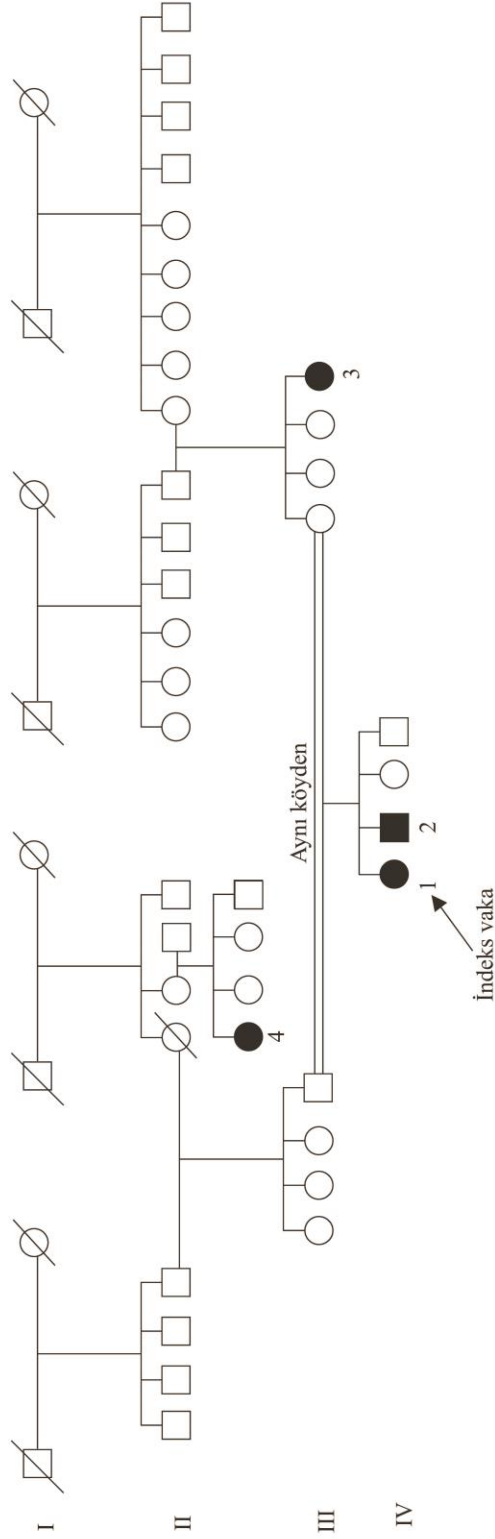
1: Epilepsi bilişsel gelişimde gecikme ve motor gerilik  
2: Epilepsi ve zihinsel yetersizlik  
3: Zihinsel yetersizlik

Ek Şekil 31. Otuzbir nolu (Z.K.) vakaya ait soy ağacı

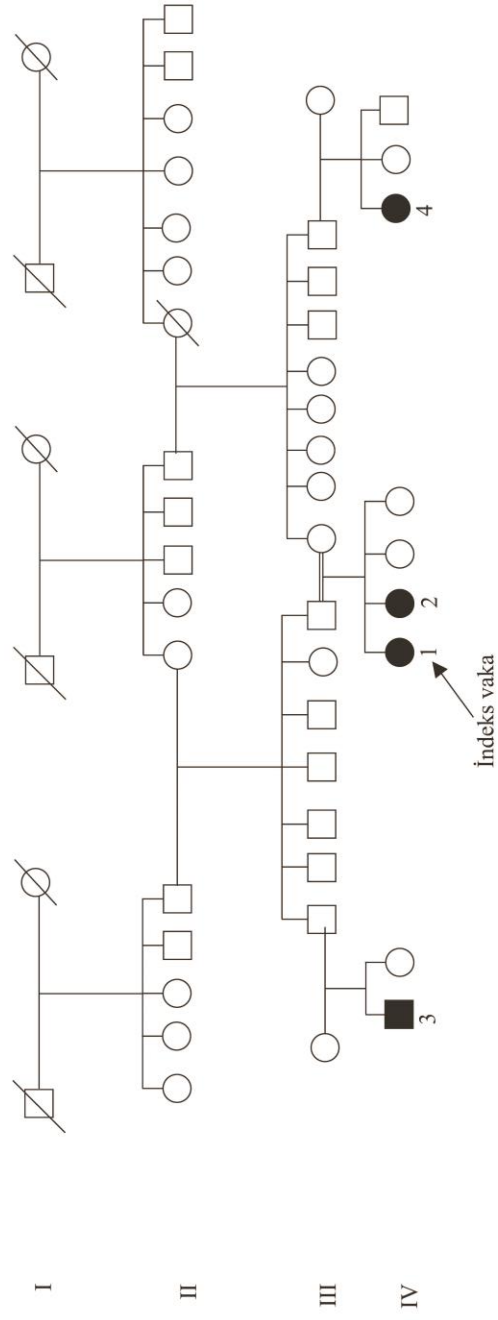


- 1: Epilepsi zihinsel yetersizlik ve motor gerilik
- 2: Epilepsi bilişsel gelişimde gecikme ve motor gerilik
- 3: Epilepsi

