

T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AİLESEL EPİLEPSİ VE/VEYA MENTAL  
MOTOR RETARDASYONLU ÇOCUKLARDA  
KLİNİK, LABORATUVAR VE PEDİGRİ  
İNCELEMELERİ**

**DR. FESİH AKTAR**  
**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**PROF. DR. HÜSEYİN ÇAKSEN**

**VAN-2011**

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	I
TABLO, ŞEKİL ve EKLER LİSTESİ.....	II
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET.....	VII
SUMMARY.....	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.EPİLEPSİ.....	4
2.1.1. Tanım.....	4
2.1.2. Epilepsi ve epilepsi nöbetlerinin sınıflandırılması .....	4
2.1.3. Etyoloji.....	10
2.1.4. Tanı.....	10
2.1.5. Prognoz ve tedavi.....	13
2.2. MENTAL MOTOR RETARDASYON.....	17
2.2.1. Tanım.....	17
2.2.2. MMR sınıflandırması .....	17
2.2.3. Etyoloji.....	19
2.2.4. Tanı.....	20
2.2.5. Prognoz ve Tedavi.....	23
2.3. EPİLEPSİ, MENTAL MOTOR RETARDASYON VE GENETİK.....	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	36
3.1. Vakaların değerlendirilmesi.....	36
3.1.1. Klinik değerlendirme.....	36

3.1.2. Laboratuvar incelemesi.....	38
3.2. İstatistiksel analiz.....	39
3.3. Aydınlatılmış onam formu.....	39
3.4. Etik kurul.....	39
4. BULGULAR.....	40
4.1. Epilepsisi olan vakaların pedigri, klinik ve laboratuvar bulguları.....	41
4.2. Mental retardasyonlu vakaların pedigri, klinik ve laboratuvar bulguları...	43
4.3. Grup 1’de yer alan vakaların pedigri, klinik ve laboratuvar bulguları.....	45
4.4. Grup 2’de yer alan vakaların pedigri, klinik ve laboratuvar bulguları.....	47
4.5. Grup 3’de yer alan vakaların pedigri, klinik ve laboratuvar bulguları.....	50
5. TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇLAR.....	71
7. KAYNAKLAR.....	74
8. EKLER.....	84
9. ÖZGEÇMİŞ.....	128

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince azim ve çalışkanlığı ile bize örnek teşkil eden, bilgi, beceri ve deneyimlerini aktarmaktan çekinmeyen yılmak bilmeyen bilim adamı Sayın Prof. Dr. Hüseyin Çaksen'e teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanma sürecinde her umutsuzluğumda beni cesaretlendiren, her konuda desteğini ve yardımlarını esirgemeyen Uz. Dr. A. Okay Çağlayan'a, yetişmemde emeği bulunan Sayın Prof. Dr. Abdullah Ceylan, Prof. Dr. Ahmet Faik Öner, Prof. Dr. Fahrettin Gülmehmet, Prof. Dr. Yaşar Cesur, Prof. Dr. Abdurrahman Üner, Prof. Dr. Ercan Kırımı, Doç. Dr. Oğuz Tuncer, Yrd. Doç. Dr. Sinan Akbayram, Yrd. Doç. Dr. Murat Doğan, Yrd. Doç. Dr. Erdal Peker'e, bilgi ve becerileriyle bana yol gösteren ve bir hocadan daha çok abiliğini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Cihangir Akgün'e, tezimin genetik danışma sürecinde büyük katkıları olan Doç. Dr. Serdar Ceylaner'e, pedigrilerin çiziminde büyük destekleri olan Arş. Gör. Ömer Şimşek ve Mehmet Göktimur'a, asistanlık eğitimim boyunca zevkle birlikte çalışmanın ötesinde benden dostluklarını hiç esirgemeyen yol arkadaşlarıma, asistanlık döneminde beraber çalışmaktan zevk aldığım ve tezimin hazırlanmasında katkısı olan başta sağlık memuru Ömer Erden olmak üzere tüm yardımcı sağlık personelimize,

Meşakatli eğitimimde beni yetiştiren, anlayışlarını, emeklerini ve sevgilerini esirgemeyen sevgili eşime ve aileme sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

# TABLÖLAR

## Sayfa No

<b>Tablo 1.</b> Epilepsi nöbetlerinin sınıflandırılması - ILAE 1981 (Comission, 1981).....	5
<b>Tablo 2.</b> Epilepsilerin ve epileptik sendromların uluslararası sınıflandırılması - ILAE 1989 (Comission, 1989).....	5
<b>Tablo 3.</b> Epilepsilerin etyolojisi.....	11
<b>Tablo 4.</b> Epileptik nöbetler ve temel epileptik sendromlarda eski ve yeni AEİ'lerin pratik seçimleri.....	16
<b>Tablo 5.</b> Mental retardasyon ile ilgili tanı kriterleri.....	18
<b>Tablo 6.</b> Tanısal kategori ile mental retardasyon nedenleri.....	19
<b>Tablo 7.</b> Ağır mental retardasyonu olan çocuklarda sebebin belirlenmesi.....	20
<b>Tablo 8.</b> Yaşa göre mental retardasyonun yaygın belirtileri.....	21
<b>Tablo 9.</b> Mental retardasyonlu hastanın detaylı değerlendirilmesi.....	21
<b>Tablo 10.</b> Mental retardasyonlu hastalarda ileri metabolik araştırma gerektiren durumlar.....	24
<b>Tablo 11.</b> Nörojenetik hastalığın varlığı için ipuçları.....	27
<b>Tablo 12.</b> Epilepsi birlikteliği gösteren hastalıklar.....	35
<b>Tablo 13.</b> Mental retardasyonun genetik sebepleri.....	35
<b>Tablo 14.</b> Mental retardasyonda fonksiyonel durum.....	38
<b>Tablo 15.</b> Vakaların yaş ve cinsiyet dağılımları.....	40
<b>Tablo 16.</b> Vakaların klinik ve laboratuvar özellikleri.....	44

# ŞEKİLLER

	<b>Sayfa No</b>
Şekil 1. Epileptogenez gelişim şeması.....	13
Şekil 2. Pedigri yönteminde kullanılan simgeler.....	28
Şekil 3. Otozomal dominant kalıtım örneği.....	30
Şekil 4. Otozomal resesif kalıtım örneği.....	30
Şekil 5. X'e bağlı resesif kalıtım örneği.....	31
Şekil 6. X'e bağlı dominant kalıtım örneği.....	32
Şekil 7. Genetik hastalıkların sınıflaması.....	34
Şekil 8. Tüm vakaların epilepsi ve mental ve/veya motor retardasyon dağılımı.....	40
Şekil 9. Tüm vakaların akraba evliliği dağılımı.....	41
Şekil 10. Grup 1'de akraba evliliği dağılımı.....	46
Şekil 11. Grup 2'de akraba evliliği dağılımı.....	48
Şekil 12. Grup 2'de mental retardasyon derecesi dağılımı.....	50
Şekil 13. Grup 3'de akraba evliliği dağılımı.....	51
Şekil 14. Grup 3'de mental retardasyon derecesi dağılımı.....	54

## EKLER

	Sayfa No
<b>Ek Tablo 1.</b> Sadece epilepsisi olan olguların klinik bulguları (Grup 1).....	84
<b>Ek Tablo 2.</b> Sadece epilepsisi olan olguların laboratuvar bulguları (Grup 1).....	85
<b>Ek Tablo 3.</b> Sadece MMR'si olan olguların klinik bulguları (Grup 2).....	86
<b>Ek Tablo 4.</b> Sadece MMR'si olan olguların laboratuvar bulguları (Grup 2).....	87
<b>Ek Tablo 5.</b> Epilepsi ve mental ve/veya motor retardasyon birlikteliği olan olguların klinik bulguları (Grup 3).....	88
<b>Ek Tablo 6.</b> Epilepsi ve mental ve/veya motor retardasyon birlikteliği olan olguların laboratuvar bulguları (Grup 3).....	90
<b>Ek Şekil 1.</b> Bir no'lu vakaya ait pedigri (A.İ.).....	93
<b>Ek Şekil 2.</b> İki no'lu vakaya ait pedigri (M.A.).....	94
<b>Ek Şekil 3.</b> Üç no'lu vakaya ait pedigri (H.C.).....	95
<b>Ek Şekil 4.</b> Dört no'lu vakaya ait pedigri (İ.T.).....	96
<b>Ek Şekil 5.</b> Beş no'lu vakaya ait pedigri (S.A.).....	97
<b>Ek Şekil 6.</b> Altı no'lu vakaya ait pedigri (M.O.).....	98
<b>Ek Şekil 7.</b> Yedi no'lu vakaya ait pedigri (A.E.).....	99
<b>Ek Şekil 8.</b> Sekiz no'lu vakaya ait pedigri (B.U.).....	100
<b>Ek Şekil 9.</b> Dokuz no'lu vakaya ait pedigri (M.K.).....	101
<b>Ek Şekil 10.</b> On no'lu vakaya ait pedigri (F.D.).....	102
<b>Ek Şekil 11.</b> 11 no'lu vakaya ait pedigri (N.D.).....	103
<b>Ek Şekil 12.</b> 12 no'lu vakaya ait pedigri (R.B.).....	104
<b>Ek Şekil 13.</b> 13 no'lu vakaya ait pedigri (O.D.).....	105
<b>Ek Şekil 14.</b> 14 no'lu vakaya ait pedigri (T.K.).....	106
<b>Ek Şekil 15.</b> 15 no'lu vakaya ait pedigri (R.İ.).....	107

<b>Ek Şekil 16.</b> 16 no'lu vakaya ait pedigri (M.B.).....	108
<b>Ek Şekil 17.</b> 17 no'lu vakaya ait pedigri (Y.E.D.).....	109
<b>Ek Şekil 18.</b> 18 no'lu vakaya ait pedigri (İ.A.).....	110
<b>Ek Şekil 19.</b> 19 no'lu vakaya ait pedigri (L.A.).....	111
<b>Ek Şekil 20.</b> 20 no'lu vakaya ait pedigri (Z.E.).....	112
<b>Ek Şekil 21.</b> 21 no'lu vakaya ait pedigri (H.Y.).....	113
<b>Ek Şekil 22.</b> 22 no'lu vakaya ait pedigri (M.İ.).....	114
<b>Ek Şekil 23.</b> 23 no'lu vakaya ait pedigri (B.K.).....	115
<b>Ek Şekil 24.</b> 24 no'lu vakaya ait pedigri (E.D.).....	116
<b>Ek Şekil 25.</b> 25 no'lu vakaya ait pedigri (İ.D.).....	117
<b>Ek Şekil 26.</b> 26 no'lu vakaya ait pedigri (S.D.).....	118
<b>Ek Şekil 27.</b> 27 no'lu vakaya ait pedigri (V.K.).....	119
<b>Ek Şekil 28.</b> 28 no'lu vakaya ait pedigri (K.S.).....	120
<b>Ek Şekil 29.</b> 29 no'lu vakaya ait pedigri (M.A.D.).....	121
<b>Ek Şekil 30.</b> 30 no'lu vakaya ait pedigri (M.G.).....	122
<b>Ek Şekil 31.</b> 31 no'lu vakaya ait pedigri (Z.T.).....	123
<b>Ek Şekil 32.</b> 32 no'lu vakaya ait pedigri (Y.B.).....	124
<b>Ek Şekil 33.</b> 33 no'lu vakaya ait pedigri (B.K.).....	125
<b>Ek Şekil 34.</b> 34 no'lu vakaya ait pedigri (T.D.).....	126
<b>Ek Şekil 35.</b> 35 no'lu vakaya ait pedigri (Z.A.).....	127



## KISALTMALAR

AAMR	: Amerikan Mental Retardasyon Derneği
ABR	: İşitsel beyin sapı cevabı
AEİ	: Antiepileptik ilaç
APA	: Amerikan Psikiyatri Derneği
BBT	: Bilgisayarlı beyin tomografisi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EEG	: Elektroensefalografi
Ex	: Eksitus
FİSH	: Floresan in situ hibridizasyon
ft4	: Serbest tiroksin
ILAE	: International League Against Epilepsy
IQ testi	: Zeka testi
İE	: İdiyopatik epilepsi
MMR	: Mental motor retardasyon
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
OD	: Otozomal dominant
OR	: Otozomal resesif
SSS	: Santral sinir sistemi
Tandem MASS spektrometri: Tandem kütle spektrometri	
TSH	: Tiroid stimulan hormon
TT4	: Total tiroksin
USG	: Ultrasonografi
XD	: X'e bağlı dominant
XR	: X'e bağlı resesif
VEP	: Görsel uyarılmış potansiyel
Vit B12	: Vitamin B12

## ÖZET

Bu çalışmada ailesel epilepsi ve/veya mental motor retardasyon (MMR) tanısı alan ve üç kuşak soyunun en az birinde epilepsi ve/veya MMR saptanan 35 hasta prospektif olarak değerlendirildi. Amacımız akraba evliliğinin sık olduğu bölgemizde ailesel epilepsi ve/veya MMR'si olan hastaların pedigri, klinik ve laboratuvar bulgularını inceleyerek etyolojide rol oynayan faktörleri ve pedigrilerin olası kalıtım paternlerini belirlemektir.

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalında Haziran 2009 - Temmuz 2011 tarihleri arasında yapıldı. Haziran 2009 - Temmuz 2011 tarihleri arasında çocuk nöroloji polikliniğine başvuran ve ailesel epilepsi ve/veya MMR tanısı alan 14 hasta prospektif olarak çalışmaya alındı. Ayrıca, Ocak 2005 - Mayıs 2009 tarihleri arasında Çocuk Nöroloji polikliniğimize getirilmiş hastaların dosya kayıtları retrospektif olarak incelenerek çalışma kriterlerimize uygun 21 hasta prospektif olarak çalışmaya dahil edildi.

Vakalar demografik veriler, başvuru yakınması, perinatal öykü, anne-baba akrabalığı, ailede benzer hastalık öyküsü, konvülsiyon varlığı, mental motor gelişim gibi parametreler açısından incelendi. Tüm hastaların ayrıntılı nörolojik muayeneleri yapıldı.

Hastaların tümünde soy ağacı (pedigri) çıkarıldı. Etiyolojik veya eşlik edebilecek diğer anomalilerin saptanması amacıyla tüm hastalardan rutin hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar tetkiklerine ilaveten tiroid hormonları, vitamin B12 ve folat düzeyleri, Tandem MASS spektrometri metabolik hastalık taraması, beyin manyetik rezonans görüntüleme, elektroensefalografi, görsel uyarılmış potansiyel, işitsel beyin sapı cevabı ve zeka testi incelemeleri yapıldı. Gerekli görülen vakalarda TORCH grubu enfeksiyonlar için serum markırları, idrarda organik asit profili, serotonin düzeyi, bilgisayarlı beyin tomografi, batın ultrasonografi ve kemik survey gibi görüntüleme yöntemleri gibi ileri tetkikler yapıldı.

Vakaların 22'si (%62.8) erkek ve 13'ü (%37.1) kızdı (E/K: 1.69). Vakaların yaş

ortalamaları  $7.25 \pm 3.87$  yıl (11 ay-14 yıl) idi. Çalışmaya alınan olgular üç gruba ayrıldı. Grup 1'de sadece epilepsisi olan vakalar; grup 2'de sadece MMR tanısı alan vakalar; grup 3'de epilepsi ve mental ve/veya motor retardasyon birlikteliği olan vakalar bulunmaktaydı. Grup 3'deki vakaların 17'sinde epilepsi ve MMR birlikteliği varken, ikisinde epilepsi ile birlikte sadece mental retardasyon vardı. Grup 1'de dokuz (%25.7), grup 2'de yedi (%20) ve grup 3'de 19 (%54.2) vaka olmak üzere toplam 35 indeks vaka vardı.

Grup 1'de dokuz hasta vardı. Başvuru yaşları ortalama  $7.94 \pm 3.59$  yıl (2<sup>6/12</sup> -12 yıl) idi. İki (%22.2) kız ve yedisi (%77.7) erkekti. Erkek/kız oranı 3.5 idi. Vakaların birinde (%11.1) anne-baba arasında 1. derece, üçünde (%33.3) 2. derece ve ikisinde (%22.2) 3. derece veya uzak derecede akraba evliliği öyküsü mevcuttu. Üç (%33.3) vakada anne-baba arasında akraba evliliği öyküsü yoktu. Vakaların üçünde (%33.3) ailede eksitus ve/veya abortus öyküsü mevcuttu. Grup 1'deki vakaların soyağaçları incelendiğinde, üç (%33.3) vakada otozomal resesif (OR) kalıtım, bir (%11.1) vakada otozomal dominant (OD) kalıtım, bir (%11.1) vakada eksik penetranslı OD kalıtım, bir (%11.1) vakada kromozomal bozukluk, bir (%11.1) vakada X'e bağlı resesif (XR) kalıtım, bir (%11.1) vakada mitokondriyal kalıtım ve bir (%11.1) vakada da eksik penetranslı OD kalıtım veya kromozomal bozukluk olabileceği düşünüldü. Vakaların dördünde (%44.4) jeneralize nöbet, dördünde (%44.4) parsiyel nöbet ve birinde (%11.1) de parsiyel başlayıp sekonder jeneralizasyon gösteren nöbet vardı.

Grup 2'de yedi hasta vardı. Başvuru yaşları ortalama  $7.14 \pm 4.59$  yıl (1-13 yıl) idi. Üçü (%42.8) kız ve dördü (%57.1) erkekti. Erkek/kız oranı 1.33 idi. Vakaların beşinde (%71.4) anne-baba arasında 1. derece ve birinde (%14.2) 3. derece veya uzak derecede akraba evliliği öyküsü mevcuttu. Bir (%14.2) vakada anne-baba arasında akraba evliliği öyküsü yoktu. Vakaların altısında (%85.7) ailede eksitus ve/veya abortus öyküsü mevcuttu. Grup 2'deki vakaların soyağaçları incelendiğinde, beş (%71.4) vakada OR kalıtım ve iki (%28.5) vakada mitokondriyal kalıtım olabileceği düşünüldü.

Grup 3'de 19 hasta vardı. Başvuru yaşları ortalama  $6.97 \pm 3.91$  yıl (11 ay-14 yıl) idi. Sekizi (%42.1) kız ve 11'i (%57.8) erkekti. Erkek/kız oranı 1.37 idi. Vakaların dokuzunda (%47.3) anne-baba arasında 1. derece ve birinde (%5.2) 2. derecede akraba evliliği öyküsü mevcuttu. Dokuz (%47.3) vakada anne-baba arasında akraba evliliği öyküsü yoktu. Vakaların 11'inde (%57.8) ailede eksitus ve/veya abortus öyküsü mevcuttu. Grup 3'deki vakaların soyağaçları incelendiğinde, dokuz (%47.3) vakada OR kalıtım, iki (%10.5) vakada eksik penetranslı OD kalıtım, iki (%10.5) vakada mitokondriyal kalıtım, iki (%10.5) vakada OR kalıtım veya mitokondriyal kalıtım, iki (%10.5) vakada mitokondriyal kalıtım veya kromozomal bozukluk, bir (%5.2) vakada XR kalıtım ve bir (%5.2) vakada da eksik penetranslı OD kalıtım veya multifaktöriyel kalıtım olabileceği düşünüldü. Vakaların 16'sında (%84.2) jeneralize nöbet ve üçünde (%15.7) ise parsiyel nöbet vardı.

Sonuç olarak; epilepsi ve/veya MMR tanısı konan hastalarda aile öyküsünün ayrıntılı bir şekilde sorgulanması, ailesel epilepsi ve MMR tanısı alan hastalarda en az üç kuşak pedigrilerinin çıkartılması ve olası kalıtım paternlerinin belirlenmesi, gerekli görülen vakalarda spesifik laboratuvar, kraniyal görüntüleme incelemelerinin ve ileri genetik analizlerin yapılması ve ailelere genetik danışma açısından bilgi verilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

## SUMMARY

In this study, 35 patients diagnosed with familial epilepsy and/or mental motor retardation (MMR) with at least one member in their three generations displaying epilepsy and/or MMR 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 MMR by analyzing the pedigrees and clinical and laboratory findings in patients with familial epilepsy and/or MMR in our region where consanguineous marriage are common.

The study has been performed at Yuzuncu Yil University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Neurology, from June 2009 to July 2011. Fourteen patients with familial epilepsy and/or MMR, who were admitted to the pediatric neurology outpatient clinic between June 2009 and July 2011, have been included in the study, prospectively. In addition, the records of patients who had been admitted to our pediatric neurology outpatient clinic between January 2005 and May 2009 were examined, retrospectively, and 21 patients fitting to our study criteria were included in the study, prospectively.

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 mental and motor development. Detailed neurological examination and cranial MRI 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 routine hematological and biochemical laboratory tests as well as thyroid hormones, B12 vitamin and folate levels, Tandem-MASS spectrometry assisted metabolic disease screening, brain magnetic resonance imaging, electroencephalography, visual evoked potential, auditory brainstem response and intelligence test. If necessary, further investigations such as serum markers for TORCH group infections, organic acid profile in urine, serotonin level,

computerized cranial tomography, abdominal ultrasonography and bone survey have been performed.

In this study, 22 (62.8%) males and 13 (37.1%) females were enrolled (M/F: 1.69). The mean age of the study group was about  $7.25 \pm 3.87$  years (11 months-14 years). The cases included in the study have been divided into three groups. Group 1 includes patients with only epilepsy; group 2 included patients diagnosed with only mental and motor retardation; and group 3 includes patients with epilepsy and mental and/or motor retardation together. In the 3rd group, while 17 patients had both epilepsy and MMR, two patients had epilepsy and mental retardation. A total of 35 index patients, with nine (25.7%) in group 1, seven (20%) in group 2 and 19 (54.2%) in group 3, has been included.

There were nine patients in group 1. The mean age on admission was  $7.94 \pm 3.59$  years ( $2^{6/12}$  -12 years). Two (22.2%) of them were females and seven (77.7%) were males. Boy/girl ratio was 3.5. A 1st, 2nd and 3rd degree consanguineous marriage histories were present in one (11.1%), three (33.3%) and two (22.2%) patients, respectively. There were three (33.3%) patients without any consanguineous marriage history. Exitus and/or abortus history was present in three (33.3%) patients. In the analysis of patients' pedigrees in group 1, it has been suggested that three (33.3%) patients could have AR inheritance, one (11.1%) patient could have autosomal recessive (AD) inheritance, one (11.1%) patient could have autosomal dominant (AD) inheritance with incomplete penetrance, one (11.1%) patient could have chromosomal abnormality, one (11.1%) patient could have X-linked recessive (XR) inheritance, one (11.1%) patient could have mitochondrial inheritance, and one (11.1%) patient could have inheritance with incomplete penetrance or chromosomal abnormality. Four (44.4%) patients had generalized seizure, four (44.4%) patients had partial seizure and one (11.1%) patient had a partial seizure with secondary generalization.

There were seven patients in group 2. The mean age on admission was  $7.14 \pm 4.59$

years (1-13 years). Three (42.8%) of them were females and four (57.1%) were males. Boy/girl ratio was 1.33. A 1st and 3rd degree consanguineous marriage histories were present in five (71.4%) and one (14.2%) patient, respectively. There was one (14.2%) patient without any consanguineous marriage history. Exitus and/or abortus history was present in six (85.7%) patients. In the analysis of patients' pedigrees in group 2, it has been suggested that five (71.4%) patients could have AR inheritance and two (28.5%) patients could have mitochondrial inheritance.

There were 19 patients in group 3. The mean age on admission was  $6.97 \pm 3.91$  years (11 months-14 years). Eight (42.1%) of them were females and eleven (57.8%) were males. Boy/girl ratio was 1.37. A 1st and 2nd degree consanguineous marriage histories were present in nine (47.3%) and one (5.2%) patient, respectively. There were nine (47.3%) patients without any consanguineous marriage history. Exitus and/or abortus history was present in 11 (57.8%) patients. In the analysis of patients' pedigrees in group 3, it has been suggested that, nine (47.3%) patients could have AR inheritance, two (10.5%) patients could have AD inheritance with incomplete penetrance, two (10.5%) patients could have mitochondrial inheritance, two (10.5%) patients could have AR inheritance or mitochondrial inheritance, two (10.5%) patients could have mitochondrial inheritance or chromosomal abnormality, one (5.2%) patient could have XR inheritance and one (5.2%) patient could have AD inheritance with incomplete penetrance or multifactorial inheritance. Sixteen (84.2%) patients had generalized seizure and three (15.7%) had partial seizure.

In conclusion, we believe that it is necessary to inquire family detailed history and to design at least three generation pedigree and to determine probable inheritance patterns in patients with epilepsy and/or MMR. Additionally, we think that specific laboratory and cranial imaging examinations and advanced genetic analyses should be performed and, a genetic counseling should be given to the family, in required patients.

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi dünyanın her ülkesindeki insanları etkileyen beynin kronik bir rahatsızlığıdır. Santral sinir sistemi'nde (SSS) bir grup nöron topluluğunun ani, genellikle kısa ve aşırı elektriksel deşarjı ile karakterize tekrarlayıcı nöbetlerdir. Beynin farklı bölgeleri de bu deşarja maruz kalabilir (1). Epilepsinin farklı tipleri, sadece altta yatan mekanizmadaki farklılığa bağlı değildir. Tümör, enfarktüs, kortikal malformasyon gibi epilepsiye neden olan sebeplerin belirlendiği 'semptomatik' epilepsiler, sebebi belirlenemeyen fakat çoğunlukla kalımsal yatkınlığın neden olarak gösterildiği 'idiyopatik' epilepsiler ve etyolojik bir neden bulunamayan fakat semptomatik olan epilepsiler ise 'kriptojenik' epilepsiler başlığı altında incelenmektedir (2).

Mental retardasyon, olgunluğa erişmeden önce başlayan adaptif ve entellektüel fonksiyon yetersizliklerinin olduğu ortak bir takım bozukluğu ifade eder. Tanımlama, yeni bilgiler ve değişen sosyal normlara bağlı olarak değişmektedir (3).

İnsanlarda görülen tüm hastalıkların etyolojisi tamamen genetik olanlardan tamamen çevresel olanlara kadar geniş bir spektrum içermektedir. Birçok bozukluk bu ikisinin arasında bir alana denk gelir ve bir kişinin etkilenip etkilenmediğini belirlemek üzere çevrenin etkili olduğu belli bir duruma genetik yönden eğilim veya direnç gösteren bireylerde söz konusudur (4). Genetik bir bozukluğun tanısı tablonun karakteristik belirti ve/veya bulgularından oluşan belli bir klinik paterne veya bozuklukla ilişkili gen veya gen ürünündeki değişikliğin laboratuvar yöntemlerle gösterilmesine dayanır. Tanıda sıklıkla aile içinde kalıtım paterninin saptanması yardımcıdır. Genetik hastalıklarla ailesel hastalıklar arasındaki ayrımın yapılması önemlidir. Genetik bir bozukluk, tamamen veya kısmen değişikliğe uğramış bir genetik materyal nedeniyle ortaya çıkar; bazı genetik bozukluklar birden fazla aile bireyinde gelişir, bazıları ise, herhangi bir rekürrens olmaksızın ailenin tek bireyinde görülür. Ailesel bir bozukluk ise, etkilenen bir bireyin akrabalarında genel popülasyona kıyasla daha fazla görülen bir durumdur; bazı ailesel hastalıklar



genetiktir ve diğerkleri çevresel etkenlere maruziyetle oluşur. Kalıtım paterninin belirlenmesi yalnız klinik tanıya yardımcı olmaz, aynı zamanda aile üyelerinin gelecekteki gebeliklerin riskleri konusunda aile üyelerine danışmanlık için gerekli bilgileri sağlar (5).

Mental retardasyonlu hastaların, %15-20'sinde epilepsi vardır ve bu risk ağır mental retardasyonu olanlarda artmaktadır. Epilepsili çocuklara bakıldığında, %20-30'unda mental retardasyon tespit edilmiştir. Epilepsi ile mental retardasyon birlikte görüldüğünde, nöbet kontrolü ve iyileşme ihtimali düşmektedir. Nöbetlerin kontrol altında geçirilmesine veya iyileşmesine rağmen, mental retardasyon ömür boyu bağımlılık anlamına gelmektedir (6).

Epilepsi ve mental retardasyona sebep olan nedenlerin aynı olduğu görülmektedir ve çocuklarda mental retardasyonun açık bir şekilde epilepsi nedeniyle geliştiği tespit edilmemiştir. İki yaş altındaki çocuklar için, doktorlar zekayı, özellikle hafif düzeyde mental retardasyonlular için, doğru şekilde ölçmekte zorlanmaktadırlar. Çünkü hastaların %45'inde epilepsi başlangıcının yaşamın ilk yılında gerçekleşmesi nedeniyle, epilepsinin önceden var olan bir mental geriliği ortaya çıkarıp çıkarmadığını söylemek oldukça zordur. Daha büyük çocuklar için, özellikle de orta ile ağır derecede mental retardasyonlularda, mental gelişimlerinin kötüye gitmesini nöbetlerinden ayrı bir şekilde değerlendirmek mümkün değildir. Çünkü seri bir şekilde standardize edilmiş psikometrik testler nadiren mevcuttur (6).

Mental retardasyon/epilepsi kombinasyonunun sebebi, vakaların %65'inde prenatal veya genetikdir. Hastaların %36'sında, özellikle de orta derecede mental retardasyon olduğunda, kesin bir sebep bulunamamıştır. Birinci veya 2. derece akrabalarda belirlenen yüksek epilepsi oranına (%50) bakıldığında, hastalığın sebebi bulunamayan vakalarda, etyolojide genetik faktörlerin rol oynayabileceğini göz önünde bulundurmak gerekir (6).

Epilepsi ailesel bir hastalık olmakla birlikte, genetik etmenlerin rolü halen tartışmalıdır. Epilepsinin ailesel olarak yoğunlaştığı gözlemleri, yüzyıllardan beri genetik faktörlerin epilepsi etyolojisinde önemli bir rolünün olabileceğinden şüphe ettirmiş, fakat yoğun araştırmalara

rağmen bunun açıklanması yeterli olarak yapılmamıştır (7).

Genetik düzeyde tespit edilen mental retardasyon etyolojisi (kromozomsal anormallikleri, tek gen hastalıkları ve diğer genetik koşullar dahil) tek başına, farklı analiz yöntemlerine göre, vakaların %17-41'ini oluşturmaktadır. Yeni genetik yöntemler sayesinde, son yıllarda birçok yeni kriptik kromozomal anomaliler tespit edilmiş ve geçmişte “idiyopatik” tür olarak nitelendirilen önemli sayıda mental retardasyon vakası, artık klinik fenotipleri tanımlanabilir sendromik durumlar olarak sınıflandırılmaktadır (8).

Bu çalışmada ailesel epilepsi ve/veya mental motor retardasyon (MMR) tanısı alan ve üç kuşak soyunun en az birinde epilepsi ve/veya MMR saptanan 35 hasta prospektif olarak değerlendirildi. Hastaların tümünde soy ağacı (pedigri) çıkarıldı. Etiyolojik veya eşlik edebilecek diğer anomalilerin saptanması amacıyla tüm hastalardan rutin hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar tetkiklerine ilaveten tiroid hormonları, vitamin B12 ve folat düzeyleri, Tandem kütle spektrometri (Tandem-MASS spektrometri) metabolik hastalık taraması, beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG), elektroensefalografi (EEG), görsel uyarılmış potansiyel (VEP), işitsel beyin sapı cevabı (ABR) ve zeka testi (IQ testi) incelemeleri yapıldı. Gerekli görülen vakalarda TORCH grubu enfeksiyonlar için serum markırları, idrarda organik asit profili, serotonin düzeyi, bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT), batin ultrasonografi (USG) ve kemik survey gibi görüntüleme yöntemleri gibi ileri tetkikler yapıldı.

Amacımız akraba evliliğinin sık olduğu bölgemizde (%34.4) (9) ailesel epilepsi ve/veya MMR'si olan hastaların pedigri, klinik ve laboratuvar bulgularını inceleyerek etyolojide rol oynayan faktörleri ve pedigrilerin olası kalıtım paternlerini belirlemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. EPİLEPSİ

**2.1.1. Tanım:** Epilepsi dünyanın her ülkesindeki insanları etkileyen beynin kronik bir rahatsızlığıdır. SSS'de bir grup nöron topluluğunun ani, genellikle kısa ve aşırı elektriksel deşarjı ile karakterize tekrarlayıcı nöbetlerdir. Beynin farklı bölgeleri de bu deşarja maruz kalabilir (1). Epileptik nöbet zamansal olarak kesin bir başlangıcı ve bitişi olan geçici bir durumdur. Genellikle bitişi, postiktal dönemdeki semptomların tabloyu karartması nedeniyle, başlangıç kadar kesin belirlenemeyebilir (10).

**2.1.2. Epilepsi ve epilepsi nöbetlerinin sınıflandırılması:** Epilepsi terimi, tekrar eden spontan epilepsi nöbetleri oluştuğu zaman kullanılmaktadır. Nöbetler ve epilepsiler fokal ve jeneralize nöbet/epilepsiler olarak tanımlanabilmektedir. Fokal nöbetler, yalnızca bir hemisferden kaynaklanan nöbetler olarak tanımlanırken, jeneralize nöbetler her iki hemisferden kaynaklanan nöbetler olarak belirlenmiştir. Epilepsinin farklı tipleri, sadece altta yatan mekanizmadaki farklılığa bağlı değildir. Tümör, enfarktüs, kortikal malformasyon gibi epilepsiye neden olan sebeplerin belirlendiği 'semptomatik' epilepsiler, sebebi belirlenemeyen fakat çoğunlukla kalıtsal yatkınlığın neden olarak gösterildiği 'idiyopatik' epilepsiler ve etyolojik bir neden bulunamayan fakat semptomatik olan epilepsiler ise 'kriptojenik' epilepsiler başlığı altında incelenmektedir (2). Epilepsi ve epileptik nöbetlerin sınıflandırması International League Against Epilepsy (ILAE) tarafından yapılmıştır (Tablo 1,2).

### 1. PARSİYEL NÖBETLER

**A. Basit parsiyel nöbetler:** Belirti ve bulgular, nöbet odağına bağlıdır. Motor korteksi ilgilendiren parsiyel nöbetlerde en sık yüz, kol ve bacağı içeren ritmik klonik aktivite görülür. Nöbet belirli bir bölgede sınırlı kalabildiği gibi, bir sıra izleyerek yayılabilir (Jacksonian march). Genellikle birkaç dakika sürer. Bazen nöbet sonrası tutulan ekstremitelerde dakikalar veya saatler sürebilen güç kaybı olabilir (Todd paralizisi).

**Tablo 1.** Epilepsi nöbetlerinin sınıflandırılması - ILAE 1981 (Comission, 1981) (11)

**I. Parsiyel nöbetler**

- A. Basit parsiyel nöbetler (bilinç kaybı yok)
  - Motor
  - Duyusal
  - Otonomik
  - Psişik
- B. Kompleks parsiyel nöbetler (bilinç kaybı var)
  - Basit parsiyel nöbetler şeklinde başlayıp bilinç kaybı gösterenler
  - Başlangıçtan itibaren bilinç kaybı gösterenler
- C. Sekonder olarak jeneralize olan parsiyel nöbetler

**II. Jeneralize nöbetler**

- A. Absans
  - Tipik
  - Atipik
- B. Jeneralize tonik-klonik
- C. Tonik
- D. Klonik
- E. Myoklonik
- F. Atonik
- G. İnfantil spazm

**III. Sınıflandırılmayan nöbetler**

**Tablo 2.** Epilepsilerin ve epileptik sendromların uluslararası sınıflandırılması - ILAE 1989 (Comission, 1989) (11)

**1. Lokalizasyona bağlı (fokal, lokal, parsiyel) epilepsiler ve sendromlar**

- 1.1. İdiyopatik (yaşa bağlı başlangıç)
  - Sentrotemporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi
  - Oksipital paroksizmlı çocukluk çağı epilepsisi
  - Primer okuma epilepsisi
- 1.2. Semptomatik
  - Temporal lob epilepsisi
  - Frontal lob epilepsisi
  - Pariyetal lob epilepsisi
  - Oksipital lob epilepsisi
  - Çocukluk çağının kronik progresif 'epilepsia parsiyalis continua'sı
  - Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar
- 1.3. Kriptojenik

**2. Jeneralize epilepsiler ve sendromlar**

- 2.1. İdiyopatik (yaşa bağlı başlangıç-yaş sırasına göre sıralanmıştır)
  - Selim ailesel yenidoğan konvülsiyonları
  - Selim yenidoğan konvülsiyonları
  - Süt çocuğunun selim miyoklonik epilepsisi
  - Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolepsi)
  - Jüvenil absans epilepsisi
  - Jüvenil miyoklonik epilepsi (impulsif petit-mal)
  - Uyanırken gelen grand-mal nöbetli epilepsi
  - Diğer jeneralize idiyopatik epilepsiler
  - Belirli aktivasyon yöntemleriyle uyarılan epilepsiler
- 2.2. Kriptojenik veya semptomatik (yaş sırasına göre)

## Tablo 2'nin devamı

---

- West sendromu
  - Lennox-Gastaut sendromu
  - Miyoklonik astatik nöbetli epilepsi
  - Miyoklonik absanslı epilepsi
- 2.3. Semptomatik
- 2.3.1. Nonspesifik etyoloji
- Erken miyoklonik ensefalopati
  - Supresyon "burst"lü erken infantil epileptik ensefalopati
  - Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler
- 2.3.2. Spesifik sendromlar
- 3. Fokal ya da jeneralize olduğu belirlenemeyen epilepsiler**
- 3.1. Jeneralize ve fokal konvülsiyonlu epilepsiler
- Yenidoğan konvülsiyonları
  - Süt çocuğunun ağır miyoklonik epilepsisi
  - Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken-dalgalı epilepsi
  - Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)
  - Diğer belirlenemeyen epilepsiler
- 3.2. Net jeneralize ya da fokal konvülsiyon özelliği olmayanlar
- 4. Özel durumlar**
- 4.1. Duruma bağlı nöbetler
- Febril konvülsiyonlar
  - İzole nöbet ya da izole status epileptikus
  - Akut metabolik veya toksik nedenlere bağlı nöbetler
- 

Motor semptomlu nöbetler arasında baş ve gözlerin bir tarafa dönmesi ile karakterize versif nöbetlerde bulunur. Bunun dışında, konuşmanın ani durması veya vokalizasyon şeklinde kendini gösteren fonatuar nöbetler ile baş ve gövdenin bir tarafa dönmesi şeklinde görülen postural nöbetler de motor semptomlu nöbetler arasındadır. Somatosensoriyel veya özel duyuşsal semptomlu nöbetler, duyu korteksinden kaynaklanan nöbetlerdir ve karşılık gelen vücut bölgesinde uyuşma, karıncalanma, yanma gibi duygularla karakterizedir. Seyrek olarak proprioseptif veya uzaysal algı bozuklukları ortaya çıkabilir. Özel duyuşsal nöbetler, etkilenen bölgeye bağlı olarak, görsel, işitsel, koku ilişkili, tat ilişkili vertijinöz semptomlu nöbetler şeklinde olabilir. Otonomik semptomlu nöbetler, hipotalamus, hipokampüs, amigdala, insula ve orbitofrontal bölgeden kaynaklanan ve bulantı, kusma, terleme, taşikardi, bradikardi, pupil değişiklikleri, salivasyon, yüzde kızarma veya solukluk, lakrimasyon gibi semptomların gözleendiği nöbetlerdir. Psişik semptomlu nöbetler, rüya hali, deja vu, jamais vu gibi dismnezik belirtiler, depersonalizasyon gibi bilişsel semptomlar, çeşitli illüzyon ve halüsinasyonlar, korku,

öfke ve jelastik gülme şeklinde affektif belirtiler ile ortaya çıkabilir. İnteriktal EEG’de olguların yaklaşık %50’sinde fokal diken ve keskin dalga deşarjları veya fokal yavaşlama şeklinde bulgular görülebilir. Uyku deprivasyonu ve uzun kayıt gibi yöntemlerle anormal EEG bulgularını yakalama şansı arttırılabilir (10).

**B. Kompleks parsiyel nöbetler:** Genellikle yarım ile birkaç dakika kadar süren bu nöbetlerin belirgin özelliği, bilinç değişikliğinin olması ve nöbetlere otomatizmanın eşlik edebilmesidir. Nöbet basit parsiyel nöbet şeklinde başlayıp sonra bilinç değişikliği gelişebilir veya nöbetin başlangıcında bilinç değişikliği vardır. Otomatizmalar nöbet ortaya çıktığı anda hastanın yapmakta olduğu aktiviteye devam etmesi şeklinde olabileceği gibi, yeni bir aktivitenin gözlenmesi şeklinde de olabilir. Otomatizmalar oroalimenter, ambulatuvar, sözel, gestural vb tipte olabilir. Hasta otomatizmayı genellikle hatırlamaz. Postüral işlevler genellikle iyi korunmuştur. Kompleks parsiyel nöbetler içinde en sık görüleni amigdala-hippokampal bölgeden kaynaklanan nöbetlerdir. Bu nöbetlerde, yükselen epigastrik his, karın ağrısı, bulantı veya hastaların iyi tanımlayamadıkları bir duygu şeklinde aura gözlenebilir. Bunu kısa süreli donakalma ve beraberinde veya ardından otomatizmalar izler. Çeşitli otonomik belirtiler de nöbete eşlik edebilir. Frontal lobtan kaynaklanan kompleks parsiyel nöbetlerde tonik veya postüral motor belirtiler siktir. Çabuk jeneralize olma eğilimi gösterir. Frontal lob garip davranışsal komponentler içerebilmeleri nedeniyle psikojenik nöbetlerle sıklıkla karışır. Post-iktal dönem genellikle kısadır. Oksipital lobdan kaynaklanan kompleks parsiyel nöbetler seyrekdir. Basit görsel hallüsinasyon, iktal körlük, göz deviasyonu, göz kapağı hareketlerine ek olarak nöbetin genellikle yayılım göstermesi nedeniyle duyuşal semptomlar, klonik veya tonik aktivite, yapılandırılmış hallüsinasyonlar ve temporal lob nöbetlerine benzer otomatizmalar gözlenebilir. Parietal lob nöbetleri de seyrek olarak görülür. Bu nöbetlerde, tipik olarak parestezi ve ağrı gibi semptomların yanında değişik yayılım patenlerine bağlı olarak çeşitli nöbet tipleri ortaya çıkabilir. Kompleks parsiyel nöbetlerde interiktal dönemde fokal diken, keskin dalga veya

yavaşlama görülebilir. Bu bulgular en sık ön temporal bölge olmak üzere diğer bölgelerde de ortaya çıkabilir. Anormallikler lokal veya bilateral olabilir. Mezial frontal lobdan kaynaklanan deşarjlar EEG’de jeneralize deşarjlar şeklinde görülebilir (10).

## 2. JENERALİZE NÖBETLER

**A. Absans nöbetler:** Genellikle yarım dakikadan daha az süren, gün içinde çok sayıda tekrarlayabilen, ani başlangıç ve bitişli nöbetlerdir (10). Nöbet sırasında hastanın gözleri kapalıysa açılır, bakışta dalgınlık ve yapmakta olduğu eylemin durduğu gözlenir. Gözlerde yukarı kayma, baş ve gövdede retropulsiyon, küçük otomatizmalar eşlik edebilir. Bu nöbetler günde 1-2 kez görülebileceği gibi yüzlerce kez de olabilir. Olguların %30-40’ında jeneralize tonik klonik nöbetler ve %10-15 oranında da daha sonra juvenil myoklonik epilepsi gelişebilir (12). Tipik absans nöbetlerinde EEG bulgusu ani başlangıçlı 3 Hz’lik jeneralize, simetrik diken-dalga komplekslerinin ortaya çıkmasıdır. Maksimum voltaj frontosantral bölgelerdedir. Atipik absans nöbetleri, başlangıç ve bitiş daha belirsiz olup daha uzun süren ve kas tonusunda daha belirgin değişiklikler gösteren nöbetlerdir. Bu tür nöbet geçiren hastalarda diğer jeneralize nöbet tipleri ve mental retardasyon sıklıkla görülebilir. Atipik absans nöbetlerinde EEG’de deşarjlar daha yavaş (1,5-2,5 Hz) ve asimetrik olma eğilimindedir. İntertiktal dönemde zemin aktivitesinde yavaşlama görülebilir (10).

**B. Jeneralize tonik-klonik nöbetler:** Daha önceleri grand mal olarak adlandırılan bu nöbetler en ağır nöbet tipidir. Yenidoğan dışındaki tüm yaşlarda görülebilir. Primer olabildiği gibi basit veya kompleks parsiyel nöbetlerin sekonder yayılması sonucunda da gelişebilir. Nöbetlerin başlangıcında gözler aniden açılır ve atak süresince açık kalabilir. Nöbetler baş ve gözlerin asimetrik lateral tonik deviasyonu ile de başlayabilir (13). Vokal kordlardaki spazma bağlı olarak hasta çığlık şeklinde ani bir ses çıkarabilir. Tüm iskelet kaslarındaki ani ve tonik kasılma sonucunda hasta yere düşer, ekstremiteler ve gövde gerilir. Çenedeki kasılma sonucu hasta dilini ısırabilir. Solunum inhibe olduğundan siyanoz gelişir. Salivasyon gözlenebilir, idrar ve gaita

inkontinansı olabilir. Tonik faz sonrası klonik hareketler başlar. Nöbet sonlandığında hasta uykuya dalabilir veya ajitasyon gösterebilir. Bu durum dakikalar veya saatler sürebilir ve postiktal dönem olarak adlandırılır. Ayrıca nöbet sonrası hastalar başağrısı, miyalji, yorgunluk gibi semptomlardan yakınır (10).

**C. Tonik nöbetler:** Kas kontraksiyon artışının genellikle birkaç saniye (2-10 saniye), bazen de dakikalar sürmesi şeklinde tanımlanan nöbetlerdir. Bunlar myoklonik jerkler ve epileptik spazmlardan daha uzun sürelidir. Tonik nöbetler aniden veya yavaş yavaş başlayabilir. Tonik kas kontraksiyonunun devam etmesi vücudun rijid bir pozisyonda kalmasına neden olabilir. Maksimum kas kontraksiyonu sırasında etkilenen ekstremitelerde titreşim meydana gelebilir (13). Genellikle boyun kaslarının kasılması ile başlar. Baş dik ve sabit bir pozisyon alır, gözler açılır, çene kilitlenir. Yüzün rengi solgunlaşır, ardından kızarır ve morarır. Bunu solunum ve abdominal kasların kasılması takip eder ki, bu da yüksek sesli bir çığlık ve kısa süreli apneye neden olur. Postiktal bilinç kapanması, konfüzyon, yorgunluk ve baş ağrısı sık görülür. Tonik nöbetler tipik olarak uyku ile aktive olur. Uykunun non-REM fazında sıklıkla görülür (12). Tonik nöbetler simetrik veya asimetrik, jeneralize veya lokalize ve bilinç kaybının değişik derecelerine bağlı olarak düşme ve yaralanmalara neden olabilir. Tonik nöbetlerin mekanizması muhtemelen jeneralize tonik klonik nöbetlerin tonik fazı ile aynı değildir. İnteriktal EEG'de genellikle düşük voltajlı hızlı aktivite görülür (13).

**D. Klonik nöbetler:** Tekrarlayıcı, etkilenen kas gruplarında fleksiyon ve ekstansiyon şeklinde birbirini takip eden hızlı atımlar ile karakterizedir. Özellikle süt çocuklarında daha sık görülür. Klonik nöbetlerin tahmin edilebilen ritmik rekkürens oranı 1-2 Hz, 2-3 Hz veya 5 Hz'e kadar çıkabilen aktiviteler arasındadır (13).

**E. Miyoklonik nöbetler:** Miyoklonus, kas gruplarının istem dışı olarak ani ve hızlı kasılmasıdır. Yüzde, gövdede, bir veya birkaç ekstremitede veya jeneralize olabilir. Tek nöbet veya küme şeklinde ortaya çıkabilir. Uykuya dalarken veya uyanırken daha sıklıkla görülür. Fotosensitivite sık



görülür. Epilepsi dışında da birçok nedene bağlı olarak görülebileceği unutulmamalıdır. EEG’de genellikle çoklu diken-dalga deşarjları ortaya çıkar (10).

**F. Atonik nöbetler:** Baş, gövde, çene veya ekstremiteler kaslarında ani tonus kaybı veya azalma, myoklonik veya tonik bir olayın olmadığı ve yaklaşık 1 veya 2 saniye süren nöbetlerle karakterizedir. Nöbetlerde genellikle bilinç kaybı olmaz (13). Hasta düşmesinin ardından hemen yerden kalkar. Başın öne düşmesi şeklindeki nöbetler de atonik nöbet kapsamına girer. EEG’de çoklu diken-dalga kompleksleri veya düzleşme görülür (10).

**2.1.3. Etyoloji:** Epilepsilerin önemli bir bölümünde etyoloji saptanamıyor olsa da, sıklıkla altta yatan bir beyin hastalığı sonucu ortaya çıkmaktadır. Herhangi bir beyin rahatsızlığı epilepsiye yol açabilirken, aynı beyin rahatsızlığı olan herkeste epilepsi ortaya çıkmamaktadır. Çocuk ve genç erişkinlerde görülen epilepsinin sebebi çoğunlukla bilinemez ya da genetik orijinli olarak belirlenirken, daha yaşlı hastalarda, altta yatan bir beyin tümörü, serebrovasküler hastalık ya da kafa travması epilepsinin ortaya çıkış sebebi olarak saptanmaktadır (Tablo 3). Ayrıca bebeklikte geçirilen febril konvülsiyonlar, çocukluk ve gençlik döneminde epilepsiye yol açabilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bu oranın % 3 olduğunu bildirmiştir (1).

**2.1.4. Tanı:** Bir dizi paroksizmal durum çocuklarda epileptik nöbetleri taklit edebilmektedir. Gerçekten, epilepsi etiketinin çocukların hayatındaki felaket getirici etkilerine rağmen, yanlış tanı konması sıkça görülen bir durumdur. Epilepsi tanısı ile gönderilen hastaların genellikle %20-30’u, çoğunlukla iyi huylu olmak üzere başka bir takım sorunlardan şikâyetçidirler. Bunun yanında normal bir EEG’ye dayanarak epilepsi tanısının dışlanması da diğer yapılan bir hatadır. Çoğu tanısız hatalar, dikkatli bir şekilde hikâye alınarak önlenir. Çünkü pek çok nonepileptik bozukluk bilinç kaybıyla ve diğer paroksizmal belirtilerle birlikte olabilmektedir. EEG zor olgularda ve nöbetlerin daha iyi sınıflandırılmasında çok önemli bir yardımcıdır, ancak hiçbir hastada, sadece EEG’ye dayanarak epilepsi tanısı konulamaz. Özellikle çocuklarda paroksizmal EEG bozuklukları sıklıkla klinik bir bozuklukla beraber değildir.

**Tablo 3.** Epilepsilerin etyolojisi (14)

---

Hipokampal skleroz

- Tümör
- Glioma
- Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör
- Ganglioglioma
- Diğer

Kortikal gelişim malformasyonları

- Fokal kortikal gelişim malformasyonları
- Hemimegalensefali
- Epidermal nevüs sendromu
- Heterotopik gri madde
- Hipotalamik hamartom
- Ito (karaciğer yıldızlı hücreleri) hipomelanozisi
- Diğer

Vasküler gelişim malformasyonları

- Kavernöz angioma
- Arteriovenöz malformasyon
- Sturge-Weber sendromu
- Diğer

SSS enfeksiyonları

- Menenjit
- Ensefalit
- Apse
- Diğer

SSS'nin immünolojik enflamasyonları

- Rasmussen ensefaliti
- Vaskülit
- Diğer

Hipoksik-iskemik beyin hasarı

- Fokal iskemik infarkt
- Diffüz hipoksik-iskemik hasar
- Periventriküler lökomalazi
- Hemorajik infarkt
- Venöz sinüs trombozu
- Diğer

Kafa travması

- İntrakraniyal hemoraji ile giden kafa travması
- Penetre ve kapalı kafa travması

Kalıtsal patolojiler

- Tuberoskleroz
- Progressif myoklonik epilepsi
- Metabolik sendrom
- Kanalopati
- Mitokondriyal bozukluklar
- Kromozomal nondisjunction
- Genetik nedenler
- Diğer

Nedeni bilinmeyen yapısal beyin anomalileri

Diğer

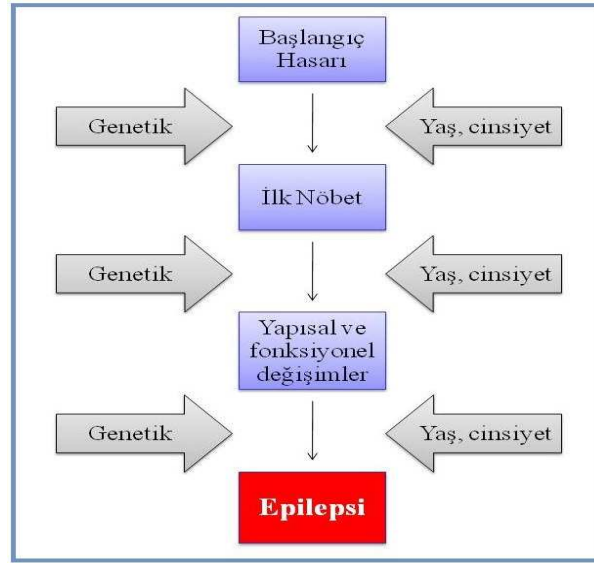
---

Böyle olgularda antiepileptik ilaç (AEİ) tedavisi verilmemelidir. Bu kural paroksizmal EEG bozuklukları ile davranış veya öğrenme bozuklukları gibi non-epileptik sorunları olan hastalar için de geçerlidir. Genel olarak şüpheli durumlarda, yeterli kanıt elde edilene kadar epilepsi tanısını reddetmek tercih edilir (15). Yetersiz öykü, nöbet sırasında klonik hareketler ve/veya inkontinansın görülmesi, ailede epilepsi öyküsü, hastada febril konvülziyon öyküsü ve doktorun epilepsi hakkında bilgisinin yetersiz olması yanlış tanı konulmasında önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle tam ve ayrıntılı öykü, fizik inceleme ve diğer hastalıkları ayırt etmek en önemli basamağı oluşturmaktadır (16).

Epileptogenez, tekrarlayıcı spontan nöbetlerin olduğu uzun süreli beyin transformasyonudur. Normal bir beynin zaman içinde bir dizi hücresel-moleküler, yapısal ve/veya fonksiyonel değişikliklere maruz kalarak epileptik bir beyin haline dönüşmesi, kalıcı bir şekilde ve spontan olarak nöbet oluşturabilme özelliği kazanması sürecini ifade eder. Beynin fokal bir bölgesini (parsiyel epilepsi) veya tüm beyni (jeneralize epilepsi) içerebilir. Epileptogenez mekanizması ilerleyici bir süreçtir, başlangıç hasarını takiben sessiz bir dönem oluşur. Takiben belli bir süre sonra spontan nöbetler ortaya çıkar. Bu dönemlerde yaş, cins, genetik faktörlerin etkisiyle hücre ölümü, aksonlarda filizlenme, sinaptik reorganizasyon, farklı tipteki lokal reseptörlerin özelliklerinde değişiklikler meydana gelir. Tüm bu süreç günler-aylar veya yıllar içinde gelişir (Şekil 1). Geçmişte epileptogenezin kronik bir süreç olduğu düşünülmekteydi. Son yıllarda yapılan çalışmalar akut epileptogenezin de varlığını ortaya koymuştur. Akut epileptogenez dakikalar veya saatler içinde gelişir ve geri dönüşlü olabilir. Epileptogenez değişik mekanizmalarla oluşabilir. Genel olarak bunlar genetik ve edinsel mekanizmalardır (17).

Bugün için, idiyopatik epilepsi (İE) sendromlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiş onu aşkın iyon kanal alt ünitesi gen mutasyonu vardır. Bu hastalıkların ortak özelliği voltaj veya ligand kapılı kanal genlerindeki mutasyonlara bağlı olmasıdır. Dolayısıyla epileptogenez sürecinin

kanal patolojilerine bağı olduğu düşünölmektedir. Farklı dokularda, kanal ekspresyonundan sorumlu spesifik genler vardır ve inhibitör ve eksitator ağılar kompleks bir iletişime yol açar. Aksonal ileti voltaj kapılı kanallarla (aksiyon potansiyeli), sinyal iletimi ise ligand kapılı kanallarla sağlanır (sinaptik transmisyon). Ancak son yıllarda iyon kanallarından bağımsız bazı genlerin de epilepsiye neden olabildiğı yani noniyonik mekanizmaların varlığı genetik çalışmalara kanıtlanmıştır (17).



Şekil 1. Epileptogenez gelişim şeması (17)

**2.1.5. Prognoz ve tedavi:** Genel olarak çocukluk çağı epilepsilerinin %70'inde iyileşme görülürken, %20-30 oranında direnç gelişimi olmaktadır. Bununla birlikte epilepsinin tipi, altta yatan nedenlerin varlığı, nöbetin tekrarlama sıklığı, başlangıç yaşı, nöbetlerin çıkışından AEİ başlamasına kadar geçen süre ve nörolojik defisitinin olup olmaması gibi faktörlerin varlığı prognozu etkilemektedir (18).

Epilepsi tedavisi ancak, her hasta özelinde uygulanacak genel bir yaklaşım stratejisi olarak düşünülebilir. Çocukluk çağı epilepsilerinin tedavisi, yalnızca nöbetlerin ve diğer paroksizmal nörofizyolojik fonksiyon bozukluklarının önlenmesinden daha geniş kapsama sahiptir. Tekrarlayan nöbetler, hastaların bireysel ve toplumsal yaşamlarında ağır kesintilere yol açarlar ve kontrole alınmamış epilepsisi olan çocukların ve gençlerin hem fizik güvenlikleri hem de tümüyle yaşam kaliteleri kesinlikle tehlikeyle karşı karşıyadır. Epilepsili hasta gruplarında

ölüm, özellikle de ani ölüm insidansı, genel nüfusta görülenden daha yüksektir. Aşık nöbetlerin ortaya çıkardığı belli sorunlara ek olarak subklinik epileptik aktivite bazı hastaların zihinsel işleyişini derinden bozabilmektedir. Subklinik epileptik aktivitenin, en azından bazı hastalarda, istenmeyen etkileri olabilmektedir. Çok sayıda yayın, izole paroksizmlerin ve kısa EEG boşalmalarının kognitif süreçlerin akışını engelleyici olabileceğini göstermektedirler. Bunlara ek olarak, belli koşullarda tekrarlayan kısa nöbetler bir beyin hasarına yol açabilmekte ve sık nöbetlerin ve/veya EEG deşarjlarının tekrarlayan uyarması başlı başına bir status epileptikusa varabilmektedir. Bu yüzden nöbetlerin ve epileptik aktivitenin diğer etkilerini önleyebilmek için her türlü mantıklı çaba gösterilmelidir. Nöbetleri olan çocuklarda eğer nöbetin tekrarlama ihtimali yüksekse tedavi kesinlikle gereklidir. Subklinik epileptik aktivitesi olan hastalarda ise antiepileptik tedavi endikasyonlarının belirlenmesi daha güçtür. "EEG'nin tedavisi" bir ilke olarak, semptomu olmayan hastalarda önerilmez. Bununla birlikte paroksizmal EEG deşarjları olan bir çocukta kognitif güçlükler ya da gerileme ortaya çıktığında, tedavi düşünülebilir. Bütün AEİ'lerin davranış ve/veya öğrenme süreçleri üzerinde olumsuz etkileri olabilmekte ve ağır bir tedavi dikkatte ve kognitif yeteneklerde ciddi bir eksikliğe yol açabilmektedir. Tedavi bu nedenle, normal ailesel ve sosyal yaşamla uyuşabilir olmalıdır. Birçok çocuk için sosyopsikolojik faktörler yalnızca nöbet önleme sorunlarından çok daha ağır basmaktadır. Epilepsinin, basitçe nöbetlerden oluşan bir tablodan çok öte bir kavram olduğunu, her hasta özelinde çok kapsamlı bir tedaviyi planlarken, klinisyenin devamlı akılda tutması gerekmektedir. Tedavinin amacı hastanın yaşam kalitesinin bütününde iyileşme sağlamaktır. Epilepsinin hastaların yaşamına hakim olacak dereceye varan, hatta bazı olgularda en önemli ilgi ve mazeret gösterme odağını oluşturan kronik bir hastalık olması dolayısıyla, hastadaki nöbetin kontrolü, yararsız olabilmekte, hatta olumsuz etki bile yapabilmektedir. Neticede epilepsi tedavisinin temel amacı, nöbetlerin tam olarak kontrol altına alınmasıdır. Epilepsi tanısı kesin konulmadan antiepileptik tedaviye başlanmamalıdır (19).

Primer epilepsilerin nedeni tam anlaşılamadığından, tedavi, nedeni ortadan kaldırmak değil, nöbetleri önlemeye yöneliktir (20). Epilepsi tedavisinin üç esası vardır: 1. Nöbetleri ortadan kaldırmak ya da olabildiği derecede sıklığını azaltmak, 2. Uzun süreli tedavi ile ilgili ortaya çıkabilen yan etkilerden kaçınmak, 3. Çocuklarda hastalığın aldığı normal günlük yaşantı ve sosyal özellikleri geri kazandırmak (20). AEİ dışında özellikle dirençli epilepsilerde cerrahi tedavi, ketojenik diyet ve vagus sinir uyarımı alternatif tedavi yaklaşımı olarak uygulanabilmektedir (18). Tablo 4’de epileptik nöbetler ve temel epileptik sendromlarda kullanılan eski ve yeni AEİ’lerin pratik seçimleri yer almaktadır (13).

**Tablo 4.** Epileptik nöbetler ve temel epileptik sendromlarda eski ve yeni AEİ'lerin pratik seçimleri (13)

<b>Nöbetler/Sendromlar</b>	<b>1. kuşak AEİ'lar (önem sırasına göre)</b>	<b>2. kuşak AEİ'lar (önem sırasına göre)</b>
Sekonder jeneralize tonik klonik nöbetler ile birlikte olan veya olmayan fokal (basit ve kompleks) nöbetler	Karbamazepin, fenitoin, fenobarbital <i>Levetirasetam, okskarbazepin, lamotrijin, topiramam</i>	Klobazam, valproat, <i>Gabapentin, zonisamid, pregabalin, tiagabin</i>
Sadece primer jeneralize tonik klonik nöbetler	Valproat, fenobarbital, fenitoin, <i>Levetirasetam, lamotrijin, topiramam</i>	Karbamazepin <i>Okskarbazepin</i>
Sadece myoklonik nöbetler	Klonazepam, valproat, fenobarbital <i>Levetirasetam</i>	Fenitoin, etosüksimid <i>Topiramam, zonisamid</i>
Sadece absans nöbetler (tipik ve atipik)	Valproat, etosüksimid <i>Lamotrijin</i>	Klonazepam <i>Zonisamid, topiramam</i>
Negatif myoklonik ve atonik nöbetler	Etosüksimid, valproat <i>Levetirasetam</i>	Klonazepam <i>Zonisamid, topiramam</i>
Tonik nöbetler	Valproat, fenitoin, fenobarbital, <i>Topiramam, lamotrijin</i>	Klonazepam, klobazam <i>Zonisamid</i>
Fokal epilepsilerin tüm sendromları	Karbamazepin, fenitoin, fenobarbital <i>Levetirasetam, okskarbazepin, lamotrijin, topiramam</i>	Klobazam, valproat <i>Gabapentin, zonisamid, pregabalin, tiagabin</i>
Çocukluk çağı absans epilepsi	Etosüksimid, valproat <i>Lamotrijin</i>	Klonazepam
Juvenil absans epilepsi	Valproat, etosüksimid <i>Lamotrijin</i>	Klonazepam <i>Zonisamid, topiramam, levetirasetam</i>
Juvenil myoklonik epilepsi	Valproat, fenobarbital <i>Levetirasetam, topiramam</i>	Klonazepam, etosüksimid <i>Zonisamid, lamotrijin</i>
Fotosensitivite ve diğer refleks nöbetler	Valproat <i>Levetirasetam</i>	Klonazepam <i>Lamotrijin</i>
Lennox-Gastaut sendromu ve diğer epileptik ensefalopatiler (AEİ'ler daha çok baskın nöbet tipine bağlıdır)	Valproat <i>Lamotrijin, levetirasetam, rufinamid, topiramam, zonisamid</i>	Klobazam, klonazepam etosüksimid, fenitoin <i>Felbamam</i>

\*Yeni AEİ'ler italik olarak gösterilmiştir

## 2.2. MENTAL MOTOR RETARDASYON

**2.2.1. Tanım:** Global gelişimsel gerilik; mental retardasyon, izole dil ve konuşma geriliği, motor gerilik, serebral palsi, yaygın gelişimsel bozukluk ve primer duyu engelini (işitme ve görme) kapsamaktadır. Gelişimsel gerilik beş yaşın altındaki çocuklarda, mental retardasyon ise beş yaşın üzerindeki çocuklarda kullanılan terimlerdir (21). Mental retardasyon, olgunluğa erişmeden önce başlayan adaptif ve entellektüel fonksiyon yetersizliklerinin olduğu ortak bir takım bozukluğu ifade eder. Tanımlama, yeni bilgiler ve değişen sosyal normlara bağlı olarak değişmektedir (3).

**2.2.2. MMR sınıflandırması:** Mental retardasyonun en çok kullanılan tanımı Amerikan Psikiyatri Derneği'nin (APA) Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders, Dördüncü Baskı (DSM-IV-TR) Tablo 5'te kullanılan tanımdır. Bu sınıflandırmada daha önceki tanımlamalar temel alınmışsa da, ölçüm standart hatasını hesaba katmayarak, adaptif davranışlar yerine IQ test performansına bağlı kalmasından ve bireylerin sonuçlarıyla ilgili tahmin oluşturamadığından dolayı eleştirilmiştir (3). Amerikan Mental Retardasyon Derneği (AAMR) farklı bir sınıflama sunmuştur. Eksikliklerin derecesini (hafif–yaygın tanımlamak yerine, adaptif fonksiyon alanlarında gereksinim duyulan destek seviyesine (seyrek, sınırlı, kapsamlı, yaygın) göre tanımlama yapılmıştır. “İhtiyaç duyulan destek seviyesinin” kullanımının güvenilir olup olmadığı sorgulanmıştır. Buna ek olarak, AAMR sınıflandırma sistemi, mental retardasyon ve diğer gelişimsel bozukluklar arasındaki ayrımı bulandırmaktadır (örn. iletişim problemi, otizm, spesifik öğrenme bozuklukları) (3). Mental retardasyon DSM-IV'e göre dört ana grupta tanımlanır (22).

**Hafif mental retardasyon (IQ=70-50):** Tüm mental retardasyonlu bireylerin % 80-85'ini oluştururlar. Bu düzeydeki çocuklar tipik olarak topluma integrasyon ve konuşma becerilerini okul öncesi yıllarda kazanırlar. Duyusal ve motor alandaki bozuklukları çok azdır ve çoğunlukla daha ileri yaşlara kadar mental retardasyonu olmayan çocuklardan ayırt edilemezler. Onlu yaşların sonuna doğru 6. sınıf düzeyinde okul becerileri kazanabilirler. Erişkin yaşlarında bağımsız yaşayabilme becerilerini kazanırlar. Tüm alanlarda yavaştlar. Karmaşık hayat problemlerinde



yardıma ihtiyaç duyarlar. Uygun destekle toplumda başarı ile yaşayabilirler.

**Tablo 5. Mental retardasyon ile ilgili tanı kriterleri (22)**

**A.** Belirgin entellektüel fonksiyon geriliği: kişisel olarak uygulanan IQ testinde ortalama 70 veya altında IQ değeri (belirgin oranda ortalamanın altında olan entellektüel fonksiyon)

**B.** Aşağıda belirtilen alanların en az iki tanesinde, mevcut adaptif işlevlerde (örn. kişinin kendi kültürel grubu tarafından, kendi yaş grubu için beklenen standartları karşılamaındaki etkinliği) aynı anda görülen eksiklikler veya yetersizlikler: iletişim, kişisel-bakım, ev yaşamı, sosyal/kişiler arası ilişkiler, toplumsal kaynakların kullanımı, kendini yönlendirme, fonksiyonel akademik yetenekler, çalışma, boş zamanlar, sağlık ve güvenlik

**C.** 18 yaşından önce başlar

Entellektüel yetersizliğin seviyesini yansıtan ciddiyet derecesini gösteren kod:

**Hafif mental retardasyon:** IQ seviyesi 50-55 ile ortalama 70'e kadar

**Orta derecede mental retardasyon:** IQ seviyesi 35-40 ile 50-55 arası

**Ciddi mental retardasyon:** IQ seviyesi 20-25 ile 35-40 arası

**Çok ciddi mental retardasyon:** IQ seviyesi 20-25'in altında

**Mental retardasyon, ağırlığı belirlenmemiş:** Mental retardasyon mevcut olduğuna dair güçlü varsayımlar olduğu ancak kişinin zekasının standart testler tarafından test edilmediği durumlar

**Orta mental retardasyon (IQ=35/40-50/55):** Olguların %10'unu oluştururlar. Çoğu konuşma becerilerini erken çocukluk yıllarında kazanırlarsa da gecikme dikkat çekicidir. Meslek eğitiminden faydalanır ve belirli bir denetimle kişisel bakımlarını yapabilirler. Akademik olarak 2. sınıf düzeyinden ileri gidemezler. Bildikleri yerlerde tek başlarına dolaşabilirler. Ergenlik dönemlerinde toplumsal adetleri öğrenmedeki zorlukları yaşlılarıyla ilişkilerini bozabilir. Basit iletişimlerini öğrenebilirler. Erişkin dönemde beceri istemeyen işlerde veya uygun denetimle yarı beceri isteyen işlerde çalışabilirler, yardımla toplum hayatına uyum sağlayabilirler.

**Ağır mental retardasyon (IQ=20/25-35/40):** Olguların yaklaşık %3-4'ü ağır mental retardasyona sahiptir. Erken çocukluk döneminde konuşma becerilerini kazanamazlar veya çok az kazanabilirler. Konuşmayı okul döneminde öğrenebilirler. Yürümleri gecikebilir. Temel bakım konusunda eğitilebilirler. Sadece okul öncesi eğitim seviyesinden faydalanabilirler (gerekli işaret ve harfleri tanıma gibi). Erişkinliklerinde yakın denetim ile basit işleri yapabilirler. Mental retardasyona eşlik eden başka bir sorun sebebiyle özel bakım gerektirmiyorlar ise grup evlerinde veya aile içinde toplum hayatına uyum sağlayabilirler.

**Çok ağır mental retardasyon (IQ=20/25'den az):** Olguların %1-2'si bu gruptadır. Tüm alanlarda belirgin gerilik vardır. Konjenital anomaliler ve mental retardasyona sebep olan nörolojik bir

problem sıklıkla mevcuttur. Hayata devam edebilmeleri için devamlı yardım ve gözetime ihtiyaçları vardır, kendi bakımlarını yapamazlar (22). Uygun eğitimlerle sadece temel motor kontrol kısmen de olsa kazandırılabilir. Standart gelişim testleri tarafından değerlendirilemeyen olgular ise sınıflandırılmayan olgular olarak adlandırılır. Genellikle çok ağır mental retardasyonlu olguların bir bölümü bu grupta yer alır (3).

**2.2.3. Etyoloji:** Mental retardasyon gösteren çocukların birbiriyle örtüşen iki popülasyonunun var olduğu görülmektedir: çevresel etkilerle alakalı olan hafif mental retardasyon ve biyolojik nedenlerle ilişkili ağır mental retardasyon. Hafif mental retardasyonun lise eğitimini tamamlamamış kadınların çocuklarında görülme şansı, lise eğitimlerini tamamlamış olanlara göre dört kat fazladır. Bu muhtemelen hem genetik (örn. çocuklar bilişsel bir yetersizlik taşıyabilir), hem de sosyo-ekonomik (örn. yoksulluk, yetersiz beslenme) faktörlerin bir sonucu olabilir. Ancak, hafif mental retardasyonun spesifik nedenleri, etkilenen bireylerin yarısından daha az bir kısmında tespit edilebilmektedir. Hafif mental retardasyonunun en yaygın biyolojik nedenleri arasında birden fazla minör konjenital anomali ile birlikte genetik sendromlar, fetal bozukluklar, perinatal müdahaleler, intrauterin yaşamda bağımlılık yapan ilaçlara maruz kalma ve eşey kromozom anormallikleri yer alır (Tablo 6). Ailesel yatkınlık da sıktır (3).

**Tablo 6.** Tanısal kategori ile mental retardasyon nedenleri (23)

<b>Nedenler</b>	<b>Yüzde</b>
Kromozom anormallikleri	4-28
Tanımlanabilen sendromlar	3-9
Yapısal SSS malformasyonları	3-17
Prematürite komplikasyonları	2-10
Perinatal durumlar	8-13
Çevresel/teratojenik nedenler	5-13
Kültürel-ailesel mental retardasyon	3-12
Metabolik/endokrin nedenler	1-5
Bilinmeyen	30-50

Ağır mental retardasyonlu çocuklarda, vakaların dörtte üçünden fazlasında bir biyolojik sebep (en sık prenatal) belirlenebilir (Tablo 7). Genel olarak, problem ne kadar erken başlarsa, sonuçları o kadar ağırdır. Bu, en yaygın ve ağır olanların, erken embriyogenezi etkileyen

bozukluklar olduğu bulgusuyla uyumludur: bunlar arasında kromozomal (örn. Down sendromu) ve genetik sendromlar (örn. frajil X sendromu), beynin gelişimsel anormallikleri (örn. lizensefali), doğumsal metabolizma/nörodejeneratif bozukluklar (örn. mukopolisakkaridoz) vardır (3).

**Tablo 7.** Ağır mental retardasyonu olan çocuklarda sebebin belirlenmesi (3)

Sebepler	Örnekler	Toplamda Yüzde
Kromozomal bozukluk	Trizomi 21,18,13, Klinefelter sendromu	22
Genetik sendrom	Frajil X, Prader-Willi sendromu	21
Gelişimsel beyin anormalliği	Hidrocefali ± meningo-myelose, lizensefali	9
Doğuştan metabolik bozukluklar /nörodejeneratif bozukluk	Fenilketonüri, Tay-Sachs	8
Konjenital enfeksiyonlar	İnsan immün yetmezlik virüsü, toxoplasmosis, rubella, sitomegalovirüs, sifiliz, herpes simplex	4
Ailesel mental retardasyon	Çevresel, sendromik, veya genetik	6
Perinatal nedenler	Hipoksik iskemik ensefalopati, menenjit, intraventriküler hemoraji, periventriküler lökomalazi, fetal alkol sendromu	4
Postnatal nedenler	Travma, menenjit, hipotiroidizm	5
Bilinmeyen	Serebral palsi	21
<b>Toplam</b>		<b>100</b>

Açıklanamayan mental retardasyonun yaklaşık %6 kadarı, yüksek çözünürlüklü kromozom bantlama, floresan in situ hibridizasyon (FISH) veya kromozom boyanması ile belirlenebilen ‘mikro’ kromozom anormalliklerine bağlanabilir. Buna ek olarak, mental retardasyonu olan çocuklarda beyin MRG yönteminin, serebral disgenезin belirgin sayıda gizli belirteçleri ortaya çıkardığı tespit edilmiştir. Davranış değişiklikleri, letarji ve komanın daha yaygın belirtilerine ek olarak, amino asit ve organik asit bozukluklarının atipik seyreden formları da mental retardasyonla ilişkilendirilmiştir (3). Yaşa göre mental retardasyonun sık görülen belirtileri Tablo 8’de verilmiştir.

**2.2.4. Tanı:** Mental retardasyon tanısı için doğru ve ayrıntılı olmak üzere prenatal, natal ve postnatal öyküsünü üç kuşak atalarını da dahil herediter ailesel öykü, gelişim basamakları, geçirdiği hastalıklar, gördüğü tedaviler, öğrenme problemleri, saldırganlık, kendine zarar verme, dikkat eksikliği-hiperaktivite, anksiyete, depresyon, uyku bozuklukları, stereotipik davranış, otistik davranışı içeren psikiyatrik bozukluklar, mental seviye sorgulanmalı, öğrenilmeli ve kaydedilmelidir. Takiben yapılacak fizik muayene cilt dahil, gözde fundoskopik muayene, baş

çevresi ve diğer ölçümler unutulmadan tüm sistemleri içermelidir. Nöromotor değerlendirme, minör ve/veya major anomali ve anormal bulgular detaylı ve anlaşılabilir şekilde tarif edilmelidir.

**Tablo 8.** Yaşa göre mental retardasyonun yaygın belirtileri (3)

<b>Yaş</b>	<b>İlgili Alan</b>
Yenidoğan	Dismorfik sendromlar, mikrosefali Majör organ sistem disfonksiyonu (beslenme ve solunum)
Erken bebeklik (2-4 ay)	Çevreyle iletişimde başarısızlık Görsel ve işitsel yetersizlikler ile ilgili konular
Geç bebeklik (6-18 ay)	Kaba motor gecikme
Küçük çocuk (2-3 yıl)	Konuşma gecikmeleri veya güçlükleri
Okul öncesi (3-5 yıl)	Konuşma güçlükleri veya gecikmeleri Davranış sorunları, oyun da dahil olmak üzere motor yeteneklerinde gecikmeler: kesme, boyama, çizim
Okul çağı (>5 yaş)	Akademik başarısızlık Davranış sorunları (dikkat, anksiyete, huysuzluk, iletişim ve benzer)

Hastanın klinik ve laboratuvar incelemesi ilgili çalışma gruplarının işbirliğini gerektirir. Tablo 9’da sıralanan incelemelerin tamamının her mental retardasyonlu hastada yapılacağı anlaşılmamalıdır. Yönlenilmiş ve seçici davranarak karar verilmelidir (21). Hastanın fotoğrafları çekilmelidir, eğer mümkünse video görüntüleriyle davranış, hareket, yürüme ve konuşma karakterleri kaydedilmelidir. Birkaç yıl içindeki seri muayeneler ve değerlendirmelerin tanıya yardımcı olduğu gösterilmiştir. Çünkü hem klinik hem davranış fenotipi çoğu konjenital malformasyonlarda zaman içinde değişim gösterebilir ve kesin tanıya imkan verebilir (21).

**Tablo 9.** Mental retardasyonlu hastanın detaylı değerlendirilmesi (21)

<b>Öykü</b>
Klinik ve aile öyküsü
<b>Fizik muayene</b>
Nörolojik muayene
Dismorfolojik muayene
Oftalmolojik muayene
Diğer sistem muayeneleri
Psikiyatrik değerlendirme
<b>Laboratuvar</b>
Karyotip, fragil X moleküler test, subtelomerik anormallikler için FISH, moleküler genetik test
Metabolik ve endokrinolojik inceleme
Kardiak/abdominal inceleme (ekokardiyografi, ultrasonografi)
Elektroensefalografi, elektromiyografi, uyarılmış potansiyeller
Radyolojik inceleme (tomografi/manyetik rezonans görüntüleme)
Odyolojik değerlendirme
IQ/psikometrik değerlendirme

Mental retardasyonun resmi tanısı, bireysel zeka testlerinin ve adaptif faaliyet testlerinin uygulanmasını gerektirir. En sık kullanılan zeka testleri Çocuk Gelişimi Bayley Çizelgesi (BSID-II), Stanford-Binet Zeka Çizelgesi ve Weschler Zeka Çizelgesidir. Çocuk gelişim testi BSID-II, 1 ay ve 3.5 yaş arasındaki çocukların dil, görsel problem-çözme becerileri, davranış, ince motor becerileri ve kaba motor becerilerin değerlendirilmesinde kullanılır. Sonuçlardan bir Mental Gelişim İndeks (MDI) ve bir Psikomotor Gelişim İndeks Skoru (PDI, motor yeterliliğin bir ölçüsü) türetilir. Bu test, ciddi mental retardasyonu olan çocuklarla, normal gelişim gösteren çocukların ayırt edilmesinde kullanılır ancak normal bir çocuk ile hafif mental retardasyonu olan çocuğun ayırt edilmesinde o kadar faydalı değildir (3). Üç yaşından büyük çocuklar için en yaygın kullanılan psikolojik test Weschler çizelgesidir. Weschler Preschool ve Primary Scale of Intelligence-revised (WPPSI-R), zeka yaşı 3-7 yaş arasında değişen çocuklar için kullanılmaktadır. Weschler Intelligence Scale for children-3. basım (WISC-III) zeka yaşı altının üzerindeki çocuklar için kullanılır. Her iki ölçek de, söz ve performans yetenekleri alanlarında birkaç alt test içerirler. Mental retardasyonu olan çocukların tüm alt-ölçeklerde düşük puan yapsalar da, bir veya daha fazla performans alanında ortalama puana ulaşırlar. Stanford-Binet Intelligence Scale, okul çağındaki çocuklar için kabul edilebilir bir alternatiftir. Dört zeka alanını değerlendiren 15 alt testten oluşur: sözlü yetenekler, soyut/görsel düşünme, kantitatif muhakeme ve kısa dönem hafıza. Ancak Stanford-Binet, okul-öncesi çocuklarda mental retardasyonu belirlemede yetersiz olabilir (3).

Mental retardasyonu olan çocuklar için kullanılan en yaygın tıbbi tanısal test nörogörüntüleme; metabolik, moleküler ve kromozomal kan testleri ve EEG'dir. Bazı çocuklar birden fazla teste gereksinim duyarken, bazıları herhangi bir teste ihtiyaç duymayabilir. Tanısal testlerle ilgili kararlar, tıbbi/aile öyküsü, fiziksel muayene, diğer disiplinler tarafından yapılan testler ve ailenin istekleri baz alınarak alınmalıdır. Genel olarak, birden fazla anomalisi olan çocuklarda veya pozitif aile öyküsü olanlarda karyogram hazırlanması önerilir. Orta derecede

mental retardasyon, olağan dışı fiziksel özellikler ve/veya ailesinde mental retardasyon hikayesi olan bir erkek; veya ciddi utangaçlıkla ilgili daha güç farkedilen bilişsel yetersizlikleri olan bir kadın için frajil X sendromu ile ilgili moleküler testler uygundur. Progresif nörolojik bozukluğu veya akut davranış değişiklikleri olan bir çocuk metabolik araştırmaya (örn. üriner organik asitler, plazma amino asitleri, kan laktat, lenfositlerdeki lizozomal enzimler) ihtiyaç duyacakken; nöbet benzeri krizler yaşayan bir çocuğa EEG uygulanmalıdır. Son olarak, başta anormal büyüme veya asimetrisi veya yeni nörolojik bulguları olan çocuklara bir nörogörüntüleme prosedürü uygulanmalıdır (3). Doğuştan metabolik hastalıklar mental retardasyona sebep olduğundan tanı metodları iyi araştırılmıştır. Ancak mental retardasyonlularda prevalansı oldukça düşük bulunmuştur. Ortalama %1 civarındadır ve %0-5 arasında değişir. Metabolik testlerin yapılmasında seciçi davranmak gerekir (Tablo 10).

**2.2.5. Prognoz ve tedavi:** Mental retardasyon her zaman ömür boyu sürecek bir hastalık değildir. Çocuklar erken yaşta mental retardasyon kriterlerine uygun olabilir ancak; sonra daha spesifik bir gelişimsel bozukluğa dönüşüm yaşayabilir. (örn. iletişim bozukluğu, otizm, yavaş öğrenen-sınırdan normal zeka). Spesifik bir öğrenme güçlüğü veya iletişim bozukluğu teşhisi konulan bazı çocuklar, bilişsel büyüme oranlarını koruyamazlar ve zamanla mental retardasyon sınırları içine girebilirler. Ancak, adolesanlığa gelmeden tanı genellikle stabilize olmuştur (3).

Mental retardasyonlu bireylerin uzun-dönemde sonuçları altta yatan nedene, bilişsel ve adaptif eksikliklerin derecesine, hastalıkla ilişkili gelişimsel ve bilişsel yetersizliklerin varlığına, ailelerin kapasitesine ve okul/toplum destekleri, hizmetleri ve çocuğa ve aileye sunulan eğitime bağlıdır. Yetişkinler olarak, hafif mental retardasyonu olan pek çok birey, fonksiyonel okur-yazarlıkla ekonomik ve sosyal bağımsızlıklarını kazanabilirler. Ancak, özellikle sosyal veya ekonomik baskı altında oldukları zaman, periyodik gözetim altında olmaları gerekir. Pek çoğu toplum içerisinde, bağımsız olarak veya gözetim altında, başarılı şekilde yaşayabilir. Yaşam beklentisi, mental retardasyonun kendisinden olumsuz olarak etkilenmez (3).

**Tablo 10.** Mental retardasyonlu hastalarda ileri metabolik araştırma gerektiren durumlar (21)

---

Büyüme geriliği
Tekrarlayan açıklanamayan hastalık
Tekrarlayan somnolans ve/veya koma
Epileptik nöbet
Ataksi
Psikomotor becerilerin kaybı
Hipotoni
Kaba yüz görünümü, yapısal saç anomalileri
Göz anormallikleri (katarakt, oftalmopleji, korneal bulanıklık ve anormal retina)
Anormal seksüel farklılaşma
Hepatosplenomegali
Açıklanamayan işitme kusuru
Araknodaktili
Kemik anormallikleri (disostosis, oksipital bilateral çıkıntılar, nokta kalsifikasyonlar)
Deri bulguları (anjiokeratoma, portakal kabuğu benzeri deri, ihtiyozis)
Metabolik (laktik asidoz, hiperürisemi, hiperamonyemi, düşük kolesterol seviyesi)

---

Orta derecede mental retardasyonu olan hastalar için eğitim hedefleri, adaptif yetenekleri ve “hayatta kalan” akademik ve sözlü yetenekleri geliştirmek, böylece bu kişilerin yetişkinlerin dünyasında daha iyi yaşamalarını sağlamaktır. Desteklenmiş çalışma konsepti bu bireyler için çok faydalı olmuştur; kişi, çalışacağı ortamda belli bir işi yapmak üzere hoca tarafından eğitilir. Bu, korunmuş bir çalışma ortamı tecrübesine duyulan gereksinimi ortadan kaldırır, mental retardasyonlu pek çok birey için toplum içerisinde başarılı çalışma adaptasyonu ile sonuçlanmıştır. Bu bireyler genellikle evde veya toplum içinde gözetilen bir ortamda yaşarlar (3).

Yetişkinler olarak, ciddi-ağır mental retardasyonu olanlar, genellikle kapsamlı-yaygın desteklere gereksinim duyarlar. Bu bireylerde, serebral palsi, davranış bozuklukları, epilepsi veya duysal yetersizlikler gibi adaptif işleyişi daha da sınırlayan, hastalıkla ilişkili yetersizlikler görülebilir. Gözetimli ortamlarda basit görevleri yerine getirebilirler ve bu seviyede mental retardasyonu olan pek çok insan, uygun destekle toplum içinde yaşayabilir (3).

Mental retardasyonu olan çocuklarda, görsel, işitsel, ortopedik, davranış ve duygusal bozuklukların oranı, normal gelişim gösterenlere göre daha fazladır. Hali hazırda bu bozukluklar, mental retardasyonu olan çocuklarda daha geç saptanır. Tedavi edilmezlerse, ilgili bozukluklar, potansiyel olarak hasta sonuçlarını, entellektüel yetersizliği kendisinden daha fazla etkileyebilir. En

sık görülen eksiklikler, motor yetersizlikleri, davranış/duygusal bozukluklar, tıbbi komplikasyonlar ve nöbet bozukluklarıdır. Genel olarak, retardasyon ne kadar ciddiye, ilişkili yetersizliklerin sayısı ve ciddiyeti de o kadar fazladır. Bu yetersizliklerin uygun şekilde tanımlanamaması ve tedavi edilememesi, başarılı bir gelişimi engelleyebilir ve okul, ev ve/veya mahalle ortamında güçlüklerle neden olabilir (3).

Mental retardasyon tedavi edilemese de, ilgili pek çok bozukluk müdahaleye uyumludur ve erken tanımlamadan fayda görebilir. Mental retardasyonlu pek çok çocukta, ilgili bir yetersizlik olarak davranış veya duygusal bozukluk görülmesi de, davranış zorlukları ve zihinsel hastalıklar bu popülasyon içinde, normal gelişim gösteren çocuklara oranla daha sık görülür. Bu bozukluklar, ev dışında yaşama, işsizlik ve sosyal entegrasyon fırsatlarının azalmasındaki primer nedenlerdir. Anlama, iletişim kurma, yorumlama ve genelleme gibi yetenekleri sınırlı olduğundan, ağır mental retardasyonlu hastalarda bazı davranışsal ve duygusal bozuklukların teşhis edilmesi zordur. Diğer bozukluklar mental retardasyon tarafından maskelenir. Örneğin, çok nadir durumların haricinde, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğunun, orta dereceden ağıra kadar değişen mental retardasyon seviyelerinde tayin edilmesi zordur. Otizmli bir kişide düşünme güçlüğünün anlaşılması rahatsız edici olabilir. Son olarak, davranışsal durumlar mental retardasyona özgüdür: örneğin, kendi kendini uyarma, kendini yaralama ve stereotipik davranışlar (3). Mental retardasyonlu her bir birey için özel eğitimci, dil terapisti, davranış terapisti, meslek terapisti ve mental retardasyondan etkilenen aileler için sosyal destek sağlayan toplum servislerini içeren multidisipliner bakımın sağlanması gerekir. Kişilerin fonksiyonel bağımsızlığını maksimum duruma getirmek amacıyla hekim tarafından yıllık olarak şunlar planlanmalıdır (21).

Mental retardasyona eşlik eden bozuklukların tedavisi:

1. İlaç tedavisi
2. Davranışların yönetimi ve düzeltilmesi
3. Eğitim planlaması



4. Eğlence ve oyun imkanlarının sağlanması
5. Aileyi bilgilendirmek ve doğru yönlendirmek

Mental retarasyonlu yetişkinde ve çocukta kognitif bozukluk için spesifik farmakolojik tedavi yoktur. Komorbid seyreden spesifik psikiyatrik hastalık veya davranış bozuklukları durumunda ilaç tedavisi verilebilir. Klinik çalışmaların yokluğuna rağmen demans durumunda asetilkolinesteraz inhibitörleri gibi ilaçların kullanılması önerilmektedir. Vitamin ve mineral tedavisi poplarite kazanmasına rağmen etkinliği klinik deneylerde ispatlanmamıştır (21). Psikostimulanlar bu hasta grubunda hiperaktivite sendromu olsun yada olmasın eşlik eden dikkat eksikliği olabileceğinden (%50) bu sınıftan ilaçların çoğu kullanılır. En sık kullanılan psikostimulan ilaçlar SSS'de dopamin ve norepinefrin aktivitesini artıran metilfenidat ve dekstroamfetamindir (21). Nöroleptik ilaçlar mental retardasyonlularda hiperaktivite, kendi kendini yaralama, agresyon durumlarında sıklıkla reçete edilir. Nöroleptikler dopamin, serotonin, asetilkolin, histamin ve norepinefrin gibi çeşitli beyin nörotransmitterlerini etkiler. Dopamin reseptörlerini antagonize etme yetenekleri bu ilaçların etkinliği ile koreledir ve antipsikotik özelliklerini yansıtır. Antidopaminerjik aktivite ekstrapiramidal semptomları uyarır. Nadiren malign nöroleptik sendrom ortaya çıkabilir (21). Eğer eşlik eden motor bozukluklar varsa hekim ortopedik problemleri izlemelidir. Progresif kalça dislokasyonu için artroplasti, kontraktürler için tendon serbestleştirilmesi gerekebilir. Spastisite ve rijidite için ilaç tedavisi uygulanabilir (21).

### **2.3. EPİLEPSİ, MENTAL MOTOR RETARDASYON VE GENETİK**

Genotip bir bireyin genetik yapısı olarak tanımlanır ve bir kromozom üzerinde belli bir lokalizasyonda (lokus) hangi belirli alternatif bir gen versiyonunun (allel) bulunduğunu belirtir. Fenotip bir bireyin gözlenen yapısal, biyokimyasal ve fizyolojik özellikleri olarak tanımlanabilir ve spesifik bir lokusta mutant bir allelin gözlenen fonksiyonel ve yapısal etkilerini belirtir. Bir çok mutasyon öngörülebilir fenotipler oluşturur. Bu yüzden, bir kişide spesifik bir mutasyonun saptanması sıklıkla klinik sonuçların belirlenmesi ve tedavi stratejilerinin belirlenmesi aşamasında

kullanılabilir (24). İnsanlarda görülen tüm hastalıkların etyolojisi tamamen genetik olanlardan tamamen çevresel olanlara kadar geniş bir spektrum içermektedir. Bir çok bozukluk bu ikisinin arasında bir alana denk gelir ve bir kişinin etkilenip etkilenmediğini belirlemek üzere çevrenin etkili olduğu belli bir duruma genetik eğilim veya direnç gösteren bireylerde söz konusudur (24).

Genetik bir bozukluğun tanısı tablonun karakteristik belirti ve/veya bulgularından oluşan belli bir klinik paterne veya bozuklukla ilişkili gen veya gen ürünündeki değişikliğin laboratuvar yöntemlerle gösterilmesine dayanır. Tanıda sıklıkla aile içinde kalıtım paterninin saptanması yardımcıdır. Genetik hastalıklarla ailesel hastalıklar arasındaki ayrımın yapılması önemlidir.

Genetik bir bozukluk tamamen veya kısmen değişikliğe uğramış bir genetik materyal nedeniyle ortaya çıkar; bazı genetik bozukluklar birden fazla aile bireyinde gelişir, bazıları ise herhangi bir rekürrens olmaksızın ailenin tek bireyinde görülür. Ailesel bir bozukluk ise etkilenen bir bireyin akrabalarında genel popülasyona kıyasla daha fazla görülen bir durumdur; bazı ailesel hastalıklar genetikdir ve diğerleri çevresel etkenlere maruziyetle oluşur. Kalıtım paterninin belirlenmesi yalnız klinik tanıya yardımcı olmaz, aynı zamanda aile üyelerinin gelecekteki gebeliklerin riskleri konusunda aile üyelerine danışmanlık için gerekli bilgileri sağlar (5).

Bir hastada pozitif aile öyküsünün bulunması, bilinen bir genetik hastalıkla benzerlik, kronik ve ilerleyici seyir, akraba evliliği ve nörojenetik hastalıkların sıklığının fazla olduğu etnik gruba ait olma nörojenetik hastalıklar açısından önemli ipuçlarını oluşturmaktadır (25) (Tablo 11).

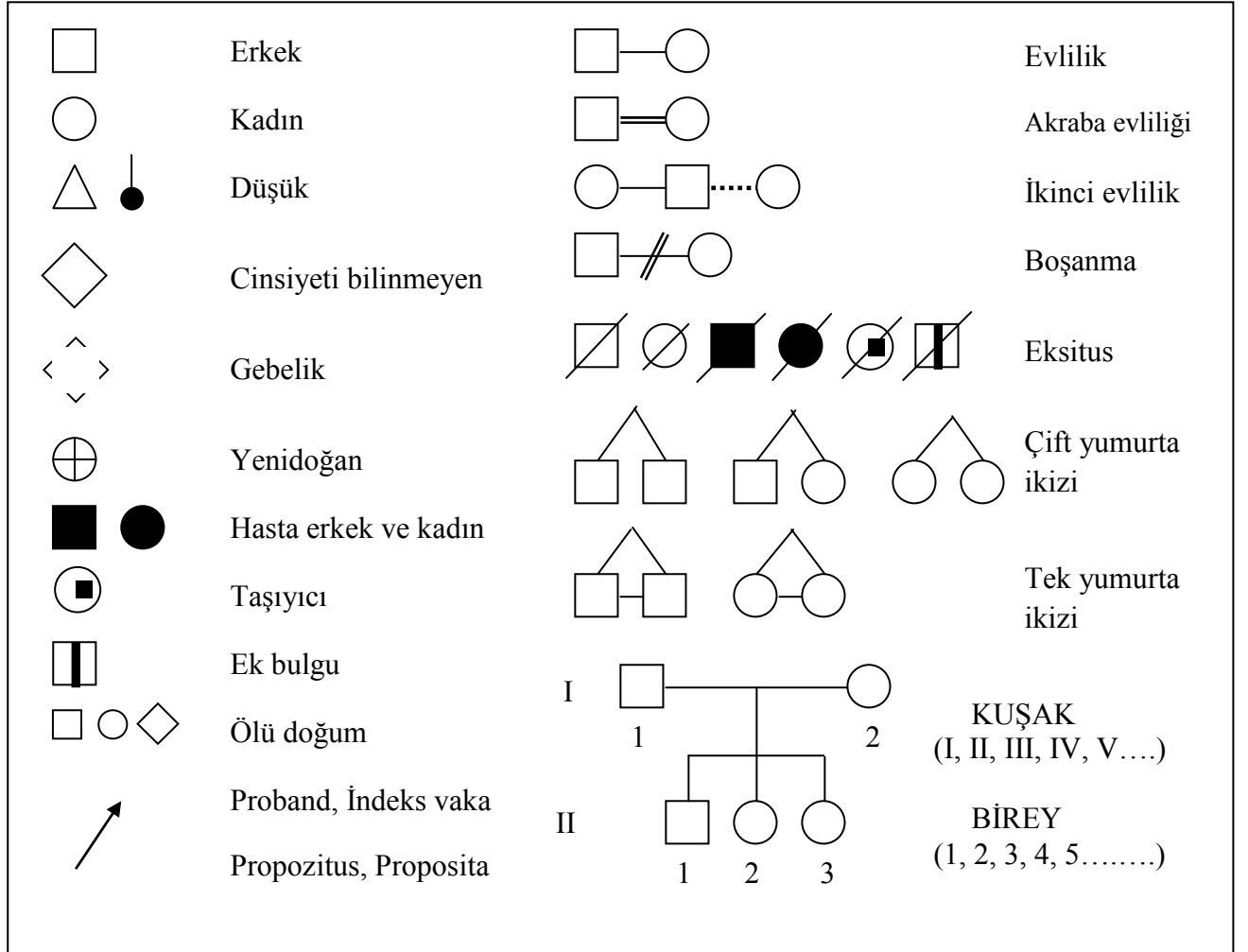
**Tablo 11. Nörojenetik hastalığın varlığı için ipuçları (25)**

Pozitif aile hikayesi  
Bilinen bir genetik sendroma benzerlik göstermesi  
Kronik, ilerleyici klinik seyir  
Akrabalık  
Spesifik etnik gruplarda sıklıkta artış

Aile öyküsü dikkate alınmalı ve sonradan başvurmak gerekebileceğinden kayıtlar uygun şekilde tutulmalıdır. Çocuklar, kardeşler ve ebeveynler mutlaka sorgulanmalı, genetik hastalık ile ilgili ipuçları bulunuyorsa daha uzak akrabalar hakkında bilgi alınmalıdır. Ayırıcı tanı amacına yönelik olarak sorular yönlendirilmelidir. Otozomal dominant (OD), otozomal resesif (OR), X'e

bağlı dominant (XD), X'e bağlı resesif (XR) ve mitokondriyal kalıtım tiplerinin tümünde, etkilenmiş bireyler sıklıkla aile öyküsünde bulunur. Buna karşın, iki istisnai durumda ailede başka hasta birey tanımlanmaz. Bunlardan ilki izole veya sporadik olgulardır, ikincisi ise aynı çevrede yaşayan aile bireylerinin genetik olmayan edinsel bir hastalıktan etkilenmiş olma olasılıklarıdır. Örneğin, enfeksiyöz veya toksik ajanlara maruz kalma durumunda nöropati veya ataksi gibi aslında genetik olmayan hastalık için aile öyküsü pozitif olabilir. Bu nedenle aile öyküsü genetik hastalık için önemli bir bulgu olmakla birlikte tüm ailesel bozukluklar genetik değildir ve tüm genetik hastalıklar her zaman ailesel değildir (25).

Pedigri yönteminde kullanılan simgeler Şekil 2'de verilmiştir (27).



Şekil 2. Pedigri yönteminde kullanılan simgeler (27).

**1) Mendel tipi (basit) kalıtım:** Bu kalıtım tipinde tek gen hastalıklarındaki kalıtımın karakteristik özellikleri vardır. Bunlar basit genetik özelliklerdir. Pek çok epilepsinin nedeni Mendel tipi kalıtım olmamasına rağmen nadir de olsa bazı epilepsiler tek gen bozukluğunun olduğu Mendel tipi kalıtım içerir. Tek gen kalıtım türleri; OD, OR, XD, XR ve mitokondriyal geçişli türlerdir (26).

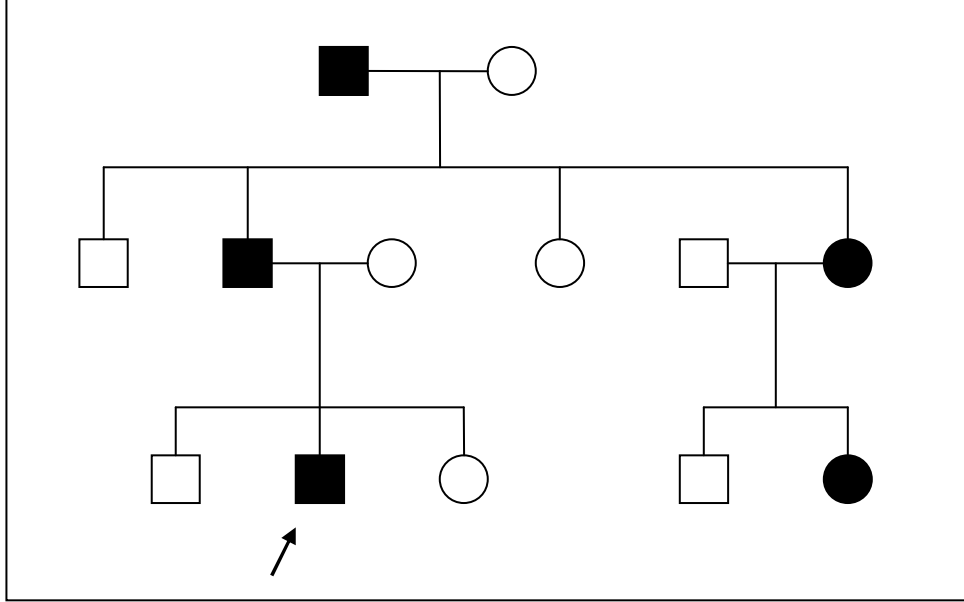
**Otozomal dominant (OD) kalıtım:** Otozomal genler 22 non-seks kromozomunun birinin üzerinde yer alır. OD hastalıklar heterozigot bir durumda tek bir genin fenotip oluşturmaya yettiği durumdur. OD hastalıklar birçok durumda aynı özellikleri gösterir.

1. Bozukluk pedigrinde vertikal (dikey) bir pattern gösterir, etkilenen bireyler her nesilde görülür.
2. Etkilenen bireyin herhangi bir çocuğu bozukluğu %50 oranında bir riskle gösterilebilir.
3. Fenotipik olarak normal olan aile üyeleri bozukluğu sonraki nesillere aktarmaz.
4. Erkekler ve kadınlar eşit oranda etkilenir.
5. Olguların önemli bir kısmı yeni mutasyonla oluşur.

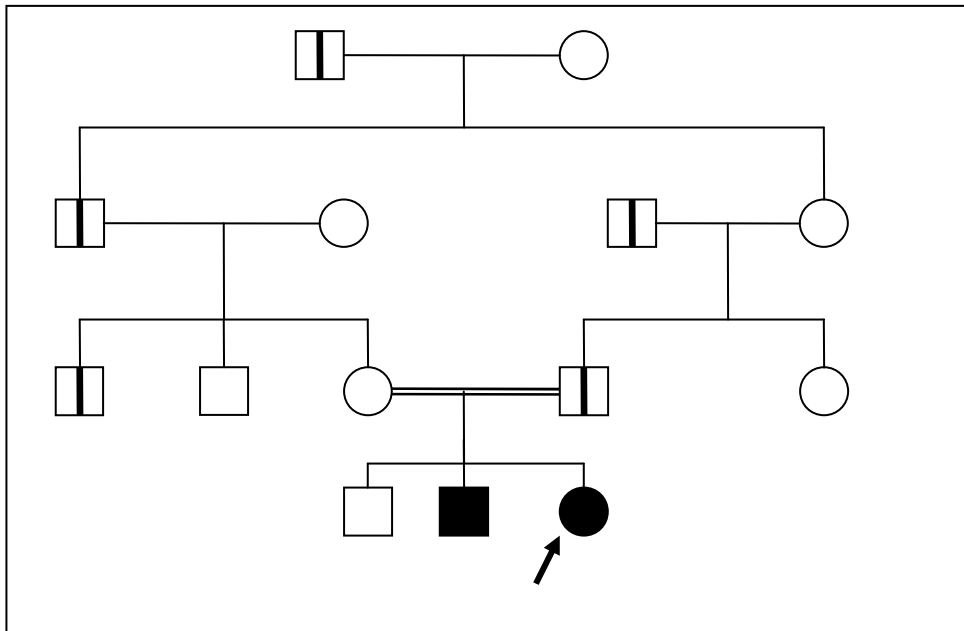
OD hastalıklar X'e bağımlı hastalıklardan erkekten erkeğe geçiş olması ile ayrılırlar. Erkekler erkek çocuklarına X kromozomundan ziyade Y kromozomu verdiği için genetik bir hastalık babadan oğla geçiyorsa X'e bağımlı geçişten uzaklaşmalıdır (5). OD hastaların büyük çoğunluğu tek bir allelde taşır (heterozigot). Çift doz mutasyon durumunda (homozigot) klinik çok ağır, hatta letalite bile söz konusu olabilir. Homozigotların çocukları %100 hasta olur (Şekil 3). Oluşan mutasyon genelde işlev artışına veya yeni bir işlevin belirmesine yol açar (pozitif dominant etki). Bazen etkilenen protein, normal allelin oluşturduğu işlevi bozabilir (negatif dominant etki). En çok bilinen OD hastalıklar tuberoskleroz, ailevi hiperkolesterolemi, kalıtsal kolon kanseri ve nörofibromatozistir (27).

**Otozomal resesif (OR) kalıtım:** Bu kalıtım modeli sonucunda fonksiyon kaybı söz konusudur. Genelde işlevsel proteinlerin (reseptör) genleri etkilenir. Heterozigot durumda mutasyonu taşıyan, ancak klinik bulgu vermeyen taşıyıcılar birbirleriyle evlendiklerinde %25 olasılıkla hasta çocuk

sahibi olacaklardır. Dolayısıyla resesif kalıtılan hastalıklarda akraba evlilikleri hasta olguların ortaya çıkmasında büyük bir rol oynamaktadır (Şekil 4). Spinal muskuler atrofi, fenilketonüri, lizozomal depo hastalıkları, kistik fibrozis en bilinen OR hastalıklardır (27).



Şekil 3. Otozomal dominant kalıtım örneği (27).



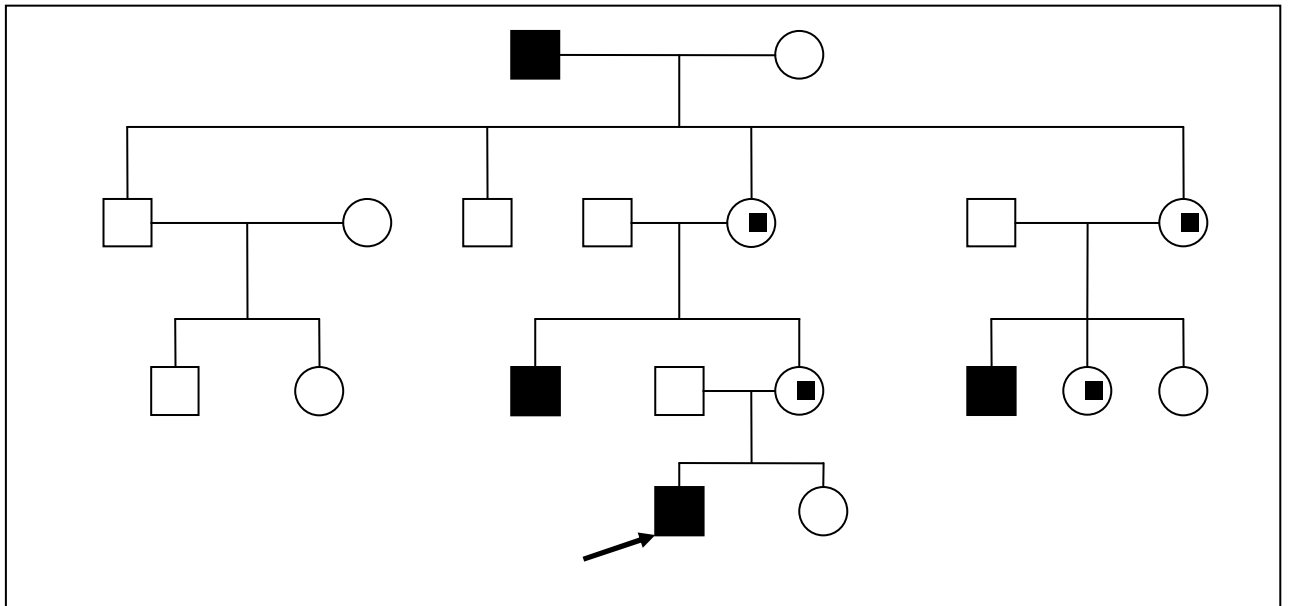
Şekil 4. Otozomal resesif kalıtım örneği (27).

**X'e bağlı geçiş:** X'e bağlı hastalıklar X kromozomunda değişikliğe uğramış genler içeren bozukluklardır. Birçok X'e bağlı hastalık resesif geçiş gösterir, birkaç XD geçişli hastalık da bildirilmiştir. X'e bağlı hastalıklar otozomal geçişli hastalıklardan büyük oranda farklılık gösterir. Kadınlar iki kopya X kromozomu taşıdığından heterozigot olabilir veya seyrek olarak belli bir

lokusta bulunan herhangi bir allel için homozigot olurlar; zira kadınlarda X'e bağı genler otozomal genler gibi davranır. X inaktivasyonu (kadın embriyogenezinde erken dönemde gelişen gelişigüzel bir süreç) nedeniyle, her hücrede yalnız bir X kromozomu aktiftir. Bu yüzden, mutant bir X geni açısından heterozigot olan bir kadın OR bir bozukluk için heterozigotta olduğu gibi normal gen miktarının % 50'sini üretecektir. Bu genelde normal bir fenotip için yeterlidir. Bir erkek tek bir X kromozomu aldığı için kromozom boyunca tüm lokuslarda bulunan tüm genler açısından hemizigottur. Bir erkek X'e bağı bir geni taşıyorsa kendisinde hastalık çıkacaktır, çünkü Y kromozomu mutasyona uğrayan geni kompanse edecek normal bir allel içermez (5).

**1. X'e bağı resesif (XR) kalıtım:** Belli özellikler XR hastalıklarının büyük çoğunluğunda ortaktır;

1. Hastalığın insidansı erkeklerde kadınlara kıyasla çok yüksektir.
2. Heterozigot kadın taşıyıcılar genelde etkilenmez.
3. Gen etkilenen bir erkekten tüm kız çocuklarına aktarılır, kız çocuklardan herhangi birinin erkek çocuğuna genin aktarılması riski %50'dir.
4. Gen asla babadan oğula aktarılamaz.
5. Gen bir seri kadın taşıyıcı aracılığı ile kalıtılabilir, bu durumda etkilenen tüm erkekler taşıyıcı kadınlar aracılığı ile ilişkilidir.



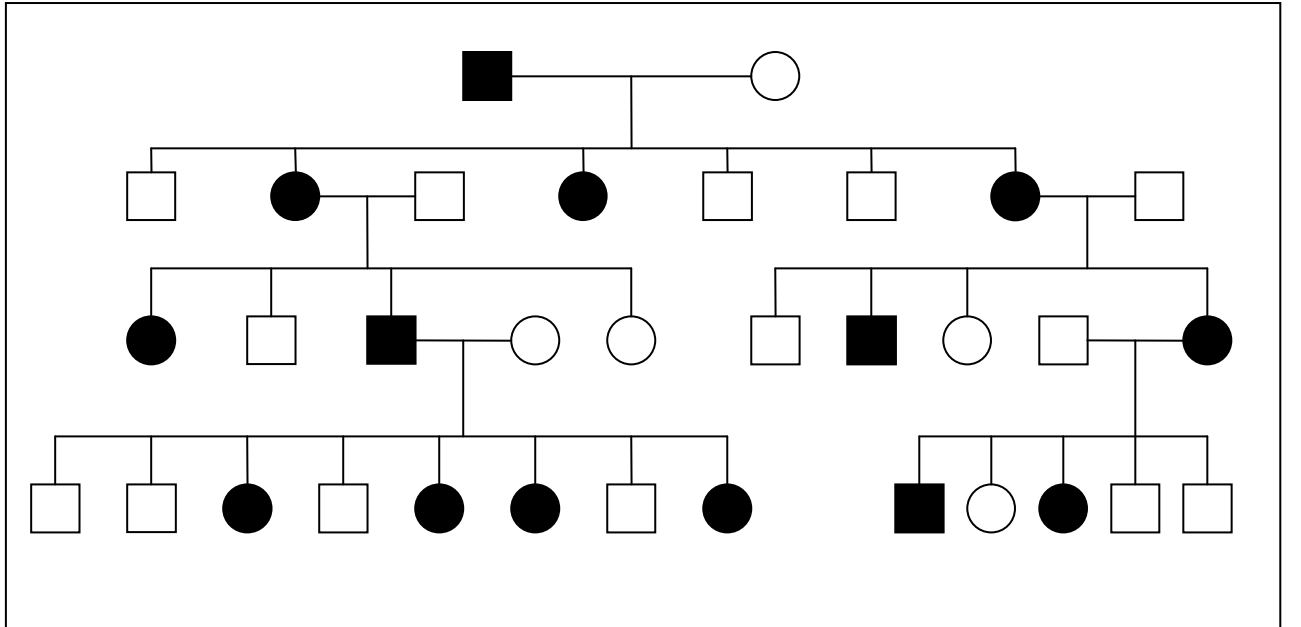
**Şekil 5.** X'e bağı resesif kalıtım örneği (27).

Sporadik olguların büyük kısmı yeni gen mutasyonları sonucu ortaya çıkar (5). OR kalıtmıdan en önemli farkı erkeklerin tek bir X kromozomu bulunduğu için (hemizigot) resesif mutasyonu tek doz taşımalarına rağmen hasta olmalarıdır (Şekil 5). En çok bilinen XR hastalıklar duchene muskuler distrofi, hemofili A, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliğidir (27).

**2. X'e bağlı dominant (XD) kalıtım:** X'e bağlı hastalık eğer heterozigot kadınlarda düzenli olarak eksprese ediliyorsa dominant olarak tanımlanır. XD kalıtımın özellikleri şunlardır:

1. Etkilenen bir erkeğin tüm kızlarında hastalık görülürken; hiçbir oğlunda hastalık görülmez.
2. Etkilenen kadınların hem erkek hem de kız çocuklarında durumun kalıtılma riski %50'dir.
3. Seyrek görülen X'e bağımlı dominant hastalıklar için etkilenen kadınlar etkilenen erkeklerin iki katı kadardır; ancak etkilenen kadınlar tipik olarak fenotip bakımından daha hafif belirtiler (değişken olmakla birlikte) gösterebilir (5).

Bu modelin geçişinde cinsiyet farkı, doğru bir genetik danışma için çok önemlidir. X kromozomal hastalıklar babadan oğla geçmez, ancak kız çocukları üzerinden erkek torunlarına geçerler (Şekil 6). XD hastalıklar çok yoktur. Bunlar arasında Rett sendromu, hipofosfatemik raşitizm ve inkontinentia pigmenti tip 2 sayılabilir (27).



Şekil 6. X'e bağlı dominant kalıtım örneği (27).

**Multifaktöriyel kalıtım:** Multifaktöriyel olarak belirlenen hastalıklar multipl genetik ve çevresel faktörün toplamıdır. Bu hastalıklara predispozisyon oluşturan genetik faktörler heterojendir ve büyük oranda bilinmemektedir. Multifaktöriyel olarak belirlenen hastalıkların özellikleri şunlardır:

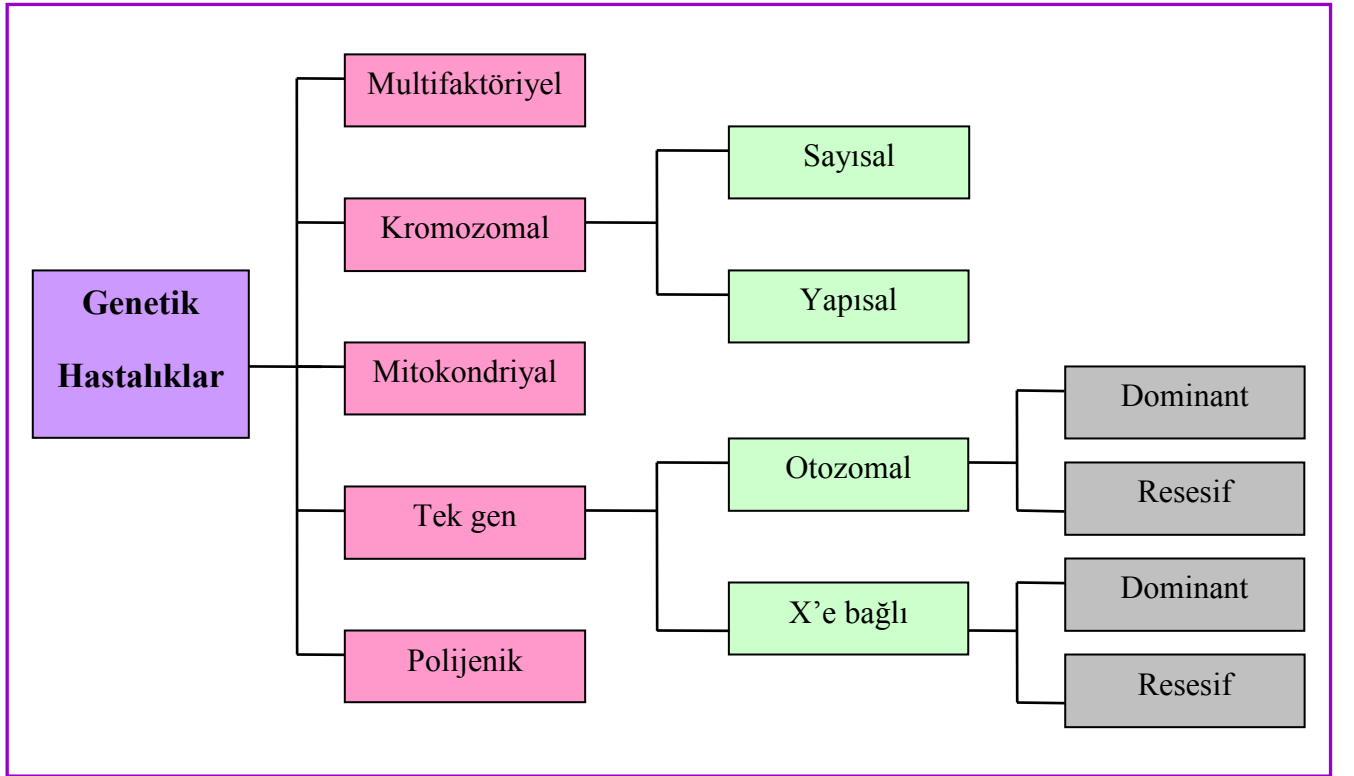
1. Birinci derece akrabalarda (kardeşler, ebeveynler, etkilenen çocuğun çocukları vb) rekürrens oranları (tipik olarak %3-5) benzerdir. Öte yandan, kişinin ikinci derece akrabalarından daha uzak akrabalarında oranların yüksek bulunması beklenen bir durum değildir.
2. Rekürrens riski hastalık insidansı ile ilişkilidir.
3. Bazı hastalıklarda cinsiyet farkı bulunur; erkek / kadın oranı eşit değildir. Cinsiyet oranı değiştiğinde risk daha az etkilenen cinsiyetin olduğu grubun akrabalarında daha yüksektir.
4. Tek yumurta ikizlerinin aynı malformasyondan etkilenme olasılığı %100'den az, ancak tek yumurta ikiz olmayanlarda görülen orandan çok daha yüksektir. Tek yumurta ikizleri için konkordans sıklığı %21-63 arasında değişir. Bu dağılım Mendelyan kalıtıma ters düşer, bu tip kalıtımda tek yumurta ikizleri her zaman tek bir mutant gen varlığı nedeniyle bir bozukluğu paylaşırlar.
5. Rekürrens riski multipl bir aile bireyi etkilenmişse artar; bu durumlar sıklıkla Mendelyan etyolojinin multifaktöriyel kalıtımdan ayırt edilmesini zorlaştırır.
6. Rekürrens riski hastalık daha ciddi ise daha yüksek olabilir (5).

**Klasik olmayan kalıtım paternleri:** Bu tip kalıtım kapsamında poligenik multifaktöriyel kalıtım, mitokondriyal kalıtım, tek ebeveyn dizomisi (uniparental dizomi), genomik mühürlenme (genomik imprinting), dinamik mutasyonlar (bazı genlerdeki üçlü tekrar dizilerinde artış), mozaisizm gibi genetik kavramların rol oynadığı kalıtım çeşitleri bulunmaktadır (27).

**2) Mendel tipi olmayan (kompleks) kalıtım:** Epilepside kalıtımın en sık formu Mendel tipi olmayan (kompleks) kalıtımdır. Buna multifaktöriyel kalıtım da denir. Yani genetik ve çevresel faktörler birlikte epilepsiye neden olurlar. İE'lerin çoğu multifaktöriyeldir. Genel popülasyona göre



akraba olan kişilerde pek çok genin paylaşılması multifaktöriyel kalıtım nedeniyle daha fazladır. Ebeveynleri veya kardeşlerinde epilepsi olan kişilerde genel popülasyona göre daha fazla epilepsi görülmesi genetik faktörlerin rolünü kanıtlar (28). 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 (Şekil 7). Tablo 12'de epilepsi ile birliktelik gösteren hastalıkların geçiş özelliklerine örnek verilmiştir.



Şekil 7. Genetik hastalıkların sınıflaması (28).

**Mental retardasyonun genetik sebepleri:** Prenatal genetik bozukluklar anne ve babadan geçişli olabilen veya olmayan genetik materyaldeki değişikliklerle karakterize olur (Tablo 13). Mental retardasyonda tanısal inceleme, uzman bir doktor tarafından gerçekleştirilmeli ve tıbbi geçmiş, üç kuşak aile hikayesi, dismorfolojik muayene ve nörolojik incelemeden oluşmalıdır. Beyin MRG kullanımı özellikle mikrosefali, makrosefali veya nörolojik muayenede tespit edilen spesifik bulgular olduğunda büyük önem taşımaktadır. Spesifik bir tanıdan şüphelenildiğinde, doğrulama amaçlı ilgili kromozom veya moleküler genetik çalışma yapılması uygun olmaktadır (30).

**Tablo 12.** Epilepsi birlikteliği gösteren hastalıklar (29)

**A) Mendelyan geçiş özelliği gösterenler**

**a) OD geçiş**

- Tuberoskleroz
- Benign neonatal konvülziyon
- Neurofibromatosis
- Juvenil myoklonik epilepsi
- Huntington hastalığı

**b) OR geçiş**

- Fenilketonüri
- Pridoksin eksikliği
- Lipid depo hastalıkları
- Baltic myoklonik epilepsi
- Lafora hastalığı

**c) X'e bağlı geçiş**

- Fragil X sendromu
- Lesch-Nyhan sendromu
- Menkes sendromu

**B) Kromozomal bozukluklar**

- Down sendromu
- Trizomi 13, 18, 22
- Wolf sendromu
- Parsiyel trizomi 15
- Cri-du chat sendromu

**C) Mitokondriyal DNA mutasyonları**

- Myoklonik epilepsi-ragged red fiber (MERRF)
- Mitokondriyal ensefelomyopati-laktik asidozis, fel sendromu (MELAS)
- Leber herediter optik atrofi (LHON)

**D) Polijenik-multifaktoriyal geçiş**

- Multipl skleroz
- İdiyopatik jeneralize epilepsi
- İnfantil spazm

**Tablo 13.** Mental retardasyonun genetik sebepleri (21)

1. Kromozom anomalileri  
Trisomi 21 (Down sendromu)  
X-kromozomu anomalileri: Turner, Klinefelter, tetra/pentazomi X vs.
2. Parsiyel kromozom aberasyonları  
Parsiyel trizomiler: 4p, 9p vs  
Delesyonlar: 5p-, 4p- vs  
Translokasyonlar
3. Subkromozomal anormallikler  
Contiguous gen sendromları  
Cryptic (subtelomerik) translokasyonlar
4. Monogenik bozukluklar  
OD (ailesel)  
OD (oğunlukla sporadik)  
X'e bağlı  
Mitokondriyal olanlar
5. Poligenik predispozisyon

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda Haziran 2009 - Temmuz 2011 tarihleri arasında yapıldı. Haziran 2009 - Temmuz 2011 tarihleri arasında çocuk nöroloji polikliniğine başvuran ve ailesel epilepsi ve/veya MMR tanısı alan 14 hasta prospektif olarak çalışmaya alındı. Ayrıca, Ocak 2005 - Mayıs 2009 tarihleri arasında Çocuk Nöroloji polikliniğimize getirilmiş ve hastanemiz otomasyon sisteminde kayıtlı hasta verilerine epilepsi, mental retardasyon, motor retardasyon ve konvülsiyon anahtar kelimeleri kullanılarak ulaşıldı. Bu şekilde elde edilen yaklaşık 13.000 hastanın dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. Dosya kayıtlarından çalışma kriterlerimize uygun 210 hasta tespit edildi. Öncelikle bu hastaların adres ve telefon numaraları dahil iletişim bilgileri çıkartıldı. Otomasyon sisteminde telefon kaydı bulunmayan veya kayıtlı telefon numaralarına ulaşılamayan hastaların anne-baba adları ve ikamet ettikleri adreslerden yararlanılarak ailelerin telefon numaralarına ulaşılmaya çalışıldı. Telefon numaralarına ulaşılamayan, çalışmaya katılmak istemeyen, uzak illere göç etmiş olan, çocukluk yaş sınırını aşmış olan, dosya kayıtlarındaki bilgilerinde akrabalarında konvülsiyon öyküsünün 'epilepsi' olduğu belirtilen ancak epilepsi diye tarif edilen durumun aslında geçirilmiş febril konvülsiyon öyküsü yada detaylı sorgulanmamış anamnezden kaynaklandığı öğrenilen vakalar, düzenli takipte olmayan ve verilerine ulaşılamayan, bilgilendirilmiş olur formunu imzalamayan hastalar ile izole veya ailesel olup da etyolojisi belirlenmiş epilepsi ve/veya MMR'si olan vakalar çalışmaya alınmadı. Dosya kayıtları incelenen 210 vakadan, yukarıda tanımlanan nedenlerden dolayı çalışmaya alınmayan vakalar çıkarıldığında kalan 21 hasta prospektif olarak çalışmaya alındı.

Çalışmaya epilepsi ve/veya MMR'si olan ve ilave olarak en az üç kuşak soyunun birinde epilepsi ve/veya MMR saptanan toplam 35 vaka alındı.

#### 3.1. Vakaların değerlendirilmesi

**3.1.1. Klinik değerlendirme:** Çalışmaya alınan tüm vakalar standardize edilmiş bir klinik

takip formu ile değerlendirildi ve tüm vakaların hastalık öyküleri ile demografik ve antropometrik verileri kaydedildi.

- a) Başvuru yakınmaları: Tüm vakalar için aile yeleri ile doğrudan görüşülerek hekime ilk başvuru nedenleri ya da hangi bulgular ile farklı merkezlerden hastanemize yönlendirildikleri sorgulandı.
- b) Perinatal yk: Epilepsi ve/veya MMR etyolojisinde önemli risk faktörü olarak tanımlanan zor doğum öyküsü, maternal enfeksiyonlar, radyasyon ışınına maruziyet, ilaç kullanımını ve plasental yetmezliğe yol açabilecek sistemik hastalıklar, sigara ve alkol alışkanlığı ve fizik travma gibi olaylar ayrıntılı şekilde sorgulandı.
- c) Aile yks: Anne, baba, kardeşler ve akrabalarda benzer nörolojik hastalık varlığı, anne-baba akrabalığı, l doğum ve kardeş ölüm öyküsünün varlığı sorgulandı.
- d) Pedigri ıkarılması: Her hasta için en az üç kuşak aile soy ağacı (pedigri) ıkartıldı. Pedigriler ebeveynlerle birlikte ve ayrı ayrı görüşmeler şeklinde, çapraz sorgulama tekniği kullanılarak çıkarıldı. Gerekli veya şüpheli durumlarda ise indeks vakanın akrabaları ile iletişime geçilerek bilgi alındı. Pedigrilerin olası kalıtım özelliği tıbbi genetik uzmanı tarafından değerlendirildi.
- e) Fizik muayene: Tüm olguların özellikle baş çevresi olmak üzere büyüme geriliği açısından ağırlık ve boy ölçümleri kaydedildi. Yine tüm olgularda eşlik edebilecek diğer sistem anomalileri açısından ayrıntılı fizik muayene yapıldı.
- f) Konvulsiyon: Takip periyodu boyunca veya daha önce konvulsiyon geçiren olgular; epilepsi, spesifik epileptik sendromlar ve EEG zellikleri açısından değerlendirildi. Alınan tedaviler sorgulandı.
- g) Mental-motor gelişimin değerlendirilmesi: Altı yaşın üstünde olup kooperasyon kurulabilen olgularda IQ testi yapıldı. Performans IQ' için S.D. Porteus Labirentleri testi, sözel performans için Kent EGY testi kullanıldı. Altı yaşın altında olan veya daha büyük olup da

kooperasyon kurulamayan olgularda ise muayene sırasında ve ebeveynlerle görüşülerek Tablo 14’de verilen mental retardasyonda fonksiyonel durumları incelenerek mental gelişimleri değerlendirildi. Tüm olguların nöromotor gelişim basamaklarına zamanında ulaşıp ulaşmadığı kaydedildi.

- h) İşitme ve görme problemlerinin değerlendirilmesi: Tüm olgularda ebeveynler ile görüşüldü ve hastalar görme ve işitme problemleri açısından muayene edildi. Hastaların tümünde hastanemiz göz hastalıkları polikliniğinde ayrıntılı göz muayenesi ve Çocuk Nöroloji Bölümü tarafından VEP ve ABR analizleri yapıldı. VEP ve BAER analizlerinde Nihon Kohden marka cihaz kullanıldı.

**Tablo 14.** Mental retardasyonda fonksiyonel durum (31)

Seviye	Akademik potansiyel	Günlük aktivite	Hareket yeteneği	Çalışma yeteneği
<b>Sınır (70-79)</b>	Normal ilkokulu bitirir	Bağımsız yaşamını sürdürür	Normal	İleri düzeyde eğitim gerektiren işler dışında çalışabilir
<b>Hafif (52-69)</b>	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
<b>Orta (36-51)</b>	1.sınıfı okuyabilir	Kendi bakımını yapacak kadar eğitim, tuvalet, giyinme	Özel eğitimle ulaşım aracından yararlanabilir	Destekle çok özel basit işlerde faydalı olurlar
<b>Ağır (20-35)</b>	Okuma yazma öğrenemez	Tuvalet eğitimi, yardımla giyinme	Yardımla seyahat edebilir	Çok basit işleri kontrol altında yapabilirler
<b>Çok ağır (&lt;20)</b>		Tam bakım gerektirir	Özel tertibat gerekir	Ses çıkarırlar

**3.1.2. Laboratuvar incelemesi:** Etiyolojik veya eşlik edebilecek diğer anomalilerin saptanması amacıyla tüm hastalardan rutin hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar tetkiklerine ilaveten tiroid hormonları, vitamin B12 ve folat düzeyleri, Tandem-MASS spektrometri taraması ile bazı vakalarda TORCH grubu enfeksiyonlar için serum markerları, idrarda organik asit profili ve serotonin düzeyi gibi ileri tetkikler yapıldı. Hematolojik ve biyokimyasal tetkikler ile tiroid hormonları, vitamin B12 ve folat düzeyleri üniversitemiz laboratuvarlarında çalışıldı. Tandem-

MASS spektrometri taraması İzmir’de özel Tanyalçın tıp laboratuvarı ve Ankara’da özel Düzen laboratuvarında çalışıldı. Tüm hastalardan kraniyal MRG ile gerekli durumlarda BBT, batın USG, kemik survey gibi görüntüleme yöntemleri hastanemiz radyoloji ünitesinde ve bir kısmı da devlet ve özel hastanelerde çekildi.

**3.2. İstatistiksel analiz:** Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama,  $\pm$  standart sapma, minimum ve maksimum değer olarak ifade edilirken kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Hesaplamalarda SPSS (ver:15) istatistik paket programı kullanıldı.

**3.3. Aydınlatılmış onam formu:** Çalışma grubuna alınan çocukların ailelerine sözlü ve yazılı olarak çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildi ve araştırmayı kabul eden ailelerden bilgilendirilmiş aile gönüllü olur formu imzalatılarak izin alındı.

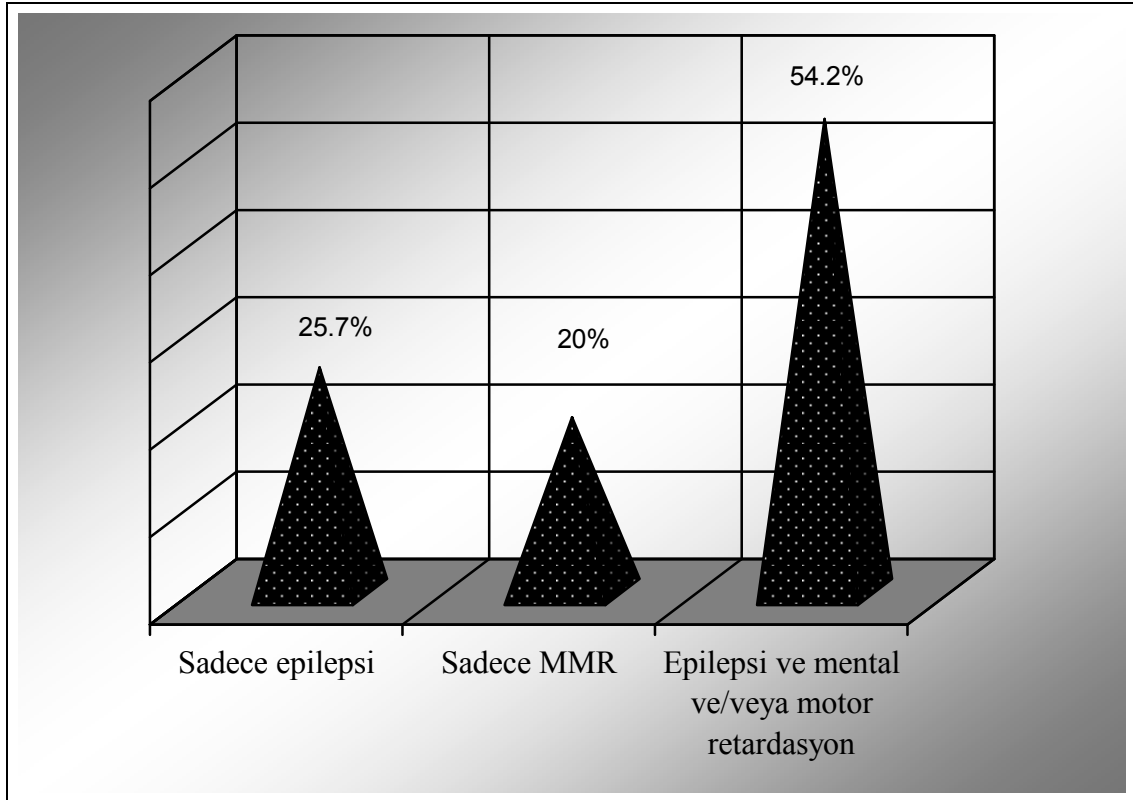
**3.4. Etik kurul:** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Başkanlığınca değerlendirilerek onaylandı.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 35 vaka alındı. Vakaların 22'si (%62.8) erkek ve 13'ü (%37.1) kızdı (E/K: 1.69). Vakaların yaş ortalamaları  $7.25 \pm 3.87$  yıl (11 ay-14 yıl) idi. Çalışmaya alınan olgular üç gruba ayrıldı. Grup 1'de sadece epilepsisi olan vakalar; grup 2'de sadece MMR tanısı alan vakalar; grup 3'de epilepsi ve mental ve/veya motor retardasyon birlikteliği olan vakalar bulunmaktaydı. Grup 1'de dokuz (%25.7), grup 2'de yedi (%20) ve grup 3'de 19 (%54.2) vaka olmak üzere toplam 35 indeks vaka vardı (Şekil 8). Grup 3'teki vakaların 17'sinde epilepsi ve MMR birlikteliği varken ikisinde epilepsi ile birlikte sadece mental retardasyon vardı. Vakaların başvuru yaş ve cinsiyet dağılımları Tablo 15'de verilmiştir.

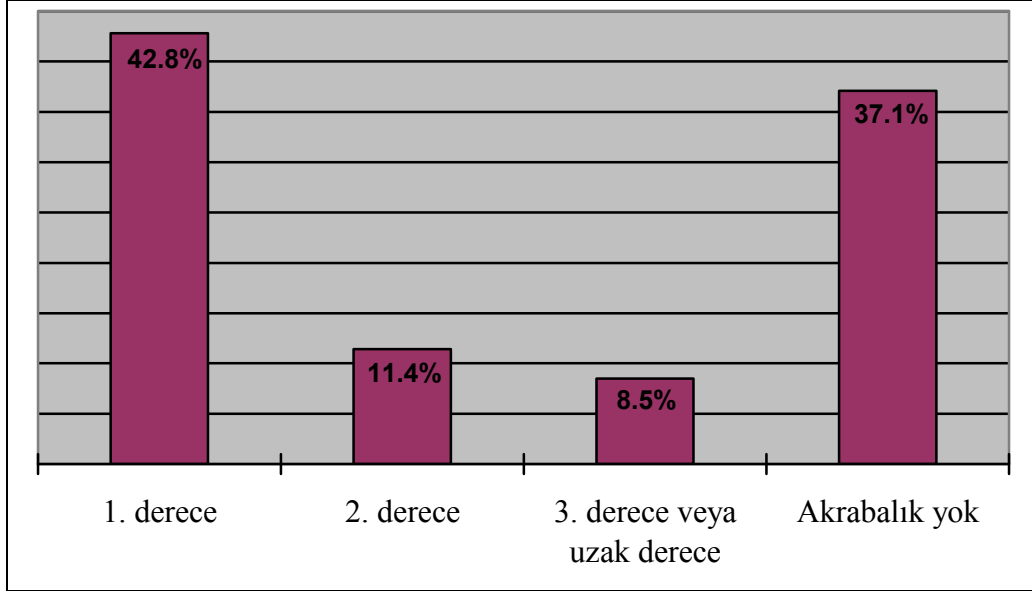
**Tablo 15.** Vakaların yaş ve cinsiyet dağılımları

Özellikler	Grup 1 (n=9)	Grup 2 (n=7)	Grup 3 (n=19)
Başvuru yaşı (yıl)	$7.94 \pm 3.59$ yıl (2 <sup>6/12</sup> -12 yıl)	$7.14 \pm 4.59$ yıl (1-13 yıl)	$6.97 \pm 3.91$ yıl (11 ay-14 yıl)
Cinsiyet (E/K)	7/2	4/3	11/8



**Şekil 8.** Tüm vakaların epilepsi ve mental ve/veya motor retardasyon dağılımı

Tüm vakaların 22'sinde (% 62.8) anne-baba arasında akrabalık vardı; 15'inde (%42.8) anne-baba arasında 1. derece, dördünde (%11.4) 2. derece ve üçünde (%8.5) 3. derece veya uzak derecede akraba evliliği öyküsü vardı. Onüç (%37.1) vakada ise anne-baba arasında akraba evliliği yoktu (Şekil 9).



Şekil 9. Tüm vakaların akraba evliliği dağılımı

Tüm indeks vakaların soyağaçları incelendiğinde, 17 (%48.5) vakada OR kalıtım, beş (%14.2) vakada mitokondrial kalıtım, üç (%8.5) vakada eksik penetranslı OD kalıtım, iki (%5.7) vakada XR kalıtım, iki (%5.7) vakada mitokondriyal kalıtım veya kromozomal bozukluk, iki (%5.7) vakada OR kalıtım veya mitokondriyal kalıtım, bir (%2.8) vakada OD kalıtım, bir (%2.8) vakada kromozomal bozukluk, bir (%2.8) vakada eksik penetranslı OD kalıtım veya multifaktöriyel kalıtım ve bir (%2.8) vakada da eksik penetranslı OD kalıtım veya kromozomal bozukluk olabileceği düşünüldü.

Tüm vakaların 11'inde (%31.4) anormal VEP bulgusu varken, dördünde (%11.4) anormal ABR bulgusu vardı. Tüm vakaların 13'ünde (%37.1) anormal beyin MRG bulgusu vardı.

**4.1. Epilepsisi olan vakaların pedigr, klinik ve laboratuvar bulguları:** Çalışmamızda 28 (%80) epilepsi vakası bulunmaktaydı. Vakaların dokuzu (%32.1) grup 1'de ve 19'u (%67.8) grup 3'de bulunmaktaydı. Yirmisekiz vakanın 18'si (%64.2) erkek ve onu (%35.7) kızdı. Erkek/Kız oranı:1.8



idi. Bu oran grup 1’de 7/2 (3.5) ve grup 3’te 11/8 (1.37) idi. Epilepsisi olan 28 vakanın 19’unda (%67.8) ilave olarak mental retardasyon da vardı. Bu vakaların tümü grup 3’te bulunmaktaydı. Epilepsisi olan 28 vakanın onunda (%35.7) anne-baba arasında 1. derece, dördünde (%14.2) 2. derece, ikisinde (%7.1) 3. derece veya uzak derecede akraba evliliği vardı. Oniki (%42.8) vakada ise anne-baba arasında akraba evliliği öyküsü yok idi.

Epilepsisi olan 28 vakanın, 22’sinin (%78.5) akrabalarının en az birinde epilepsi öyküsü vardı. Epilepsisi olan vakaların 19’unda (%67.8) en az bir kardeşte epilepsi varken ikisinde (%14.2) annede epilepsi saptandı. Annede epilepsi olan vakaların biri grup 1’de, diğeri ise grup 3’de bulunmaktaydı. Epilepsisi olan indeks vakaların babalarının hiçbirinde epilepsi yoktu. Akrabalarında epilepsi olan 22 vakanın sekizinde (%36.3) 1. derece akrabalarında, altısında (%27.2) hem 1. derece ve hem de 3. derece veya uzak derecede akrabalarında, dördünde (%18.1) hem 1. derece ve hem de 2. derece akrabalarında, ikisinde (%9) hem 2. derece ve hem de 3. derece veya uzak derecede akrabalarında ve birinde (%4.5) 2. derece akrabalarında epilepsi öyküsü vardı. Bir (%4.5) vakada ise indeks vakanın üç kuşak soyundaki akrabalarında da epilepsi öyküsü vardı.

Epilepsisi olan 28 vakanın 12’sinde (%42.8) OR kalıtım, üçünde (%10.7) eksik penetranslı OD kalıtım, üçünde (%10.7) mitokondriyal kalıtım, ikisinde (%7.1) XR kalıtım, ikisinde (%7.1) OR veya mitokondriyal kalıtım, ikisinde (%7.1) mitokondriyal kalıtım veya kromozomal bozukluk, birinde (%3.5) OD kalıtım, birinde (%3.5) kromozomal kalıtım, birinde (%3.5) eksik penetranslı OD kalıtım veya kromozomal bozukluk ve birinde (%3.5) ise eksik penetranslı OD kalıtım veya multifaktöriyel kalıtım olabileceği düşünöldü.

Epilepsisi olan 28 vaka epileptik nöbet sınıflandırmasına göre incelendiğinde, 20 (%71.4) vakada jeneralize nöbet, yedi (%25) vakada parsiyel nöbet ve bir (%3.5) vakada ise parsiyel başlayıp sekonder jeneralizasyon gösteren nöbet vardı.

**4.2. Mental retardasyonlu vakaların pedigr, klinik ve laboratuvar bulguları:** Çalışmamızda 26 mental retardasyon vakası bulunmaktaydı. Vakaların yedisi grup 2’de ve 19’u grup 3’de idi.

Yirmialtı vakanın 15'i (%57.6) erkek ve 11'i (%42.3) kız idi. Erkek/Kız oranı: 1.3 idi. Bu oran grup 2'de 4/3 (1.33) ve grup 3'te 11/8 (1.37) idi. Mental retardasyonu olan 26 vakanın 19'unda (%73) epilepsi vardı. Bu vakaların tümü grup 3'te bulunmaktaydı. Çalışmamızda mental retardasyonu olan 26 vakanın 24'ünde (%92.3) mental retardasyona ek olarak motor gelişimde de gerilik vardı. Ayrıca vakaların sekizinde (%30.7) duyuşal bozukluk vardı. Bu vakaların dördünde (%15.3) görme ve üçünde (%11.5) işitme bozukluğu varken bir (%3.8) vakada görme ve işitme bozukluğu birlikte idi.

Mental retardasyonu olan 26 vakanın 16'sında (%61.5) anne-baba arasında 1. derece, birinde (%3.8) 2. derece ve birinde (%3.8) de 3. derece veya uzak derecede akraba evliliği öyküsü vardı. Mental retardasyonu olan vakaların 14'ünde (%53.8) ağır derecede, beşinde (%19.2) orta derecede, dördünde (%15.3) hafif derecede, ikisinde (%7.6) hafif-orta derecede ve birinde (%3.8) ise orta-ağır derecede mental retardasyon saptandı. Mental retardasyonlu 26 vakanın dokuzunun (%34.6) başvuru yaşı 5 yaş ve altında idi. Bu vakaların altısında (%66.6) ağır derecede, birinde (%11.1) orta-ağır derecede, birinde (%11.1) orta derecede ve birinde (%11.1) de hafif derecede mental retardasyon vardı. Başvuru yaşı 5 yaş ve altında olan vakaların üçü grup 2'de ve altısı grup 3'de bulunmaktaydı.

Mental retardasyonu olan vakaların 14'ünde (%53.8) OR kalıtım, dördünde (%15.3) mitokondriyal kalıtım, ikisinde (%7.6) eksik penetranslı OD kalıtım, ikisinde (%7.6) OR kalıtım veya mitokondriyal kalıtım, ikisinde (%7.6) mitokondriyal kalıtım veya kromozomal bozukluk, birinde (%3.8) XR kalıtım ve birinde (%3.8) de eksik penetranslı OD kalıtım veya multifaktöriyel kalıtım olabileceği düşünöldü.

Tüm vakaların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 16'da verilmiştir.

**Tablo 16.** Vakaların klinik ve laboratuvar özellikleri

<b>Semptom ve bulgular</b>	<b>Grup 1 (n=9) n (%)</b>	<b>Grup 2 (n=7) n (%)</b>	<b>Grup 3 (n=19) n (%)</b>	<b>Toplam (n=35) n (%)</b>
Özgeçmiş				
Özellik var	2 (22.2)	7 (100)	19 (100)	28 (80)
Özellik yok	7 (77.7)	0 (0)	0 (0)	7 (20)
Akraba evliliği				
1. derece	1 (11.1)	5 (71.4)	9 (47.3)	15 (42.8)
2. derece	3 (33.3)	0 (0)	1 (5.2)	4 (11.4)
3. derece veya uzak derecede	2 (22.2)	1 (14.2)	0 (0)	3 (8.5)
Yok	3 (33.3)	1 (14.2)	9 (47.3)	13 (37.1)
Ailede eksitus öyküsü				
Var	3 (33.3)	4 (57.1)	6 (31.5)	13 (37.1)
Yok	6 (66.6)	3 (42.8)	13 (68.4)	22 (62.8)
Ailede abortus öyküsü				
Var	3 (33.3)	3 (42.8)	6 (31.5)	12 (34.2)
Yok	6 (66.6)	4 (57.1)	13 (68.4)	23 (65.7)
Görme problemi				
Var	0 (0)	0 (0)	5 (26.3)	5 (14.2)
Yok	9 (100)	7 (100)	14 (73.6)	30 (85.7)
İşitme problemi				
Var	0 (0)	0 (0)	4 (21)	4 (11.4)
Yok	9 (100)	7 (100)	15 (78.9)	31 (88.8)
Normal fizik muayene	9 (100)	0 (0)	0 (0)	9 (25.7)
Anormal fizik muayene				
Sadece MMR	0 (0)	3 (42.8)	4 (21)	7 (20)
Sadece mental retardasyon	0 (0)	0 (0)	1 (5.2)	1 (2.8)
Spastisite	0 (0)	4 (57.1)	3 (15.7)	7 (20)
Ataksi	0 (0)	0 (0)	1 (5.2)	1 (2.8)
Dismorfik bulgu	0 (0)	0 (0)	2 (10.5)	2 (5.7)
Dismorfik bulgu + nistagmus	0 (0)	0 (0)	1 (5.2)	1 (2.8)
Dismorfik bulgu + hipotonisite	0 (0)	0 (0)	1 (5.2)	1 (2.8)
Spastisite + strabismus	0 (0)	0 (0)	3 (15.7)	3 (8.5)
Spastisite + hipotonisite	0 (0)	0 (0)	1 (5.2)	1 (2.8)
Spastisite + dismorfik bulgu	0 (0)	0 (0)	1 (5.2)	1 (2.8)
Mental retardasyon + dismorfik bulgu + nistagmus	0 (0)	0 (0)	1 (5.2)	1 (2.8)
Mental retardasyon				
Var	0 (0)	7 (100)	19 (100)	26 (74.2)
Yok	9 (100)	0 (0)	0 (0)	9 (25.7)
Motor retardasyon				
Var	0 (0)	7 (100)	17 (89.4)	24 (68.5)
Yok	9 (100)	0 (0)	2 (10.5)	11 (31.4)
Vitamin B12 düzeyi				
Normal	7 (77.7)	6 (85.7)	15 (78.9)	28 (80)
Anormal	2 (22.2)	1 (14.2)	4 (21)	7 (20)
Folat düzeyi				
Normal	8 (88.8)	7 (100)	16 (84.2)	31 (88.5)

**Tablo 16'nin devamı**

EEG	Anormal	1 (11.1)	0 (0)	3 (15.7)	4 (11.4)
	Normal	6 (66.6)	7 (100)	8 (42.1)	21 (60)
Beyin MRG	Anormal	3 (33.3)	0 (0)	11 (57.8)	14 (40)
	Normal	7 (77.7)	6 (85.7)	9 (47.3)	22 (62.8)
	Anormal	2 (22.2)	1 (14.2)	10 (52.6)	13 (37.1)
VEP incelemesi	Normal	7 (77.7)	3 (42.8)	12 (63.1)	22 (62.8)
	Anormal	1 (11.1)	4 (57.1)	6 (31.5)	11 (31.4)
	Değerlendirilemeyen	1 (11.1)	0 (0)	1 (5.2)	2 (5.7)
ABR incelemesi	Normal	8 (88.8)	7 (100)	14 (73.6)	29 (82.8)
	Anormal	0 (0)	0 (0)	4 (21)	4 (11.4)
	Değerlendirilemeyen	1 (11.1)	0 (0)	1 (5.2)	2 (5.7)
AEİ tedavisi	Evet	9 (100)	0 (0)	18 (94.7)	27 (77.1)
	Hayır	0 (0)	7 (100)	1 (5.2)	8 (22.8)

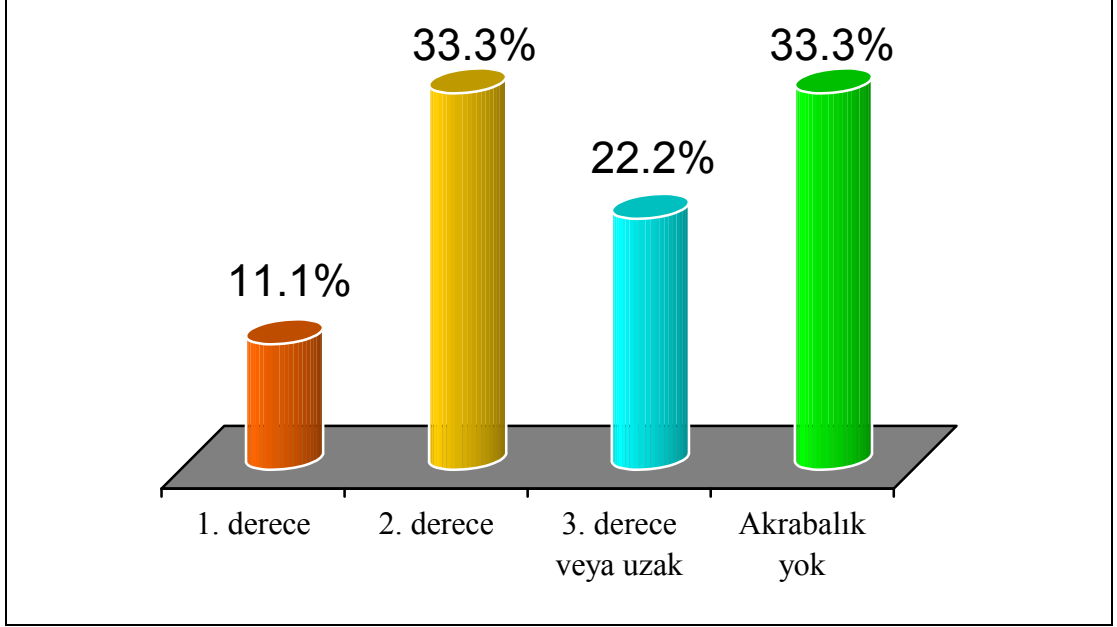
**4.3. Grup 1'de yer alan vakaların pedigri, klinik ve laboratuvar bulguları:** Grup 1'de dokuz hasta vardı. Başvuru yaşları ortalama  $7.94 \pm 3.59$  yıl (2<sup>6/12</sup> -12 yıl) idi. İki (%22.2) kız ve yedisi (%77.7) erkekti. Erkek/kız oranı 3.5 idi.

Dokuz vakanın ikisinin (%22.2) özgeçmişinde özellik vardı. Bir vakada (6 no'lu) doğum sırasında morarma ve diğer bir vakada (8 no'lu) makat geliş nedeniyle zor doğum hikayesi ve üç yaşında geçirilmiş febril konvülsiyon öyküsü mevcuttu. Vakaların üçünde (4, 7 ve 9 no'lu) (%33.3) anne-baba arasında 2. derece, ikisinde (5 ve 8 no'lu) (%22.2) 3. derece veya uzak derece ve birinde (1 no'lu) (%11.1) 1. derecede akraba evliliği öyküsü mevcuttu. Üç (%33.3) vakada anne-baba arasında akraba evliliği öyküsü yoktu (Şekil 10).

Vakaların soyağaçları incelendiğinde, üç (4, 5 ve 7 no'lu) (%33.3) vakada OR kalıtım, bir (8 no'lu) (%11.1) vakada OD kalıtım, bir (6 no'lu) (%11.1) vakada eksik penetranslı OD kalıtım, bir (9 no'lu) (%11.1) vakada kromozomal bozukluk, bir (2 no'lu) (%11.1) vakada XR kalıtım, bir (1 no'lu) (%11.1) vakada mitokondriyal kalıtım ve bir (3 no'lu) (%11.1) vakada da eksik penetranslı OD kalıtım veya kromozomal bozukluk olabileceği düşünüldü.

Vakalar epilepsi sınıflandırmasına göre incelendiğinde, dört (1, 3, 8 ve 9 no'lu) (%44.4) vakada jeneralize nöbet, dört (2, 5, 6 ve 7 no'lu) (%44.4) vakada parsiyel nöbet ve bir (4 no'lu)

(%11.1) vakada ise parsiyel başlayıp sekonder jeneralizasyon gösteren nöbet vardı. Vakaların tümü en az bir AEİ kullanıyordu. İki (2 ve 6 no'lu) (%22.2) vakada nöbetler kontrol altındayken, yedi (%77.7) vakada AEİ'lara rağmen ara ara nöbetler devam etmekteydi.



Şekil 10. Grup 1'de akraba evliliği dağılımı

İndeks vakaların pedigrileri incelendiğinde vakaların tümünde ailede benzer nörolojik hastalık öyküsü vardı. Üç, 6 ve 8 no'lu vakaların akrabalarında epilepsi ile birlikte mental retardasyon, 9 no'lu vakanın akrabalarında epilepsi ile birlikte mental ve/veya motor retardasyon ve diğer vakalarda ise ailede sadece epilepsi öyküsü olduğu saptandı. Beş no'lu vaka hariç vakaların tümünde aile içinde en az bir kardeşte benzer nörolojik hastalık öyküsü vardı. Sekiz no'lu vakanın annesinde epilepsi vardı. Ailede benzer nörolojik hastalık öyküsü anne-baba arasında akraba evliliği derecesi bakımından incelendiğinde; ailede sadece epilepsi öyküsü olan beş vakanın ikisinde anne-baba arasında 2. derece, birinde 1. derece ve birinde 3. derece veya uzak derecede akraba evliliği öyküsü varken birinde yoktu. Ailede epilepsi ile birlikte mental retardasyon olan üç vakanın birinde anne-baba arasında 3. derece veya uzak derecede akraba evliliği öyküsü varken ikisinde yoktu. Ailede epilepsi ile birlikte MMR öyküsü olan 9 no'lu vakada ise anne-baba arasında 2. derece akraba evliliği öyküsü vardı. Dokuz vakanın üçünde (%33.3) ailede hem eksitus ve hem de abortus öyküsü mevcuttu. Bir no'lu vakanın bir erkek ve bir kız

kardeşinin epilepsi nedeniyle ve 6 no'lu vakanın erkek kardeşinin meningomiyelosele nedeniyle eksitus olduğu öğrenildi. Ailede eksitus ve abortus öyküsü olan üç vaka anne-baba arasında akraba evliliği bakımından incelendiğinde; 1 no'lu vakada anne-baba arasında 1. derecede ve 8 no'lu vakada 3. derece veya uzak derecede akraba evliliği öyküsü varken, 6 no'lu vakada ise yoktu. Anne-baba arasında akraba evliliği öyküsü olmayan üç vakanın birinde eksitus ve abortus öyküsü vardı.

Vakaların tümünde nörolojik muayene bulguları normal idi ve hiçbirinde görme veya işitme problemi yoktu. Vakaların hiçbirinde mental ve/veya motor retardasyon yoktu.

Dokuz vakanın birinde (1 no'lu) (%11.1) vitamin B12 ile birlikte folat düzeyi ve birinde (%11.1) (6 no'lu) sadece vitamin B12 düzeyi normalden düşük idi. Vakaların tümünde çalışılan tiroid hormon düzeyi ve Tandem MASS spektrometri sonuçları normal idi.

Dokuz vakanın üçünde (%33.3) anormal EEG bulgusu saptandı. Anormal EEG bulgusu olan vakaların ikisinde (1 ve 5 no'lu) fokal ve birinde (9 no'lu) de bilateral epileptiform anomali saptandı. Anormal EEG bulgusu olan üç vakanın da beyin MRG incelemeleri normal idi.

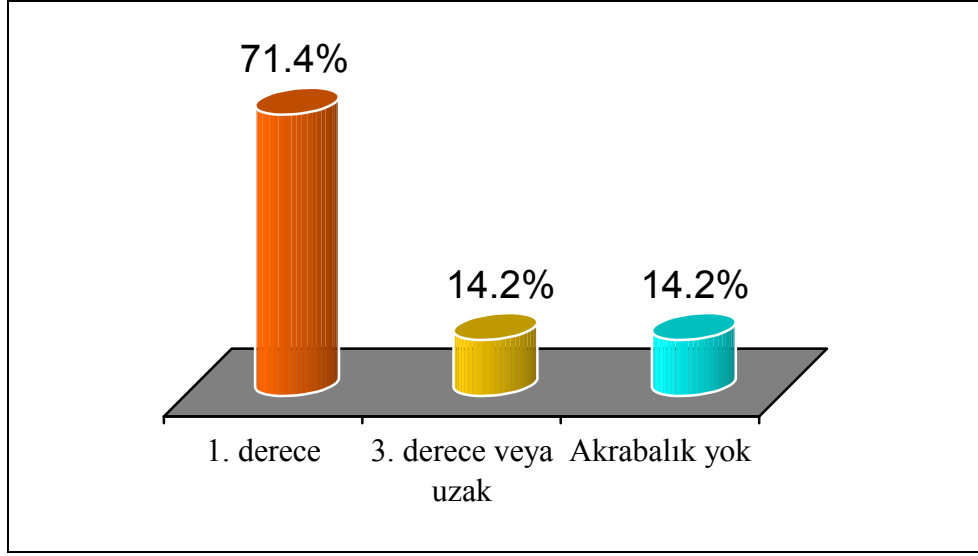
Üç no'lu vakada anormal VEP incelemesi vardı. Altı no'lu vaka ise uyutulamadığından dolayı VEP ve ABR incelemesi yapılamadı.

Dokuz vakanın ikisinde (3 ve 8 no'lu) (%22.2) beyin MRG'de anormal bulgu vardı. Üç no'lu vaka da 10x5 mm'rik boyda iskemik odak ve 8 no'lu vaka da ise korona radiata sağ yarısında ventriküle dik yerleşimli mm'rik boyda non-spesifik sinyal artışı saptandı.

**4.4. Grup 2'de yer alan vakaların pedigri, klinik ve laboratuvar bulguları:** Grup 2'de yedi hasta vardı. Başvuru yaşları ortalama  $7.14 \pm 4.59$  yıl (1-13 yıl) idi. Üçü (%42.8) kız ve dördü (%57.1) erkekti. Erkek/kız oranı 1.33 idi.

Vakaların tümünün özgeçmişinde mental ve motor gelişimlerinin geri olduğu saptandı. Onüç no'lu vakada ise mental ve motor gelişimde geriliğe ek olarak iki yaşında geçirilmiş febril konvülsiyon öyküsü mevcuttu. Vakaların beşinde (%71.4) anne-baba arasında 1. derece ve birinde

(14 no'lu) (%14.2) 3. derece veya uzak derecede akraba evliliği öyküsü mevcuttu. Bir (12 no'lu) (%14.2) vakada anne-baba arasında akraba evliliği öyküsü yoktu (Şekil 11).



Şekil 11. Grup 2’de akraba evliliği dağılımı

Vakaların soyağaçları incelendiğinde, beş (%71.4) vakada OR kalıtım ve iki (10 ve 12 no'lu) (%28.5) vakada mitokondriyal kalıtım olabileceği düşünüldü.

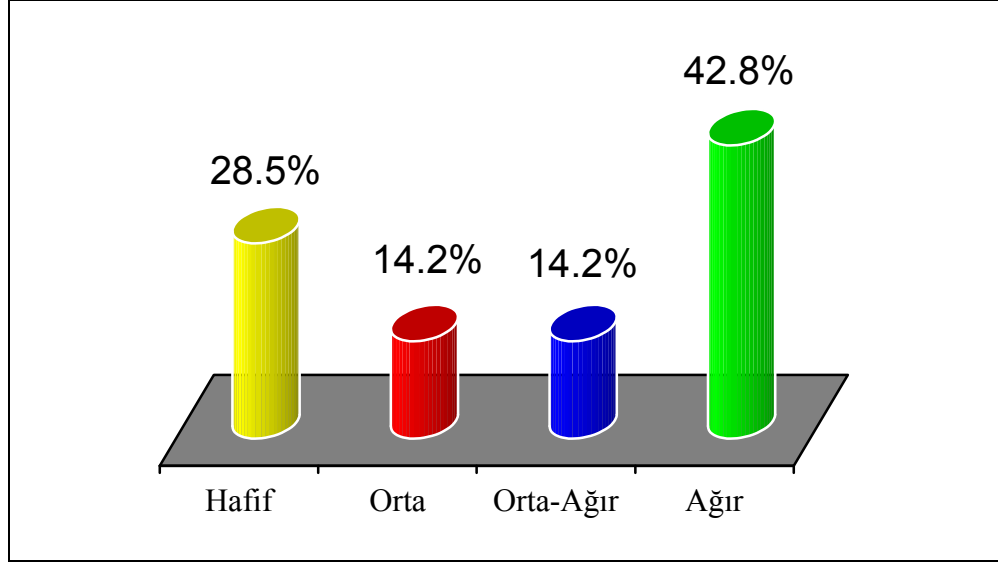
Vakaların hiçbirinde epilepsi öyküsü ve AEİ kullanımı yoktu.

İndeks vakaların pedigrileri incelendiğinde vakaların tümünde ailede benzer nörolojik hastalık öyküsü vardı. İki (11 ve 15 no'lu) vakanın akrabalarında epilepsi ile birlikte mental ve/veya motor retardasyon ve diğer vakalarda ise ailede sadece mental ve/veya motor retardasyon öyküsü olduğu saptandı. On no'lu vakada ise iki kız kardeşinin MMR nedeniyle eksitus olduğu öğrenildi. Vakaların tümünde en az bir kardeşte benzer nörolojik hastalık öyküsü vardı. Ailede benzer nörolojik hastalık öyküsü anne-baba arasında akraba evliliği derecesi bakımından incelendiğinde; akrabalarında epilepsi ile birlikte mental ve/veya motor retardasyon öyküsü olan iki vakanın her ikisinde de anne-baba arasında 1. derece akraba evliliği öyküsü vardı. Yedi vakanın altısında (%85.7) ailede eksitus ve/veya abortus öyküsü mevcuttu. Üç (10, 13 ve 14 no'lu) (%42.8) vakada sadece eksitus öyküsü, iki (15 ve 16 no'lu) (%28.5) vakada sadece abortus öyküsü ve bir (11 no'lu) (%14.2) vakada da hem eksitus ve hem de abortus öyküsü vardı. On no'lu vakada ise iki kız kardeşinin MMR nedeniyle eksitus olduğu öğrenildi. Ailede eksitus ve abortus öyküsü olan altı

vaka anne-baba arasında akraba evliliği bakımından incelendiğinde; sadece eksitus öyküsü olan üç vakanın ikisinde anne-baba arasında 1. derece ve birinde 3. derece veya uzak derecede, abortus öyküsü olan iki vakada 1. derece, hem eksitus ve hem de abortus öyküsü olan bir vakada 1. derece ve eksitus ve/veya abortus öyküsü olmayan bir vakada da anne-baba arasında akraba evliliği öyküsünün olmadığı öğrenildi.

Yedi vakanın dördünde (%57.1) nörolojik muayenede MMR'a ek olarak spastisite saptandı. Nörolojik muayenede MMR'a ek olarak anormal fizik muayene bulguları mental retardasyon derecesi bakımından incelendiğinde; spastisitesi olan dört vakanın ikisinde (11 ve 15 no'lu) ağır derece, birinde (12 no'lu) orta derece ve birinde (16 no'lu) orta-ağır derecede mental retardasyon vardı. Vakaların tümünde hem mental hem motor retardasyon birlikteliği vardı. Vakaların hiçbirinde görme veya işitme problemi yoktu. Vakalar mental retardasyon derecesi bakımından incelendiğinde; üç (%42.8) vakada ağır derece, iki (13 ve 14 no'lu) (%28.5) vakada hafif derece, bir (12 no'lu) (%14.2) vakada orta derece ve bir (16 no'lu) (%14.2) vakada da orta-ağır derecede mental retardasyon olduğu saptandı (Şekil 12). Üç MMR vakasının başvuru yaşı beş yaş ve altında idi. Bunlardan ikisinde (10 ve 11 no'lu) ağır derece ve birinde (16 no'lu) orta-ağır derecede mental retardasyon vardı. Ağır derecede mental retardasyon saptanan üç vakanın ikisi kız ve biri erkek iken hafif derecede mental retardasyon saptanan her iki vaka da erkek idi. Mental retardasyon derecesi anne-baba arasında akraba evliliği bakımından incelendiğinde; hafif derecede mental retardasyon olan iki vakanın birinde anne-baba arasında 1. derece ve diğerinde 3. derece veya uzak derecede; orta derecede mental retardasyon olan bir vakada akraba evliliği öyküsü yok; orta ağır derecede mental retardasyon olan bir vakada anne-baba arasında 1. derece ve ağır derecede mental retardasyon olan üç vakanın hepsinde de 1. derece akraba evliliği öyküsü vardı.





**Şekil 12.** Grup 2’de mental retardasyon derecesi dağılımı

Yedi vakanın birinde (%14.2) (14 no’lu) vitamin B12 düzeyi normalden düşük idi. Vakaların tümünde çalışılan folat düzeyi, tiroid hormon düzeyi ve Tandem MASS spektrometri sonuçları normal idi.

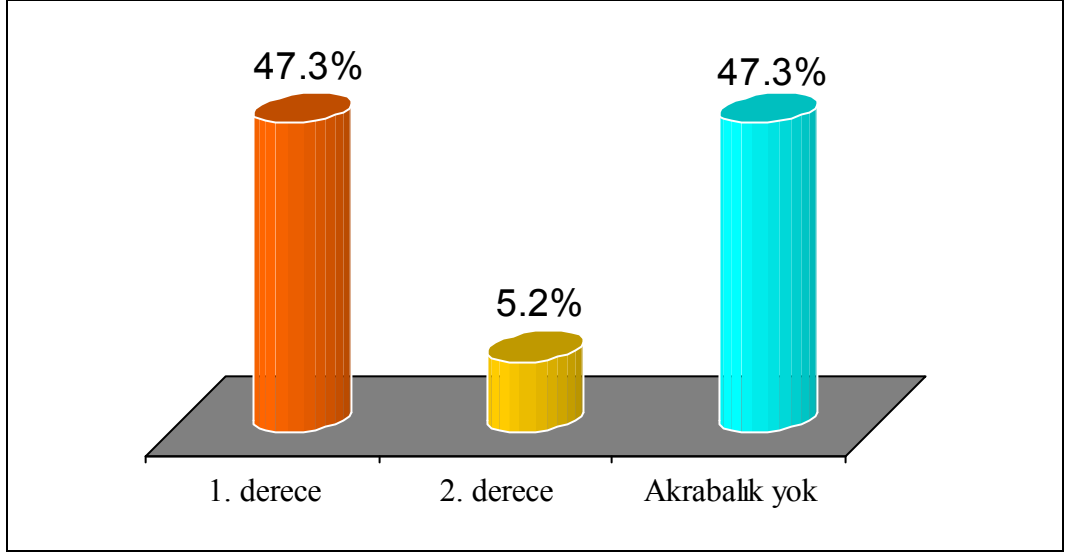
Vakaların tümüne çekilen EEG’de anormal bir bulgu saptanmadı.

Vakaların dördünde (%57.1) anormal VEP incelemesi vardı. Üç (12, 13 ve 16 no’lu) vakada bilateral anormal VEP bulgusu varken, 10 no’lu vakada unilateral anormal VEP bulgusu vardı. Anormal VEP bulgusu olan dört vaka mental retardasyon derecesi bakımından incelendiğinde; bir (13 no’lu) vakada hafif derece, bir (12 no’lu) vakada orta derece, bir (16 no’lu) vakada orta-ağır derece ve bir (10 no’lu) vakada da ağır derecede mental retardasyon vardı. Tüm hastaların ABR incelemeleri normal idi.

Yedi vakanın altısında (%85.7) anormal beyin MRG bulgusu saptanmazken 10 no’lu vakada korpus kallozum displazisi ve hidrosefali saptandı. Anormal beyin MRG bulgusu mental retardasyon derecesi bakımından incelendiğinde; bir (10 no’lu) vakada ağır derecede mental retardasyon saptandı.

**4.5. Grup 3’de yer alan vakaların pedigri, klinik ve laboratuvar bulguları:** Grup 3’de 19 hasta vardı. Başvuru yaşları ortalama  $6.97 \pm 3.91$  yıl (11 ay-14 yıl) idi. Sekizi (%42.1) kız ve 11’i (%57.8) erkekti. Erkek/kız oranı 1.37 idi. Vakaların tümünün özgeçmişinde özellik vardı. Bir

vakada (34 no'lu) mental ve motor gelişimde gerilik dışında doğum sonrası şüpheli bir morarma öyküsü olduğu öğrenildi. Vakaların dokuzunda (%47.3) anne-baba arasında 1. derece ve birinde (32 no'lu) (%5.2) 2. derecede akraba evliliği öyküsü mevcuttu. Dokuz (%47.3) vakada anne-baba arasında akraba evliliği öyküsü yoktu (Şekil 13).



Şekil 13. Grup 3'de akraba evliliği dağılımı

Vakaların soyağaçları incelendiğinde, dokuz (%47.3) vakada OR kalıtım, iki (26 ve 29 no'lu) (%10.5) vakada eksik penetranslı OD kalıtım, iki (22 ve 27 no'lu) (%10.5) vakada mitokondriyal kalıtım, iki (23 ve 28 no'lu) (%10.5) vakada OR kalıtım veya mitokondriyal kalıtım, iki (21 ve 35 no'lu) (%10.5) vakada mitokondriyal kalıtım veya kromozomal bozukluk, bir (18 no'lu) (%5.2) vakada XR kalıtım ve bir (19 no'lu) (%5.2) vakada da eksik penetranslı OD kalıtım veya multifaktöriyel kalıtım olabileceği düşünüldü.

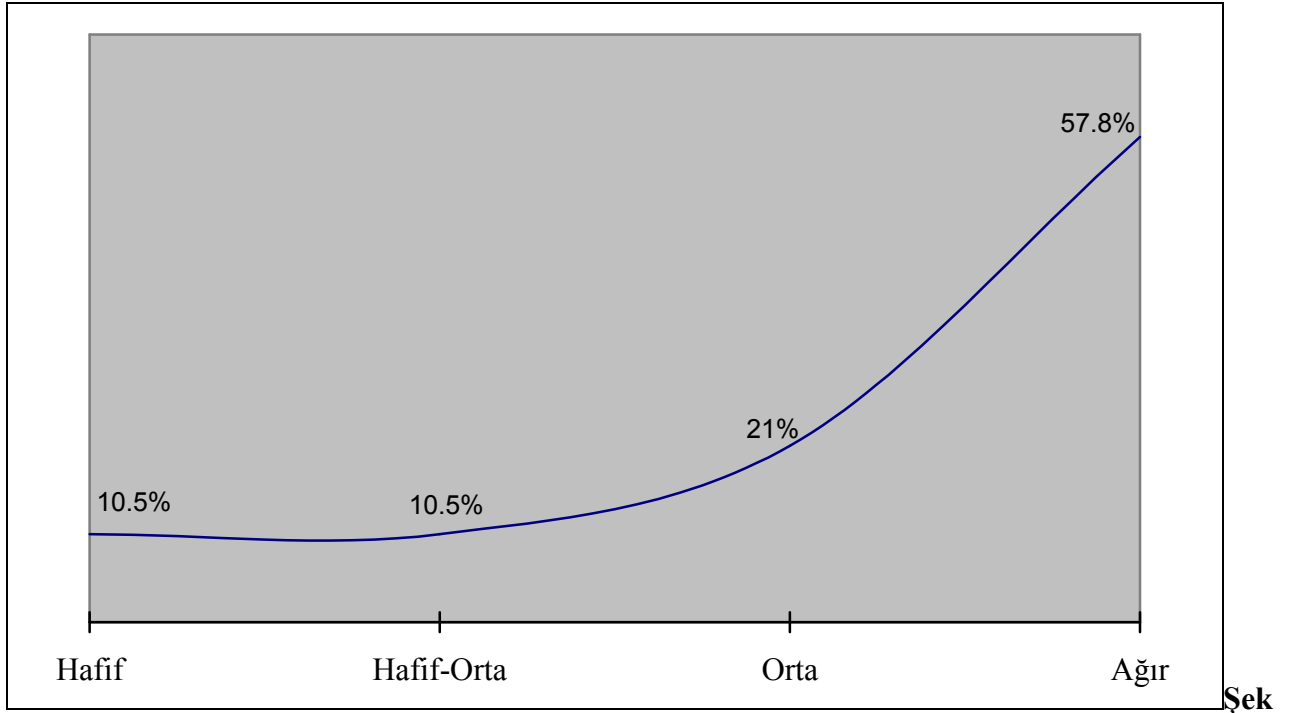
Vakalar epilepsi sınıflandırmasına göre incelendiğinde, 16 (%84.2) vakada jeneralize nöbet ve üç (20, 29 ve 31 no'lu) (%15.7) vakada ise parsiyel nöbet vardı. Jeneralize nöbeti olan vakaların onunda (%62.5) ağır derecede, üçünde (%18.7) orta derecede, ikisinde (%12.5) hafif-orta derecede ve birinde (%6.2) hafif derecede mental retardasyon vardı. Parsiyel nöbeti olan üç vakanın birinde (%33.3) hafif derecede, birinde orta derecede ve birinde ise ağır derecede mental retardasyon vardı. Vakaların tümünde epilepsi vardı. Onsekiz (%94.7) vakada nöbetler devam etmekte idi ve vakaların tümü en az bir AEİ kullanıyordu. Bir (29 no'lu) (%5.2) vakada ise nöbet gözlenmemesi

üzerine ilaç kesilmişti.

İndeks vakaların pedigrileri incelendiğinde vakaların tümünde ailede benzer nörolojik hastalık öyküsü vardı. On vakada ailede epilepsi ile MMR öyküsü, altı (21, 24, 27, 28, 31 ve 35 no'lu) vakada ailede sadece MMR öyküsü, iki (19 ve 23 no'lu) vakada ailede sadece epilepsi öyküsü ve bir vakada (32 no'lu) ailede epilepsi ile birlikte mental retardasyon öyküsü olduğu saptandı. Vakaların 16'sında (%84.2) en az bir kardeşte epilepsi ve/veya MMR öyküsü vardı. Vakaların üçünde (%15.7) anne-babada epilepsi ve/veya MMR öyküsü vardı. Bir (19 no'lu) vakada annede epilepsi, bir (26 no'lu) vakada annede MMR ve bir (29 no'lu) vakada ise babada MMR öyküsü vardı. Ailede benzer nörolojik hastalık öyküsü anne-baba arasında akraba evliliği bakımından incelendiğinde; ailede sadece epilepsi öyküsü olan iki vakanın her ikisinde de akraba evliliği öyküsü yoktu. Ailede sadece MMR olan altı vakanın üçünde (24, 28 ve 31 no'lu) anne-baba arasında 1. derece akraba evliliği varken üçünde de akraba evliliği öyküsü yoktu. Ailede epilepsi ile birlikte mental retardasyon öyküsü olan 32 no'lu vakada ise anne-baba arasında 2. derece akraba evliliği öyküsü vardı. Ondokuz vakanın altısında (%31.5) eksitus ve altısında (%31.5) abortus öyküsü vardı. Bir vakada (32 no'lu) (%5.2) ailede hem eksitus ve hem de abortus öyküsü mevcuttu. Yirmidört ve 35 no'lu vakaların kız kardeşlerinin MMR nedeniyle eksitus olduğu ve 24 no'lu vakada anne-baba arasında 1. derece akraba evliliği öyküsü olduğu öğrenildi. Ailede eksitus ve abortus öyküsü olan vakalar anne-baba arasında akraba evliliği bakımından incelendiğinde; ailede sadece eksitus olan beş vakanın ikisinde anne-baba arasında 1. derece akraba evliliği öyküsü varken üç vakada yoktu. Ailede sadece abortus öyküsü olan beş vakanın dördünde anne-baba arasında 1. derece akraba evliliği öyküsü varken bir vakada yoktu. Ailede hem eksitus ve hem de abortus öyküsü olan 32 no'lu vakada ise anne-baba arasında 2. derece akraba evliliği öyküsü vardı. anne-baba arasında akraba evliliği öyküsü olmayan dokuz vakanın üçünde eksitus öyküsü ve birinde abortus öyküsü varken, beş (%26.3) vakada eksitus ve/veya abortus öyküsü yoktu.

Nörolojik muayenede epilepsiye ilave olarak vakaların dördünde (22, 23, 29 ve 31 no'lu) (%21) MMR, üçünde (18, 25 ve 27 no'lu) (%15.7) spastisite, üçünde (19, 21 ve 35 no'lu) (%15.7) spastisite ve strabismus, ikisinde (17 ve 30 no'lu) (%10.5) dismorfik bulgu (mikrosefali), birinde (26 no'lu) (%5.2) mental retardasyon, birinde (32 no'lu) (%5.2) mental retardasyon ile birlikte nistagmus ve dismorfik bulgu (üçgen yüz ve mikrognati), birinde (20 no'lu) (%5.2) spastisite ve trunkal hipotonisite, birinde (28 no'lu) (%5.2) spastisite ve dismorfik bulgu (alt ekstremitede deformite), birinde (24 no'lu) (%5.2) nistagmus ve dismorfik bulgu (kaba yüz görünümü), birinde (34 no'lu) (%5.2) hipotonisite ve dismorfik bulgu (uzun kirpikler ve asimetric kafa yapısı) ve birinde (33 no'lu) (%5.2) de ataksi saptandı. Vakaların dördünde (17, 25, 32 ve 35 no'lu) (%21) sadece görme problemi, üçünde (18, 21 ve 28 no'lu) (%15.7) sadece işitme problemi ve birinde (20 no'lu) (%5.2) hem görme ve hem de işitme problemi vardı. Vakaların tümünde epilepsi ile birlikte mental ve/veya motor retardasyon birlikteliği vardı. Ondokuz vakanın 17'inde epilepsi ile birlikte (%89.4) MMR ve ikisinde (26 ve 32 no'lu) (%10.5) epilepsi ile birlikte sadece mental retardasyon vardı. Vakalar mental retardasyon derecesi bakımından incelendiğinde; 11 (%57.8) vakada ağır derece, dört (23, 25, 31 ve 33 no'lu) (%21) vakada orta derece, iki (26 ve 29 no'lu) (%10.5) vakada hafif derece ve iki (19 ve 32 no'lu) (%10.5) vakada da hafif-orta derecede mental retardasyon olduğu saptandı. Epilepsi ile birlikte sadece mental retardasyonu olan vakaların birinde (26 no'lu) (%5.2) hafif derecede ve diğerinde (32 no'lu) (%5.2) de hafif-orta derecede mental retardasyon olduğu saptandı (Şekil 14). Altı MMR vakasının başvuru yaşı beş yaş ve altında idi. Bunların dördünde (18, 20, 24 ve 30 no'lu) ağır derece, birinde (29 no'lu) hafif derece ve birinde (23 no'lu) orta derecede mental retardasyon saptandı. Ağır derecede mental retardasyon saptanan 11 vakanın sekizi erkek ve üçü kız, hafif derecede mental retardasyon saptanan bir vaka erkek iken hafif derecede mental retardasyon saptanan bir vaka da kız idi. Mental retardasyon derecesi anne-baba arasında akraba evliliği bakımından incelendiğinde; hafif derecede mental retardasyon olan bir vakada, hafif-orta derecede mental retardasyon olan bir vakada ve hafif derecede mental

retardasyon saptanan bir vakada anne-baba arasında akraba evliliği öyküsü yok idi. Orta derecede mental retardasyon olan dört vakanın ikisinde anne-baba arasında 1. derece akraba evliliği öyküsü varken ikisinde yoktu. Ağır derecede mental retardasyon olan 11 vakanın yedisinde anne-baba arasında 1. derece akraba evliliği varken ve dördünde akraba evliliği öyküsü yoktu. Hafif-orta derecede mental retardasyon saptanan bir vakada anne-baba arasında 2. derece akraba evliliği öyküsü vardı.



**il 14.** Grup 3’de mental retardasyon derecesi dağılımı

Ondokuz vakanın üçünde (22, 27 ve 30 no’lu) (%15.7) sadece vitamin B12 düzeyi, ikisinde (23 ve 31 no’lu) (%10.5) sadece folat düzeyi ve birinde (29 no’lu) (%5.2) vitamin B12 ile birlikte folat düzeyi normalden düşük idi. Vakaların tümünde çalışılan tiroid hormon düzeyi ve Tandem MASS spektrometri sonuçları normal idi.

Ondokuz vakanın 11’inde (%57.8) anormal EEG bulgusu saptandı. Anormal EEG bulgusu olan vakaların yedisinde bilateral, üçünde (19, 20 ve 29 no’lu) fokal ve bir vakada (25 no’lu) myoklonik epilepsi ile uyumlu epileptiform anomali saptandı. Anormal EEG bulgusu olan vakalar anormal beyin MRG bulgusu bakımından incelendiğinde; bilateral EEG bulgusu olan yedi vakanın üçünde anormal beyin MRG bulgusu, fokal EEG bulgusu olan üç vakada anormal beyin MRG

incelemesi vardı. Yirmibeş no'lu vakada ise anormal beyin MRG bulgusu vardı.

Vakaların altısında (17, 20, 24, 25, 26 ve 35 no'lu) (%31.5) anormal VEP incelemesi ve dördünde (18, 19, 20 ve 28 no'lu) (%21) anormal ABR incelemesi varken bir (33 no'lu) hastaya hem VEP hem de ABR çekilemedi. Görme ve işitme problemi beraber olan 20 no'lu vakanın hem VEP hem de ABR incelemesinde bozukluk saptandı. Görme problemi olan beş vakanın dördünde anormal VEP incelemesi vardı. Yirmidört ve 26 no'lu vakalarda ise görme problemi olmamasına rağmen VEP incelemesi anormal saptandı. İşitme problemi olan dört vakanın üçünde anormal ABR incelemesi vardı. Ondokuz no'lu vakanın ise işitme problemi olmamasına rağmen ABR incelemesi anormal saptandı. Anormal VEP incelemesi olan altı vakanın dördünde bilateral, birinde (20 no'lu) unilateral anormal VEP bulgusu saptanırken bir (24 no'lu) vakada ise bu ayırım yapılamadı. Anormal ABR incelemesi olan dört vakanın ikisinde (18 ve 20 no'lu) unilateral ve ikisinde de bilateral bozukluk vardı. Anormal VEP bulgusu olan altı vaka mental retardasyon derecesi bakımından incelendiğinde; dört vakada ağır derece, bir (26 no'lu) vakada hafif derece ve bir (25 no'lu) vakada da orta derecede mental retardasyon vardı. Anormal ABR bulgusu olan dört vaka mental retardasyon derecesi bakımından incelendiğinde; üç vakada ağır derece ve bir (19 no'lu) vakada da hafif-orta derecede mental retardasyon vardı.

Ondokuz vakanın 10'unda (%52.6) anormal beyin MRG bulgusu saptandı. Anormal beyin MRG bulgusu mental retardasyon derecesi bakımından incelendiğinde; on vakanın beşinde ağır derece, ikisinde orta derece, ikisinde hafif-orta derece ve birinde hafif derecede mental retardasyon vardı.

## 5. TARTIŞMA

Epileptik nöbet, bir grup serebral nöronun ani, anormal ve aşırı boşalmasına bağlı olarak geçici bulgu ve/veya semptomların ortaya çıkmasıdır. Bu tanıma bağlı olarak, epileptik nöbet zamansal olarak kesin bir başlangıcı ve bitişi olan geçici bir durumdur. Genellikle bitişi, postiktal dönemdeki semptomların tabloyu karartması nedeniyle, başlangıç kadar kesin belirlenmeyebilir. Nöbetin klinik görünümünü ise, anormal epileptik deşarjın ortaya çıktığı nöronlar, yayıldığı anatomik yollar ve bölgeler belirler (10,32).

Epilepsi oldukça sık görülür, çeşitli çalışmalarda genel popülasyonda görülme sıklığı her 1000 kişide 3.5-8 arasında bulunmuştur (10,33). Ondört yaşın altındaki çocuklarda insidansı 46-83/100000 olarak bildirilmiştir. İnsidans bir yaşın altındaki çocuklarda fazladır (10). Doğumdan 16 yaşına kadar, epilepsi prevalansı ise %0.5-1 arasında değişmektedir (34,35). 0-16 yaş arası Türk çocuklarında yapılan bir çalışmada ise epilepsi prevalansı %0.8 olarak bulunmuştur (36).

Epilepsi prevalansının cinsiyetle ilişkisi konusunda da farklı sonuçlar bildirilmektedir. Forsgren ve arkadaşlarının (37) 23 prevalans çalışmasını inceledikleri derlemede bir çalışma dışında çalışmaların tümünde epilepsinin erkek cinsiyette daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Epilepsi prevalansının kız cinsiyette erkeklere göre daha sık olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmakla birlikte bu çalışmaların çoğunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (38-41). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da epilepsi prevalansının erkeklerde kızlardan daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir (36,42-47). Çalışmamızda 28 (%80) epilepsi vakası bulunmaktaydı. Vakaların dokuzu (%32.1) grup 1'de ve 19'u (%67.8) grup 3'de idi. Yirmisekiz vakanın 18'si (%64.2) erkek ve onu (%35.7) kızdı. Erkek/Kız oranı:1.8 idi. Bu oran grup 1'de 7/2 (3.5) ve grup 3'te 11/8 (1.37) idi. Her iki grupta da literatürle uyumlu olarak erkek cinsiyet oranı daha yüksek idi.

Nöbetlerin sınıflandırılması hem uygun antiepileptik ilaç seçimi hem de bilimsel verilerin toplanması ve karşılaştırılmasında önemlidir. Epileptik nöbetler parsiyel ve jeneralize olmak üzere

iki temel gruba ayrılır. Parsiyel nöbetler, beynin bir bölgesindeki nöronların deşarjı sonucu ortaya çıkan, klinik ve EEG bulgusu bu anatomik lokalizasyon ile ilişkili olan nöbetlerdir. Nöbet sırasında bilinç değişikliği olması (kompleks parsiyel) veya olmamasına (basit parsiyel) göre ikiye ayrılırlar. Her iki tip de korteksin diğer bölgelerine yayılarak sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetlere dönüşebilir. Parsiyel nöbetler jeneralize tonik-klonik nöbete dönüşür ise tam bilinç kaybı olur. Jeneralize nöbetler, klinik ve EEG bulguları ile nöbetin başlangıcında her iki hemisferin de diffüz olarak olaya katıldığı nöbetlerdir. Jeneralize nöbetlerde genellikle bilinç kaybı görülür, ancak miyoklonik tip gibi bazı nöbetlerde nöbet o kadar kısadır ki bilinç kaybı tam olarak değerlendirilmeyebilir (2,10). Camfield ve Camfield (6) epilepsisi olan vakaların %39'unu fokal, %55'ini jeneralize ve %5'ini de diğer şekilde sınıflandırmışlardır. Sillanpää ve arkadaşları (48) çocukluk çağında ilk epilepsi nöbeti geçiren 245 hastanın nöbet türlerini ve epilepsi sendromlarının dağılımını araştırmışlardır. Çalışmalarında vakaların %64'ünde sadece parsiyel nöbet (%60) veya jeneralize nöbet ile birlikte parsiyel nöbet (%4) saptanmıştır. İdiyopatik vakalarda, parsiyel nöbet (%35) görülme olasılığının, kriptojenik (%78) veya semptomatik (%66) vakalardan daha düşük olduğunu bildirmişlerdir ( $p < 0.0001$ ). Berg ve arkadaşları (34,49,50) ilk kez epilepsi tanısı alan 613 çocuğu incelemişler ve dördü hariç tüm vakaları ILAE sınıflamasına göre sınıflandırmışlardır. Lokalizasyon ile ilişkili veya parsiyel sendromlar toplam vakaların %59'unu oluştururken, jeneralize epilepsi %29'unu oluşturmakta idi ve %12'si fokal veya jeneralize olarak belirlenemeyen gruba ait idi. Belirlenemeyen gruba ait bazı vakaların, takiplerde lokalizasyon ile ilişkili sendromlar olarak sınıflandırıldığını bildirmişlerdir (50). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise ILAE 1981 nöbet sınıflamasına göre çalışmaya alınan vakaların yaklaşık %82'sinin parsiyel nöbet, %18'inin ise jeneralize nöbet geçirdiği saptanmıştır. Parsiyel nöbetler ile jeneralize nöbetlerin yaş dağılımı değerlendirildiğinde parsiyel nöbet geçirme oranınının 12 yaş ve üstü çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla olduğu bildirilmiştir ( $p < 0,05$ ) (51). Çalışmamızda epilepsisi olan 28 vaka epileptik nöbet sınıflandırmasına göre incelendiğinde, 20



(%71.4) vakada jeneralize nöbet, yedi (%25) vakada parsiyel nöbet ve bir (%3.5) vakada ise parsiyel başlayıp sekonder jeneralizasyon gösteren nöbet vardı.

Genel popülasyonda insanların %1'inde epilepsi görülürken yakın akrabalarında epilepsi varsa, epilepsinin spesifik tipine göre bu oran %2-8'e çıkmaktadır (28). Genel bir yaklaşım olarak İE tanısı alan bir vakanın kardeşleri veya çocuklarında epilepsi gelişme riski %4-10 arasında değişmektedir (52,53). Medina ve arkadaşları (39) epilepsi olgularının %67'sinde aile öyküsünün olduğunu saptamışlardır. Tekle-Haimanot ve arkadaşlarının (54) çalışmasında ise bu oran %22 olarak bulunmuştur. Al Rajeh ve arkadaşlarının (55) çalışmasında epilepsi vakalarının %24'ünde ailede en az bir epilepsili akraba olduğu bildirilmiştir. Aziz ve arkadaşları (56) epilepsi hastalarının %32'sinin akrabalarında epilepsi olduğunu tespit etmişlerdir. Braathen ve Theorell (57) sadece AEİ'larla tedavi edilen çocukların da dahil edildiği klinik çalışmalarında hastaların %22'sinin akrabalarında epilepsi olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda epilepsisi olan 28 vakanın, 22'sinin (%78.5) akrabalarının en az birinde epilepsi öyküsü vardı. Bu oranın bulunmasının nedeni, çalışmamıza sadece ailesel epilepsili vakaların alınması ile ilişkili olabilir.

Monetti ve arkadaşlarının (58) çalışmasında, epilepsi hastası olmayan kontrol grubundaki hastaların %1.8'inin 1. derece akrabalarında epilepsi görülürken, epilepsi hastalarının %5.4'ünün 1. derece akrabalarında epilepsi olduğunu tespit etmişlerdir. Callenbach ve arkadaşlarının (59) çalışmasında, epilepsi hastalarının %10'unun aile hikayesinde epilepsi bulmuşlardır. Epilepsi hastaları, aile hikayesinde epilepsi olmayan çocuklara göre daha nadir lokalizasyon ile ilişkili epilepsi, ve daha sık jeneralize epilepsi sergilemekte idi. Akrabaların büyük kısmında, nöbet türü aynı idi. Poduri ve Lowenstein'nin (60) çalışmasında idiyopatik jeneralize epilepsi hastalarının 1. derece akrabalarında epilepsi geçirme riski % 8-12 idi. Bu değerlerin, genel popülasyondaki riskin (yaklaşık yüzde 0.5) epeyce üzerinde olduğu bildirilmiştir. Aygün'nün (61) yaptığı bir çalışmada, epilepsili olgularda ailede epilepsi öyküsü değerlendirildiğinde 6 kız hastanın 3'ünde ve 10 erkek hastanın 4'ünde olmak üzere 16 hastanın 7'sinde (%43.7) pozitif olduğu saptandı. Bunların da

%2.8'inde babada, %6.6'sında kardeşlerde, %1.7'sinde kuzen ve yeğenlerde pozitif epilepsi hikayesi tespit edilmiştir. Bu bulguların istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada hastaların anne-babaları arasında 1. derecede akrabalık %25, 2. derecede akrabalık %6.2 olarak bulunmuş ve bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı idi. Çalışmamızda epilepsisi olan vakaların 19'unun (%67.8) en az bir kardeşinde epilepsi vardı.

Tunçbilek ve Ulusoy'un (62) çalışmasında anne-baba arasında akrabalık oranı %25 olarak bulunmuş ve bu oranın Türkiye ortalaması ile aynı olduğu bildirilmiştir. Akbayram ve arkadaşlarının (9) yaptıkları bir çalışmada, anne-baba arasında akrabalık oranı %34.4 olarak bulunmuştur. Yaman ve arkadaşları (63) ailevi epilepsilerde 1. derece akrabalık oranını %10.3, 2. derece akrabalık oranını ise %5.9 olarak saptamışlardır. Bu durumun genetik kadar çevresel faktörlerin epilepsinin ortaya çıkışında önemi olduğuna işaret etmişlerdir. Çalışmamızda epilepsisi olan 28 vakanın onunda (%35.7) anne-baba arasında 1. derece, dördünde (%14.2) 2. derece, ikisinde (%7.1) 3. derece veya uzak derecede akraba evliliği vardı. Oniki (%42.8) vakada ise anne-baba arasında akraba evliliği öyküsü yok idi.

Ailesel epilepsi vakaları, bir çok çalışmada %5 ile %32 arası değişmektedir. Bu çalışmalarda, aile üyelerinin epilepsi fenotipi araştırılmamıştır (56-58). İki ayrı çalışmada, ailelerdeki epilepsi vakalarının klinik türlerinin uyumu değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmaların birinde İtalyan epilepsi çalışma grubu, etkilenen akrabalar arasındaki İE sendromlarının benzerliğine dikkat çekmiştir. Bir DNA haritalama çalışması kapsamında, 20 epilepsi kliniğinden 74 aile seçilmiştir. Her bir ailede, İE geçiren en az üç birey olmaktadır ve tüm vakalar, en çok benzerlik gösterdikleri epileptik sendroma göre sınıflandırılmıştır. Febril konvülsiyon çalışma dışında tutulduğunda, bir aile içinde epilepsi türünün uyumu, epileptik sendroma göre %32-81 arasında değiştiği bildirilmiştir. Ayrıca, aynı aile bireylerinin %46'sı (50/108) epilepsi türleri bakımından uyumluluk gösterirken, 1. derece akrabalarda bu değer %65'e (41/63) ulaştığı tespit edilmiştir. Dolayısıyla, hastanın belirli bir epileptik sendromu olduğu ailelerde dahi, önemli

düzeyde genetik temelli farklılıkların olabileceği vurgulanmıştır (64). Diğer bir çalışmada, Jain ve arkadaşları (65) vakaların %13'ünün birinci derece akrabalarında, %6'sının ise uzak akrabalarında epilepsi tespit etmişlerdir. Pozitif bir aile hikayesine idiyopatik veya kriptojenik epilepsili vakalarda, semptomatik epilepsili vakalardan daha sık rastlanmakta idi. Aynı şekilde, pozitif aile öyküsü jeneralize epilepsilerde, lokalizasyon ilişkili epilepsilerden daha sık idi. Hasta ile yakınları arasında epilepsi türü benzerliği, idiyopatik ve kriptojenik jeneralize epilepsilerde daha yüksek idi. Çalışmamızda akrabalarında epilepsi olan 22 vakanın sekizinde (%36.3) 1. derece akrabalarında, altısında (%27.2) hem 1. derece ve hem de 3. derece veya uzak derecede akrabalarında, dördünde (%18.1) hem 1. derece ve hem de 2. derece akrabalarında, ikisinde (%9) hem 2. derece ve hem de 3. derece veya uzak derecede akrabalarında ve birinde (%4.5) 2. derece akrabalarında epilepsi öyküsü vardı. Bir (%4.5) vakada ise indeks vakanın üç kuşak soyundaki akrabalarında da epilepsi öyküsü vardı. Ancak çalışmamızda hasta ile akrabaları arasında epilepsi türü benzerliği yönünden inceleme yapılmadı.

Anne veya babası hasta olan bir çocuğun, epilepsi geçirme riski %5 ile %15 arası değişmektedir (66). Çocukta epilepsi riskini arttıran faktörlerden biri de annenin epilepsili olmasıdır. Babaya göre annenin epilepsili olması daha yüksek bir riske neden olmaktadır. (%9'a karşı %3). Ebeveynin hastalık başlangıç yaşının 20 yaş altında olması ise epilepsi gelişme riski açısından diğer bir risk faktörüdür (67). Bianchi ve arkadaşlarının (68) yaptıkları ailesel bir çalışmada indeks vakanın akrabalarında, epilepsi geçirme oranının, genel popülasyona göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. İdiyopatik jeneralize epilepsi geçiren hastalarda, pozitif aile geçmişi riski, kontrol grubuna göre %4.6 daha yüksek olup ve bu özellikle, riskleri %6.6 olan anne-babada görülmekte idi. Jeneralize epilepsinin, aile geçmişindeki vaka sayısı ile ilişkilendirilmesinin sebebinin, idiyopatik türlerin yüksek sıklığı (>%63) ile açıklanabileceği ancak tek sebebin bu olmadığı bildirilmiştir (68). Çalışmamızda epilepsili vakaların tümü incelendiğinde 19'unda (%67.8) en az bir kardeşte epilepsi varken iki (%14.2) vakada annede epilepsi saptandı.

Annede epilepsi olan vakaların biri grup 1’de, diğeri ise grup 3’de idi. Epilepsisi olan indeks vakaların babalarının hiçbirinde epilepsi yoktu.

Dismorfolojik ve nörolojik muayene ile hastaların %39 ile %81’inde spesifik bir tanı düşünülebilir (69). Camfield ve Camfield’in (6) çalışmasında epilepsili tüm hastaların %58’inde beraberinde ek nörolojik defisitler mevcuttu. Nörolojik defisitler ağır, orta ve hafif grupta sırasıyla %81, %29 ve %34 idi. Çalışmamızda grup 1’de yer alan vakaların tümünde nörolojik muayene bulguları normal idi. Grup 3’deki vakalarda epilepsiye ilave olarak vakaların dördünde (%21) MMR, üçünde (%15.7) spastisite, üçünde (%15.7) spastisite ve strabismus, ikisinde (%10.5) dismorfik bulgu (mikrosefali), birinde (%5.2) mental retardasyon, birinde (%5.2) mental retardasyon ile birlikte nistagmus ve dismorfik bulgu (üçgen yüz ve mikrognati), birinde (%5.2) spastisite ve trunkal hipotonisite, birinde (%5.2) spastisite ve dismorfik bulgu (alt ekstremitede deformite), birinde (%5.2) nistagmus ve dismorfik bulgu (kaba yüz görünümü), birinde (%5.2) hipotonisite ve dismorfik bulgu (uzun kirpikler ve asimetric kafa yapısı) ve birinde (%5.2) de ataksi saptandı.

DSÖ gelişimsel bozuklukları santral sinir sistemi bozukluğundan kaynaklanan bir fonksiyonel yetersizliğe neden olan ve sonuçta bireyin günlük yaşam aktivitelerini zorlaştıran bir durum olarak tanımlamaktadır. Mental retardasyon, mental kapasitenin tam olmayan veya yetersiz genel gelişimi olarak karakterizedir. Güncel olarak ortaya konan mental retardasyonun resmi tanımlamaları ortalama altı entellektüel fonksiyonu ve mevcut adaptif fonksiyonlarında bozulma veya eşlik eden defisitlerden dolayı belirgin yetersizliği olan kişilerin tanımlayıcı tanımlarını vurgulamaktadır (3,23).

Mental retardasyon prevalansı ile ilgili yayınlanan tahminler bölgesel farklılıklar, kesin olmayan veriler, tanısal kriterler ve çalışma metodundaki değişikliklerden dolayı değişkenlik gösterebilir. Hafif derecede mental retardasyon ağır derecede mental retardasyondan 10-12 kat daha sıktır (23). Mental retardasyon prevalansının tahminleri, teşhis kriterleri, çalışma tasarımı, ve

soruşturma yöntemleriyle değişkenlik göstermektedir. Tanı yalnızca IQ'ye dayandığında, yaklaşık %3 değerinde bir prevalans elde edilirken, mevcut üç boyutlu tanımlama kullanıldığında, ve çoklu soruşturma yöntemi eşliğinde, ABD'de prevalans %1 civarında bildirilmiştir (70,71). Mental retardasyonlu vakaların %75'i hafif, %10'u orta, %5'i ise ağır gruba girer. Bu dağılım yaşa, sosyo-ekonomik faktörlere ve kültürel yapıya göre değişkenlik göstermektedir (72). Çalışmamızda 26 mental retardasyon vakası vardı. Vakaların 14'ünde (%53.8) ağır derecede, beşinde (%19.2) orta derecede, dördünde (%15.3) hafif derecede, ikisinde (%7.6) hafif-orta derecede ve birinde (%3.8) ise orta-ağır derecede mental retardasyon saptandı.

Epileptik hastalarda mental retardasyon sık görülmektedir. AEİ kullanan hastaların çalışma dışında tutulmasına rağmen, 580 epileptik vakanın %18'inde mental retardasyon tespit edilmiştir. Bu oran, genel popülasyon için belirlenen değerden %3 fazla olup (73) Ebigbo ve Izuora'nın (74) çalışmasında bulunan %10 değerinden daha yüksek idi. Asindi (75) epileptik hastaların %13'ünde mental retardasyon saptamıştır. Beckung ve arkadaşları (76) epilepsi ve mental retardasyonun aynı zamanda görülme prevalansını 2/1000 olarak bulmuşlardır. Bu değer, Sillanpää'nın (77) %0.68 oranı ile Sidenvall ve arkadaşlarının (78) buldukları %1 oranına yakındır. Çalışmamızda 28 epilepsi hastasının 19'unda (%67.8) mental retardasyon vardı. Bu vakaların tümü grup 3'te bulunmaktaydı. Bu oranın bulunmasının nedeni, çalışmamıza sadece ailesel mental retardasyonlu vakaların alınması ile ilişkili olabilir.

Epilepsi, mental retardasyon ile ilişkili olan en yaygın nörolojik hastalıktır ve mental retardasyonu olan 1000 çocuğun 4-8'inde tespit edilirken ağır derecede mental retardasyonu olup epilepsi geçiren çocukların sayısı (1.3/1000) orta derecede mental retardasyonu olan çocuklardan (0.7/1000) daha fazladır. Epilepsi geçiren çocukların, %24'ü ağır derecede ve %14'ü hafif derecede olmak üzere, %28-38'i mental retardasyonludur (79). Wakamoto ve arkadaşları (80) çocukluk çağında epilepsi geçiren 155 hastanın 49'unda (%32) değişik derecelerde mental retardasyon bildirmişlerdir. Camfield ve Camfield (6) 692 epilepsili çocuğun 147'sinde (%21)

mental retardasyon birlikteliği saptamışlardır; vakaların %53'ünde ağır derecede, %23'ünde orta derecede ve %24'ünde hafif derecede mental retardasyon tespit etmişlerdir. Çalışmamızda epilepsi ve mental retardasyonu olan 19 vakanın 11'inde (%57.8) ağır derecede, dördünde (%21) orta derecede, ikisinde (%10.5) hafif derecede ve ikisinde (%10.5) ise hafif-orta derecede mental retardasyon vardı.

Mental retardasyonlu hastaların, %15-20'sinde epilepsi vardır ve bu risk ağır mental retardasyonu olanlarda artmaktadır. Epilepsi ile mental retardasyon birlikte görüldüğünde, nöbet kontrolü ve iyileşme ihtimali düşmektedir. Nöbetlerin kontrol altında geçirilmesine veya iyileşmesine rağmen, mental retardasyon ömür boyu bağımlılık anlamına gelmektedir (6). Pellock (81) ilk kez çocukluk çağında epilepsi geçiren vakaların yaklaşık %30'unda, serebral palsi veya mental retardasyon görüldüğünü bildirmiştir. Diğer yandan, mental retardasyonlu çocuk ve genç yetişkinlerde (22 yaşına kadar) epilepsi riski %15 olarak bulunmuştur. Forsgren ve arkadaşları (82) mental retardasyonu olan hastaların %20'sinin nöbet geçirdiğini (febril konvülsiyon dahil) ve epilepsinin, ağır derecede mental retardasyonlu (IQ<40, %32) vakalarda orta derecede mental retardasyonlu (IQ=40-69, %11) vakalara göre daha yaygın olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda mental retardasyonu olan 26 vakanın 19'unda (%73) epilepsi vardı.

Epilepsi ve mental retardasyona sebep olan nedenlerin aynı olduğu görülmektedir ve çocuklarda mental retardasyonun açık bir şekilde epilepsi nedeniyle geliştiği tespit edilmemiştir. İki yaş altındaki çocuklar için, doktorlar zekayı, özellikle hafif düzeyde mental retardasyonlular için, doğru şekilde ölçmekte zorlanmaktadırlar. Çünkü hastaların %45'inde epilepsi başlangıcının yaşamın ilk yılında gerçekleşmesi nedeniyle, epilepsinin önceden var olan bir mental geriliği ortaya çıkarıp çıkarmadığını söylemek oldukça zordur. Daha büyük çocuklar için, özellikle de orta ile ağır derecede mental retardasyonlularda, mental gelişimlerinin kötüye gitmesini nöbetlerinden ayrı bir şekilde değerlendirmek mümkün değildir. Çünkü seri bir şekilde standardize edilmiş psikometrik testler nadiren mevcuttur (6).

Epilepsinin başlangıç yaşı, mental retardasyonu olan çocuklarda nörolojik açıdan normal olan çocuklara göre daha düşüktür (49). Mental retardasyonlu çocuklarda, ilk epilepsi yaşının küçük olmasına rağmen, nöbet geçirme riski en az 20 yaşına kadar devam etmektedir (83,84). Goulden ve arkadaşları (83) 5, 10, 15 ve 22 yaşlar için, kümülatif epilepsi riskinin sırayla %9, %11, %13, ve %15 olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde yaşamın ikinci dekadında yeni epilepsi vakalarının oluştuğunu saptamışlardır. Camfield ve Camfield'in (6) çalışmasında hafif derecede mental retardasyonlu hastaların %5'i 2 yaş altında ve %8'i 5 yaş altında bulunmuştur. McLaren ve Bryson (70) mental retardasyonlu hastaların %85'inin hafif derecede mental retardasyonlu olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada hastalığın prevalansının farklı yaş gruplarında değişmekte olduğu ve en yüksek değer okul çağında olduğu tespit edilmiştir. Tanı zamanı da yaş ile değişmektedir ve ağır mental retardasyon, hafif türlerden daha erken teşhis edilmektedir. Çalışmamızda mental retardasyonlu 26 vakanın dokuzunda (%34.6) başvuru yaşı 5 yaş ve altında idi. Bu vakaların altısında (%66.6) ağır derecede, birinde (%11.1) orta-ağır derecede, birinde (%11.1) orta derecede ve birinde (%11.1) de hafif derecede mental retardasyon vardı. Başvuru yaşı 5 yaş ve altında olan vakaların üçü grup 2'de ve altısı grup 3'de bulunmaktaydı.

Mental retardasyonun görülme sıklığı erkeklerde kızlara göre biraz daha fazla olup, bu oran 1.3/1 ile 1.9/1 arasında değişmektedir (72). Çalışmamızda mental retardasyonu olan 26 vakanın 15'i (%57.6) erkek ve 11'i (%42.3) kız idi. Erkek/Kız oranı: 1.3 idi. Bu oran grup 2'de 4/3 (1.33) ve grup 3'te 11/8 (1.37) idi. Her iki grupta da literatürler ile uyumlu olarak erkek cinsiyet oranı daha yüksek idi.

Shinnar ve arkadaşları (85) 20 (%44.4) ailede epilepsi ve bunların 11'inde (%55) 1. derece akrabalık, sekiz (%17.7) ailede febril konvülziyon öyküsü ve bunların beşinde 1. derece akrabalık, bir (%2.2) ailede hafif mental retardasyon ve iki (%4.4) ailede ise nörogelişimsel hastalık bildirmişlerdir. Çalışmamızda mental retardasyonu olan 26 vakanın 16'sında (%61.5) anne-baba arasında 1. derece, birinde (%3.8) 2. derece ve birinde (%3.8) de 3. derece veya uzak derecede

akraba evliliği öyküsü vardı.

Klinik araştırmalarda, nöbet sıklığının artması, anlamlı düzeyde düşük IQ skorları, dikkat sorunları ve konuşma sorunlarıyla ilişkilendirilmiştir (86,87). Steffenburg ve arkadaşları (79) epilepsi ve mental retardasyonlu 98 çocuktan, %57'sinde en az bir psikiyatrik tanı, %60'ında jeneralize nöbet, %22'sinde parsiyel nöbet ve %18'inde jeneralize ve parsiyel nöbet birlikteliği saptamışlardır. Mental retardasyon derecesi bakımından, hastaların %35'nin hafif derecede ve %65'nin ağır derecede mental retardasyon olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda grup 3'teki vakaların 16'sında (%84.2) jeneralize nöbet ve üçünde (%15.7) parsiyel nöbet vardı. Jeneralize nöbeti olan vakaların onunda (%62.5) ağır derecede, üçünde (%18.7) orta derecede, ikisinde (%12.5) hafif-orta derecede ve birinde (%6.2) hafif derecede mental retardasyon vardı. Parsiyel nöbeti olan üç vakanın birinde (%33.3) hafif derecede, birinde orta derecede ve birinde ise ağır derecede mental retardasyon vardı. Bulgularımız literatür ile uyumlu idi; jeneralize nöbeti olanlarda ağır derecede mental retardasyon daha sıklı.

Epilepsi ve mental retardasyon ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, epilepsili çocukların motor ve duyuşal işlevleri hakkında bazı bilgiler verilmiş ancak bu tanımlar çok genel idi ve bozukluklar detaylı bir şekilde incelenmemiştir (76). Forsgren ve arkadaşları (82) epilepsi ve mental retardasyonlu çocuk ve yetişkinlerin %40'ından fazlasında hareket bozukluğu olduğunu bildirmişlerdir. Trevathan ve arkadaşlarının (88) çalışmasında 10 yaşına kadar, mental retardasyonu olan çocukların %15'nin epilepsi geçirdiği ve epilepsi ve diğer gelişimsel bozukluklara yatkınlık riskinin, ağır mental retardasyonu olan vakalarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir. McLaren ve Bryson (70) ağır derecede mental retardasyonu olan hastaların %15-30'unda epilepsi, %20-30'unda motor bozukluklar (serebral palsi dahil) ve %10-20'sinde duyuşal hasarlar (duyma ve görme bozuklukları dahil) görüldüğünü bildirmişlerdir. Alan'ın (51) çalışmasında epilepsisi olan 183 vakanın 61'inde (%33.3) motor ve 101'inde (%55.2) ise mental gelişim basamaklarında gerilik tespit edilmiştir. Çalışmamızda mental retardasyonu olan 26



vakanın 24'ünde (%92.3) mental retardasyona ek olarak motor gelişimde de gerilik vardı. Ayrıca mental retardasyonu olan 26 vakanın sekizinde (%30.7) duyuşal bozukluk vardı. Bu vakaların dördünde (%15.3) görme ve üçünde (%11.5) işitme bozukluğu varken bir (%3.8) vakada görme ve işitme bozukluğu birlikte idi.

Genetik bir bozukluğun tanısı tablonun karakteristik belirti ve/veya bulgularından oluşan belli bir klinik paterne veya bozuklukla ilişkili gen veya gen ürünündeki değışikliğin laboratuvar yöntemlerle gösterilmesine dayanır. Tanıda sıklıkla aile içinde kalıtım paterninin saptanması yardımcıdır. Genetik hastalıklarla ailesel hastalıklar arasındaki ayrımın yapılması önemlidir. Genetik bir bozukluk tamamen veya kısmen değışikliğe uğramış bir genetik materyal nedeniyle ortaya çıkar; bazı genetik bozukluklar birden fazla aile bireyinde gelişir, bazıları ise herhangi bir rekürrens olmaksızın ailenin tek bireyinde görülür. Ailesel bir bozukluk ise etkilenen bir bireyin akrabalarında genel popülasyona kıyasla daha fazla görülen bir durumdur; bazı ailesel hastalıklar genetik ve diğeri çevresel etkenlere maruziyetle oluşur. Kalıtım paterninin belirlenmesi yalnız klinik tanıya yardımcı olmaz, aynı zamanda aile üyelerinin gelecekteki gebeliklerin riskleri konusunda aile üyelerine danışmanlık için gerekli bilgileri sağlar (5).

OD, OR, XD, XR ve mitokondriyal kalıtım tiplerinin tümünde, etkilenmiş bireyler sıklıkla aile öyküsünde bulunur. Buna karşın, iki istisnai durumda ailede başka hasta birey tanımlanmaz. Bunlardan ilki izole veya sporadik olgulardır, ikincisi ise aynı çevrede yaşayan aile bireylerinin genetik olmayan edinsel bir hastalıktan etkilenmiş olma olasılıklarıdır. Aile öyküsü genetik hastalık için önemli bir bulgu olmakla birlikte tüm ailesel bozukluklar genetik değildir ve tüm genetik hastalıklar her zaman ailesel değildir (25). Çalışmamızda tüm vakaların pedigrileri incelendiğinde, 17 (%48.5) vakada OR kalıtım, beş (%14.2) vakada mitokondriyal kalıtım, üç (%8.5) vakada eksik penetranslı OD kalıtım, iki (%5.7) vakada XR kalıtım, iki (%5.7) vakada mitokondriyal kalıtım veya kromozomal bozukluk, iki (%5.7) vakada OR kalıtım veya mitokondriyal kalıtım, bir (%2.8) vakada OD kalıtım, bir (%2.8) vakada kromozomal bozukluk,

bir (%2.8) vakada eksik penetranslı OD kalıtım veya multifaktöriyel kalıtım ve bir (%2.8) vakada da eksik penetranslı OD kalıtım veya kromozomal bozukluk olabileceği düşünöldü. Çalışmamızda OR kalıtımın daha yüksek olmasının bölgemizde akraba evliliğinin sık görülmesi ile ilişkisi olabileceğini düşünmekteyiz.

Epilepsi ailesel bir hastalık olmakla birlikte, genetik etmenlerin rolü halen tartışmalıdır. Epilepsinin ailesel olarak yoğunlaştığı gözlemleri, yüzyıllardan beri genetik faktörlerin epilepsi etyolojisinde önemli bir rolünün olabileceğinden şüphe ettirmiş, fakat yoğun araştırmalara rağmen bunun açıklaması yeterince yapılmamıştır. Epilepsi pek çok nedene bağılı olarak ortaya çıkan heterojen bir bozukluk olduğı için, epilepsiye neden olan genetik katkıların tam bir derlemesini yapmak mümkün değildir. Normal beyinde, bilinen pek çok nöral işlemin epilepsilerin temel mekanizmalarında yer alması, epileptogeneze katılabilecek olası genlerin sayısını bir hayli arttırmaktadır (7).

Genetik ve epilepsi ilişkisini Hipokrat milattan önce 400 yılında bildirmiştir. Ancak genetiğın önemi son iki dekattır moleküler teknolojideki ilerlemeler sayesinde artmıştır. Öyle ki, son çalışmalar epilepsi olgularında etyolojinin genetik olduğunu bildirmektedir (89). Bharucha ve arkadaşları (90) epilepsinin, travma, tümör, serebrovasküler olay, SSS enfeksiyonu ve doğumla ilişkili nedenlerini araştırmışlar ve çalışma verileri, günümüze değin yapılan diğeri çalışma sonuçları ile karşılaştırdığında, epilepsi nedenlerinin kullanılan görüntüleme yöntemleri ve genetik çalışmalar dahil olmak üzere tüm tetkikler ile değerlendirildiğinde ancak %17-57 arasında etyolojik bir nedenin saptanabileceğini bildirmişlerdir.

Epilepsideki genetik bileşenleri anlamak tanı için önemlidir. Dikkatli bir aile anamnezi epilepsi değerlendirmesinin rutin bir parçası olmalıdır. Pedigri göreceli olarak hızlı bir şekilde yapılmalı, etkilenen her iki taraftaki bireyler belirlenmelidir. Hastalar her zaman aile hikayesini bilmeyebilirler ve diğeri aile bireyleriyle özellikle diğeri aile bireylerinin çok önceden unutulmuş çocukluk çağındaki ataklarını hatırlayabilecek olan yaşlı aile reisi sayılan kadınlarla konuşmaya

teşvik edilmelidirler. Böylelikle, hasta sonraki ziyaretlerde aile geçmişi ile ilgili daha detaylı bilgi sağlamak için teşvik edilmelidir (91).

Epilepsi tek başına bir hastalık olması yanında, bir çok nörolojik hastalığın da esas klinik bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır. 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 (92,93). Nöronlardaki genetik kontrol dolaylı veya dolaysız olabileceğinden sınıflandırmaya yönelik çeşitli girişimlerde bulunulmuştur. Kalıtım mekanizmaları göz önüne alınarak gerçekleştirilen sınıflamada üç ana grup bulunmaktadır. Bunlar Mendelyan hastalıklar, Mendelyan olmayan kompleks hastalıklar ve kromozomal hastalıklardır (93). Epilepsi yaklaşık olarak 400 kromozomal bozuklukta tanımlanmıştır (94). Bunların da yaklaşık %10'unda epilepsi, kromozom bozukluğunun belirgin bir özelliğidir (95). Parmeggiani ve arkadaşları (96) epilepsi ve öğrenme bozukluğu olan hastaların %6'sında kromozom anomalisi tespit etmişlerdir. Ayrıca aynı yazarlar epilepsisi olan bir çocukta üç veya daha fazla dismorfik özellik varsa, bu olgunun kromozomal anomali olma şansını %50 oranında vermektedir. Epilepsinin etyolojik araştırmasında belirgin bir sebep gösterilemezse ve hastalığa zeka geriliği eşlik ediyorsa kromozom analizi yapılması önerilmektedir (94). Özellikle miyoklonik absans nöbete sahip olgularda kromozom bozuklukları düşünülmelidir (97).

Epilepside kalıtımın en sık formu Mendel tipi olmayan (kompleks) kalıttır. Buna multifaktöriyel kalıtım da denir. Yani genetik ve çevresel faktörler birlikte epilepsiye neden olurlar. İE'lerin çoğu multifaktöriyeldir. Genel popülasyona göre akraba olan kişilerde pek çok genin paylaşılması multifaktöriyel kalıtım nedeniyle daha fazladır. Ebeveynleri veya kardeşlerinde epilepsi olan kişilerde genel popülasyona göre daha fazla epilepsi görülmesi genetik faktörlerin rolünü kanıtlar (28,98,99). Çalışmamızda epilepsisi olan 28 vakanın 12'sinde (%42.8) OR kalıtım, üçünde (%10.7) eksik penetranslı OD kalıtım, üçünde (%10.7) mitokondriyal kalıtım, ikisinde (%7.1) XR kalıtım, ikisinde (%7.1) OR veya mitokondriyal kalıtım, ikisinde (%7.1) mitokondriyal

kalıtım veya kromozomal bozukluk, birinde (%3.5) OD kalıtım, birinde (%3.5) kromozomal kalıtım, birinde (%3.5) eksik penetranslı OD kalıtım veya kromozomal bozukluk ve birinde (%3.5) ise eksik penetranslı OD kalıtım veya multifaktöriyel kalıtım olabileceği düşünöldü.

Mental retardasyon/epilepsi kombinasyonunun sebebi, vakaların %65'inde prenatal veya genetikdir. Hastaların %36'sında, özellikle de orta derecede mental retardasyon olduğunda, kesin bir sebep bulunamamıştır. Birinci veya 2. derece akrabalarda tespit edilen yüksek epilepsi oranına (%50) bakıldığında, hastalığın sebebi bulunamayan vakalarda, etyolojide genetik faktörlerin rol oynayabileceğini göz önünde bulundurmak gerekir (6). Mental retardasyonda tanısal inceleme, uzman bir doktor tarafından gerçekleştirilmeli ve tıbbi geçmiş, üç kuşak aile hikayesi, dismorfolojik muayene ve nörolojik incelemeden oluşmalıdır. Beyin MRG kullanımı özellikle mikrosefali, makrosefali veya nörolojik muayenede tespit edilen spesifik bulgular olduğunda büyük önem taşımaktadır. Spesifik bir tanıdan şüphelenildiğinde, doğrulama amaçlı ilgili kromozom veya moleküler genetik çalışma yapılması uygun olmaktadır (30).

Mental retardasyonla ilişkilendirilmiş binden fazla tek gen hastalığı bulunmaktadır. Bunlar arasında X'e bağlı kalıtım paterni gösterenler daha sık gözlenmektedir. Ortalama 1000 erkek bireyde bir görülür ve kızlar ise genellikle taşıyıcıdırlar. X'e bağlı resesif kalıtım modeline genellikle uyarlar. Olguların yaklaşık %20'sinden frajil X sendromu sorumludur. Mental retardasyona neden olan gen sayısı otozomal kromozomlara göre iki kat daha fazla oranda X kromozomunda yer alır. Tanımlanmış 215'den fazla X'e bağlı mental retardasyon sendromu vardır (100). Mental retardasyonlu olguların %4-34'ünde neden kromozomaldır (101). Ayrıca ağır mental retardasyonlu olguların %29'undan, orta mental retardasyonlu olguların ise %4'ünden kromozomal anomaliler sorumludur (102). Çalışmamızda mental retardasyonu olan 26 vakanın 14'ünde (%53.8) OR kalıtım, dördünde (%15.3) mitokondriyal kalıtım, ikisinde (%7.6) eksik penetranslı OD kalıtım, ikisinde (%7.6) OR kalıtım veya mitokondriyal kalıtım, ikisinde (%7.6) mitokondriyal kalıtım veya kromozomal bozukluk, birinde (%3.8) XR kalıtım ve birinde (%3.8) de eksik

penetranslı OD kalıtım veya multifaktöriyel kalıtım olabileceği düşünöldü. Kesin tanı amacıyla kromozomal inceleme veya genetik analiz yapılamadı.

Sonuç olarak; epilepsi ve/veya MMR tanısı konan hastalarda aile öyküsünün ayrıntılı bir şekilde sorgulanması, ailesel epilepsi ve MMR tanısı alan hastalarda en az üç kuşak pedigrilerinin çıkartılması ve olası kalıtım paternlerinin belirlenmesi, gerekli görölen vakalarda spesifik laboratuvar, kraniyal görüntöleme incelemelerinin ve ileri genetik analizlerin yapılması ve ailelere genetik danışma açısından bilgi verilmesi gerektiğini düşünöyoruz.

## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya grup 1’de dokuz (%25.7), grup 2’de yedi (%20) ve grup 3’de 19 (%54.2) vaka olmak üzere toplam 35 indeks vaka alındı. Grup 1’de sadece epilepsisi olan vakalar; grup 2’de sadece MMR tanısı alan vakalar; grup 3’de epilepsi ve mental ve/veya motor retardasyon birlikteliği olan vakalar bulunmaktaydı. Grup 3’deki vakaların 17’sinde epilepsi ve MMR birlikteliği varken, ikisinde epilepsi ile birlikte sadece mental retardasyon vardı.

2. Grup 1’deki vakaların ikisi (%22.2) kız ve yedisi (%77.7) erkekti. Grup 2’deki vakaların üçü (%42.8) kız ve dördü (%57.1) erkek idi. Grup 3’deki vakaların sekizi (%42.1) kız ve 11’i (%57.8) erkek idi. Grup 1, 2 ve 3’teki vakaların başvuru yaşları sırasıyla,  $7.94 \pm 3.59$  yıl (2<sup>6/12</sup> -12 yıl),  $7.14 \pm 4.59$  yıl (1-13 yıl) ve  $6.97 \pm 3.91$  yıl (11 ay-14 yıl) idi.

3. Grup 1’deki vakaların üçünde (%33.3) anne-baba arasında 2. derece, ikisinde (%22.2) 3. derece veya uzak derecede ve birinde (%11.1) 1. derece akraba evliliği öyküsü mevcuttu. Üç (%33.3) vakada anne-baba arasında akraba evliliği öyküsü yoktu. Grup 2’deki vakaların beşinde (%71.4) anne-baba arasında 1. derece ve birinde (%14.2) 3. derece veya uzak derecede akraba evliliği öyküsü mevcuttu. Bir (%14.2) vakada anne-baba arasında akraba evliliği öyküsü yoktu. Grup 3’deki vakaların dokuzunda (%47.3) anne-baba arasında 1. derece ve birinde (%5.2) 2. derecede akraba evliliği öyküsü mevcuttu. Dokuz (%47.3) vakada anne-baba arasında akraba evliliği öyküsü yoktu.

4. Grup 1, 2 ve 3’teki vakaların sırasıyla, üçünde (%33.3), altısında (%85.7) ve 11’inde (%57.8) ailede eksitus ve/veya abortus öyküsü mevcuttu.

5. Grup 1’deki vakaların üçünde (%33.3) OR kalıtım, birinde (%11.1) OD kalıtım, birinde (%11.1) eksik penetranslı OD kalıtım, birinde (%11.1) kromozomal bozukluk, birinde (%11.1) XR kalıtım, birinde (%11.1) mitokondriyal kalıtım ve birinde (%11.1) de eksik penetranslı OD kalıtım veya kromozomal bozukluk olabileceği düşünüldü. Grup 2’deki vakaların beşinde (%71.4) OR kalıtım ve ikisinde (%28.5) mitokondriyal kalıtım olabileceği düşünüldü. Grup 3’deki vakaların

dokuzunda (%47.3) OR kalıtım, ikisinde (%10.5) eksik penetranslı OD kalıtım, ikisinde (%10.5) mitokondriyal kalıtım, ikisinde (%10.5) OR kalıtım veya mitokondriyal kalıtım, ikisinde (%10.5) mitokondriyal kalıtım veya kromozomal bozukluk, birinde (%5.2) XR kalıtım ve birinde (%5.2) de eksik penetranslı OD kalıtım veya multifaktöriyel kalıtım olabileceği düşünöldü.

6. Grup 1'deki vakaların tümünde nörolojik muayene bulguları normal idi. Grup 2'deki vakaların dördünde (%57.1) nörolojik muayenede MMR'a ek olarak spastisite saptandı. Grup 3'deki vakalarda epilepsiye ilave olarak vakaların dördünde (%21) MMR, üçünde (%15.7) spastisite, üçünde (%15.7) spastisite ve strabismus, ikisinde (%10.5) dismorfik bulgu (mikrosefali), birinde (%5.2) mental retardasyon, birinde (%5.2) mental retardasyon ile birlikte nistagmus ve dismorfik bulgu (üçgen yüz ve mikrognati), birinde (%5.2) spastisite ve trunkal hipotonisite, birinde (%5.2) spastisite ve dismorfik bulgu (alt ekstremitede deformite), birinde (%5.2) nistagmus ve dismorfik bulgu (kaba yüz görünümü), birinde (%5.2) hipotonisite ve dismorfik bulgu (uzun kirpikler ve asimetrik kafa yapısı) ve birinde (%5.2) de ataksi saptandı.

7. Grup 2'de vakaların üçünde (%42.8) ağır derecede, ikisinde (%28.5) hafif derecede, birinde (%14.2) orta derecede ve birinde (%14.2) ise orta-ağır derecede mental retardasyon olduğu saptandı. Grup 3'deki vakaların 11'inde (%57.8) ağır derecede, dördünde (%21) orta derecede, ikisinde (%10.5) hafif derecede ve ikisinde (%10.5) ise hafif-orta derecede mental retardasyon olduğu saptandı.

8. Grup 1'deki vakaların dördünde (%44.4) jeneralize nöbet, dördünde (%44.4) parsiyel nöbet ve birinde (%11.1) de parsiyel başlayıp sekonder jeneralizasyon gösteren nöbet vardı. Grup 3'deki vakaların 16'sında (%84.2) jeneralize nöbet ve üçünde (%15.7) ise parsiyel nöbet vardı.

9. Grup 1'deki vakaların üçünde (%33.3) anormal EEG bulgusu saptandı. Anormal EEG bulgusu olan vakaların ikisinde fokal ve birinde de bilateral epileptiform anomali saptandı. Grup 3'deki vakaların 11'inde (%57.8) anormal EEG bulgusu saptandı. Anormal EEG bulgusu olan vakaların yedisinde bilateral, üçünde fokal ve bir vakada myoklonik epilepsi ile uyumlu epileptiform

anomali saptandı.

10. Grup 1'deki vakaların tümü en az bir AEİ kullanıyordu. İki (%22.2) vakada nöbetler kontrol altındayken, yedi (%77.7) vakada AEİ'lara rağmen ara ara nöbetler devam etmekteydi. Grup 3'deki vakaların tümünde epilepsi vardı. Onsekiz (%94.7) vakada nöbetler devam etmekte idi ve vakaların tümü en az bir AEİ kullanıyordu. Bir (%5.2) vakada ise nöbet gözlenmemesi üzerine ilaç kesilmişti.

11. Grup 1'deki vakaların birinde (%11.1) vitamin B12 düzeyi ve ikisinde (%22.2) de vitamin B12 ile birlikte folat düzeyi normalden düşük idi. Grup 2'deki vakaların birinde (%14.2) vitamin B12 düzeyi normalden düşük idi. Grup 3'deki vakaların üçünde (%15.7) sadece vitamin B12 düzeyi, ikisinde (%10.5) sadece folat düzeyi ve birinde (%5.2) vitamin B12 ile birlikte folat düzeyi normalden düşük idi.

12. Grup 1, 2 ve 3'teki vakaların sırasıyla, ikisinde (%22.2), birinde (%14.2) ve 10'unda (%52.6) anormal beyin MRG bulgusu saptandı.

13. Grup 1 ve 2'deki vakaların hiçbirinde görme problemi yoktu. Ancak grup 1'de bir (%11.1) ve grup 2'deki dört (%57.1) vakada anormal VEP incelemesi vardı. Grup 3'deki vakaların beşinde (%26.3) görme problemi vardı. Görme problemi olan vakaların dördünde anormal VEP incelemesi vardı. İki vakada ise görme problemi olmamasına rağmen VEP incelemesi anormal saptandı.

14. Grup 1 ve 2'deki vakaların hiçbirinde işitme problemi ve ABR incelemesinde bozukluk yoktu. Grup 3'deki vakaların dördünde (%21) işitme problemi vardı. İşitme problemi olan vakaların üçünde ABR incelemesinde bozukluk saptandı. Bir vakada ise işitme problemi olmamasına rağmen ABR incelemesi anormal saptandı.



## 7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Fact sheet 2009; 999.
2. Stefan H, Feuerstein TJ. Novel anticonvulsant drugs. *Pharmacol Ther* 2007; 113: 165-83.
3. Shapiro BK, Batshaw ML. Mental retardation (intellectual disability). In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (18<sup>th</sup> ed). Philadelphia; WB Saunders, 2007; pp: 191-197.
4. Korf BR. The genetic approach in pediatric medicine. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (18<sup>th</sup> ed). Philadelphia; WB Saunders, 2007; pp: 485-487.
5. Robin NH. Patterns of genetic transmission. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (18<sup>th</sup> ed). Philadelphia; WB Saunders, 2007; pp: 492-502.
6. Camfield C, Camfield P. Preventable and unpreventable causes of childhood-onset epilepsy plus mental retardation. *Pediatrics* 2007; 120: 52-5.
7. Anderson E, Berkovic S, Dulac O, et al. 2002 ILAE genetics commission conference report: molecular analysis of complex genetic epilepsies. *Epilepsia* 2002; 43: 1262-7.
8. Galasso C, Lo-Castro A, El-Malhany N, Curatolo P. "Idiopathic" mental retardation and new chromosomal abnormalities. *Ital J Pediatr* 2010; 36: 17.
9. Akbayram S, Sari N, Akgün C, et al. The frequency of consanguineous marriage in eastern Turkey. *Genet Couns* 2009; 20: 207-14.
10. Alehan F. Epilepsiye giriş, epileptik nöbet ve sendromların sınıflandırılması. In: Gökçay E, Sönmez M, Topaloğlu H, Tekgül H (eds). *Çocuk Nörolojisi*. Ankara; Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği, 2010; ss: 271-277.
11. Johnston MV. Seizures in childhood. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (18<sup>th</sup> ed). Philadelphia; WB Saunders, 2007; pp:

2457-2475.

12. Trescher WH, Lesser RP. The epilepsy. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J (eds). *Neurology in Clinical Practice* (15<sup>th</sup> ed). Philadelphia; Butterworth Heinemann, 2008; pp: 1909-1942.
13. Panayiotopoulos CP. *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment* (2nd ed). London; Springer-Verlag, 2007.
14. Shorvon SD. Aetiology of epilepsy. In: Shorvon S, Perucca E, Engel J (eds). *The Treatment of Epilepsy* (3rd ed). London; Wiley Blackwell, 2009; pp: 33-55.
15. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Diagnosis and differential diagnosis. In: Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J (eds). *Aicardi's Epilepsy in Children* (3rd ed). Lippincott Williams & Wilkins, 2004b; pp: 325-341.
16. Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD. Neuroepidemiology in the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 735-8.
17. Avanzini G, Franceschetti S. Mechanisms of epileptogenesis. In: Shorvon S, Perucca E, Engel J (eds). *The Treatment of Epilepsy* (3rd ed). London; Wiley Blackwell, 2009; pp: 67-79.
18. Raspall-Chaure M, Neville BG, Scott RC. The medical management of the epilepsies in children: conceptual and practical considerations. *Lancet Neurol* 2008; 7: 57-69.
19. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Medical treatment. In: Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J (eds). *Aicardi's Epilepsy in Children* (3rd ed). Lippincott Williams & Wilkins, 2004c; pp: 363-386.
20. Bazil CW, Pedley TA. Epilepsy. In: Rowland LP, Pedley TA (eds). *Merritt's Textbook of Neurology* (12<sup>th</sup> ed). New York; Lippincott Williams & Wilkins, 2010; pp: 928-948.
21. Taşdemir HA, Mental retardasyon (zihinsel gerilik). In: Gökçay E, Sönmez M, Topaloğlu H, Tekgül H (eds). *Çocuk Nörolojisi*. Ankara; Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği, 2010; ss:

215-224.

22. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). Washington DC; APA press, 1994.
23. Kinsbourne M, Wood FB. Disorders of mental development. In: Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL (eds). *Child Neurology* (7<sup>th</sup> ed). Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins, 2006; pp: 1097-1156.
24. Korf BR. The human genome. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (18<sup>th</sup> ed). Philadelphia; WB Saunders, 2007; pp: 487-492.
25. Bird TD. Neurogenetics in the clinic. In: Lynch DR, Former JM (eds). *Neurogenetics Scientific and Clinical Advances*. New York; Taylor & Francis, 2006; pp: 1-10.
26. Strachan T, Read AP. Genes in pedigrees and populations. In: Strachan T, Read AP (eds). *Human Molecular Genetics* (3rd ed). New York; Garland Science, 2004; pp: 102-119.
27. Başaran N. *Tıbbi Genetik Ders Kitabı* (8.baskı). Güneş & Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2003.
28. Zara F. Genetic counselling in epilepsy. In: Shorvon S, Perucca E, Engel J (eds). *The Treatment of Epilepsy* (3rd ed). London; WileyBlackwell, 2009; pp: 341-360.
29. Birci TD. Major patterns of human inheritance: relevance to the epilepsies. *Epilepsia* 1994; 35 (Suppl 1): S2-6.
30. Moeschler JB. Medical genetics diagnostic evaluation of the child with global developmental delay or intellectual disability. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 117-22.
31. Evans BO. *Manual of Child Neurology*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1986.
32. Hopkins A, Shorvon S. Definitions and epidemiology of epilepsy. In: Hopkins A, Shorvon S, Cascino G (eds). *Epilepsy* (2nd ed). London; Chapman and Hall Medical, 1995; pp: 1-11.

33. Jonsson P, Eeg-Olofsson O. 10-Year outcome of childhood epilepsy in well functioning children and adolescents. *Eur J Paediatr Neurol* 2011; 15: 331-7.
34. Berg AT, Levy SR, Testa FM, Shinnar S. Classification of childhood epilepsy syndromes in newly diagnosed epilepsy: interrater agreement and reasons for disagreement. *Epilepsia* 1999; 40: 439-44.
35. Camfield CS, Camfield PR, Gordon K, Wirrell E, Dooley JM. Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based study in Nova Scotia from 1977 to 1985. *Epilepsia* 1996; 37: 19-23.
36. Serdaroğlu A, Ozkan S, Aydin K, Gücüyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. *J Child Neurol* 2004; 19: 271-4.
37. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol* 2005; 12: 245-53.
38. Jallon P. Epilepsy in developing countries. *Epilepsia* 1997; 38: 1143-51.
39. Medina MT, Durón RM, Martinez L, et al. Prevalence, incidence and etiology of epilepsies in rural Honduras: the Salamá Study. *Epilepsia* 2005; 46: 124-31.
40. Hauser WA. The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia* 1994; 35 (Suppl 2): 1-6.
41. Christensen J, Kjeldsen MJ, Andersen H, Friis ML, Sidenius P. Gender differences in epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 956-60.
42. Aydin A, Ergor A, Ergor G, Dirik E. The prevalence of epilepsy amongst school children in Izmir, Turkey. *Seizure* 2002; 11: 392-6.
43. Karaagaç N, Yeni SN, Senocak M, et al. Prevalence of epilepsy in Silivri, a rural area of Turkey. *Epilepsia* 1999; 40: 637-42.
44. Karabiber H, Yakinci C, Durmaz Y, Kutlu O, Soylu H. Prevalence of epilepsy in 3637 children of primary school age in the province of Malatya, Turkey. *J Trop Pediatr* 2001; 47:

188-9.

45. Aziz H, Güvener A, Akhtar SW, Hasan KZ. Comparative epidemiology of epilepsy in Pakistan and Turkey: population-based studies using identical protocols. *Epilepsia* 1997; 38: 716-22.
46. Onal AE, Tumerdem Y, Ozturk MK, et al. Epilepsy prevalence in a rural area in İstanbul. *Seizure* 2002; 11: 397-401.
47. Saltik S, Angay A, Ozkara C, Demirbilek V, Dervent A. A retrospective analysis of patients with febrile seizures followed by epilepsy. *Seizure* 2003; 12: 211-6.
48. Sillanpää M, Jalava M, Shinnar S. Epilepsy syndromes in patients with childhood-onset seizures in Finland. *Pediatr Neurol* 1999; 21: 533-7.
49. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Newly diagnosed epilepsy in children: presentation at diagnosis. *Epilepsia* 1999; 40: 445-52.
50. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, et al. How well can epilepsy syndromes be identified at diagnosis? A reassessment 2 years after initial diagnosis. *Epilepsia* 2000; 41:1269-75.
51. Alan S. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde uzun süreli video-EEG monitorizasyonu yapılan hastalarda nöbet ve epilepsi sendrom sınıflaması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi. Ankara 2009.
52. Camfield C, Camfield P, Gordon K, et al. Outcome of childhood epilepsy: a population-based study with a simple predictive scoring system for those treated with medication. *J Pediatr* 1993; 122: 861-8.
53. Annegers JF, Hauser WA, Anderson VE, Kurland LT. The risks of seizure disorders among relatives of patients with childhood onset epilepsy. *Neurology* 1982; 32: 174-9.
54. Tekle-Haimanot R, Forsgren L, Ekstedt J. Incidence of epilepsy in rural central Ethiopia. *Epilepsia* 1997; 38: 541-6.

55. Al Rajeh S, Awada A, Bademosi O, Ogunniyi A. The prevalence of epilepsy and other seizure disorders in a Arab population: a community-based study. *Seizure* 2001; 10: 410-4.
56. Aziz H, Ali SM, Frances P, Khan MI, Hasan KZ. Epilepsy in Pakistan: a population-based epidemiologic study. *Epilepsia* 1994; 35: 950-8.
57. Braathen G, Theorell K. A general hospital population of childhood epilepsy. *Acta Paediatr* 1995; 84: 1143-6.
58. Monetti VC, Granieri E, Casetta I, et al. Risk factors for idiopathic generalized seizures: a population-based case control study in Copparo, Italy. *Epilepsia* 1995; 36: 224-9.
59. Callenbach PM, Geerts AT, Arts WF, et al. Familial occurrence of epilepsy in children with newly diagnosed multiple seizures: Dutch study of epilepsy in childhood. *Epilepsia* 1998; 39: 331-6.
60. Poduri A, Lowenstein D. Epilepsy genetics - past, present, and future. *Curr Opin Genet Dev* 2011; 21: 325-32.
61. Aygün B. Erzurum il merkezinde 7-16 yaş okul çağı çocuklarında epilepsi prevalansının araştırılması. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi. Erzurum 2010.
62. Tuncbilek E, Ulusoy M. Consanguinity in Turkey in 1988. *Nufusbil Derg* 1989; 11: 35-46.
63. Yaman M, Şahin Ş, Yeni SN, Karaağaç N. Sporadik ve ailevi epilepsilerde etiyolojik risk faktörü karşılaştırması. *Fırat Tıp Dergisi* 2007; 12: 121-3.
64. Concordance of clinical forms of epilepsy in families with several affected members. Italian League Against Epilepsy Genetic Collaborative Group. *Epilepsia* 1993; 34: 819-26.
65. Jain S, Padma MV, Puri A, Jyoti, Maheshwari MC. Occurrence of epilepsies in family members of Indian probands with different epileptic syndromes. *Epilepsia* 1997; 38: 237-44.
66. Otmann R, Winawer MR. Genetic epidemiology. In: Engel J, Pedley TA, Aicardi J (eds).

- Epilepsy: A Comprehensive Textbook (2nd ed). Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins, 2008; pp: 161-171.
67. Annegers JF. Epidemiology and genetics of epilepsy. *Neurol Clin* 1994; 12: 15-29.
  68. Bianchi A, Viaggi S, Chiossi E; LICE Episcreen Group. Family study of epilepsy in first degree relatives: data from the Italian Episcreen Study. *Seizure* 2003; 12: 203-10.
  69. Rogers RC, Stevenson RE, Simensen RJ, Holden RJ, Holden KR, Schwartz CE. Finding new etiologies of mental retardation and hypotonia: X marks the spot. *Dev Med Child Neurol* 2008; 50: 104-11.
  70. McLaren J, Bryson SE. Review of recent epidemiological studies of mental rerardation: prevalence, associated disorders, and etiology. *Am J Ment Retard* 1987; 92: 243-54.
  71. King BH, Hodapp RM, Dykens EM. Mental retardation. In: Kaplan HI, Sadock BJ (eds), *Comprehensive Textbook of Psychiatry* (8<sup>th</sup> ed). Baltimore; Williams & Wilkins, 2005; pp: 3076-3106.
  72. Aicardi J. *Diseases of the Nervous System in Childhood* (2nd ed). Mac Keith Press, London, 1998.
  73. Minns R, Brown JK. Disorders of the central nervous system: mental retardation. In: Forfar JO, Arneil GC (eds). *Textbook of Paediatrics* (3rd ed). Edinburgh; Churchill Livingstone, 1984; pp: 743-764.
  74. Ebigbo P, Izuora GI. Prevalence of mental retardation and mental deficiency in Nigerian children using the draw a-person test. *Nig J Clin Psych* 1982; 1: 30-41.
  75. Asindi AA. The pattern of neurological disabilities in children seen at the University of Calabar Teaching Hospital. *Nig J Paediatr* 1986; 13: 127-31.
  76. Beckung E, Steffenburg U, Uvebrant P. Motor and sensory dysfunctions in children with mental retardation and epilepsy. *Seizure* 1997; 6: 43-50.
  77. Sillanpää M. Epilepsy in children: prevalence, disability, and handicap. *Epilepsia* 1992; 33:

444-9.

78. Sidenvall R, Forsgren L, Blomquist HK, Heijbel J. A community-based prospective incidence study of epileptic seizures in children. *Acta Paediatr* 1993; 82: 60-5.
79. Steffenburg U, Hagberg G, Viggedal G, Kyllerman M. Active epilepsy in mentally retarded children. I. Prevalence and additional neuro-impairments. *Acta Paediatr* 1995; 84: 1147-52.
80. Wakamoto H, Nagao H, Hayashi M, Morimoto T. Long-term medical, educational, and social prognoses of childhood-onset epilepsy: a population-based study in a rural district of Japan. *Brain Dev* 2000; 22: 246-55.
81. Pellock JM. The challenge of neuropsychiatric issues in pediatric epilepsy. *J Child Neurol* 2004; 19: 1-5.
82. Forsgren L, Edvinsson SO, Blomquist HK, et al. Epilepsy in a population of mentally retarded children and adults. *Epilepsy Res* 1990; 6: 234-48.
83. Goulden KJ, Shinnar S, Koller H, et al. Epilepsy in children with mental retardation: a cohort study. *Epilepsia* 1991; 32: 690-7.
84. Hauser WA, Shinnar S, Cohen H, et al. Clinical predictors of epilepsy among children with cerebral palsy and/or mental retardation. *Neurology* 1987; 37: 150.
85. Shinnar S, O'Dell C, Mitnick R, et al. Neuroimaging abnormalities in children with an apparent first unprovoked seizure. *Epilepsy Res* 2001; 43: 261-9.
86. Kolk A, Beilmann A, Tomberg T, Napa A, Talvik T. Neurocognitive development of children with congenital unilateral brain lesion and epilepsy. *Brain Dev* 2001; 23: 88-96.
87. Nolan MA, Redoblado MA, Lah S, et al. Intelligence in childhood epilepsy syndromes. *Epilepsy Res* 2003; 53: 139-50.
88. Trevathan E, Yeargin-Allsopp M, Murphy CC, Ding G. Epilepsy among children with mental retardation. *Ann Neurol* 1988; 28: 321.
89. Serdaroğlu A. Epilepsi genetiği. In: Gökçay E, Sönmez M, Topaloğlu H, Tekgül H (eds).



- Çocuk Nörolojisi. Ankara; Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği, 2010, ss: 279-286.
90. Bharucha NE, Carpio A, Diop GA. Epidemiology in developing countries. In: Engel J, Pedley TA, Aicardi J (eds). *Epilepsy: A Comprehensive Textbook* (2nd ed). Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins, 2008; pp: 89-103.
  91. Picard F, Scheffer IE. Recently defined genetic epilepsy syndromes. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P (eds). *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence* (3rd ed). London; John Libbey, 2002; pp: 481-493.
  92. Johnson GC, Todd JA. Strategies in complex disease mapping. *Curr Opin Genet Dev* 2000; 10: 330-4.
  93. Gardiner MR. Impact of our understanding of the genetic aetiology of epilepsies. *J Neurol* 2000; 247: 327-34.
  94. Sisodiya S, Cross JH, Blümcke I, et al. Genetics of epilepsy: epilepsy research foundation workshop report. *Epileptic Disord* 2007; 9: 194-236.
  95. Singh R, Gardner RJ, Crossland KM, et al. Chromosomal abnormalities and epilepsy: a review for clinicians and gene hunters. *Epilepsia* 2002; 43: 127-40.
  96. Parmeggiani A, Posar A, Giovannini S, Giovanardi-Rossi P. Epilepsy in chromosomal abnormalities: an Italian sample. *J Child Neurol* 2005; 20: 419-23.
  97. Weksberg R, Sadowski P, Smith CA, Tycko B. Epigenetics. In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR (eds). *Emery and Rimoin's Principles and Practices of Medical Genetics* (5<sup>th</sup> ed). Philadelphia; Churchill Livingstone, 2007; pp: 81-101.
  98. Bate L, Gardiner M. Genetics of inherited epilepsies. *Epileptic Disord* 1999; 1: 7-9.
  99. 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: 442-9.
  100. Chiurazzi P, Schwartz CE, Gecz J, Neri G. XLMR genes: update 2007. *Eur J Hum Genet* 2008; 16: 422-34.

101. Félix TM, Leite JC, Maluf SW, Coelho JC. A genetic diagnostic survey in a population of 202 mentally retarded institutionalized patients in the south of Brazil. *Clin Genet* 1998; 54: 219-23.
102. Hagberg B, Kyllerman M. Epidemiology of mental retardation-a Swedish survey. *Brain Dev* 1983; 5: 441-9.

**Ek Tablo 1.** Sadece epilepsisi olan olguların klinik bulguları (Grup 1).

Olgu No	Dosya No	Hasta Adı	Başvuru Yaşı	Cinsiyet	Özgeçmiş	Akraba evliliği	Derece	Benzen hastalık öyküsü	Kardeş sayısı	Ekstüsus ve abortus öyküsü	Görme problemi	İştihya problemi	Anormal fizik muayene bulguları
1	317369	A.İ.	12 yaş	K	Özellik yok		1. derece	2 erkek kardeşi epilepsi	2	Epilepsisi olan 1 erkek ve 1 kız ex , 1 abortus	Yok	Yok	Normal
2	381501	M.A.	10 yaş	E	Özellik yok		Yok	1 erkek kardeşi epilepsi	3	Yok	Yok	Yok	Normal
3	373136	H.C.	10 yaş	K	Özellik yok		Yok	1 erkek kardeşi epilepsi, halasının kızı mental retardasyon	4	Yok	Yok	Yok	Normal
4	383899	İ.T.	5 yaş	E	Özellik yok		2. derece	1 kız kardeşi epilepsi	7	Yok	Yok	Yok	Normal
5	318766	S.A.	10 yaş	E	Özellik yok		3. derece	Amcası ve babasının amcasının erkek torunu epilepsi	3	Yok	Yok	Yok	Normal
6	124424	M.O.	12 yaş	E	Morarma var, hastanede yatmamış		Yok	1 kız, 1 erkek kardeş ve teyzesinin oğlunun amcası epilepsi, teyzesinin oğlu mental retardasyon	4	1 erkek ex (meningomyelose), 1 abortus	Yok	Yok	Normal
7	338607	A.E.	4 yaş	E	Özellik yok		2. derece	1 kız kardeşi, annesinin teyzesinin oğlu ve amcasının kız torunu epilepsi	5	Yok	Yok	Yok	Normal
8	278112	B.U.	6 yaş	E	Zor doğum öyküsü (makat geliş) ve 3 yaşında febril konvülsiyon öyküsü mevcut		3. derece	Annesi, bir erkek ve bir kız kardeş? ve dayısının kızı epilepsi, dayısının oğlu mental retardasyon ve annesinin halasının oğlu epilepsi ve mental retardasyon	10	2 kız ex, 1 abortus	Yok	Yok	Normal
9	358123	M.K.	2 <sup>6/12</sup> yaş	E	Özellik yok		2. derece	1 erkek kardeş ve halasının kızı epilepsi, dayısının oğlu motor retardasyon, babasının teyzesinin 2 oğlu MMR	2	Yok	Yok	Yok	Normal

**Ek Tablo 2.** Sadece epilepsisi olan olguların laboratuvar bulguları (Grup 1).

Olgu No	Vit B12 (pg/mL)	Folat (ng/mL)	TSH (µIU/mL)	TT4 (µg/dL)	FT4 (ng/dL)	EEG bulguları	Beyin MRG bulguları	Tandem MASS spektrometri	VEP	ABR
1	167	4	2.2	6.3	1	Sol temporooksipitoparietal bölgede epileptiform anomali	Normal	Normal	Normal	Normal
2	245	10	2.7	8	1.1	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
3	347	8	1.7	8.8	1.3	Normal	10x5 mm'rik boyda iskemik odak	Normal	Sağ P100: 124.2 msn, Sol P100: 123.0 msn	Normal
4	470	12	2.3	10	1.2	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
5	534	7	1,7	9	1.2	Sol frontosentrotemporal bölgede daha belirgin olmak üzere sol hemisferde oldukça aktif epileptiform anomali	Normal	Normal	Normal	Normal
6	<150	6	2.4	5.3	1	Normal	Normal	Normal	-	-
7	358	7	1.3	11.4	1.3	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
8	891	6.7	4.1	8.6	1.3	Normal	Korona radiata sağ yarısında ventriküle dik yerleşimli mm'rik boyda non-spesifik sinyal artışı	Normal	Normal	Normal
9	589	15	1.7	8.7	1	Bilateral fronto-santral bölgelerden başlayıp zaman zaman jeneralizasyon gösteren epileptiform anomali	Normal	Normal	Normal	Normal

**Ek Tablo 3.** Sadece MMR'si olan olguların klinik bulguları (Grup 2).

Olgu No	Dosya No	Hasta Adı	Başvuru Yaşı	Cinsiyet	Özgeçmiş	Akraba evliliği	Benzer hastalık öyküsü	Kardeş sayısı	Eksitus ve abortus öyküsü	Görme problemi	İşitme problemi	Anormal fizik muayene bulguları
10	355966	F.D.	1 yaş	E	Mental ve motor gelişim geri	1. derece	1 kız kardeşi MMR, MMR' li 2 kız kardeş ex olmuş	1	2 kız ex (MMR)	Yok	Yok	Ağır derecede MMR
11	188763	N.D.	5 yaş	K	Mental ve motor gelişim geri	1. derece	1 erkek kardeşi epilepsi ve MMR, dedesinin 2. evliliğinden 1 kız ve 1 erkek MMR	4	1 kız ex, 1 abortus	Yok	Yok	Ağır derecede MMR, spastisite
12	81751	R.B.	6 yaş	K	Mental ve motor gelişim geri	Yok	2 erkek ve 1 kız kardeşi, teyzesinin 2 erkek çocuğu ve başka bir teyzesinin ex olan 3 erkek çocuğu MMR, halasının 1 erkek çocuğu ve ex olan 2 erkek çocuğu MMR	4	Yok	Yok	Yok	Orta derecede MMR, distallerde spastisite
13	267564	O.D.	12 yaş	E	Mental ve motor gelişim geri, 2 yaşında febril konvülsiyon geçirmiş	1. derece	1 erkek kardeşi MMR	6	2 erkek ve 2 kız ex	Yok	Yok	Hafif derecede MMR
14	322077	T.K.	10 yaş	E	Mental ve motor gelişim geri	3. derece	2 erkek ve 1 kız kardeşi MMR	9	1 erkek ex	Yok	Yok	Hafif derecede MMR
15	235957	R.İ.	13 yaş	K	Mental ve motor gelişim geri	1. derece	1 kız kardeşi MMR, amcasının kızı mental retardasyon, amcasının kızı epilepsi ve mental retardasyon	3	1 abortus	Yok	Yok	Ağır derecede MMR, spastisite
16	458261	M.B.	3 yaş	E	Mental ve motor gelişim geri	1. derece	1 erkek ve 1 kız kardeş MMR, annesinin 2 amcasının 1'er erkek çocukları mental retardasyon, büyükbabasının amcası ve oğlu MMR	3	3 abortus	Yok	Yok	Orta-ağır derecede MMR, spastisite

**Ek Tablo 4.** Sadece MMR'si olan olguların laboratuvar bulguları (Grup 2).

Olgu No	Vit B12 (pg/mL)	Folat (ng/mL)	TSH (µIU/mL)	TT4 (µg/dL)	FT4 (ng/dL)	EEG bulguları	Beyin MRG bulguları	Tandem MASS spektrometri	VEP	ABR	IQ testi
10	454	17	2	10.9	1.4	Normal	Korpus kallozum displazisi, hidrosefali	Normal	Sağda cevap alınamadı Solda normal	Normal	Ağır derecede mental retardasyon
11	269	10	2.4	8	1.4	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Ağır derecede mental retardasyon
12	259	6	1.3	10.3	1.7	Normal	Normal	Normal	Sağ P100: 136.8 msn, Sol P100: 127.5 msn	Normal	Orta derecede mental retardasyon
13	342	6	3.4	7.1	1	Normal	Normal	Normal	Sağ P100: 116.7 msn, Sol P100: 122.2 msn	Normal	Hafif derecede mental retardasyon
14	<150	9	1.6	9.7	1.3	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Hafif derecede mental retardasyon
15	515	7	1.8	10.9	1.4	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Ağır derecede mental retardasyon
16	459	6	1.7	8.8	1.3	Normal	Normal	Normal	Sağ P100: 216 msn, Sol P100: 213.3 msn	Normal	Orta-ağır derecede mental retardasyon

**Ek Tablo 5.** Epilepsi ve mental ve/veya motor retardasyon birlikteliği olan olguların klinik bulguları (Grup 3).

Olgu No	Dosya No	Hasta Adı	Başvuru Yaşı	Cinsiyet	Özgeçmiş	Akraba evliliği	Benzer hastalık öyküsü	Kardeş sayısı	Eksitus ve abortus öyküsü	Görme problemi	İşitme problemi	Anormal fizik muayene bulguları
17	387848	Y.E.D.	11/12 yaş	E	Mental ve motor gelişim geri	1. derece	1 kız kardeşi ve babasının halasının oğlu epilepsi ve MMR, halasının oğlu ve babasının büyükbabasının 2.evliliğinden doğan 1 erkek çocukta epilepsi	2	Yok	Var	Yok	Ağır derecede MMR, mikrosefali
18	168011	İ.A.	5 yaş	E	Mental ve motor gelişim geri	Yok	1 erkek kardeşi epilepsi ve MMR	1	3 abortus	Yok	Var	Ağır derecede MMR, hafif spastisite
19	351540	L.A.	9 yaş	K	Mental ve motor gelişim geri	Yok	Annesi, 1 erkek kardeşi ve babasının 2 dayısının 1'er erkek çocukları epilepsi	9	Yok	Yok	Yok	Hafif-orta derecede MMR, spastisite, strabismus
20	260151	Z.E.	3 yaş	K	Mental ve motor gelişim geri	1. derece	1 kız kardeşi ve amcası epilepsi ve MMR	2	5 abortus	Var	Var	Ağır derecede MMR, trunkal hipotonisite, spastisite
21	2638	H.Y.	10 yaş	E	Mental ve motor gelişim geri	Yok	1 kız kardeşi MMR	2	Yok	Yok	Var	Ağır derecede MMR, spastisite, strabismus
22	312387	M.İ.	6 yaş	E	Mental ve motor gelişim geri	1. derece	3 erkek ve 1 kız kardeşi ve dayısının kızı epilepsi ve MMR	4	1 abortus	Yok	Yok	Ağır derecede MMR
23	296994	B.K.	5 yaş	E	Mental ve motor gelişim geri	Yok	1 erkek kardeş epilepsi	1	Yok	Yok	Yok	Orta derecede MMR
24	280217	E.D.	2 yaş	E	Mental ve motor gelişim geri	1. derece	Amcası, babasının amcasının oğlu ve ex olan bir kız kardeşi MMR	3	1 kız ex (MMR)	Yok	Yok	Ağır derecede MMR, kaba yüz, nistagmus
25	11008	İ.D.	8 yaş	K	Mental ve motor gelişim geri	Yok	Teyzesinin 2 erkek ve annesinin halasının 2 erkek çocuğunda epilepsi ve MMR	1	Yok	Var	Yok	Orta derecede MMR, distallerde spastisite

Ek Tablo 5'in devamı

Olgu No	Doşya No	Hasta Adı	Başvuru Yaşı	Cinsiyet	Özgeçmiş	Akraba evliliği	Benzer hastalık öyküsü	Kardeş sayısı	Eksitus ve abortus öyküsü	Görme problemi	İşitme problemi	Anormal fizik muayene bulguları
26	279024	S.D.	14 yaş	K	Mental gelişim geri	Yok	1 kız ve erkek kardeşi epilepsi ve MMR, annesi, teyzesi, teyzesinin kızı, ex olan babaannesi ve ex olan anneannesi MMR	6	2 kız ve 1 erkek ex	Yok	Yok	Hafif derecede mental retardasyon
27	296572	V.K.	9 yaş	E	Mental ve motor gelişim geri	Yok	2 üvey kardeşi ve ex olan 1 üvey kardeşi, üvey annesinin kız kardeşinin 2 kız ve 1 oğlu ve annesinin amcasının 1 kız ve 1 erkek çocuğu MMR, ex olan babasının halası mental retardasyon	8	1 erkek ex	Yok	Yok	Ağır derecede MMR, spastisite
28	296572	K.S.	11 yaş	E	Mental ve motor gelişim geri	1. derece	1 kız kardeş ve babasının teyzesinin oğlu MMR	1	1 abortus	Yok	Var	Ağır derecede MMR, spastisite, alt extremitede deformite
29	383112	M.A.D.	3 <sup>6/12</sup> yaş	E	Mental ve motor gelişim geri	Yok	Babası MMR, amcasının kızı epilepsi	1	Yok	Yok	Yok	Hafif derecede MMR
30	367886	M.G.	1 yaş	K	Mental ve motor gelişim geri	1. derece	1 kız kardeş ve annesinin teyzesinin kızı epilepsi ve MMR, halası MMR, annesinin babası ve ex olan annesinin amcası epilepsi	1	Yok	Yok	Yok	Ağır derecede MMR, mikroşefali
31	39358	Z.T.	9 yaş	K	Mental ve motor gelişim geri	1. derece	Dayısı MR, babasının amcasının 1 erkek ve 1 kız çocuğu MMR	6	Yok	Yok	Yok	Orta derecede MMR
32	5498	Y.B.	9 yaş	E	Mental gelişim geri	2. derece	1 kız kardeş, babasının dayısının oğlu, annesinin 2 ayrı amcasının 1'er erkek torunları ve ex olan babaannesinin amcasının oğlu epilepsi, dayısının oğlu ve annesinin teyzesinin kızı mental retardasyon	8	1 kız ex, 1 abortus	Var	Yok	Hafif-orta derecede mental retardasyon, üçgen yüz, mikrognati, horizontal nistagmus
33	135592	B.K.	14 yaş	K	Mental ve motor gelişim geri	1. derece	1 kız kardeş epilepsi ve MMR	3	1 erkek ex	Yok	Yok	Orta derecede MMR, ataksik yürüyüş
34	30532	T.D.	7 yaş	E	Mental ve motor gelişim geri, doğum sonrası morarma?	1. derece	1 erkek kardeş epilepsi ve MMR, 2 halası epilepsi, anneannesinin babasının 4 evliliğinden 4 erkek ve 1 kız çocukta epilepsi ve mental retardasyon, ex olan annesinin dayısının kızı mental retardasyon, annesinin babasının 2. evliliğinden 1 kız çocukta epilepsi ve annesinin babaannesinin 2. evliliğinden 1 erkek torunda mental retardasyon, babasının anneannesinin 2. evliliğinden 1 erkek çocukta mental retardasyon	1	1 abortus	Yok	Yok	Ağır derecede MMR, uzun kirpikler, hipotonisite, asimetrik kafa yapısı
35	148654	Z.A.	6 yaş	K	Mental ve motor gelişim geri	Yok	Ex olan 1 kız kardeş MMR, 1 erkek kardeş mental retardasyon	2	1 kız ex, (MMR)	Var	Yok	Ağır derecede MMR, yaygın spastisite, strabismus



**Ek Tablo 6.** Epilepsi ve mental ve/veya motor retardasyon birlikteliği olan olguların laboratuvar bulguları (Grup 3).

Olgu No	Vit B12 (ng/mL)	Folat (ng/mL)	TSH (µIU/mL)	TT4 (µg/dL)	FT4 (ng/dL)	EEG bulguları	Beyin MRG bulguları	Tandem MASS spektrometri	VEP	ABR	IQ testi
17	524	21	2.8	10.1	1.2	Normal	Polimikrogiri, kalsifikasyon?	Normal	Sağ P100: 114.3 msn, Sol P100: 151.8 msn	Normal	Ağır derecede mental retardasyon
18	392	5	1.6	9.4	1.3	Normal	Normal	Normal	Normal	Solda dalga formasyonlu düşük amplitüdü cevap	Ağır derecede mental retardasyon
19	319	5	2.7	9.3	1.5	Sol sentroparietal bölgede epileptiform anomali	Falks komşuluğunda her iki parasantral alanlarda solda belirgin olmak üzere her iki oksipital loblarda ve her iki serebellar hemisferde gliozis alanları ve atrofi, bu düzeylerde gyral yapılarda incelmeler, korpus kallozum korpus posteriorda ve spleniumda incelme ve gliozis	Normal	Normal	Bilateral 3, 4, 5. dalgalar belirmemiştir	Hafif-orta derecede mental retardasyon
20	313	14	2.7	12.4	1.6	Temporal bölgede epileptiform anomali	Normal	Normal	Sağ P100: 161.1 msn, Sol normal	Solda 1. dalga elde edilememiştir	Ağır derecede mental retardasyon
21	328	24	1.4	7.8	1.2	Bilateral jeneralize epileptiform anomali	Normal	Normal	Normal	Normal	Ağır derecede mental retardasyon
22	198	11	3.1	8.1	1.4	Normal	Serebral serebellar atrofi, sol lateral ventrikül frontal horn komşuluğunda ve supraventriküller beyaz cevherde büyüğü 6 mm ebatlı iskemi gliozis ile uyumlu sinyal değişikliği ve mega sisterna magna varyasyonu	Normal	Normal	Normal	Ağır derecede mental retardasyon
23	437	4	3.3	6.3	0.9	Bilateral jeneralize oldukça aktif epileptiform anomali	Normal	Normal	Normal	Normal	Orta derecede mental retardasyon
24	403	8	1.7	8.7	0.9	Bilateral sentroparietooksipital bölgede epileptiform anomali	Normal	Normal	Anormal	Normal	Ağır derecede mental retardasyon
25	705	12	0.9	10.7	1.6	Aktif jeneralize epileptik aktivite ile uyumlu malign myoklonik epilepsi	Lizensefali?, diffüz pakigiri, beyaz cevherde atrofi	Normal	Sağ P100: 126 msn, Sol normal	Normal	Orta derecede mental retardasyon

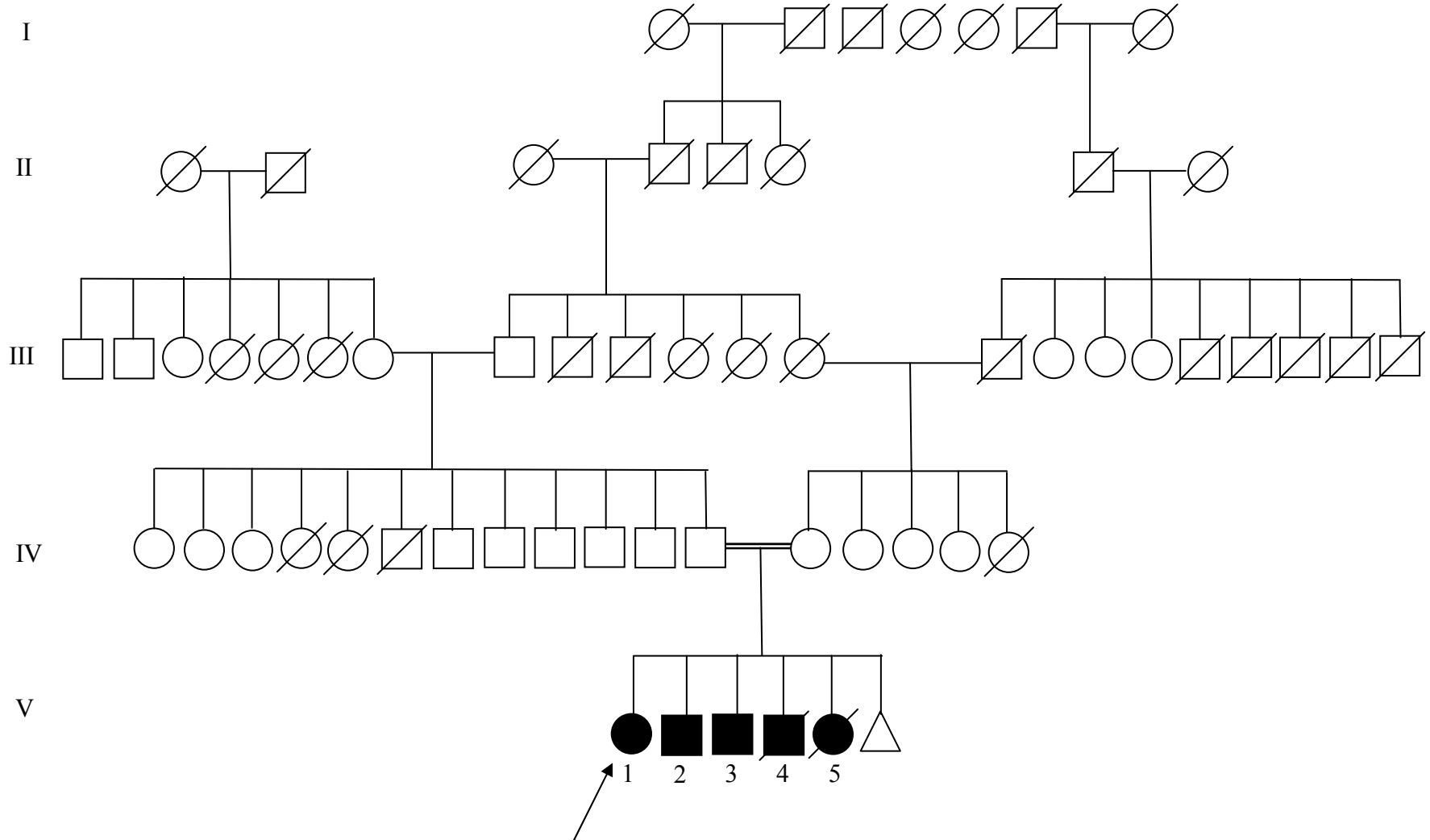
Ek Tablo 6'nın devamı

Olgu No	Vit B12 (pg/mL)	Folat (ng/mL)	TSH (µIU/mL)	TT4 (µg/dL)	FT4 (ng/dL)	EEG bulguları	Beyin MRG bulguları	Tandem MASS spektrometri	VEP	ABR	IQ testi
26	488	10	3.5	8.8	1.1	Normal	Normal	Normal	Sağ P100: 127.8 msn, Sol P100: 123.6 msn	Normal	Hafif derecede mental retardasyon
27	192	5	2.5	9.1	1.3	Sağ sentrotemporoparietal bölgeden başlayıp her iki hemisfere ve sağ hemisfere yayılım gösteren oldukça aktif epileptiform anomali	Serebral sulkus ve fissürler, 3. ve lateral ventriküller dilate (atrofi), lateral ventrikül konturları ondüle olup periventriküler beyaz cevherde sinyal artışları ve lakünler mevcut, parietookspital loblarda kortikal-subkortikal beyaz cevherde sinyal artışları (malazi), korpus kallozum normalden ince ve sinyal artışı mevcut (iskemi-atrofi)	Normal	Normal	Normal	Ağır derecede mental retardasyon
28	344	9	1.7	6.8	1.2	Solda frontosantralde, sağda frontosentroparietal bölgede epileptiform anomali	Normal	Normal	Normal	Bilateral cevap alınmadı	Ağır derecede mental retardasyon
29	195	4	2.1	9.8	1.3	Sağ temporoparietal bölgede epileptiform anomali	Periventriküler malazi-gliozis	Normal	Normal	Normal	Hafif derecede mental retardasyon
30	<150	20	1.3	13.2	1.6	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Ağır derecede mental retardasyon
31	419	3	1.9	8.4	1.1	Sağ hemisferde voltaj supresyonu ile birlikte bilateral frontal bölgelerde epileptiform anomali	Sağ hemisferde ensefalomalazik alan, sağ serebral hemisfer volümünde azalma ve sağ lateral ventrikül dilate	Normal	Normal	Normal	Orta derecede mental retardasyon
32	309	14	1.8	10.1	1.2	Normal	Bifrontal pakigiri, biparietal kortikal displazi	Normal	Normal	Normal	Hafif-orta derecede mental retardasyon
33	215	16	4.1	10.3	1.4	Normal	Normal	Normal	-	-	Orta derecede mental retardasyon
34	612	12	1.6	9.5	1.4	Bilateral jeneralize epileptiform anomali	Nonkominikan hidrosefali (hafif derecede aquaduct stenozu), antenatal veya perinatal iskemiye bağlı değişiklikler?, hipomyelinizasyon, frontal bölgede belirgin olmak üzere oksipital bölgede de olan atrofi	Normal	Normal	Normal	Ağır derecede mental retardasyon
35	382	5	4.1	12.5	1.5	Normal	Serebral atrofi, korpus kallosum disgenezisi, periventriküler lökomalazi, pineal kist	Normal	Sağ P100: 175.5 msn, Sol P100: 153.0 msn	Normal	Ağır derecede mental retardasyon

### **Tablolar İçin Kısaltma izelgesi:**

Ex= Eksitus, TSH= Tiroid stimulan hormon, TT4= Total tiroksin, fT4= Serbest tiroksin, EEG= Elektroensefalografi, Beyin MRG= Beyin manyetik rezonans görüntüleme, VEP= Görsel uyarılmış potansiyel, ABR= İşitsel beyin sapı cevabı, MMR= Mental motor retardasyon, IQ testi= Zeka testi, Tandem MASS spektrometri: Tandem ktle spektrometri

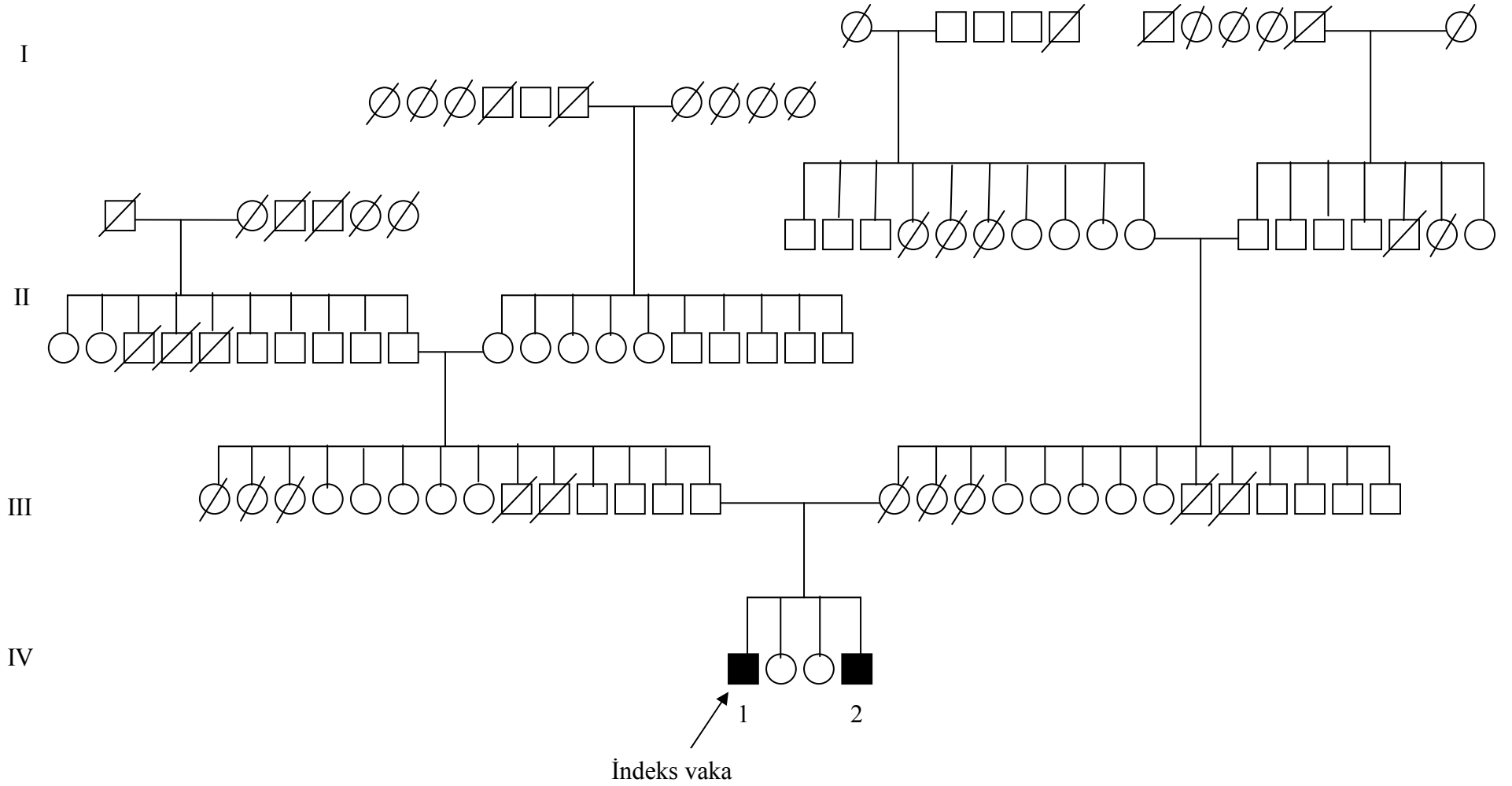
**Ek Şekil 1.** Bir no'lu vakaya ait pedigri (A.İ.)



İndeks vaka

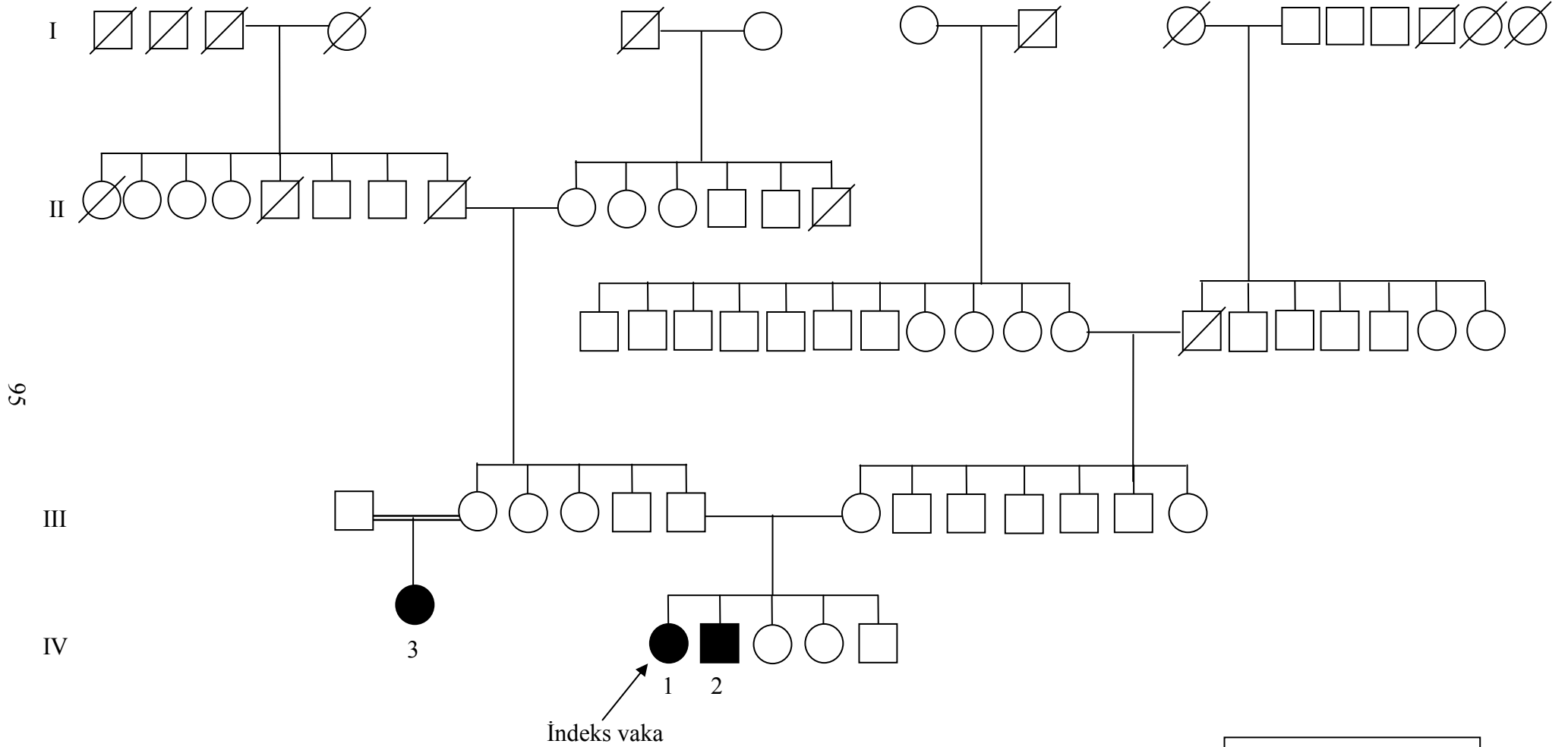
1 - 5: Epilepsi

Ek Şekil 2. İki no'lu vakaya ait pedigr (M.A.)



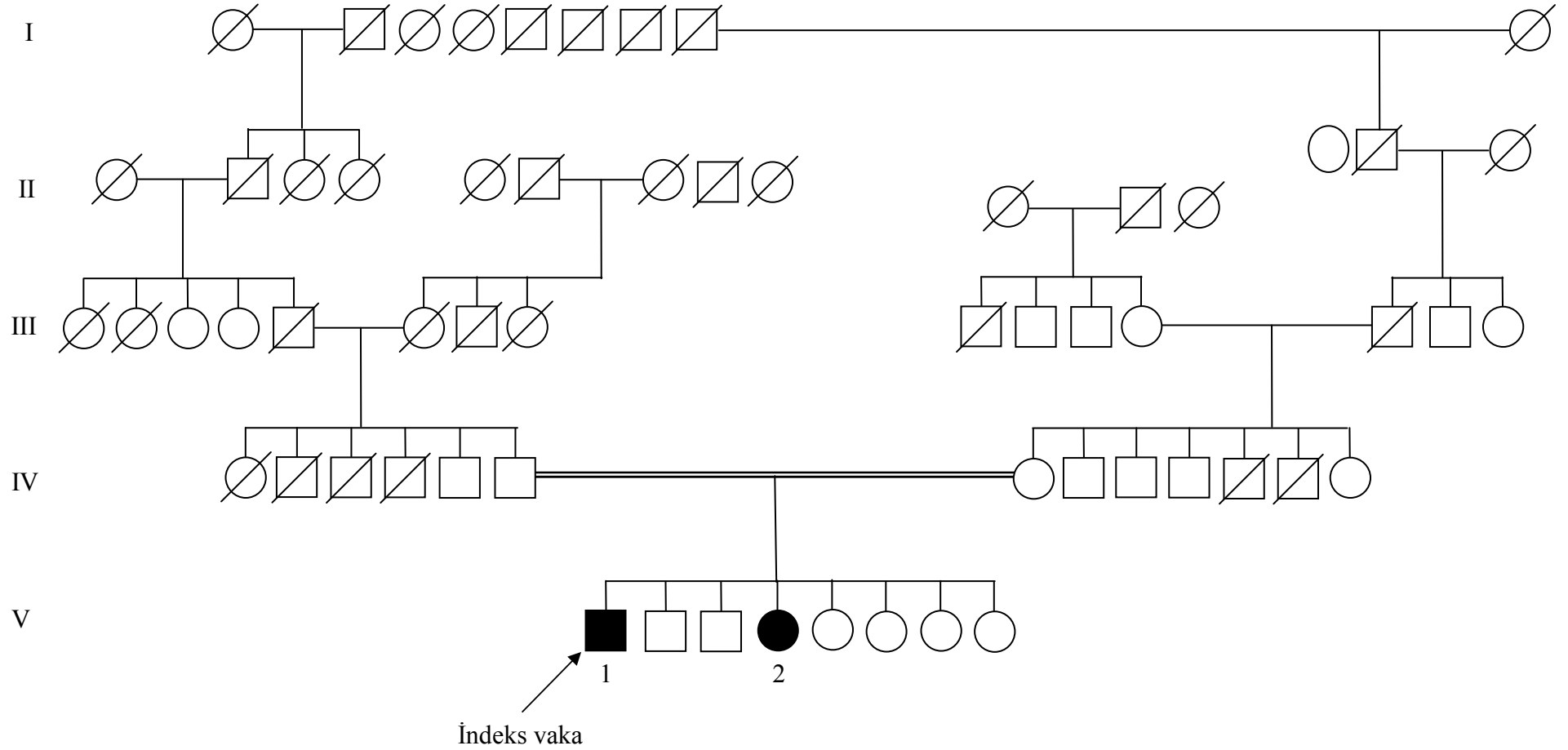
1, 2: Epilepsi

**Ek Şekil 3.** Üç no'lu vakaya ait pedigr (H.C.)



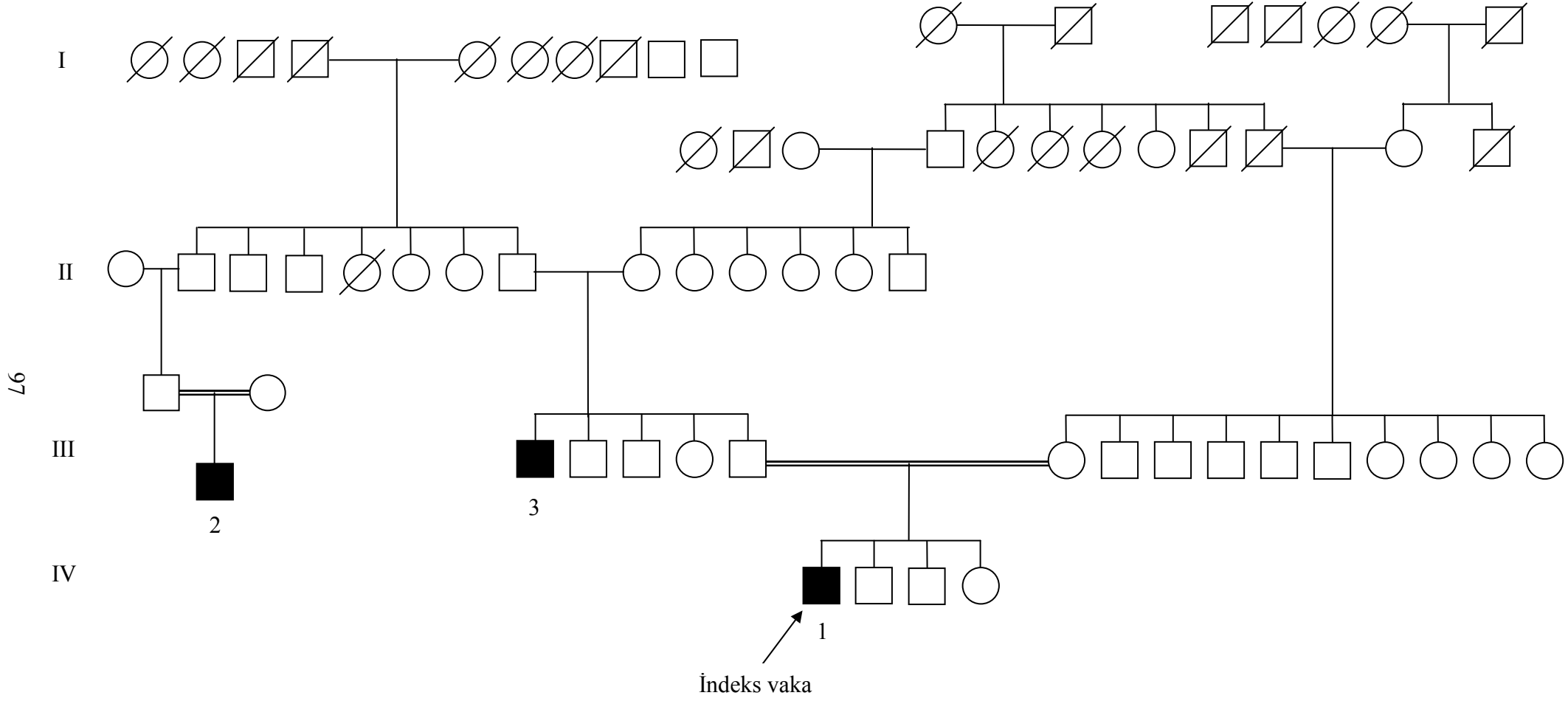
Ek Şekil 4. Dört no'lu vakaya ait pedigri (İ.T.)

96



1, 2: Epilepsi

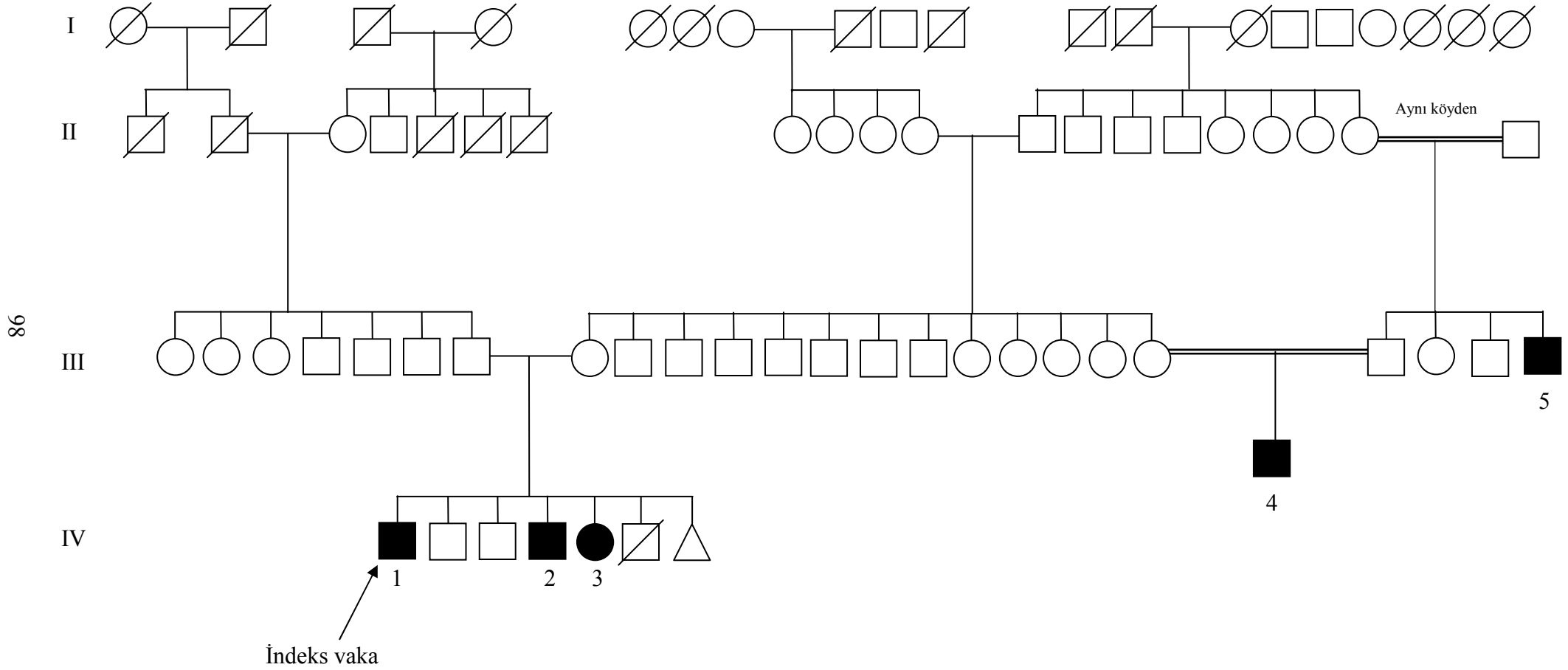
Ek Şekil 5. Beş no'lu vakaya ait pedigrî (S.A.)



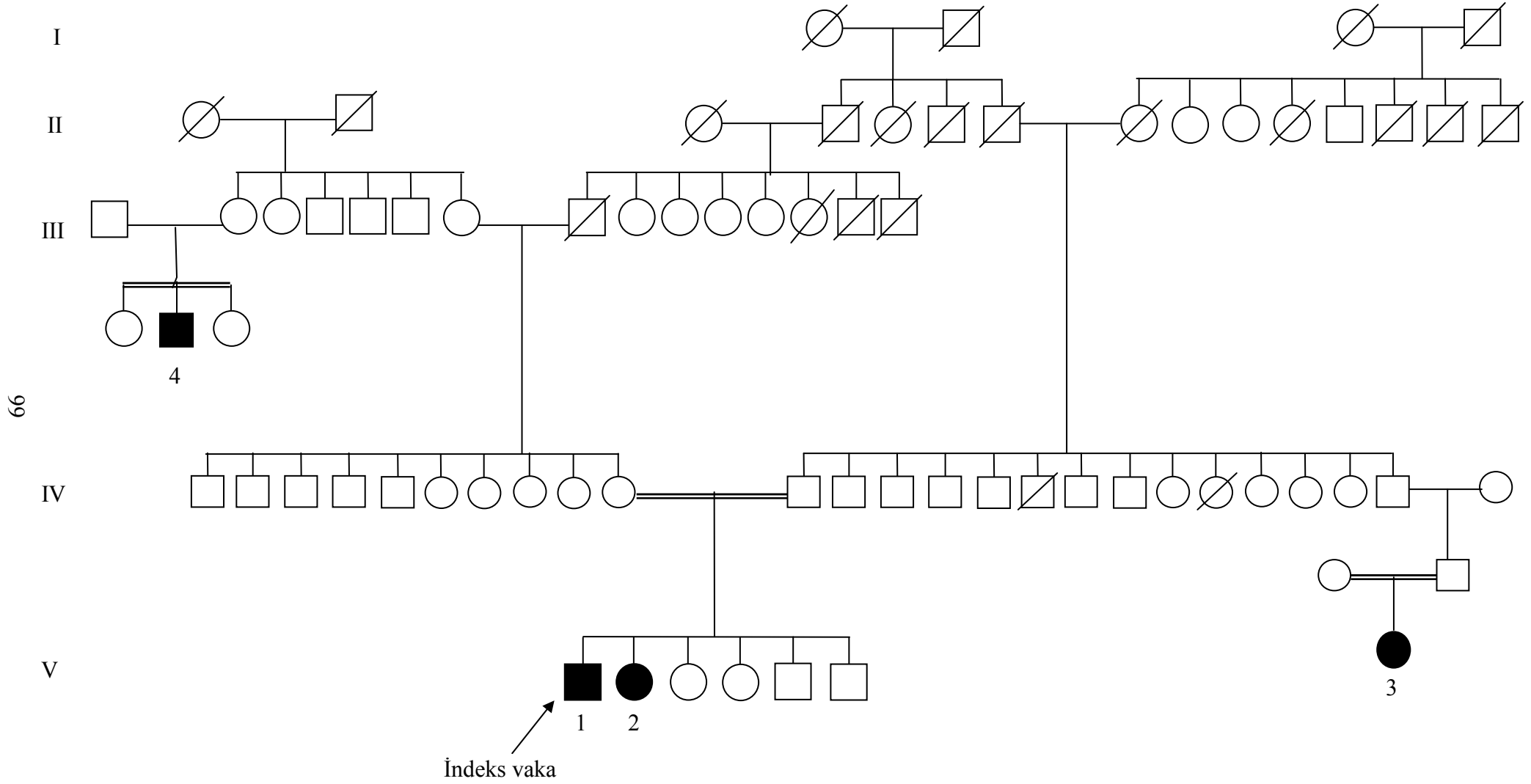
1 - 3: Epilepsi



Ek Şekil 6. Altı no'lu vakaya ait pedigrisi (M.O.)

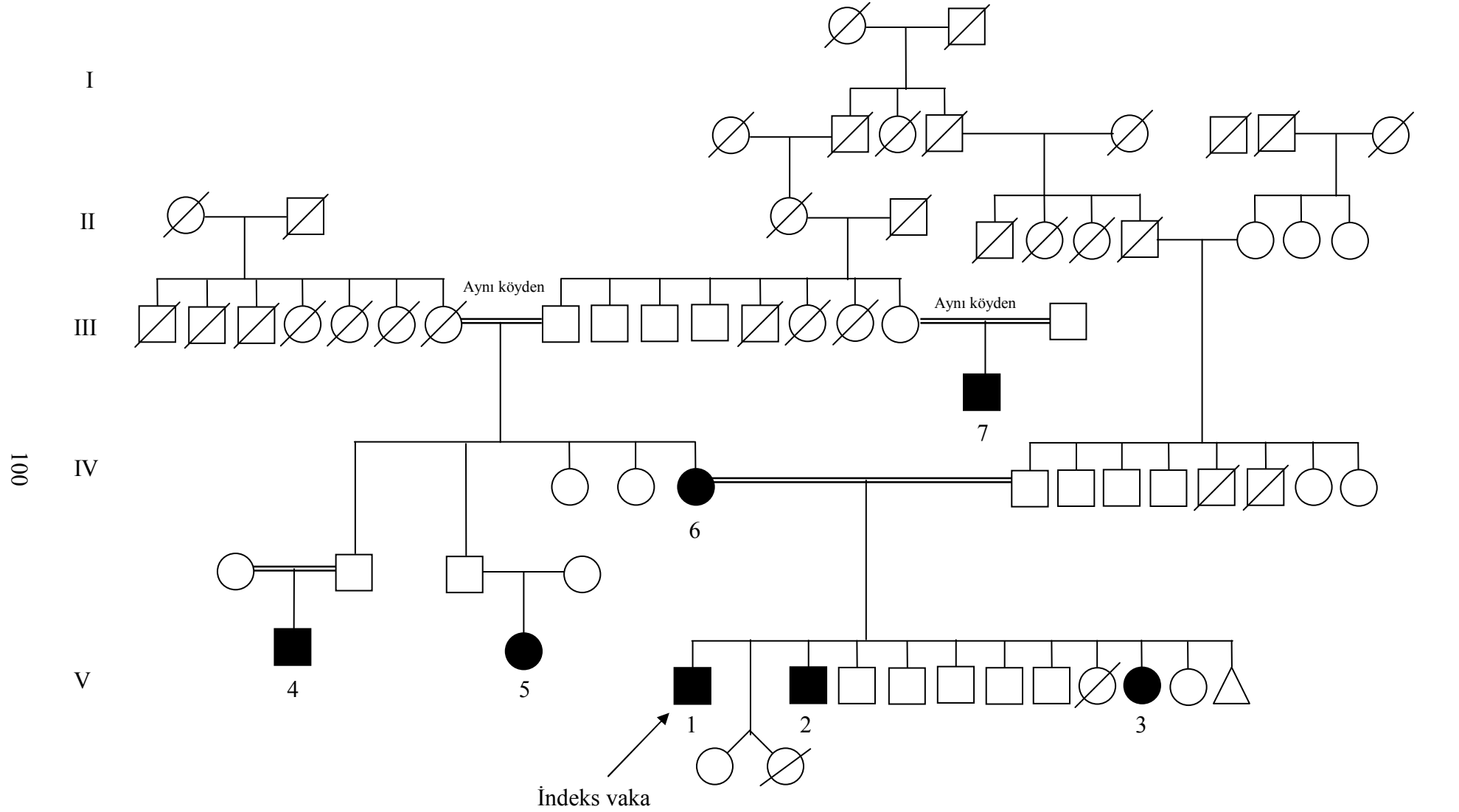


Ek Şekil 7. Yedi no'lu vakaya ait pedigrisi (A.E.)



1 - 4: Epilepsi

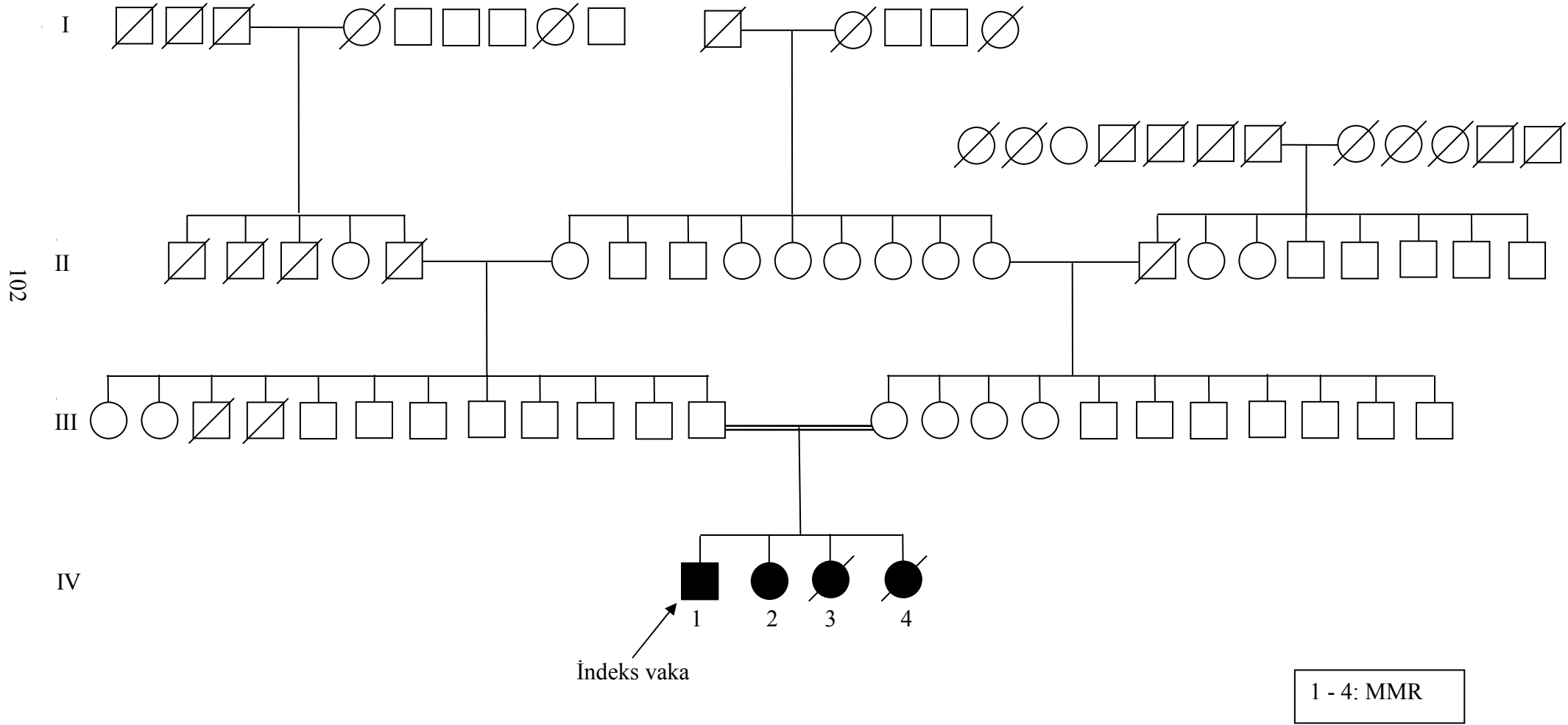
Ek Şekil 8. Sekiz no'lu vakaya ait pedigrisi (B.U.)



1 - 3, 5, 6: Epilepsi  
4: Mental retardasyon  
7: Epilepsi ve mental retardasyon

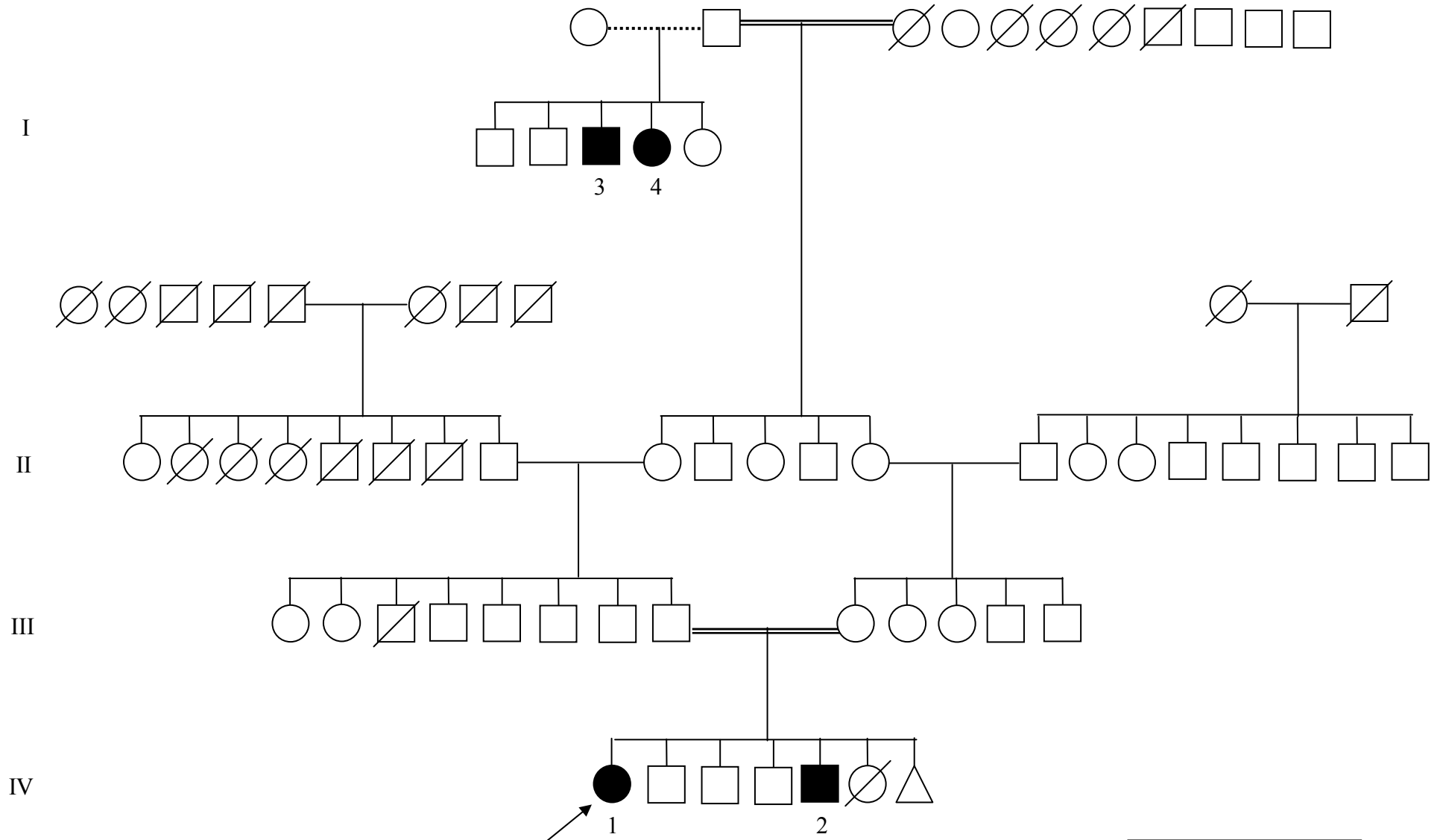


Ek Şekil 10. On no'lu vakaya ait pedigri (F.D.)



Ek Şekil 11. 11 no'lu vakaya ait pedigr (N.D.)

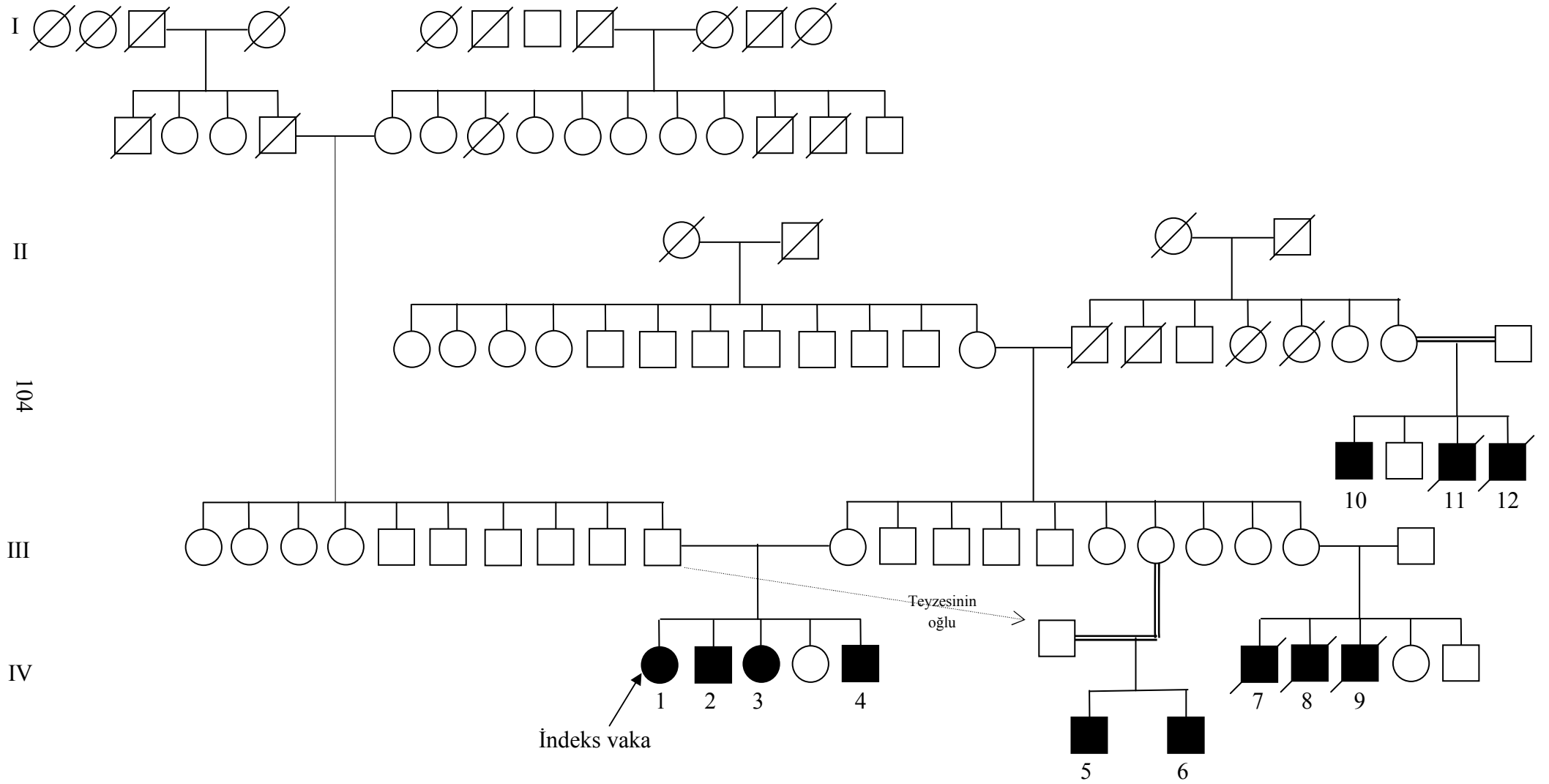
103



İndeks vaka

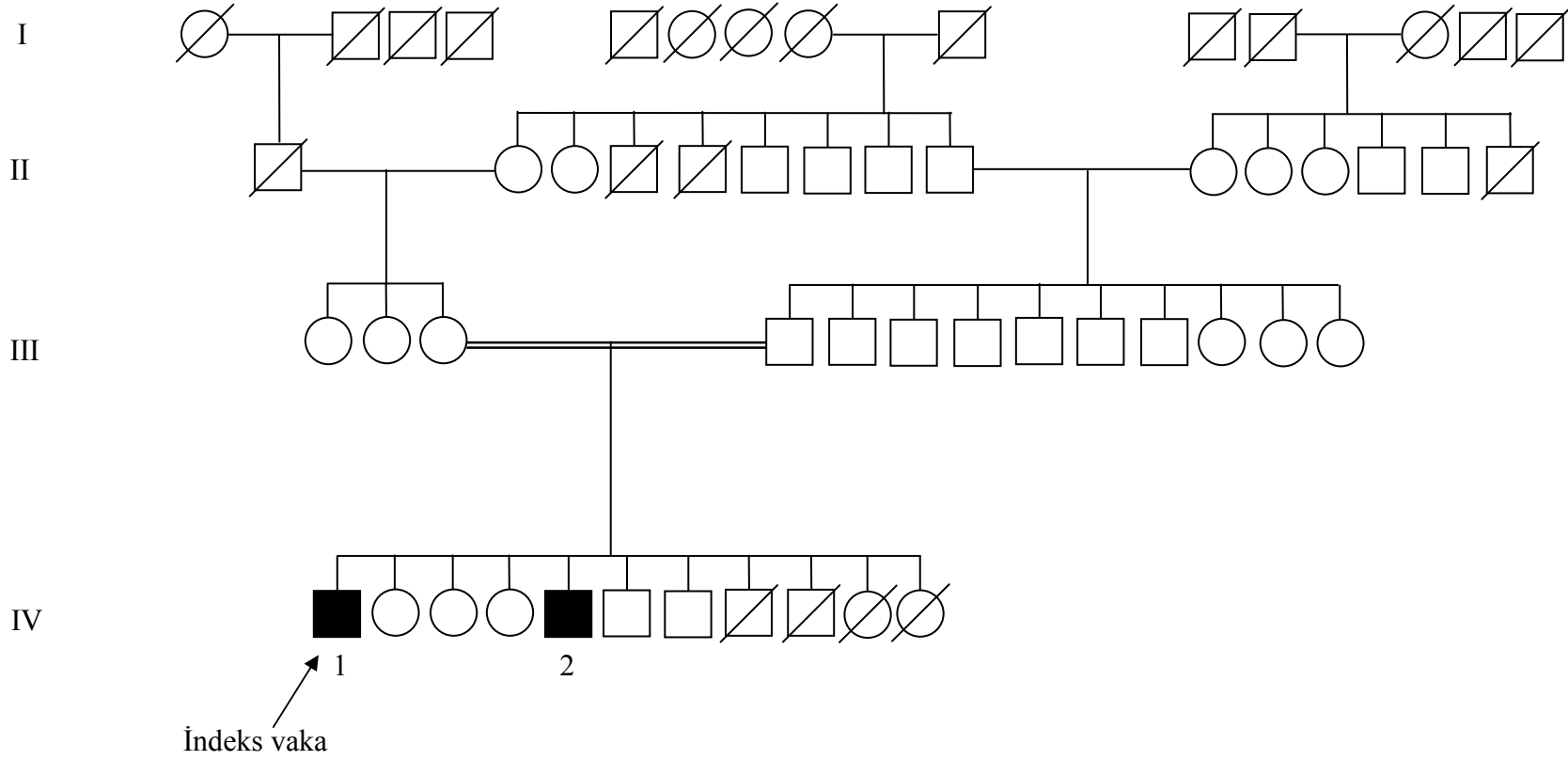
1, 3, 4: MMR  
2: Epilepsi ve MMR

Ek Şekil 12. 12 no'lu vakaya ait pedigr (R.B.)



1 - 12: MMR

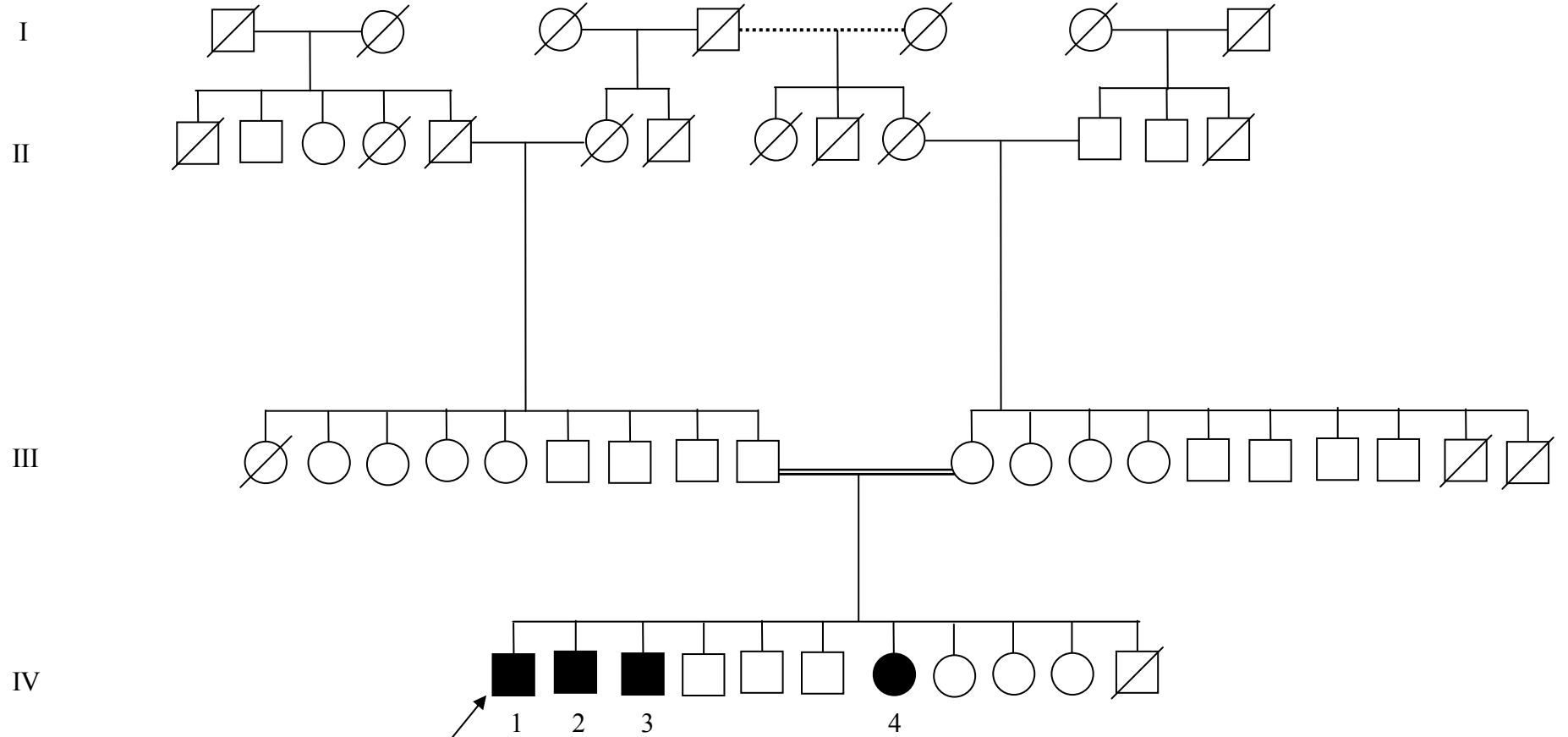
Ek Şekil 13. 13 no'lu vakaya ait pedigr (O.D.)



1, 2: MMR



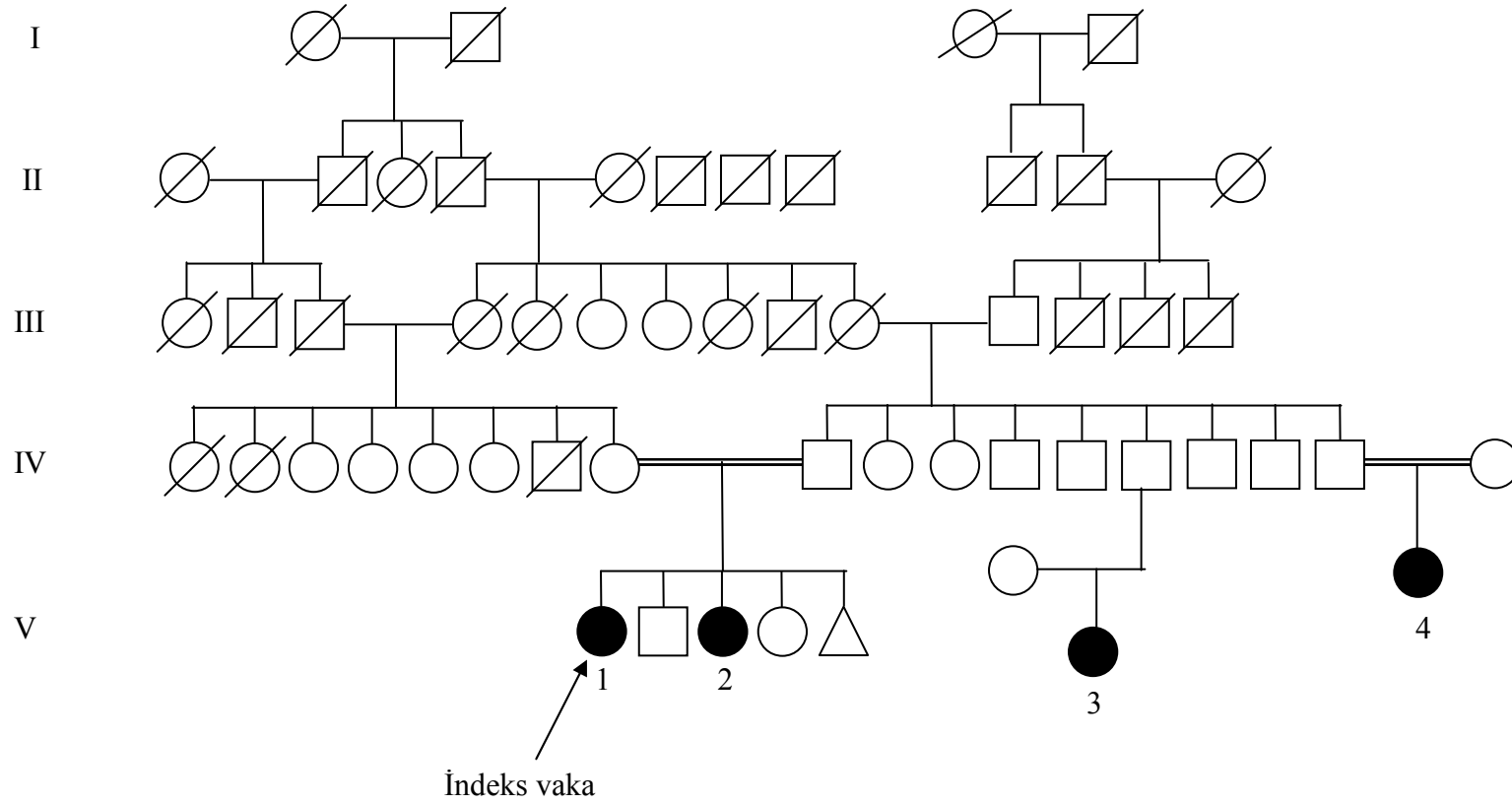
Ek Şekil 14. 14 no'lu vakaya ait pedigri (T.K.)



İndeks vaka

1 - 4: MMR

Ek Şekil 15. 15 no'lu vakaya ait pedigrisi (R.İ.)

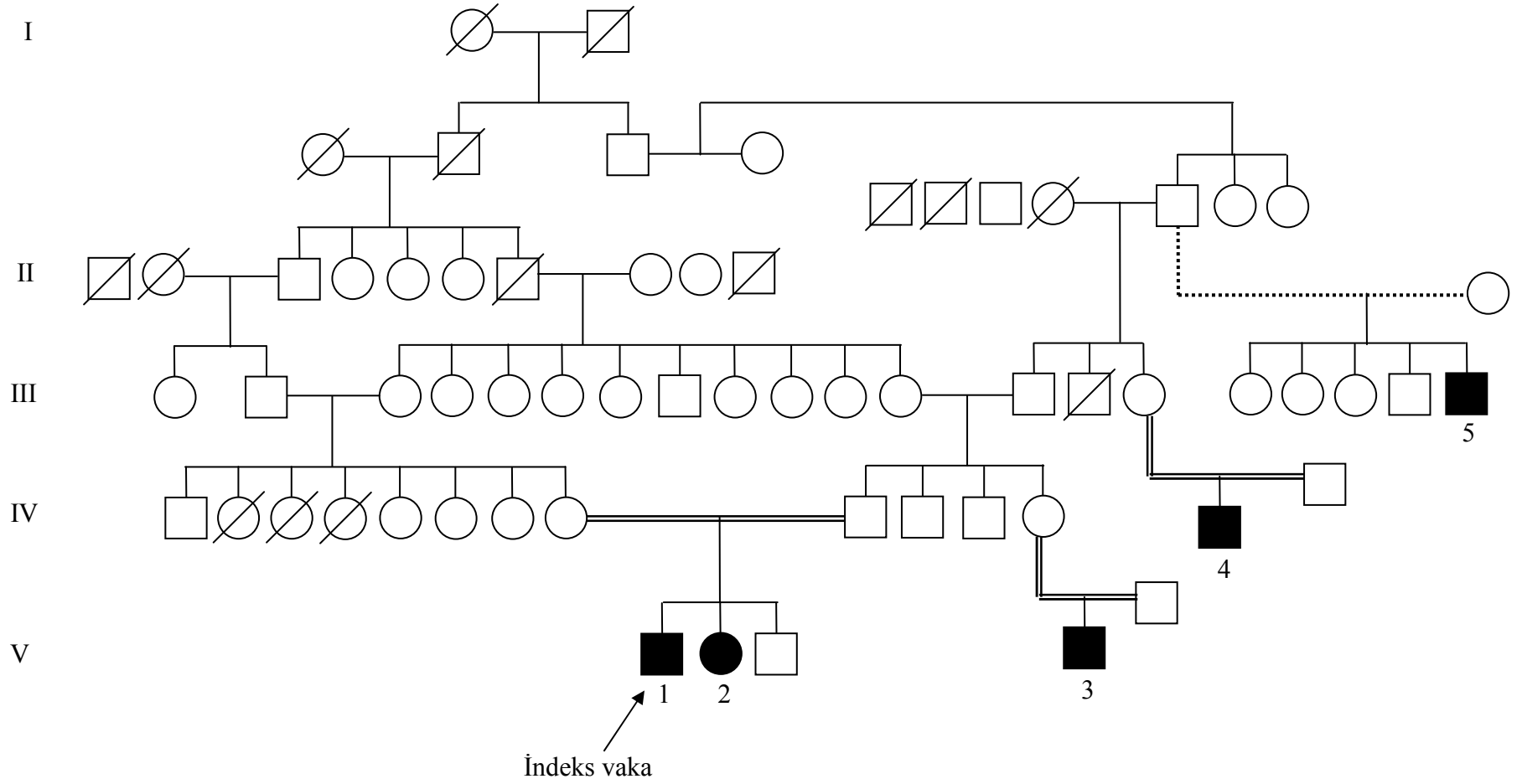


- 1, 2: MMR
- 3: Mental retardasyon
- 4: Epilepsi ve mental retardasyon



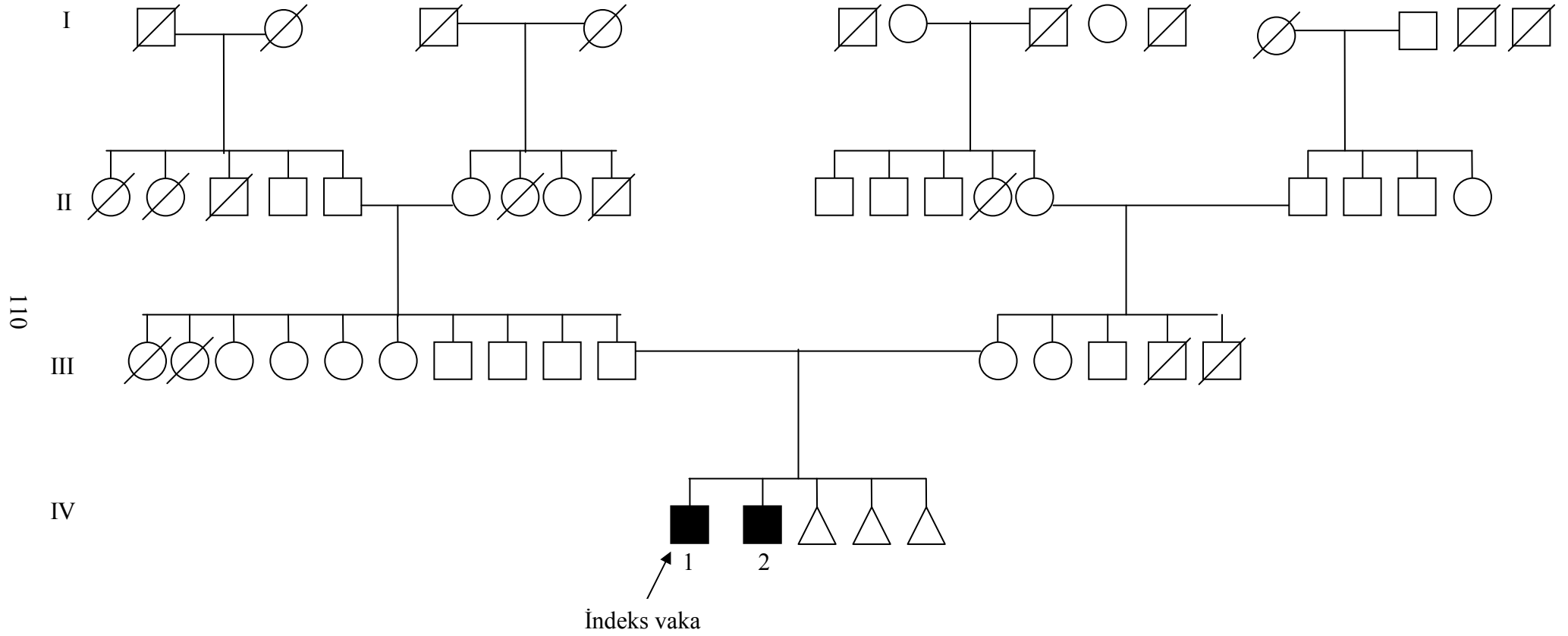
Ek Şekil 17. 17 no'lu vakaya ait pedigr (Y.E.D.)

101



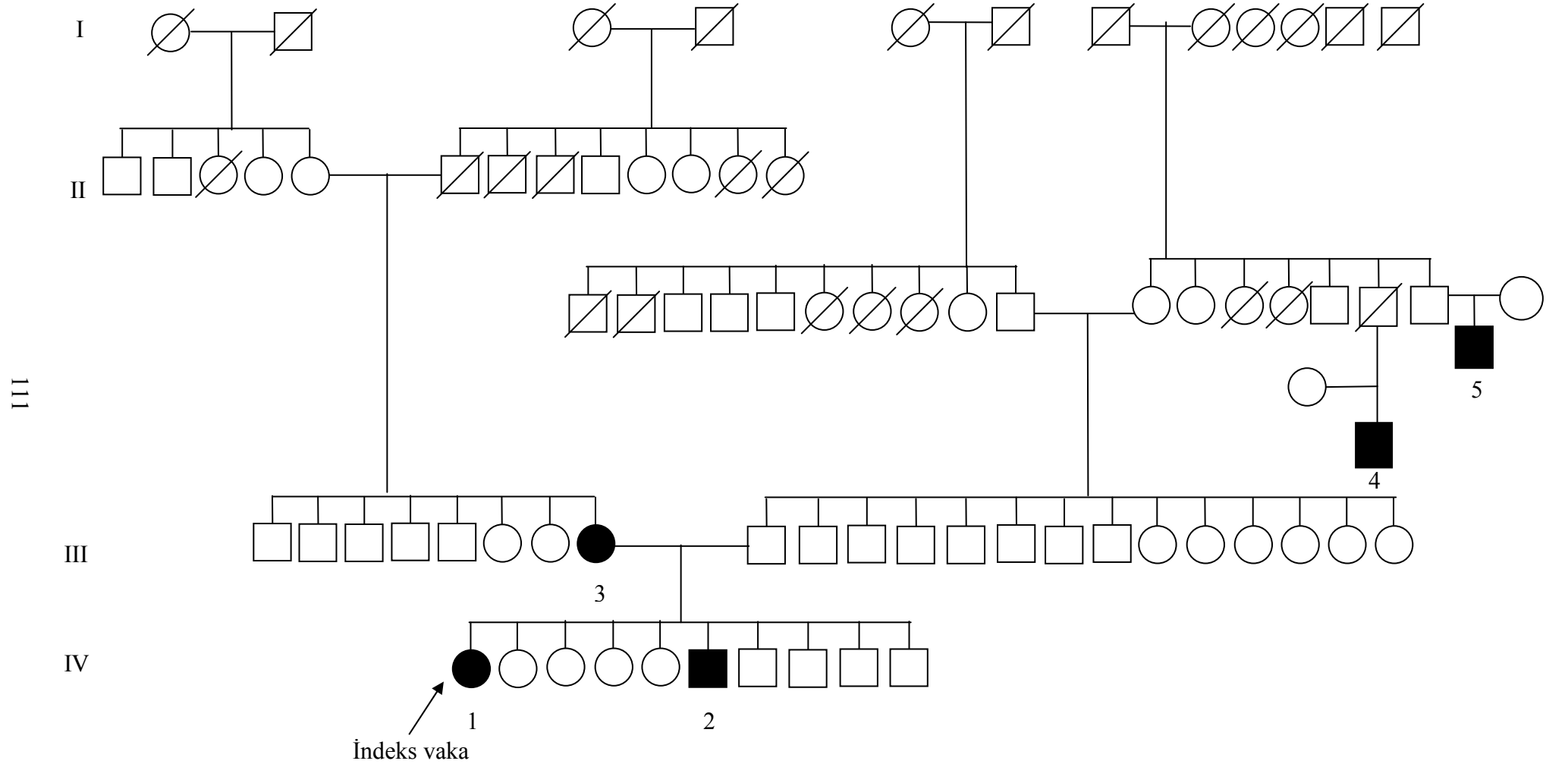
1, 2, 4: Epilepsi ve MMR  
3, 5: Epilepsi

Ek Şekil 18. 18 no'lu vakaya ait pedigri (İ.A.)

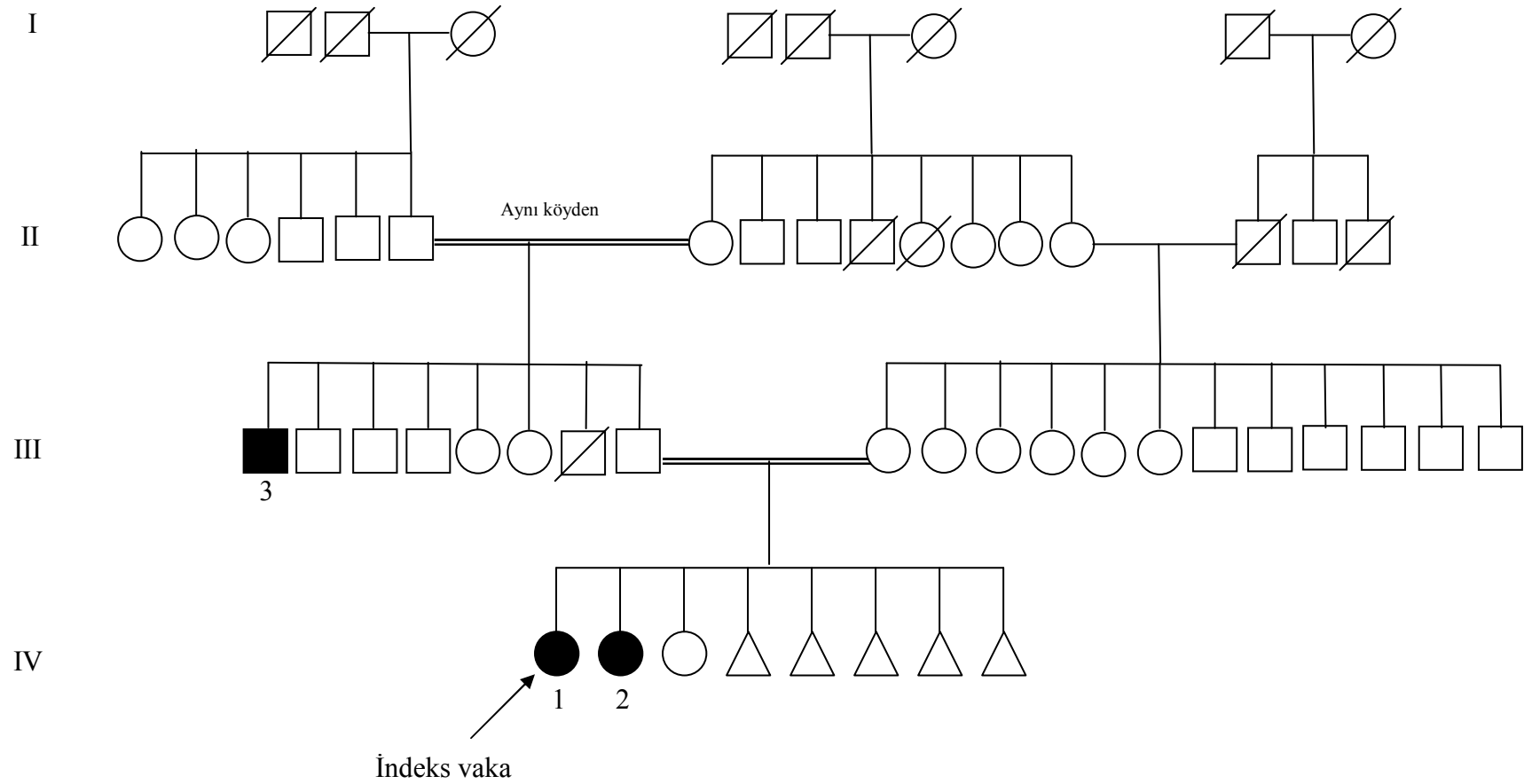


1, 2: Epilepsi ve MMR

Ek Şekil 19. 19 no'lu vakaya ait pedigr (L.A.)



Ek Şekil 20. 20 no'lu vakaya ait pedigri (Z.E.)

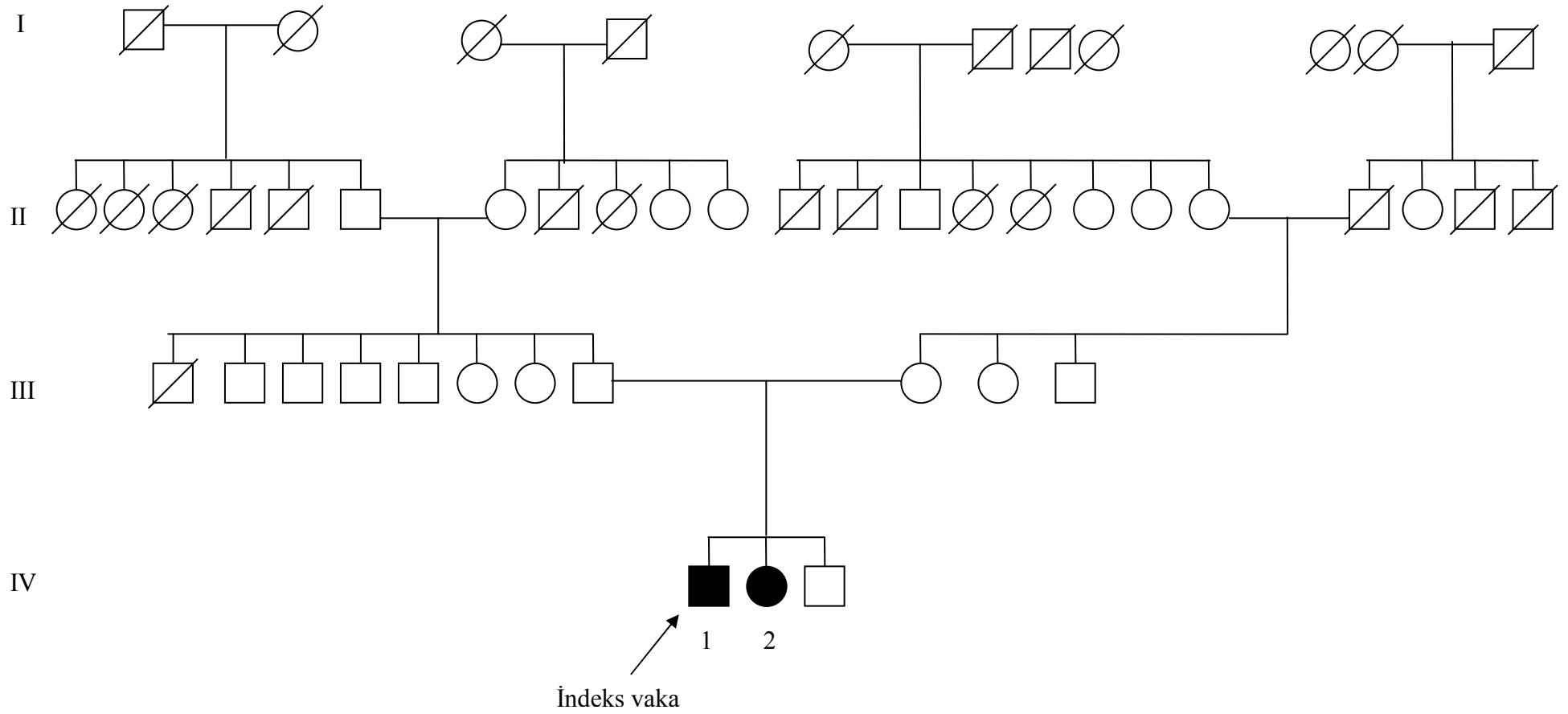


112

1 - 3: Epilepsi ve MMR

Ek Şekil 21. 21 no'lu vakaya ait pedigr (H.Y.)

113

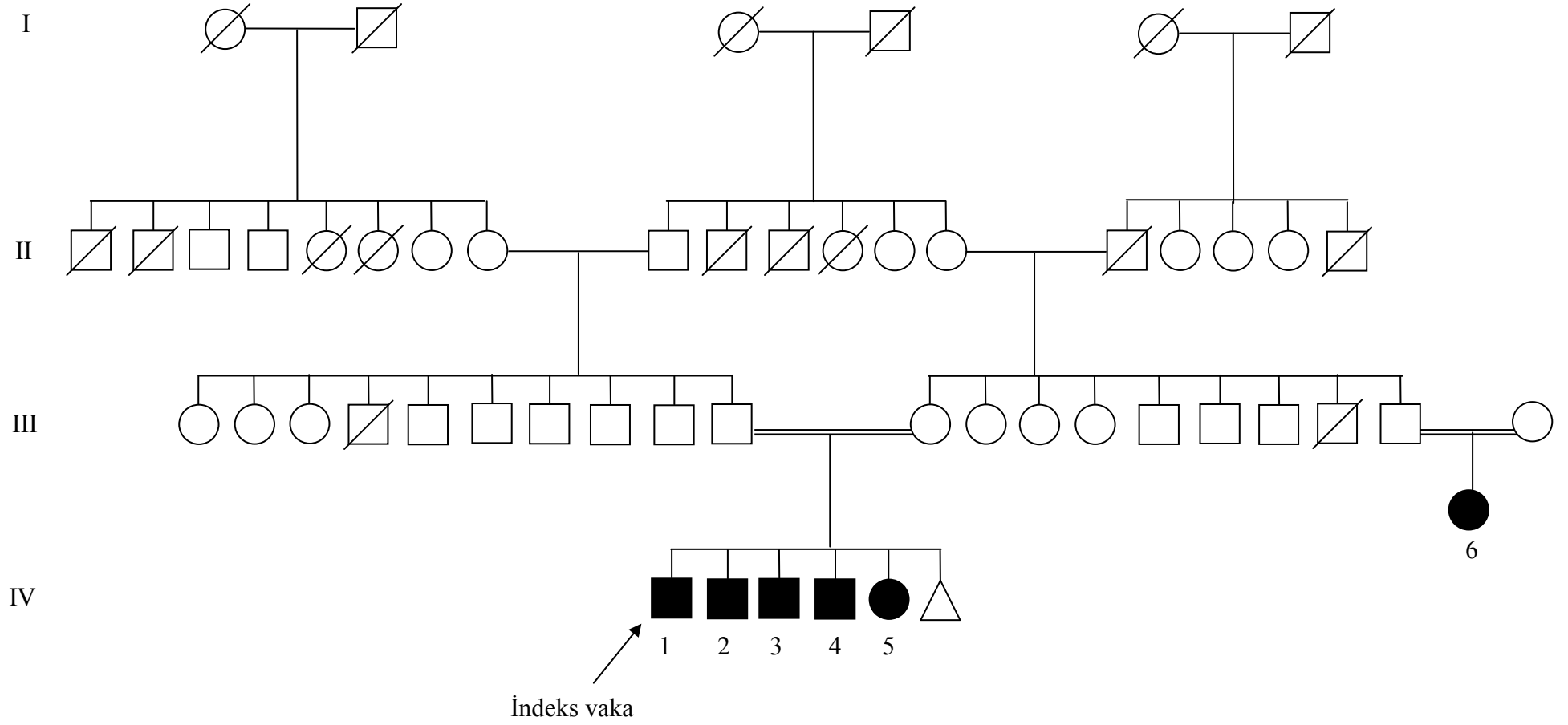


1, 2: Epilepsi ve MMR



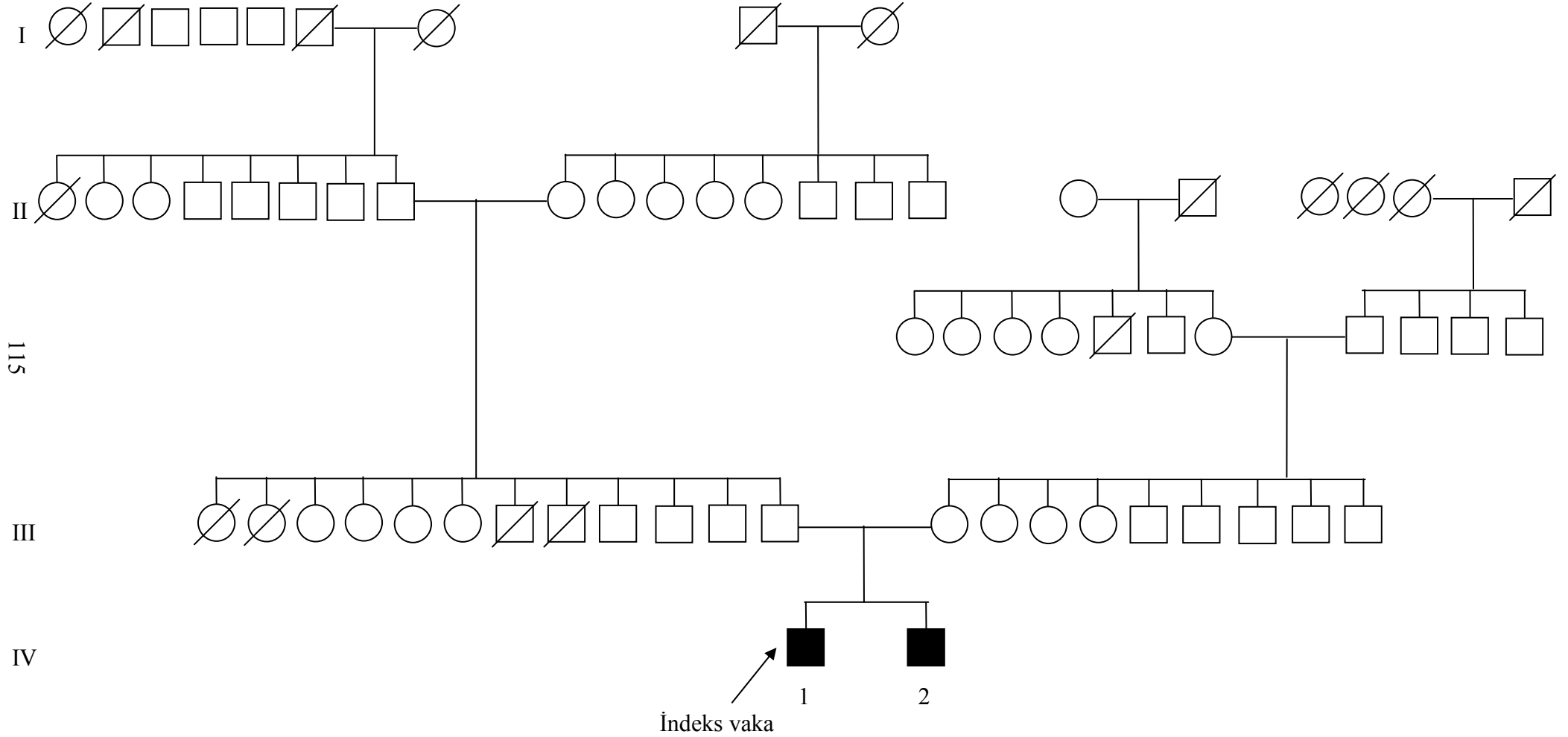
Ek Şekil 22. 22 no'lu vakaya ait pedigrisi (M.İ.)

114

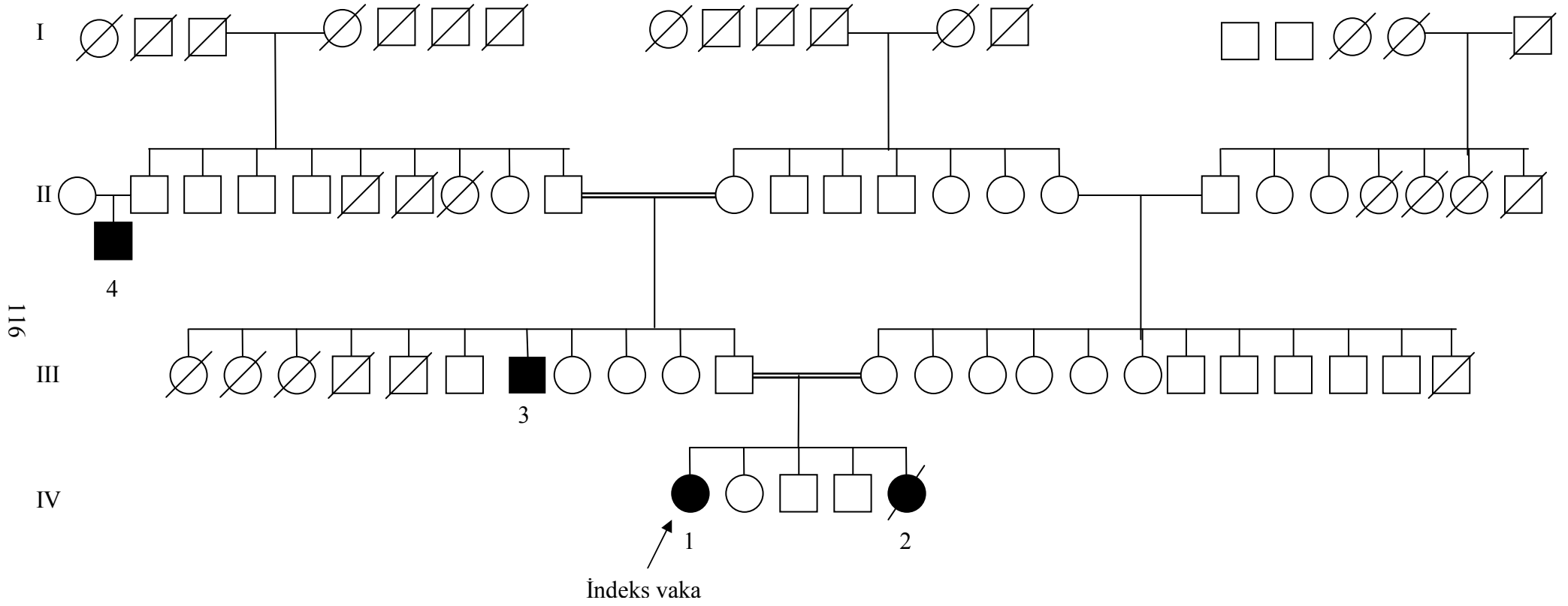


1 - 6: Epilepsi ve MMR

Ek Şekil 23. 23 no'lu vakaya ait pedigrisi (B.K.)

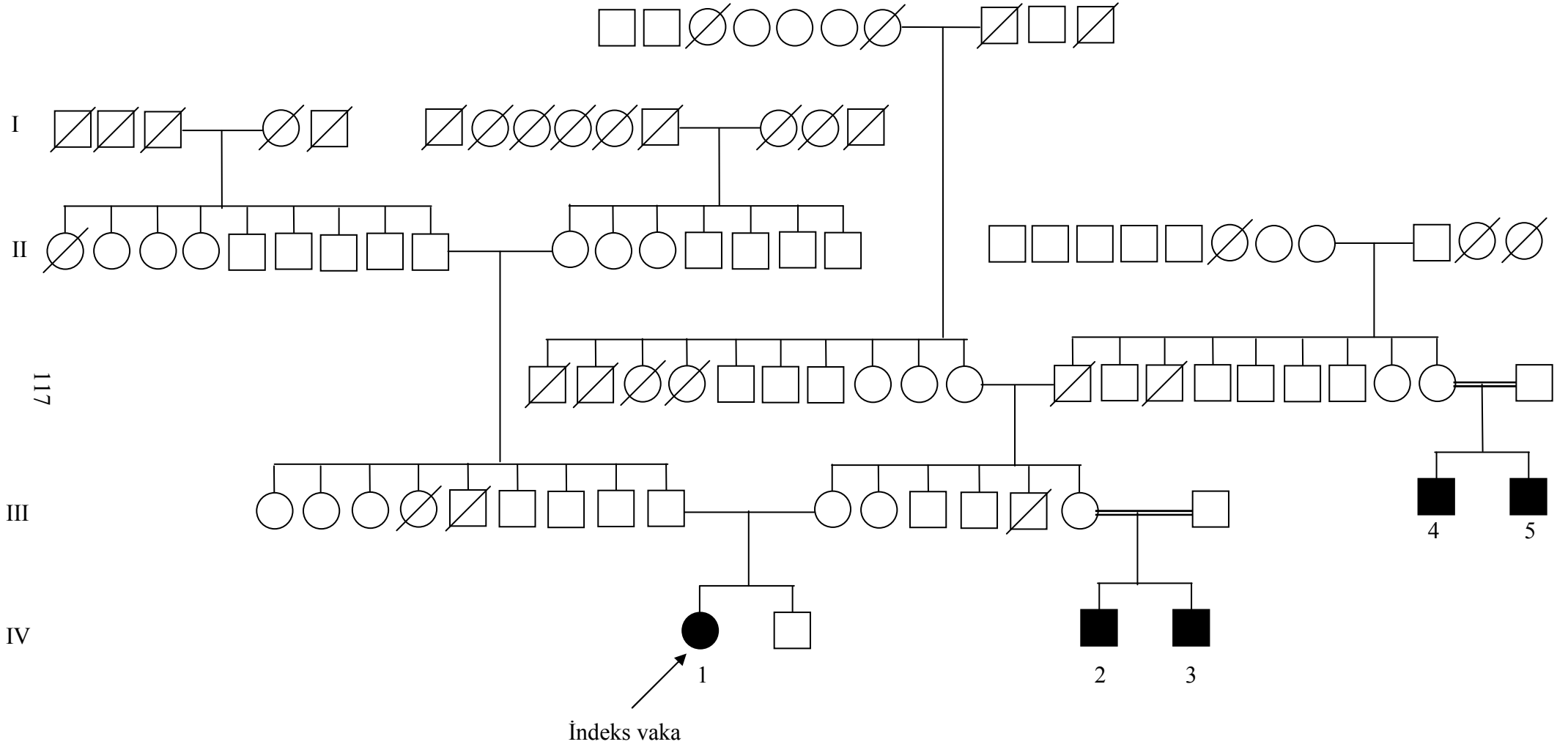


Ek Şekil 24. 24 no'lu vakaya ait pedigri (E.D.)



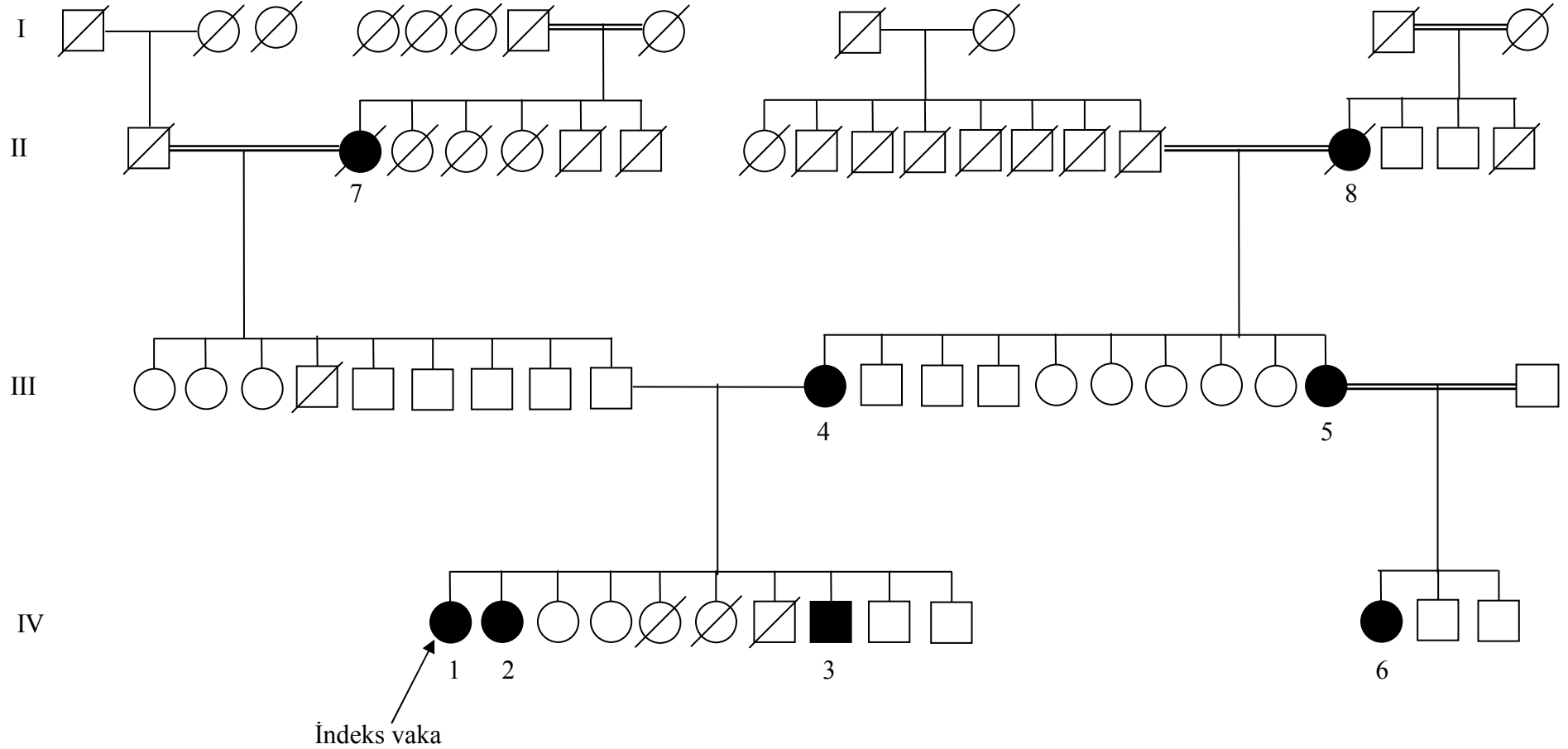
1 - 4: Epilepsi ve MMR

Ek Şekil 25. 25 no'lu vakaya ait pedigrî (İ.D.)



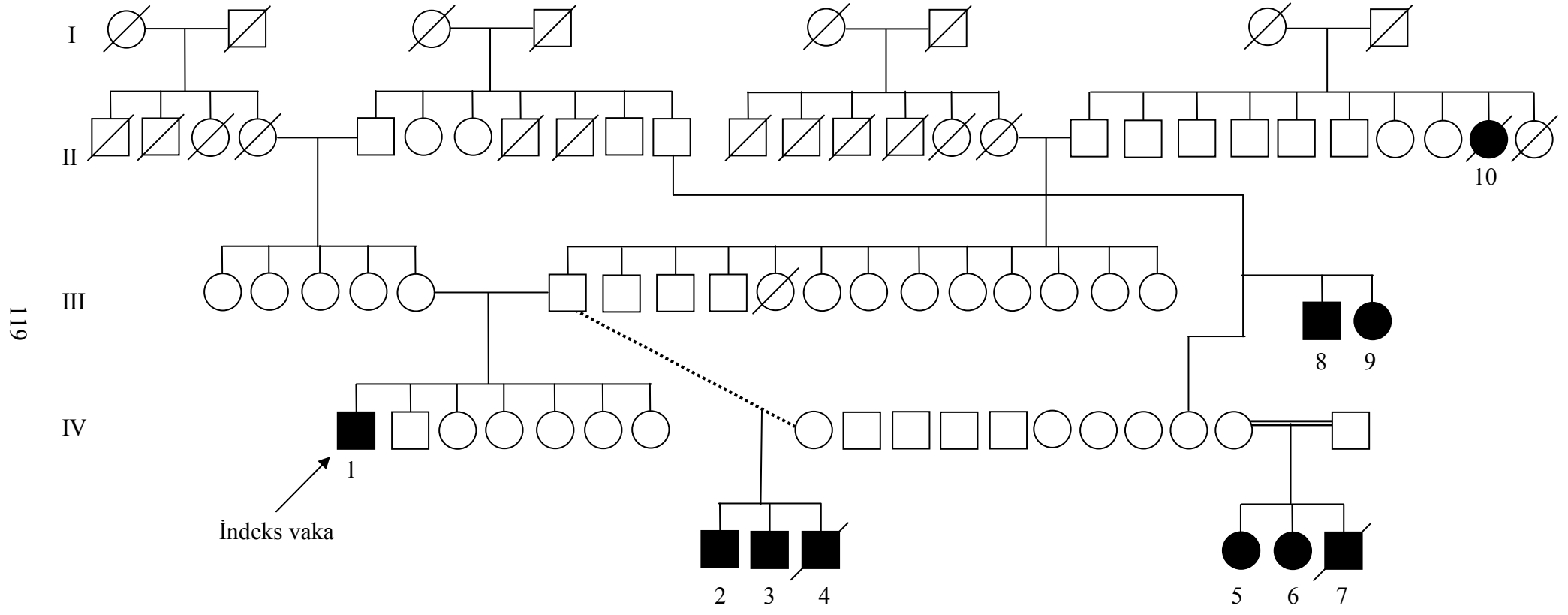
1 - 5: Epilepsi ve MMR

Ek Şekil 26. 26 no'lu vakaya ait pedigr (S.D.)

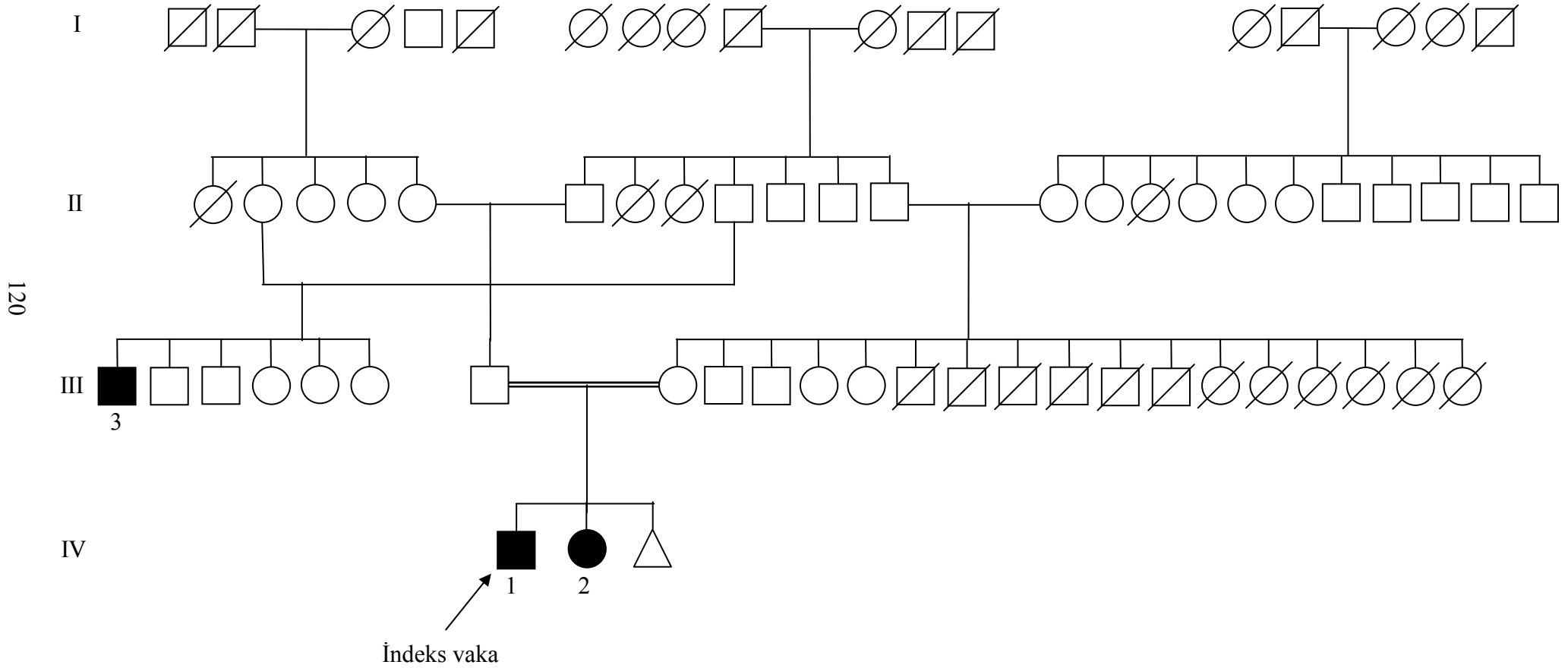


1: Epilepsi ve mental retardasyon  
2, 3: Epilepsi ve MMR  
4 - 8: MMR

Ek Şekil 27. 27 no'lu vakaya ait pedigr (V.K.)

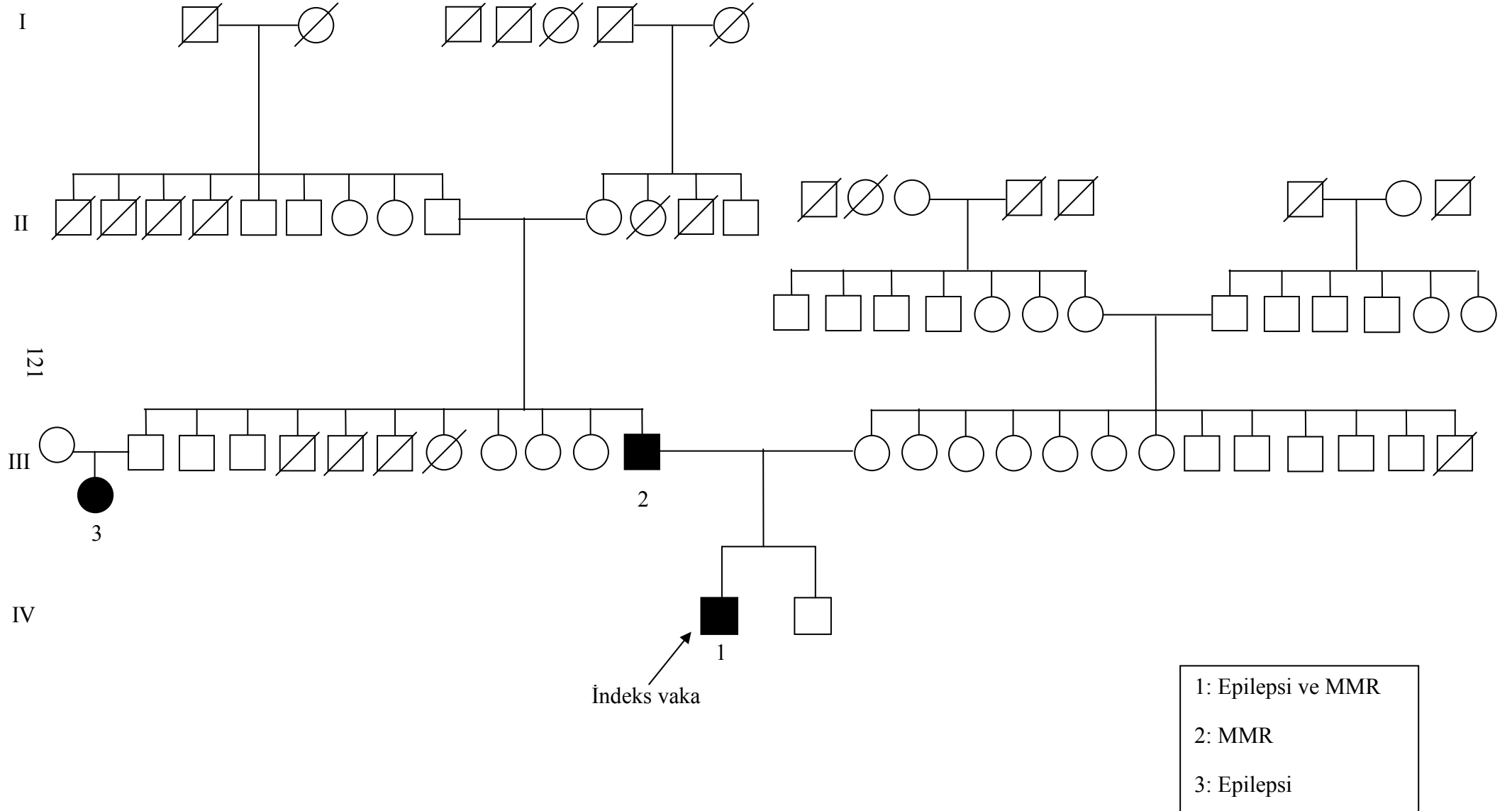


Ek Şekil 28. 28 no'lu vakaya ait pedigrisi (K.S.)



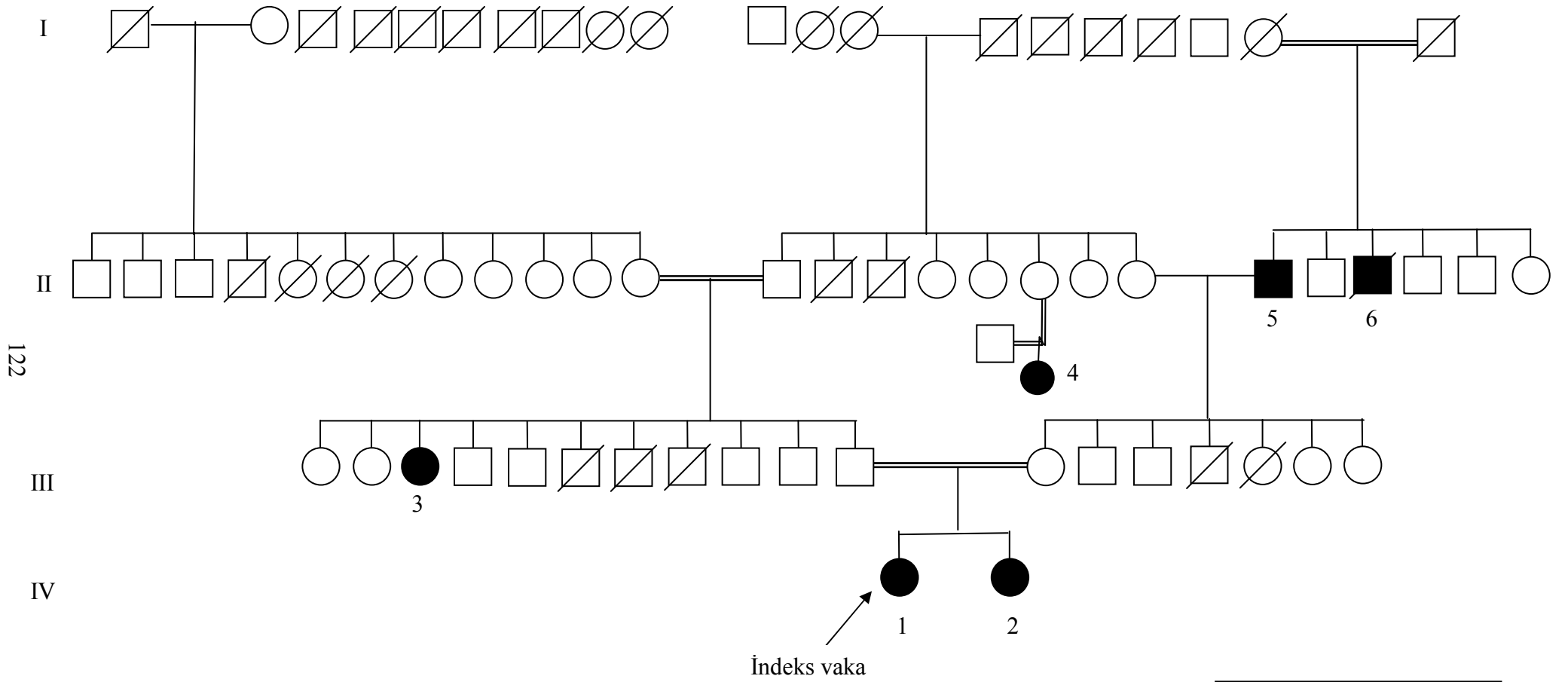
1 - 3: Epilepsi ve MMR

Ek Şekil 29. 29 no'lu vakaya ait pedigrî (M.A.D.)



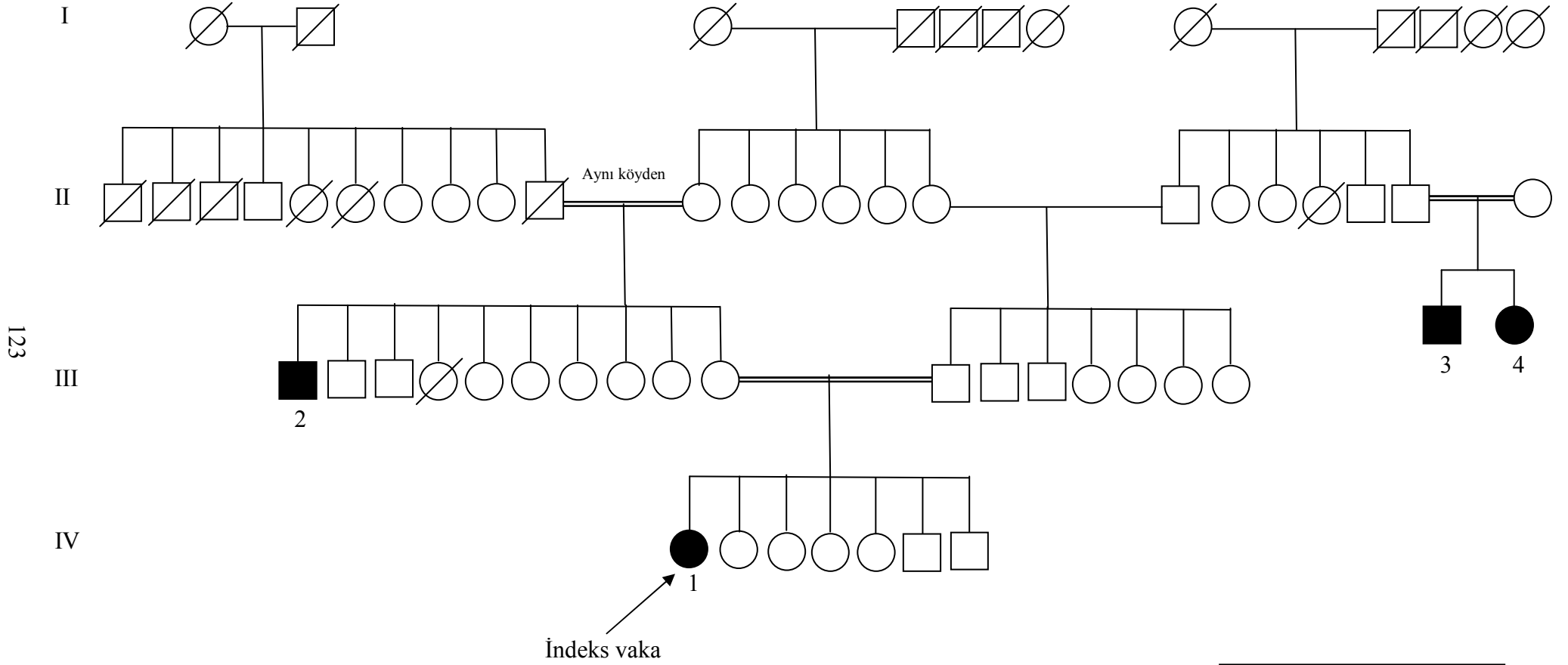


Ek Şekil 30. 30 no'lu vakaya ait pedigrî (M.G.)

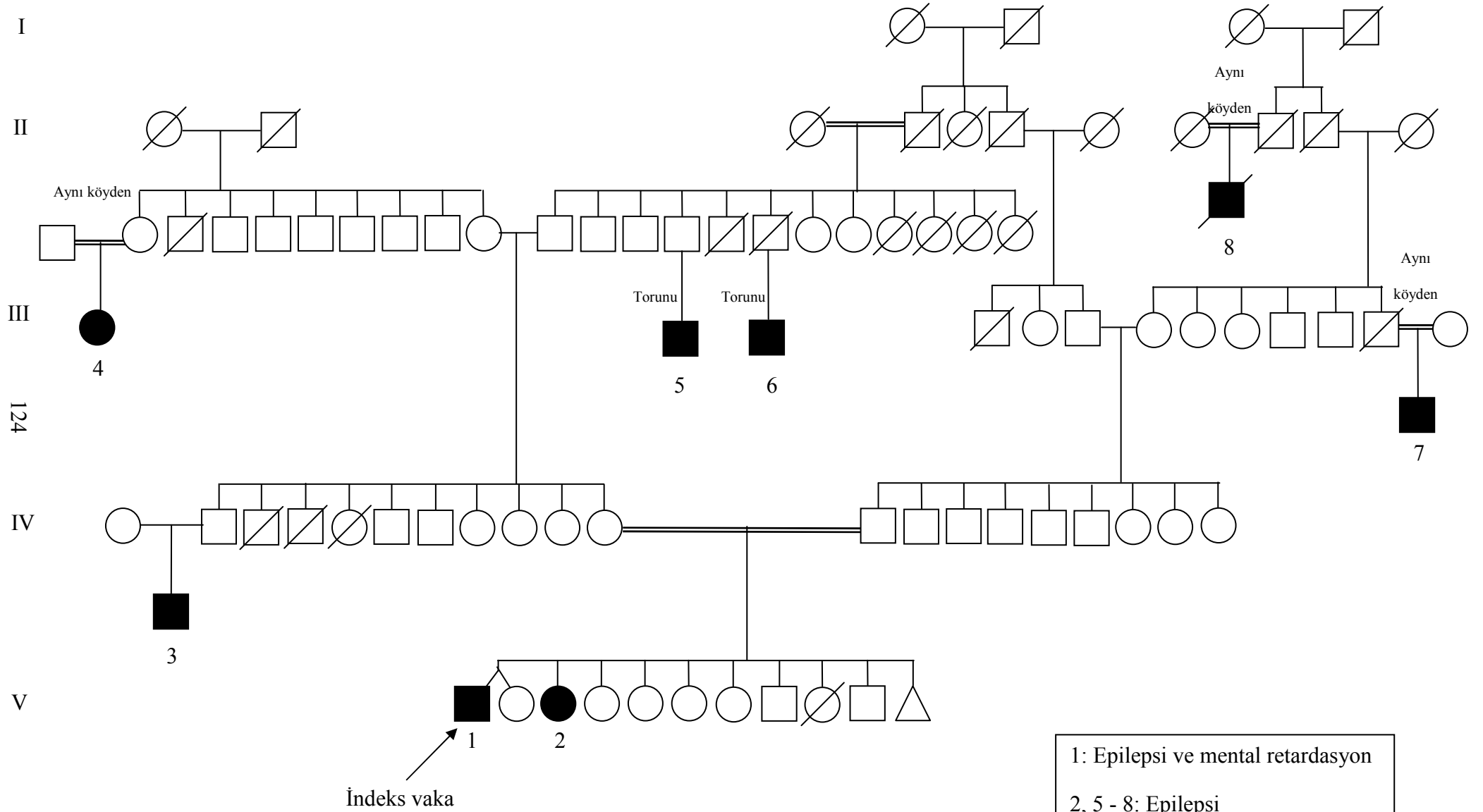


1, 2, 4: Epilepsi ve MMR  
3: MMR  
5, 6: Epilepsi

Ek Şekil 31. 31 no'lu vakaya ait pedigrisi (Z.T.)

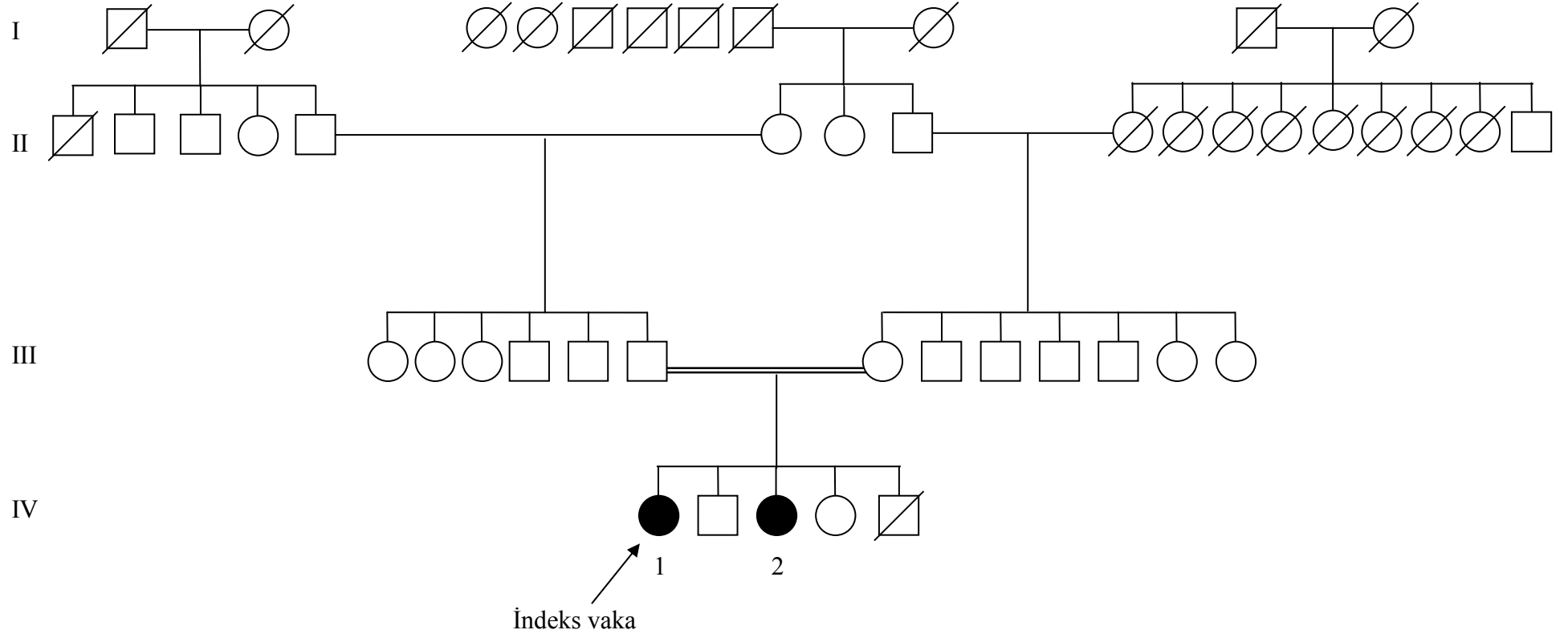


Ek Şekil 32. 32 no'lu vakaya ait pedigri (Y.B.)



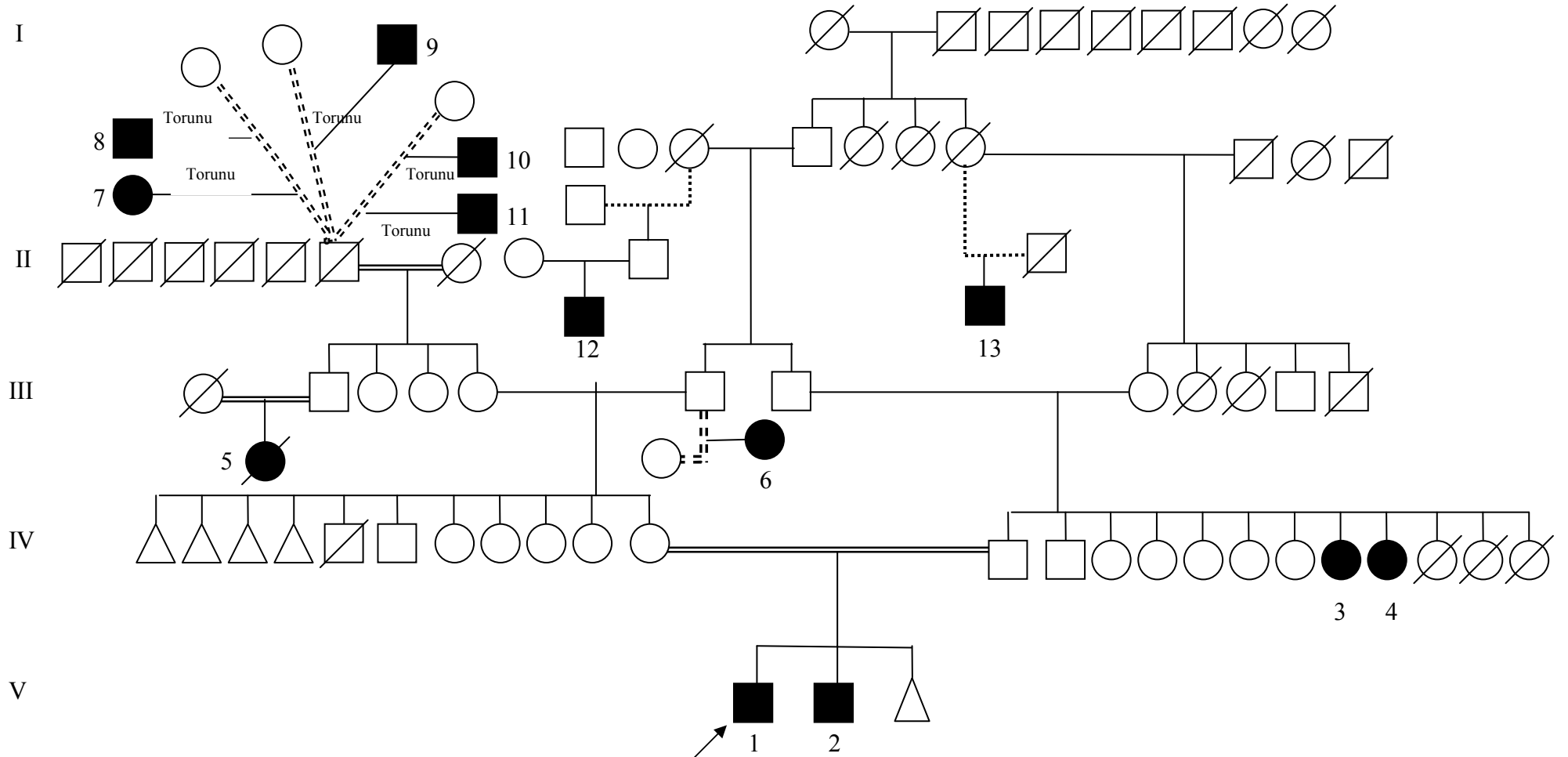
Ek Şekil 33. 33 no'lu vakaya ait pedigr (B.K.)

125



1, 2: Epilepsi ve MMR

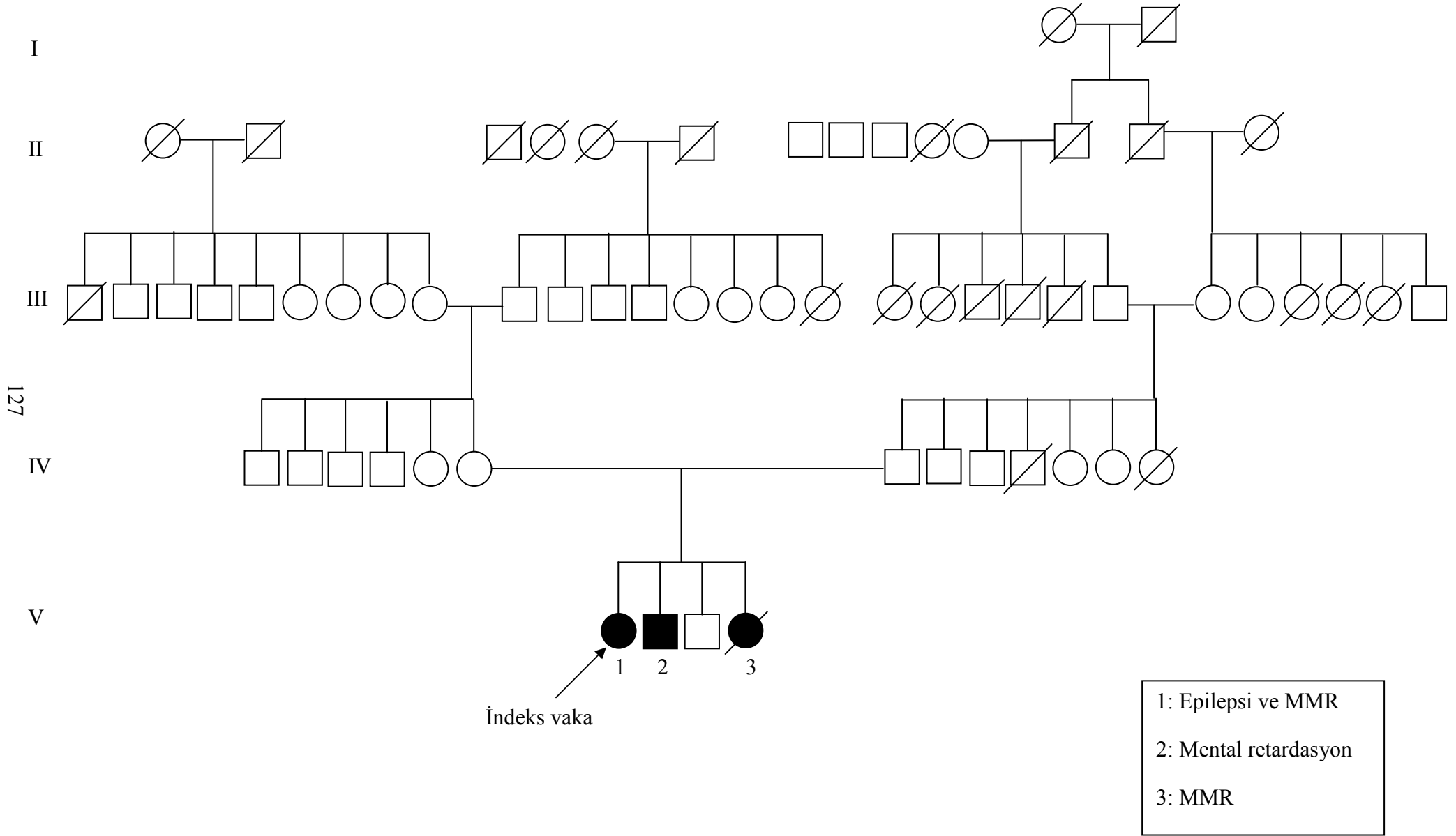
Ek Şekil 34. 34 no'lu vakaya ait pedigr (T.D.)



İndeks vaka

1, 2, 7 - 11: Epilepsi ve MMR  
3, 4, 6: Epilepsi  
5, 12, 13: Mental retardasyon

Ek Şekil 35. 35 no'lu vakaya ait pedigri (Z.A.)



## ÖZGEÇMİŞ

19.09.1980'de Diyarbakır'da doğdum. İlkokulu 1986-1991 yıllarında Siverek Dumlupınar ilköğretim okulu, orta ve lise eğitimimi 1991-1998 yıllarında Diyarbakır Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 1998 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesine kayıt yaptırđım. 1999 yılında yatay geçiş ile Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesine devam ettim ve 2004 yılında aynı fakülteden mezun oldum. 2004 ile 2006 yılları arasında Diyarbakır merkez ve Bismil ilçesinde kamu ve özel kuruluşlarında pratisyen hekim olarak çalıştım. Yine 2006 yılında Tıpta Uzmanlık sınavını kazanarak Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmağa başladım. 2008 yılında 2,5 ay kadar Berlin-Almanya'da Charité Mitte ve Virchow-Klinikum kampüslerinin pediatri kliniklerinde bulundum. İngilizce biliyorum. Evliyim.

ETİK KURULUN ADI	: ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ETİK KURULU
AÇIK ADRES	: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Melikgazi/KAYSERİ
TELEFON	: 0 352 437 49 10 - 11
FAKS	: 0 352 437 52 85
E-POSTA	: byancar@erciyes.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Ailesel epilepsi ve/veya mental motor retardasyonlu çocuklarda klinik ve genetik inceleme			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU				
	EUDRACT NUMARASI				
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr. Hüseyin Çoksen			
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları			
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI				
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı			
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı			
	BAŞVURULAN ETİK KURULUN ADI	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu			
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ				
	UZMANLIK TEZİ/ AKADEMİK AMAÇLI	UZM. TEZİ <input checked="" type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>	DR. TEZİ <input type="checkbox"/>	Y.LİSANS TEZİ <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	BELGE ADI	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	BELGE ADI	Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	
	SİGORTA	
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	
	ILAN	
	YILLIK BİLDİRİM	
	SONUÇ RAPORU	
	GÜVENLİK BİLDİRİMLERİ	
Diğer		

Etik Kurul Değerlendirme Formu  
2010.016.140

*ASLI GİZLİDİR*  
**Bahri YANCAĞI**  
Fakülte Şefi



## KARAR BİLGİLERİ

Karar No : 2011/307

Karar Tarihi : 03.05.2011

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Hüseyin Çaksen'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibine ve dekanlık makamına arzına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.

## ETİK KURUL BİLGİLERİ

## ÇALIŞMA ESASI

Erciyes Üniversitesi Senatosunun 08.12.2010 tarih ve 16 nolu toplantı kararı

ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI : Prof. Dr. Kader KÖSE

## ETİK KURUL ÜYELERİ

Ünvanı / Adı Soyadı Ek Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Kader KÖSE	Biyokimya	E.Ü. Tıp Fak.	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Halit MADENOĞLU	Anest. ve Rean.	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Olgun KONTAŞ	Patoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Duran ARSLAN	Çocuk Sağ. ve Hast.	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. İrfan ÖZYAZGAN	Plastik ve Rek. Cer.	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Polat DURUKAN	Acil Tıp	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Hasan Basri ULUSOY	Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Fatih TANRIVERDİ	İç Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Leyla HASDIRAZ	Göğüs Cerrahisi	E.Ü. Tıp Fak.	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Mehmet Güngör KAYA	Kardiyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Ertuğrul MAVİLİ	Radyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Öğr. Gör. Dr. Ferhan ELMALI	Biyostatistik ve Tıp Bilişimi	E.Ü. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Av. Zübeyde ÇELEBİ	Avukat	Rektörlük	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Ecz. Nuran YOZGAT	Eczacı	E.Ü. Tıp Fak.	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yusuf Oğuz ALTUNTAŞ	Sivil Üye	E.Ü. Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

ASLI GİBİDİR



Bahri YANCAR  
Etilik Soru