Ek Şekil 32. Otuziki nolu (H.Y.) vakaya ait soyağacı

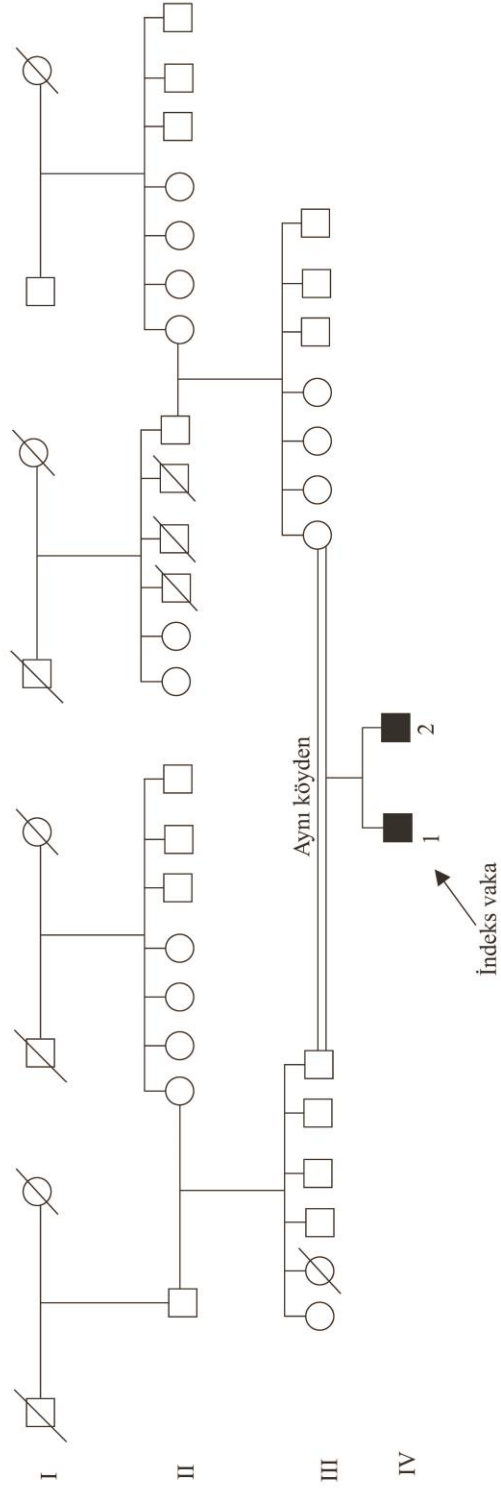


Ek Şekil 33. Otuzüç nolu (D.Ş.) vakaya ait soy ağacı



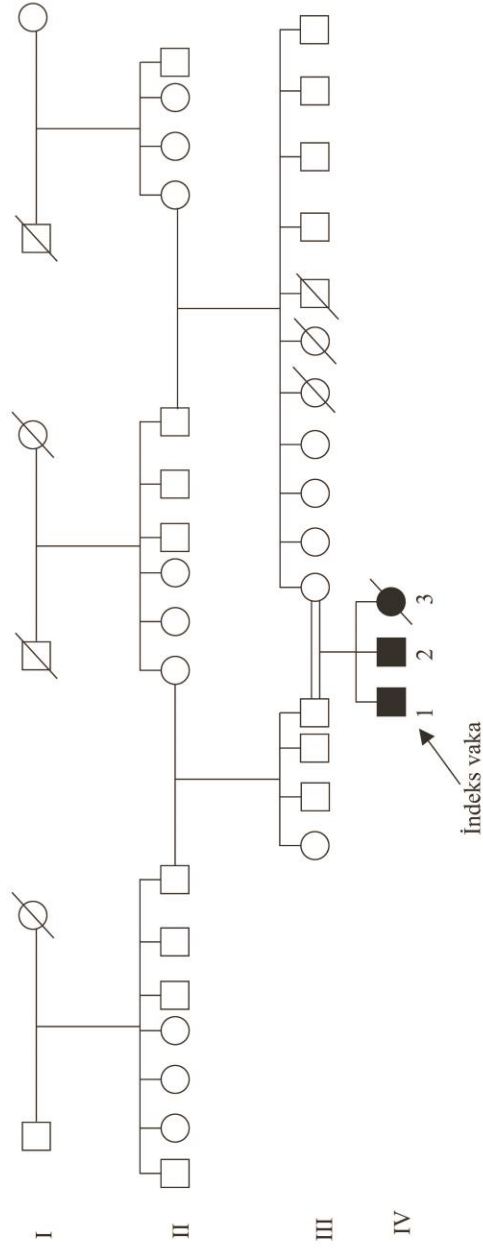
- 1: Epilepsi bilişsel gelişimde gecikme
- 2: Epilepsi zihinsel yetersizlik ve motor gerilik
- 3: Zihinsel yetersizlik
- 4: Epilepsi

Ek Şekil 34. Onuzdört nolu (O.K.) vakaya ait soyağacı



1: Epilepsi zihinsel yetersizlik motor gerilik  
2: Zihinsel yetersizlik ve epilepsi

Ek Şekil 35. Otuzbeş nolu (S.Y.) vakaya ait soy ağacı



1: Epilepsi Zihinsel yetersizlik ve otizm  
2: Epilepsi  
3: Otizm

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ  
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

**Toplantı Sayısı:43**

**Toplantı Tarihi: 19.09.2014**

**Karar Sayısı:2014/701:**Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Hüseyin ÇAKSEN' in "Ailesel epilepsi, motor ve/veya zihinsel yetersizlik olan çocuklarda klinik laboratuvar ve pedigrri incelemeleri" başlıklı uzmanlık tez çalışması ile ilgili 10.09.2014 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü, uzmanlık tez çalışmasının Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Hüseyin ÇAKSEN' in sorumluluğunda yürütülmesinin uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

  
ASLI GİBİDİR  
19.09.2014

**Prof. Dr. Saim AÇIKGÖZOĞLU**  
**Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı**