T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

GEBELİK SIRASINDA EPİLEPSİ TEDAVİSİ İÇİN ANTİEPİLEPTİK KULLANIMININ ÇOCUKLARIN GENEL GELİŞİMLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ VE NÖROGELİŞİMSEL BOZUKLUKLARLA İLİŞKİSİ

Dr. ALİ KARAYAĞMURLU

Uzmanlık Tezi

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Onur Burak DURSUN

Erzurum-2016

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

GEBELİK SIRASINDA EPİLEPSİ TEDAVİSİ İÇİN ANTİEPİLEPTİK KULLANIMININ ÇOCUKLARIN GENEL GELİŞİMLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ VE NÖROGELİŞİMSEL BOZUKLUKLARLA İLİŞKİSİ

Dr. Ali KARAYAĞMURLU

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 19.12.2011

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 01.01.2016

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 08.01.2016

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Onur Burak DURSUN

Jüri üyesi : Prof. Dr. Ömer Mücahit ÖZTÜRK

Jüri üyesi : Yrd. Doç. Dr. İbrahim Selçuk ESİN

Doç. Dr. Onur Burak DURSUN
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

OCAK - 2016
ERZURUM

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER i
TABLO DİZİNİ iii
ŞEKİL DİZİNİ iv
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ v
KARBAMAZEPİN v
ONAY vi
TEŞEKKÜR vii
ÖZET ix
ABSTRACT xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1.SANTRAL SİNİR SİSTEMİ GELİŞİMİ 2
2.1.1.Nöroektoderm İnduksiyonu ve Nörulasyon 3
2.1.2. Nörojenik Faz 4
2.1.2.1. Nöronal Proliferasyon 4
2.1.2.2. Nörogenezde Etkili Mekanizmalar 4
2.1.3. Nöronal Migrasyon 6
2.1.3.1.Nöronal Migrasyon 6
2.1.3.2. Nöronal Migrasyonda Etkili Mekanizmalar 7
2.1.4. Sinaptik Bağlantılar ve Nöronal Devre Oluşumu 7
2.1.5. Gliyogenez ve Miyelinizasyon 8
2.1.5.1. Oligodendrosit Gelişimi ve Miyelinizasyon 9
2.1.5.2. Astrosit Gelişimi 9
2.1.6.Anjiyogenez 11
2.1.7. Nörogelişimden Nöropatolojiye 11
2.2. ANTİEPİLEPTİKLER 12
2.2.1 Epilepsinin Tanımı ve Sıklığı 12
2.2.2.Antiepileptikler 12
2.2.2.1. Antiepileptikler ve Gebelik 13
2.2.2.2.Antiepileptikler ve Nörogelişimsel Bozukluklar: Olası Mekanizmalar 13
2.2.2.2.1. Nöronal Supresyon 13
2.2.2.2.2. İndüklenmiş Apoptozis 14

2.2.2.2.3. Nörotransmitter Sistemdeki Bozulma 14
2.2.2.2.4. Folat Metabolizması 14
2.2.2.2.5. İskemi/hipoksi 15
2.2.2.2.6. Reaktif Ara Ürünler 15
2.2.2.3. Antiepileptiklerin nörogelişim üzerine etkileriyle ilgili yapılmış çalışmalar 15
2.2.2.3.1.Lamotrijin 15
2.2.2.32. Levetirasetam 16
2.2.2.3.3. Karbamazepin 16
2.2.2.3.4.Valproik Asit 17
2.2.2.3.5.Diğer Antiepileptikler 19
2.3. GENEL GELİŞİM GECİKMESİ 19
2.3.1. Tanım 19
2.3.2.Epidemiyoloji 20
2.3.3.Tanı ve Klinik Özellikleri 20
2.3.4. Eşlik Eden Bozukluklar 21
2.3.4.1.Eşlik Eden Nörogelişimsel Bozukluklar 21
2.3.4.2. Eşlik Eden Tıbbi Durumlar 23
2.3.5.Etyolojik Faktörler 23
2.3.5.1.Genetik Nedenler 24
2.3.5.2.Çevresel Faktörler 25
3.MATERYAL METOD 27
3.1.ÖRNEKLEM SEÇİMİ 27
3.2.YÖNTEM 27
3.3.KULLANILAN ÖLÇEKLER 28
3.4. İSTATISTIKSEL ANALIZ 32
4. BULGULAR 33
5. TARTIŞMA 56
5.1. ÇALIŞMADAKİ KISITLILIKLAR 67
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 69
KAYNAKLAR 71
EKLER 87
EK 1: ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU 87
EK 2: SOSYO-DEMOGRAFİK VERİ FORMU 91

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. SSS gelişiminin başlıca evreleri 2
Tablo 2. Beyin Malformasyonlarının Sınıflandırılması 6
Tablo 3. Çalışma ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri 34
Tablo 4. Epilepsi ile ilgili Karakteristik Özellikler 38
Tablo 5. Çalışma ve kontrol grubunun gelişim skorları 39
Tablo 6. Kontrol grubu ve çalışma alt gruplarının DGTT-2 alan puanları ve gelişim skorları 40
Tablo 7.Genel Gelişim Skoru ile Standard Doz ve Nöbet Sayısının Korelasyonu 41
Tablo 8. Genel Gelişim Geriliğinin Yordanmasına İlişkin Çoklu Regresyon analizi 41
Tablo 9.Çalışma ve kontrol grubunun VUDÖ uyum alan puanları 42
Tablo 10. Kontrol grubu ve çalışma alt gruplarının VUDÖ uyum alan puanları 43
Tablo 11. Çalışma ve kontrol grubunun GGA puanları 44
Tablo 12. Çalışma ve kontrol grubunun risk prediktör sonuçları 44
Tablo 13. Kontrol grubu ve çalışma alt gruplarının GGA puanları 46
Tablo 14. Kontrol grubu ve çalışma alt gruplarının risk prediktör sonuçları..... 46
Tablo 15. Çalışma ve Kontrol Grubunun ABC skorları 47
Tablo 16. Kontrol grubu ve çalışma grubunun alt gruplarının ABC skorları 48
Tablo 17. Çalışma ve kontrol grubunun NGF, GDNF düzeyleri 49
Tablo 18. Kontrol grubu ve çalışma grubunun alt gruplarının GDNF, NGF düzeylerinin karşılaştırılması 49
Tablo 19. NGF ile genel gelişim alanı ve dört alt kategorisinin korelasyon analizi .. 50
Tablo 20. GDNF ile genel gelişim alanı ve dört alt kategorisinin korelasyon analizi52

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Primer Beyin Vezikülleri 3
Şekil 2. Nörojenik Faz 5
Şekil 3. Nörogenezden astrogeneze difereansiyon 10
Şekil 4. Çalışma Şeması 34
Şekil 5. NGF ile genel gelişim skorunun korelasyon saçılım grafiği 50
Şekil 6. NGF ile dil gelişim skorunun korelasyon saçılım grafiği 51
Şekil 7. NGF ile kişisel sosyal gelişim skorunun korelasyon saçılım grafiği 51
Şekil 8. GDNF ile genel gelişim skorunun korelasyon saçılım grafiği 53
Şekil 9. Herhangi bir psikopatoloji gelişme riski ile GDNF plazma seviyesinin ROC eğrisi 54
Şekil 10. Genel gelişim geriliği ile GDNF plazma seviyesinin ROC eğrisi 55

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

SSS **:** Santral Sinir Sistemi

BDB : Bipolar Duygudurum Bozukluğu

MDB : Major Depresif Bozukluk

KZP : Karbamazepin

VPA : Valproik Asit

LEV : Levetirasetam

LTG : Lamotrijin

GABA : Gamma-amino butirik asit

NEAD : Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs

DEHB : Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

EYY : Entelektüel Yeti Yitimi

GGG : Genel Gelişim Geriliği

GDNF : Glial Cell Derived Neurotrophic Factor

NGF **:** Nerve Growth Factor

VUDÖ : Vineland Uyum Davranış Ölçeği

DGTT-2 : Denver II Gelişimsel Tarama Testi

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı'nın 20.11.2014 tarih ve 463 sayılı yazısı ile araştırma görevlisi Dr. Ali KARAYAĞMURLU'ya verilen "Gebelik Sırasında Epilepsi Tedavisinde Kullanılan Antiepileptiklerin Kullanımının Çocukların Genel Gelişim Üzerine Etkileri ve Nörogelişimsel Bozukluklarla İlişkisi" isimli tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 19.02.2015 tarihli 1 nolu toplantısında 26 sayılı kararı ile Dâhili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 17.12.2014 tarihli 4 sayılı oturumunun 31 sayılı kararı ile tez olarak çalışılması uygun görülmüştür.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi, deneyim ve hoşgörüsünü esirgemeyen, tezimin her aşamasında tecrübesiyle yönlendirerek destek olan, bana her alanda örnek teşkil eden, saygıdeğer hocam Doç. Dr. Onur Burak DURSUN'a ,

Her konuda gösterdiği sonsuz iyi niyetiyle hatırlayacağım, tezimin istatistik çalışmasında da büyük emeği geçen, , sayın hocam Yrd. Doç. Dr. İbrahim Selçuk ESİN'e,

Asistanlığımın ilk yılında birlikte çalıştığım, uzmanlık eğitimime önemli katkıları bulunan değerli hocam Doç. Dr. Cem GÖKÇEN'e,

Her konuda desteklerini arkamda hissettiğim, birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım, arkadaşlıktan öte büyük ailem olan, Uzm. Dr. İlknur UCUZ'a, Uzm. Dr. Kübra KOÇAK YILMAZ'a, Dr. Semiha ARSLAN' ya, Dr. Esra ÖZHAN İBİŞ'e, Dr. Nermin YÜCEL'e, Dr. Hakan Öğütlü'ye, Dr. Ali İBİŞ'e, Dr. Esen YILDIRIM'a, , Dr. Gülsüm YİTİK'e, Dr. Mehmet Akif AKINCI'ya ve Dr. Bahadır TURAN'a, kliniğimizin olmazsa olmazları, psikoloğumuz Munise TURAN'a, tezimde emeği olan hemşiremiz Meral ORGUN'a ve sekreterimiz Kerim AYDIN'a,

Psikiyatri rotasyonum boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. İsmet KIRPINAR'a, Doç. Dr. Elif ORAL'a, Yrd. Doç. Dr. Halil ÖZCAN'a,

Çocuk Nörolojisi rotasyonum sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Prof. Dr. Hüseyin TAN'a,

Tezimin laboratuvar çalışmaları aşamasında yardımcı olan Dr.Harun POLAT'a,

Hayatım boyunca beni her zaman destekleyen, bugünlere gelmemde en büyük emeği olan, varlıklarıyla bana mutluluk ve güç veren, yaşamımdaki en büyük örneklerim, desteklerim Annem'e, Babam'a ve canım kardeşlerime,

Sevgisini, sabrını ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşim Elif'e, mutluluk kaynağım olan çocuğum Zeynep'e,

SONSUZ ŞÜKRANLARIMI SUNARIM.

Dr. Ali KARAYAĞMURLU

Erzurum, 2016

ÖZET

Annede Epilepsi ve Gebelikte Antiepileptik Kullanımının Çocuklarda Nörogelişimsel ve Psikiyatrik Bozukluklarla İlişkisi

Epilepsi her 200 gebelikten birini etkileyen önemli bir nörolojik hastalıktır. Amerika Türkiye'de ise her yıl 10.000'e yakın bebeğin annesindeki epilepsiye bağlı komplikasyonlara ve intrauterin antiepileptiklere maruz kaldığı tahmin edilmektedir. Annedeki epilepsi ve gebelikte antiepileptik kullanımının nörogelişimsel bozukluklar ve ileride psikopatoloji gelişim riskini arttırdığı ile ilgili görüşler gittikçe yaygınlaşmaktadır. Bu çalışmada annedeki epilepsi ve gebelikte antiepileptik kullanımının nörogelişimsel bozukluklar ve psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi ve antiepileptik maruziyetinin gelişimsel bozukluklarla ilişkisinin fizyopatolojisinde rolü olduğu düşünülen nörotrofik faktörlerden "*Nerve Growth Factor*" (NGF) ve "*Glial Cell Derived Neurotrophic Factor*" (GDNF) plazma düzeyleri araştırılacaktır. Çalışmaya 2-6 yaş arasında 53 epilepsili annenin çocuğu ile yaş ve cinsiyet olarak eşlenmiş annesinde epilepsi hastalığı bulunmayan 53 çocuk dahil edilmiştir. Olgularda uyum becerilerini değerlendirmek için Vineland Uyum Davranış Ölçeği, zihinsel foksiyonları değerlendirmek için Denver II Gelişimsel Tarama Testi, herhangi bir psikopatoloji gelişim riskini değerlendirmek için Güçler Güçlükler Anketi ve otizm belirtilerini taramak için Otizm Davranış Kontrol Listesi kullanıldı. Gönüllü olguların NGF ve GDNF plazma düzeyleri ELİSA kiti ile ölçüldü. Çalışmanın sonucunda prenatal antiepileptik maruziyeti olan çocukların genel gelişim skorlarının sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede düşük olduğu, prekonsepsiyonel folat kullanımının bu olumsuz etkiye karşı koruyucu olduğu bulundu ve prenatal antiepileptik maruziyeti olan 34 olgudan üçüne Otizm Spektrum Bozukluğu tanısı konuldu. Herhangi bir psikopatoloji gelişim riski epilepsili annelerin çocuklarında anlamlı derecede yüksek bulundu. Serum GDNF düzeyinin epilepsili annelerin çocuklarında genel gelişim geriliğinin saptanmasında 0.66 sensivitesi 0.75 spesivitesiye sahip aday bir biyolojik belirteç olduğu bulundu. NGF düzeyi ile genel gelişim skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Sonuç olarak prenatal antiepileptik maruziyetinin GGG ve OSB gelişme

riskini arttırdığı, prekonsepsiyonel folat kullanımının ise bu bozuklukların gelişme riskini azalttığı bulunmuştur. Klinisyenler, epilepsili gebelerde ilaç seçimi konusunda dikkatli olmalı ve gebelik planı olan kadın hastalara folat kullanımını önermelidirler. Serum GDNF düzeyinin genel gelişim geriliğinin saptanmasıda kullanışlı bir biyolojik belirteç olabileceği düşünülmüştür. Annedeki epilepsi ve gebelikte antiepileptik kullanımının nörogelişimsel sonuçları ve bu sonuçlara neden olan mekanizmalarla ilgili daha geniş örneklemlerde yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, Gebelik, antiepileptik ilaçlar nörogelişimsel

ABSTRACT

Maternal epilepsy and İntrauterine Antiepileptic Exposure and their relationship between neurodevelopmental and psychiatric disorders in children

Epilepsy is an important neurologic disease which affects 1 in every 200 pregnancies. In Turkey, it is estimated that about 10000 children is exposed to maternal epilepsy related complications and prenatal antiepileptic drugs in each year. In recent years, there has been an increasing amount of views that maternal epilepsy and antiepileptic drug usage during pregnancy increases risk of neurodevolopmental and psychiatric disorders in children. The aim of this study is to examine maternal epilepsy and prenatal antiepileptic exposure and its relationship between neurodevelopmental and psychiatric disorder in children. Another aim of the study is to evaluate serum level of "Nerve Growth Factor" (NGF) ve "Glial Cell Derived Neurotrophic Factor" (GDNF), are considered to play a role in the pathophysiology of the relationship between developmental disorders of antiepileptic exposure. Fifty-three children, aged between 2 and 6 years, who have epileptic mother were included in the study group. Fifty-three age and gender-matched children with healthy mother were included in the control group. Data were collected by using Vineland Adaptive Behavior Scale for evaluating adaptive skills, Denver II Developmental Screening Test for evaluating intellectual functions, Strengths and Difficulties Questionnaire for evaluating the risk of any psychopathology, Autism Behavior Checklist for screening autism symptoms. The levels of NGF and GDNF were measured in the serum of volunteers in the study and control groups by ELISA kit as described. Further statistical tests revealed that the global developmental scores of study group were found significantly lower than control group. Post hoc analysis revealed that prenatal antiepileptic exposure is responsible for the outcome. Confounding factors were excluded and preconceptional use of folate had protective effects against these negative effects. Three of the 34 cases which had prenatal antiepileptic of exposure was diagnosed with Autism Spectrum Disorder. The risk of any psychopathology was significantly higher in children whose mothers had

epilepsy. Serum GDNF level was found to be a candidated biomarker with 0.66 sensitivity and 0.75 spesivity to determine the global developmental delay in children with epileptic mother. Statistically significant positive correlation was found between the serum level of NGF and global developmental score. As a result, prenatal exposure to AEDs increase the risk of global developmental delay and ASD , and preconceptional use of folate reduces the risk of these disorders. Clinicians should be aware of the drug choice of patients with epilepsy during pregnancy and should recommend preconceptional use of folate to the patient. Serum GDNF levels are considered to be a useful biological marker to determine global developmental delay. The neurodevelopmental outcomes of prenatal antiepileptic exposure , maternal epilepsy and the mechanism related to the outcomes are needed to further studies made in larger samples.

Keywords: Epilepsy, pregnancy, antiepileptic drugs, neurodevelopmental

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Toplumda prevelansı % 0.6-1.0 arasında değişen epilepsi, her 200 gebe kadından birini etkilemektedir(1, 2). Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl 24.000 epilepsi tanılı kadın doğum yapmaktadır(3). Ülkemizde direk epidemiyolojik veri bulunmasa da her sene 1.5 milyona yakın canlı doğum olduğu düşünüldüğünde yılda 10.000'e yakın bebeğin annesindeki epilepsiye bağlı komplikasyonlara ve intrauterin antiepileptiklere maruz kaldığı tahmin edilmektedir(4). Epilepsi dışında antiepileptiklerin kullanıldığı duygudurum bozuklukları ve migren gibi diğer hastalıklar da hesaba katıldığında bu sayı daha da artmaktadır. Bilimsel yazında gebelik sürecinde epilepsi tanısıyla takip edilen kadınların çocuklarında nörogelişimsel bozukluklarının görülme sıklığının normal popülasyona oranla arttığını gösteren veriler bulunmakta ve bu bozuklukların ortaya çıkmasına katkıda bulunabilecek birçok faktörden bahsedilmektedir. Prenatal antiepileptik maruziyeti bu faktörler arasında en çok üzerinde durulanlar arasındadır.

Antiepileptiklerin nöronal gelişimi etkilediği pekçok invitro çalışmada gösterilmiştir(5, 6). Ancak birçok otör tarafından nöbetlere bağlı komplikasyonların bebek ve anneyi ilaç kullanımının muhtemel zararından daha fazla etkileyebileceği belirtildiğinden gebelik döneminde bu ilaçlar sıklıkla kullanılmaktadır (7). Özellikle de prenatal sodyum valproik asit maruziyetinin bilişsel gelişim gecikmesi, konjenital malformasyon ve otizm ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (8-10). Bilimsel yazında gebelikte antiepileptik maruziyetinin nörogelişimsel bozukluklar ile ilişkisini inceleyen klinik çalışmalar kısıtlı; bu çalışmaların sonuçları ise çelişkilidir(11-13). Yine Antiepileptiklerin gelişimsel bozukluklarla ilişkisinin fizyopatolojisini araştıran klinik çalışmalar da yok denecek kadar azdır.

Bu çalışmada prenatal antiepileptik maruziyetinin nörogelişimsel bozukluklarla ilişkili olup olmadığının tespit edilmesi ve çocukların mental gelişimini etkileyip etkilemediğinin saptanması amaçlanmıştır. Ayrıca antiepileptik maruziyetinin gelişimsel bozukluklarla ilişkisinin fizyopatolojisinde rolü olduğu düşünülen büyüme faktörlerinden "*Nerve Growth Factor*" ve "*Glial Cell Derived Neurotrophic Factor*" plazma düzeylerinin bu gruplardaki düzey ve değişimleri araştırılmıştır

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Santral Sinir Sistemi Gelişimi

Santral sinir sistemi (SSS) gelişimi fertilizasyondan üç hafta sonra başlayan ve genç erişkinliğe kadar devam eden çok aşamalı uzun bir süreçtir. Son derece organize ve karmaşık olan bu sistemin gelişimi ve maturasyonu sırasında bir çok farklı hücre grubunun yeterli sayıda üretilmesi ve doğru zamanda uygun yerde olması gerekmektedir. Bu çok hassas süreçte birçok gen ve çevresel faktör rol oynamaktadır. Bu faktörlerin birbiri ile etkileşimi ve fonksiyon görmesi kritik öneme sahiptir(14).

SSS gelişimi girift ancak birbirini izleyen birçok basamaktan oluşmaktadır(15).

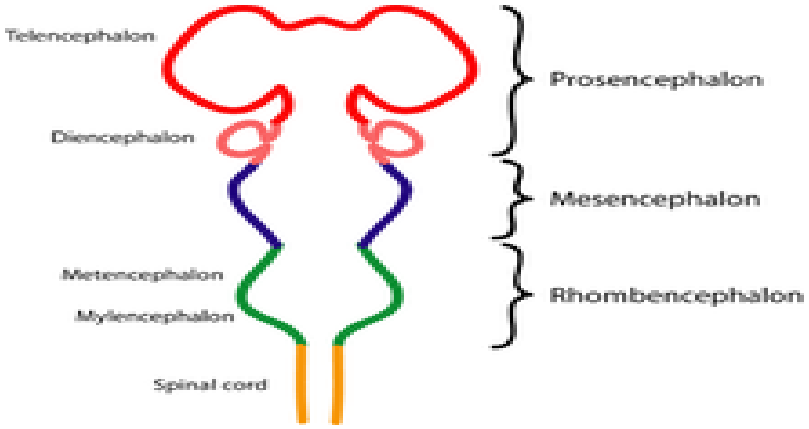
Tablo 1. SSS gelişiminin başlıca evreleri

Nöroektoderm indüksiyonu	3.gebelik haftası
Nörulasyon	3-4. gebelik haftası
Prozensefalik ve hemisferik formasyon	5-10. gebelik haftası
Nöronal proliferasyon	10-20. gebelik haftası
Nöronal migrasyon	10-24. gebelik haftası
Programlanmış hücre ölümü	28-41. gebelik haftası
Nörogenez	15-20. gebelik haftasından postnatal ay/yıllara kadar
Sinaptogenez	20. gebelik haftasından puberteye kadar
Gliyogenez	20-24. gebelik haftasından postnatal yıllara kadar
Miyelinizasyon	36-38. gebelik haftasından postnatal 2-3 yasına kadar
Anjiyogenez	5-10. gebelik haftasından postnatal yıllara kadar

Bu bölümde normal beyin gelişimiyle ilgili süreçteki basamaklar ve bu basamaklar üzerinde genler ve çevresel faktörlerin etkisi ile ilgili okuyucuya genel bir bakış sağlamak amaçlanmaktadır.

2.1.1.Nöroektoderm İnduksiyonu ve Nörulasyon

SSS, fertilizasyondan iki hafta sonra ektoderm tabakasındaki hücrelerin terlik şeklinde kalınlaşmasıyla ortaya çıkan nöral plaktan gelişir. Ektoderm tabakasının nöral plağa farklılaşmasında nötokord ve paraksiyel mezoderm tabakasının indüklemesi etkilidir. Nöral plak ortadan uzunlamasına çukurlaşarak nöral oluğu oluşturur. Nöral oluğun kenarındaki kıvrımların birleşmesi ile de dördüncü haftada nöral tüp oluşur. Yukarıda saydığımız nöroektodermal hücrelerin nöral tüpe farklılaşmasına kadar geçen basamakların tümüne nörulasyon adı verilir. Nöral tüpün anterior kısmında primer beyin vezikülleri adı verilen üdilatasyon bölgesi ortaya çıkar. Bunlar prozensefalon, mezensefalon, rombensefalon olarak adlandırılır. Daha sonra embriyo beş haftalık olduğunda prozensefalon, telensefalon ve diensefalona; rombensefalon ise daha sonra pons ve serebellumu oluşturacak olan metansefalon ve myelensefalona ayrılır.(16).



Şekil 1. Primer Beyin Vezikülleri (17)

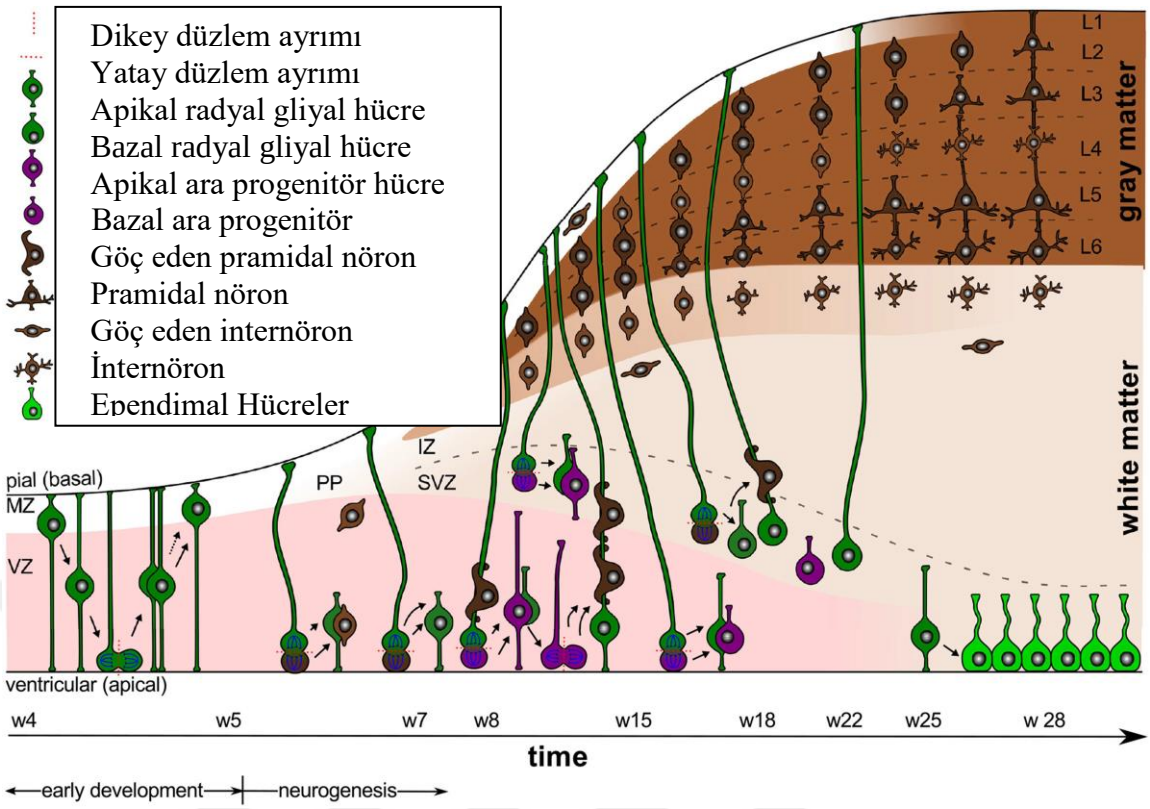
2.1.2. Nörojenik Faz

2.1.2.1. Nöronal Proliferasyon

Nörojenik faz germinatif nöroepiteldeki prekürsor hücrelerden nöronların üretildiği 10 haftalık bir süreci ifade etmektedir(15). Nöral tüpü oluşturan nöroepiteldeki nöroepitelyal hücreler yeterli progenitör hücre havuzu oluşturmak ve kendilerini yenilemek için simetrik olarak bölünürler(18). Bu başlangıç proliferasyon safhasından sonra nörogenez başlar. Nöroepitelyal hücreler apikal radyal gliyal hücrelere dönüşür(19). Apikal radyal gliyal hücreler, kendilerini yenilemek için simetrik; Cajal-Retzius hücreleri içeren birincil nöronların oluşumu için ise asimetrik bölünürler. Asimetrik bölünme ile doğrudan birincil nöron oluşumuna direkt nörogenezis denir. Aracı progenitör hücreler oluşturarak nöron üretimi yapılmasına ise indirekt nörogenezis denir(20, 21). Nörogenezis ilerledikçe indirekt nörojenik bölünmelerin sıklığı direkt nörojenik bölünmelere göre belirgin şekilde artar(22).

2.1.2.2. Nörogenezde Etkili Mekanizmalar

Nörogenezisin başlangıcındaki progenitör hücre havuzunun oluşumu sırasında progenitör hücreler hızla çoğalır. Bu çoğalma işlemi sırasında progenitör hücrelerin nükleusları interkinetik çekirdek hareketi denilen sitoplazmaya doğru bir uzanım hareketi yaparlar. Bu hareket yalancı tabakalı bir yapı oluşumuna neden olur. Hücre döngüsünün fazlarına bağlı olarak çekirdek bu tabakanın içinde pozisyon alır(23). Hücre döngüsü ile interkinetik çekirdek hareketi arasındaki uyum, progenitör hücre havuzunun homeostazı açısından çok önemlidir ve interkinetik çekirdek hareketindeki bozulma progenitör hücre kaybına ve apoptozise neden olur(24). Bu hareket için Dynein, Lis 1, ve Nde 1 motor protein kompleksleri büyük öneme sahiptir(25).



Şekil 2. Nörojenik Faz (26)

Nörogenezi etkileyen bir diğer mekanizma ise simetrik ve asimetrik bölünmedir. Simetrik bölünme yeterli progenitör hücre havuzunun oluşumu için, asimetrik bölünme ise progenitör hücre havuzunun uygun dağılımı için oldukça önemlidir(27, 28). Simetrik bölünme sırasında hücre komponentlerinin eşit bölünmesi hücre polaritesinin sağlanması ve proliferasyonun devamı açısından oldukça önemlidir(29). Ayrıca simetrik bölünme için Nortch yolağı ve koroid pleksustan sentezlenen serebrospinal sıvıdaki IGF-2, FGF büyük öneme sahiptir(30).

Yukarıda bahsedilen hücre proliferasyonunun kontrolü ile ilgili mekanizmalardan herhangi birisinde oluşabilecek bir bozulma Grup 1 beyin malformasyonlarına neden olmaktadır. Grup 1 beyin malformasyonları içerisinde mikrosefali ve makrosefali yer almaktadır(31).

Tablo 2. Beyin Malformasyonlarının Sınıflandırılması

Hücre tipi	Hücresel fonksiyon	Sınıflandırma	Morfojenik Defisid
Nörol progenitör (ata hücre)	Azalmış proliferasyon artmış apoptoz Artmış proliferasyon azalmış apoptoz	**Grup 1**	1A: Mikrosefaliler 1B: Megalosefaliler
Nöronlar	Anormal migrasyon	**Grup 2**	2A: Heterotopi 2B: Lizensefaliler 2C:Subkortikal heterotopi 2D: Sublobar displazi
Heterojen Orijin	Anormal postmigrasyonel gelişim	**Grup 3**	3A: Polimikrogiri 3B: Şizensefali 3C: Fokal kortikal displazi 3D: Postmigrasyonel mikrosefali

2.1.3. Nöronal Migrasyon

2.1.3.1.Nöronal Migrasyon

Nöronal migrasyon, nörogenez sonrası oluşan nöronların ventriküler kısmı terk ederek uygun serebral bölgelere göç etmesidir. Göç sırasında nöron hücreleri bazalden radyale doğru göç etmektedirler. Bu durum nöronların radyal birimlerinin oluşumunu desteklemektedir. Bu radyal organizasyon serebral korteksde radyal uzanımın oluşumuna neden olmaktadır(32). Nöronal migrasyon çok yönlü bir süreçtir. Ve bu süreçte hücrenin şekli, polaritesi ve hareketliliği gibi hücresel fonksiyonlar büyük öneme sahiptir(33). Nöronal migrasyon sırasında birçok molekül rol oynamaktadır.

2.1.3.2. Nöronal Migrasyonda Etkili Mekanizmalar

Nöronal migrasyon sırasında hücrenin iki önemli hareketi bulunmaktadır. Bunlar sentrozom ve çekirdeğin hareketleridir. Bu hareketler sırasında hücrenin polaritesinin sağlanmasında Par6 ve aPKC ; mikrotübüllerin hareketinde APC, Dcx ve kinezin önemli bir role sahiptir(34, 35). Bir diğer önemli mekanizma ise marjinal zona yerleşen Cajal-Retzius hücreleri tarafından sekrete edilen reelindir(36). Reelin sinyal iletimi; DAB1, nectins, affilins, Fyn ve kaderinler gibi hücre dışı matriks bileşenlerini kapsamaktadır. Bu sinyal iletimi sayesinde hücre iskeletinin organizasyonu, nükleer hareket, hücre şekli ve adezyon basamakları düzenlenir(37). Reelin mutasyonları lizensefali ile ilişkilendirilmektedir(38). Retinoik asid eksikliğinde de nöronal migrasyon tamamlanamamaktadır(39). Nöronal migrasyondaki bozulmalar; heterotopya, lizensefali gibi birçok beyin malformasyonlarıyla sonuçlanmaktadır.

2.1.4. Sinaptik Bağlantılar ve Nöronal Devre Oluşumu

Sinaptogenez ve nöronal devrelerin oluşumu nöronal migrasyondan sonra başlayan ve genç erişkin yaşlara kadar devam eden bir dönemdir. Beynin kompleks işlemleri yapabilmesi için etkili ve doğru sinaptik bağlantıların kurulması çok önemlidir. Sinaptogenez üç aşamadan oluşmaktadır. İlk olarak, aksonlar ulaşacakları yolu bulup hedefe ulaşırlar. Daha sonra akson ve dendritler arasında immatür sinapslar oluşur ve sonrasında da sinapların olgunlaşması gerçekleşir. Böylece sessiz durumdaki sinapslar aktif duruma geçerler. Son olarak nöronal bağlantıları kuvvetlendirip hassaslaştırmak için sinaps sayısı azaltılır ve sinaplarda stabilizasyon sağlanır(40).

Aksonlar ilk olarak ara hedef hücreleri bulurlar ve buradan da erişecekleri nihai noktaya ulaşırlar. Aksonların bu yolculuklarında uzun mesafeli ve kısa mesafeli rehberleri bulunmaktadır. Aksonlara kısa mesafeli rehberlik görevini kortiko-spinal trakt ve korpus kallosum üstlenmektedir(41, 42). Uzun mesafeli rehberlik görevini ise hücre yüzey adezyon molekülleri; Ephrins, Netrins, Semaphorins, Slits adlı proteinler yerine getirmektedir(43). Aksonların ucundaki büyüme konileri bu rehberlerin yardımıyla aksonları hedeflerine ulaştırmaktadırlar(44). Hedef noktaya ulaşan aksonların uçlarındaki büyüme konileri daha sonra presinaptik akson terminaline dönüşürler(45). Presinaptik akson terminalinde sinaptik veziküller ve

aktif zon bulunmaktadır. Presinaptik akson bölgesinin maturasyonu sinaptik veziküllerin birikimi ve aktif zonun kompleks yapısını kazanmasıyla sağlanmaktadır. Bu kompleks yapının maturasyonu; nörotransmitter salınımına aracılık eden voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının birleşenleri, kanalların kalsiyuma duyarlılığı ve kanallardan salınan nörotransmitterlerin miktarındaki değişimlerle sağlanmaktadır(45, 46). Postsinaptik akson terminallerinde de maturasyon presinaptik akson terminallerine benzer şekilde gerçekleşmektedir(47). Sinapslarda bulunan iki çeşit glutamat reseptörü bulunmaktadır. Bunlar iyonotropik glutamat reseptörleri (NMDA, AMPA ve kâinat reseptörleri) ve metabotropik glutamat reseptörleridir. NMDA reseptörleri; AMPA ve kainat reseptörlerine göre daha hızlı ve daha önce ortaya çıkar. Bu yüzden de immatür hücreler NMDA reseptörlerine sahiptirler(48). Gelişim sırasında glutamat reseptörlerinin sinaps oluşumu ve nöronal plastisite açısından çok önemli bulunmaktadırlar. Bu nedenle de neonatal ensefalopatinin patogenezi ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir(49). Nöral devrenin gelişimi sırasında eksitasyon / inhibisyon arasındaki dengesizliğin; yenidoğan hipoksik iskemik ensefalopati, nöbet, otizm, Frajil X sendromu, Rett sendromu gibi bir kısım gelişimsel bozukluklar ve şizofreni ve depresyon gibi psikiyatrik bozukluklardan sorumlu tutulabileceğine dair birçok yayın bulunmaktadır(50).

Sinaptogenezin son aşaması sinaptik budanmadır. Sinaptik budanma, doğuma yakın başlar ve seksüel maturasyona kadar devam etmektedir. Kullanılmayan ve zayıf sinapslar budanmaktadır. Bu dönem çevresel faktörlerden özellikle de öğrenmeden etkilenmektedir. Sinaptik budanmada mikrogliyaların önemli rolü bulunmaktadır (50). Mikrogliyaların fonksiyonuyla ilgili defisidler otizm patofizyolojisi ile bağlantılı olabilecek aşırı sinaps birikimine neden olabilmektedir. Nitekim bozulmuş mTOR yolağı da bu mekanizma üzerindedir(51).

2.1.5. Gliyogenez ve Miyelinizasyon

Beyin hücrelerinin çoğunluğunu oluşturan gliyal hücreler; astrosit, oligodendrosit ve mikrogliya olmak üzere üç tiptir. Gliyal hücreler hem matür beynin homeostazisi hem de normal beyin gelişimi açısından çok önemlidir(15). Astrosit ve oligodendrositlere makrogliya hücreleri denilmektedir ve bu hücreler nöroepitelyal hücrelerden köken almaktadır(52, 53) . Gliyogenez, progenitör

hücrelerin nörogenezis programını tamamladığı 24. gebelik haftasından sonra başlar. Mikrogliyalar ise beynin diğer hücre gruplarının aksine nöral kök hücrelerden değil, kan damarları boyunca göç eden miyeloid progenitör hücrelerden farklılaşmaktadır(53, 54).

2.1.5.1. Oligodendrosit Gelişimi ve Miyelinizasyon

Oligodendrositler, yapısal destek ve hızlı uyarı iletimini sağlamak için akson etrafındaki miyelin kılıfını oluşturan hücrelerdir. Oligodendrosit prekürsör hücreleri yaklaşık 10. haftada ventriküler ve subventriküler bölgelerde ortaya çıkan ilk hücrelerdir(52). İlk olarak immatür oligedendrositlere ve sonrasında miyelin üreten matür oligodendrositlere dönüşürler(55). Bu hücreler profilerasyon ve migrasyon safhalarında, matür oligodendrositlere farklılaşmadan önce önbeyinde toplanmaktadırlar(52). Matür oligodendrositler gelişimini tamamlamış hücrelerdir ve miyelinizasyonu gebeliğin 32. haftasından yetişkinliğe kadar sürdürmektedirler. Doğum sonrası beyinde miyelinizasyon dorsalden ventrale, kaudalden sefale doğru olmaktadır ve en son prefrontal korteksin miyelinizasyonu tamamlanmaktadır(56).

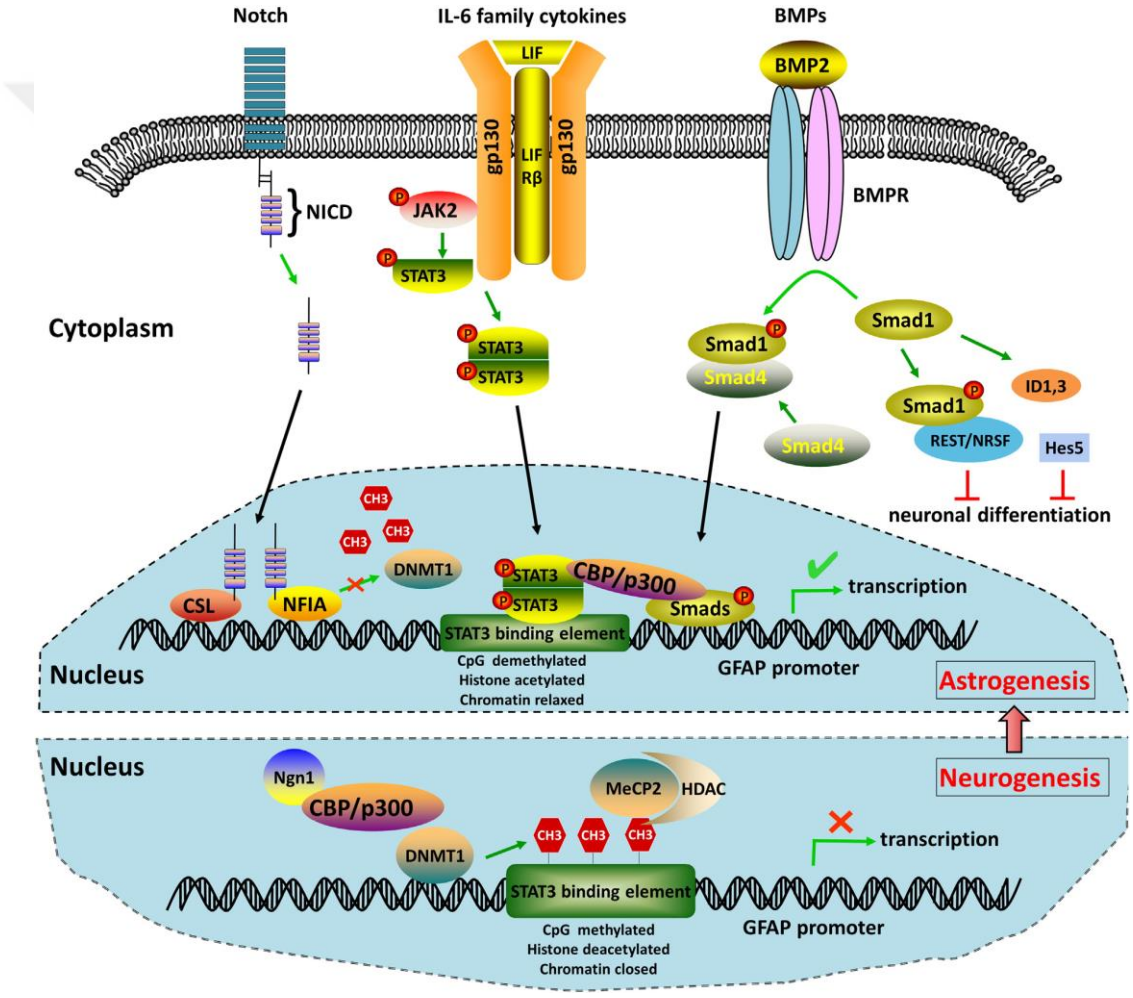
Oligodendrosit prekürsör hücrelerinin profilerasyonunda yer alan sinyaller aynı zamanda antidiferansiyel özelliğe sahiptir. Bu sinyallerden en önemlileri PDGF-A ve PDGFRa molekülleridir. Yani profilerasyon olurken aynı zamanda differansiyon olmamaktadır. Farklılaşma başladığında bu hücreler PDGF reseptörlerini kaybetmektedirler(57). Diğer etkili moleküller ise FGF ailesi üyeleri, nörotrofin-3, insülin ve insülin-benzeri büyüme faktörleridir(58). Profilerasyon safhasından farklılaşma safhasına geçişte; tiroid hormonu, p53 ve p21 etkili faktörlerdir(59, 60).

Miyelinizasyonun düzenlenmesinde ise Src kinaz ailesinin bir üyesi olan Fyn molekülü önemli roller oynamaktadır(61). Aksonun çapı, bağlantıları, akson adezyon molekülleri ve nörotrofinlerin miyelizasyonun düzenlenmesinde etkili oldukları bilinmektedir(58, 62).

2.1.5.2. Astrosit Gelişimi

Astrositler SSS'de yer alan bir diğer makroglial hücre grubudur. Beyin gelişimi ve homeostazisi için önemli görevleri bulunmaktadır. Homeostazis ile ilgili görevleri; mekanik ve metabolik destek sağlamak, nöronlar ile kan damarları arasında metabolitlerin transferini sağlayarak kimyasal ve iyonik ortamı düzenlemek,

kan-beyin bariyerini korumaktır(14). Beyin gelişimi ile ilgili görevleri ise akson ve nöronların migrasyonu ve kan-beyin bariyerinin oluşumu alanlarındadır.. Bunun yanı sıra astrositler sinaptik iletim ve bilgi işleme açısından da oldukça önemlidir(63). Astrosit üretimi nörogenezisden sonra gebeliğin ikinci yarısında başlar. Astrositlerin hem matür beynin homeostazisi hem de beyin gelişiminde birçok görevi olmasına rağmen gelişimsel orijini hakkında çok az şey bilinmektedir ve progenitör hücrelerini tanımlamak için kesin bir belirteç bulunmamaktadır(14).



Şekil 3. Nörogenezden astrogeneze difereansiyon (14)

Progenitör hücreleri tam olarak bilinmemekle birlikte oligodendrositlere benzer bir şekilde nörogenezin bitmesini takiben astrogenez başlamaktadır. Astrosit

üretimi başlamadan önce nörojenik ve antiastojenik büyüme faktörleri down-regule olmaktadır. Bu faktörler; Ngn1, MeCP2'dir ve GFAP transkripsiyonunu inhibe ederek astrogenezi engellerler(56). Bu faktörlerin down regule olmasıyla birlikte Notch, BMP, ve IL-6 sitokin ailesi; GFAP transkripsyonunu aktive ederek astrosit üretimini kolaylaştırmaktadır(Şekil 3)(64-66). Astrosit üretimindeki bozulmaların bazı nörogelişimsel ve psikiyatrik bozuklukların etyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Rett Sendromu, Frajil X, Down Sendromu, Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) ve şizofreni bu bozukluklar arasında sayılabilir.. Örneğin Down Sendromunda astrosit sayısında anormal bir artış bulunurken, şizofrenide ise derin kortikal tabakalarda astrosit sayısında bir azalma saptanmıştır. Rett Sendromunda MECP2 geninde mutasyon bulunurken OSB'da astrositlerin morfolojisinde bozulmalar ve astrosit markırlarının (GFAP, AQP4 ve CX43) anormal ekspresyonu tespit edilmiştir(67, 68).

2.1.6.Anjiyogenez

Beyin gelişimi sırasında beyne oksijen ve besin iletimini sağlayan vasküler yapının gelişimi çok önemlidir. Kan kanalları, 6-7. haftada ventriküler zonda kılcal yatak oluşturmak için ortaya çıkarlar. Damar sisteminin gelişimi hücre çoğalması ve konnektivite ile yakından ilişkilidir(69). Gebeliğin ilk yarısında kapiller yatak sadece ventriküler ve subventriküler zonla sınırlıdır(70). 15. haftadan sonra ara zon ve derin kortikal tabakalarda ilk kapiller damarlar görünmektedir(71). 22. haftadan 27. haftaya doğru kortikal kılcal kapiller derin tabakalardan yüzeye doğru ilerler(70). Damar duvar yapısının ve vazomotor otoregulasyonun prematüre bebeklerde tam olarak gelişmemesi, intraventriküler/intrakraniyel kanama açısından önemli bir risk faktörüdür(72).

2.1.7. Nörogelişimden Nöropatolojiye

Nörogelişim genetik, çevresel faktörlerin rol oynadığı karmaşık, dinamik ve uzun bir süreçtir. Bu kompleks süreçte meydana gelen bozulmalar anormal beyin gelişimi ile sonuçlanmaktadır. Anormal beyin gelişimi ise birçok nörogelişimsel bozukluğun ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Nörogelişimsel bozukluklar; dil, bilişsel, davranışsal ve motor becerilerde bozulmalarla karakterize çok boyutlu durumlardır. Entellektüel yeti yitimi (EYY), iletişim bozuklukları, otizm spektrum bozukluğu (OSB), Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), şizofreni,

öğrenme bozuklukları ve kronik tik bozuklukları nörogelişimsel bozukluklar tanı kümesi adı altında toplanmaktadırlar(73-75).

HIV enfeksiyonu ile ilgili araştırmaların immün sistemin fonksiyonlarının daha iyi anlaşılmasına neden olduğu gibi nörogelişimsel bozuklukların etiyolojisi konusunda elde edilen yeni bilgiler de normal nörogelişimin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmuştur(76). Örneğin, Rett Sendromu sayesinde MeCP2 gen mutasyonunun keşfedilmesi MeCP2 geninin nörogelişim sırasında astrosit üretiminde ne kadar kritik bir rolünün olduğunun anlaşılmasını sağlamıştır(77). Nitekim nörogelişim sırasında normal astrogenezdeki bozulmalar astrositlerin OSB, Down Sendromu ve Frajil X Sendromunun etyopatogenezinde ne kadar önemli olduğunu ortaya koymuştur(67).

2.2. ANTİEPİLEPTİKLER

2.2.1 Epilepsinin Tanımı ve Sıklığı

Epilepsi; SSS'deki nöronların ani ve anormal deşarjı sonucu ortaya çıkan klinik bir durumdur.(78) Epileptik nöbetler ise belirli bir başlangıç ve bitiş süresi olan ve aralıklı olarak ortaya çıkan elektriksel deşarjlara bağlı geçici nörolojik disfonksiyonların olduğu dönemlerdir. Nöbetler spontan veya tetikleyici faktörlerle tekrarlayabilir(79). Epilepsinin sıklığı ile ilgili veriler gelişmiş ülkeler tarafından sağlanmaktadır ve maalesef gelişmekte olan ülkelerde yapılmış çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Gelişmiş ülkelerde epilepsi prevelansı 6/1000 olarak saptanmıştır(1). Erkeklerde kadınlara göre 1.1-1.5 kat daha sık görülmektedir(80).

2.2.2.Antiepileptikler

Epilepsi hastalığında nöbet kontrolü ilaç tedavisi ile sağlanmaktadır. Tedavide çoğulukla antiepileptik ilaçlar kullanılır. Antiepileptikler, artmış nöronal eksitabiliteyi kontrol ederek nöbetleri önlerler. Antiepileptiklerle yapılan tedavide hedef mümkün olan en düşük doz ve en az yan etki ile nöbetlerin eliminasyonunu sağlamak ya da nöbetlerin sayısını azaltmaktır(78).

Günümüzde yirmiye yakın antiepileptik ilaç geliştirilmiştir. Bu antiepileptikler sadece epilepsi değil, Bipolar Duygudurum Bozukluğu (BDB), Major Depresif Bozukluk (MDB), Davranım Bozukluğu, ve migren gibi diğer SSS hastalıklarında da kullanılmaktadır(81-84).

2.2.2.1. Antiepileptikler ve Gebelik

Toplumda prevelansı % 0.6-1.0 arasında değişen epilepsi, üreme çağındaki gebe kadınları da etkilemektedir(1). Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl 24.000 epilepsi tanısı olan kadın doğum yapmaktadır(3). Ülkemizde ise bildiğimiz kadarıyla bu konuyla ilgili herhangi bir veri yoktur. Epilepsi gebelik döneminde tedavi edilmediğinde hem anne hem de fetüs için birçok komplikasyonun oluşma riski ortaya çıkmaktadır. Epilepsi, tedavi edilmediği takdirde annede travma ve yaralanmalar ve buna bağlı olarak da non-obstretik ölümlere yol açabilmektedir. Annenin geçirdiği nöbetin ise fetal intrakranyal kanama, fetal kalp hızında yavaşlama, erken doğum ve düşük risklerine yol açtığı bilinmektedir(5, 6). Bu riskler nedeniyle epilepsi tanısı ile takip edilen gebe kadınların fetus ve kendileri için nöbetlere bağlı oluşabilecek olası komplikasyonlardan korunmak için antiepileptik ilaçları kullanmaları gerekmektedir(7). Ancak normal beyin gelişimi için eksitatör nöronal aktivite çok önemli olup bu aktivitenin antiepileptikler tarafından baskılanması istenmeyen nörogelişimsel sonuçlara neden olduğu öne sürülmektedir(85, 86). Bunun yanı sıra gebelik sırasında vücutta ihtiyacın arttığı folatın antiepileptikler yüzünden kandaki seviyesi düşmektedir. Ve bu durum da normal gelişimi olumsuz etkilemektedir(87). Bunlar gibi birçok mekanizma ile antiepileptiklerin fetusun normal gelişimini etkilediği öne sürülmekte ve gebelik sürecinde epilepsi tanısıyla takip edilen kadınların çocuklarının nörogelişimsel bozukluklar açısından artmış riske sahip olduğu düşünülmektedir.

2.2.2.2.Antiepileptikler ve Nörogelişimsel Bozukluklar: Olası Mekanizmalar

Bilimsel literatürde antiepileptiklerin nörogelişimsel bozukluklara neden olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır. Ancak antiepileptiklerin hangi mekanizmalarla nörogelişimsel bozuklukların oluşumunda rol aldığına dair yeterli veri bulunmamaktadır Antiepileptiklerin nörogelişim üzerine etkileriyle ilgili olası mekanizmalar aşağıda belirtilmiştir.

2.2.2.2.1. Nöronal Supresyon

Bu hipotez antiepileptiklerin nöronal supresyon yoluyla nörogelişimsel bozuklukların ortaya çıkmasına neden olduğu öne sürülmektedir. Yukarıda

bahsedildiği gibi antiepileptikler, nöronal elektiriksel aktiviteyi baskılayarak etki göstermektedir. Bu baskılama nöronların elektiriksel aktivitesinde bozup sinaps oluşumunu ve oligodendrosit üretimini olumsuz etkilemektedir. Oligodentrosit üretiminin SSS gelişiminde önemli rolleri bulunmaktadır. Oligodentrosit üretimindeki bozulma, sinaps oluşumunu ve konnektiviteyi olumsuz etkilemektedir. Bu durum ise nörogelişimsel bozuklukların ortaya çıkmasına yol açtığı öne sürülmektedir. Bu hipotezle ilgili yeterli sayıda kanıt yoktur.(7, 88)

2.2.2.2.2. İndüklenmiş Apoptozis

Bu konuyla ilgili bir diğer hipotez ise indüklenmiş apoptozisdir. İmmatür beynin antiepileptiklere maruz kalması rodentlerde ve primatlarda yaygın nöronal apoptoza neden olabilmektedir(85). Bu durumun alkolün NMDA antogonisti ve GABAmimetik etkisine bağlı olarak geliştirdiği apoptozise benzer bir şekilde olduğu düşünülmektedir. Barbiturat ve benzodiazepin gibi birçok antiepileptiğin NMDA antagonisti veya GABAmimetik özelliklere sahip olduğu bilinmektedir(89). Bu konuyla ilgili yapılmış hayvan çalışmalarında özellikle valproik asitin (VPA) terapotik doz aralığının altında bile apoptozu indükleyebildiği saptanmıştır(90). Bu duruma karbamazepin (KZP), lamotrijin (LTG), levetirasetam (LEV) ve topiramatta rastlanmamıştır. Ayrıca çoklu ilaç tedavilerinde de (levetirasetam hariç) indüklenmiş apoptoz riskinin arttığı saptanmıştır. Bu durum insan çalışmalarındaki sonuçları destekler niteliktedir(91, 92).

2.2.2.2.3. Nörotransmitter Sistemdeki Bozulma

Nörogelişim sırasında nörotransmitterlerdeki değişikliklerin teratogenezi tetikleyebileceği öne sürülmektedir. Hem nöronal farklılaşma ve migrasyon hem de presinaptik ve postsinaptik reseptörlerin maturasyonunda nörotransmitterlerin önemli rolleri bulunmaktadır(46, 93-95). Nörotransmitter sistemdeki bozulmaların kortikal displaziye ve beyin hacminde azalmaya yol açabildiği yapılan hayvan çalışmalarında gösterilmiştir(96).

2.2.2.2.4. Folat Metabolizması

Folat gebelik sırasında ihtiyacın arttığı esansiyel bir moleküldür ve hücre proliferasyonunda önemli görevleri bulunmaktadır. Antiepileptikler, folatın kandaki konsantrasyonunu azaltarak olumsuz sonuçlara neden olmaktadır(97). Bu konuyla ilgili yapılmış hayvan çalışmaları bu hipotezi destekler niteliktedir(98). Nitekim

gebelik sırasında prekonsepsiyonel folat alımının antiepileptik maruziyetine bağlı nörogelişimsel anomalilere karşı koruyucu olduğu ifade edilmektedir(88).

2.2.2.2.5. İskemi/hipoksi

İskemi/hipoksi hipotezi, fetusda ortaya çıkan kardiyolojik problemlere bağlı olarak beyin dokusunun hipoksik kalabileceğini öne süren bir hipotezdir. Bu hipotez antiepileptiklerin kardiyak fonksiyon üzerine etkisi ve antiepileptiklere bağlı gelişebilecek olası kardiyak anomalileri hipoksiden sorumlu tutmaktadır(99).

2.2.2.2.6. Reaktif Ara Ürünler

Antiepileptiklerin oksidatif ara ürünleri detoksifiye eden enzimleri inhibe etmesi reaktif ara ürünlerin birikimine yol açar. Bu durum da hücresel hasara yol açarak nörogelişimi etkiler. Bu hipotezle ilgili en çok suçlanan antiepileptiklerden biri enzim inhibisyonu yapması nedeniyle KZP'dir (100).

2.2.2.3. Antiepileptiklerin nörogelişim üzerine etkileriyle ilgili yapılmış çalışmalar

Antiepileptiklerin nörogelişim üzerine etkileriyle ilgili yapılmış birçok hayvan ve insan çalışması bulunmaktadır. Antiepileptiklerin nörogelişimsel sonuçlarıyla ilgili yapılmış çalışmalar her bir antiepileptik için ayrı ayrı aşağıda özetlenecektir.

2.2.2.3.1.Lamotrijin

Feniltriazin türevidir ve folik asid antimetabolitidir. LTG yeni kuşak antiepileptik ilaçlardandır(101). Tekrarlayan nöronal ekstrabiliteyi önlemek için voltaj bağımlı Na^+ kanallarının inaktivasyon süresini uzatarak nöron membranlarını stabilize ederler ve bu şekilde nöbet kontrolü sağlarlar. Terapotik doz aralığında kortikal ve striatal nöronlardaki yüksek voltajlı N ve P tipi kalsiyum kanallarını inhibe eder. Ayrıca glutamat salınımını da inhibe ederler(102).

Yapılan hayvan çalışmalarında LTG'nin yüksek dozlarda ratlara verilmesi sonucu nöron hücre ölümü saptanmıştır(91). Nöronal hücre ölümüne NMDA reseptörlerini inhibe edip GABA reseptörlerini ise aktive ederek yol açtığı düşünülmektedir(103). Liverpool ve Manchester grubunun yaptığı prospektif çalışmada LTG maruziyeti olan çocuklar ile kontrol grubu arasında nörogelişimsel bozukluk açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır(11).

2.2.2.32. Levetirasetam

Yeni kuşak antiepileptiklerden olan levetirasetam, pirasetamın etil analoğunun S-enantiomeridir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte in vitro çalışmalarda N-tipi yüksek voltajlı kalsiyum kanallarını parsiyel olarak bloke ederek intranöral depolardan kalsiyum salınımını azaltarak etkilerinin ortaya çıktığı öne sürülmektedir(104, 105). Bunun yanısıra gamma-aminobutirik asid (GABA) ve glisin kanallarının negatif allosterik düzenleyici etkilerini de tersine çevirir(106).

LEV ile ilgili yapılan hayvan çalışmalarında nörogelişimsel iki önemli olumlu sonuca ulaşılmıştır. Birincisi terapötik dozların üzerinde bile nöronal apoptozu indüklememesi gebelikte kullanımı açısından birçok antiepileptikten daha güvenilir olabileceğini düşündürmektedir(107). İkincisi çoklu ilaç kullanımında nöronal apoptozu arttırmasına rağmen LEV eklenmesinde apoptozun indüklenmemesi gebelerde kontrol altına alınamayan epileptik nöbetlerin durdurulmasında LEVın umut verici bir ilaç olabileceğini göstermektedir(92). Bununla birlikte yeni kuşak antiepileptiklerden birisi olan LEV'le ilgli yeteri kadar prospektif çalışma bulunmamaktadır. Shallcross ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada LEV ve valporik asit maruziyeti olan olgular normal popülasyonla karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada LEV maruziyeti olan çocukların gelişiminin normal populasyonla karşılaştırıldığında aralarında bir fark olmadığı, valporik asit maruziyeti olanların ise LEV kullananlara göre gelişimlerinin geri olduğu saptanmıştır(108).

2.2.2.3.3. Karbamazepin

Fenitoine benzer şekilde etki mekanizmasına sahip olan KZP, Na^+ kanallarını bloke ederek nöronların yüksek frekanslı ateşlenmelerini azaltırlar(109). KZP'nin klinik olarak ilk kullanıldığı endikasyon trigeminal nervalji olmakla birlikte daha sonra epilepsi tedavisinde kullanım endikasyonu almıştır(110). KZP, parsiyel nöbetlerin ve jeneralize konvülziyonların tedavisinde kullanılırken primer jeneralize nöbetlerin tedavisinde etkisiz olmakla birlikte nöbetleri kötüleştirebileceği söylenmektedir(111).

KZP'nin gelişimsel nörotoksik etkileri düşük bir antipileptik olduğu öne sürülmekle birlikte yapılan bazı hayvan çalışmalarında yaygın nöronal dejenerasyona neden olduğu görülmüştür(112). KZP ile ilgili yapılan insan çalışmalarında ise verbal IQ üzerinde doz bağımlı olumsuz etkisi dikkat çekmektedir. NEAD

(Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs) çalışma grubunun yaptığı çalışma bu veriyi destekler niteliktedir(88). Bununla birlikte Liverpool ve Manchester grubunun yaptığı çalışmada; KZP'nin bilişsel işlevler üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı saptanmıştır(11). KZP, nörogelişimsel sonuçlarıyla ilgili üzerinde en çok insan çalışması yapılan antiepileptiktir. Ancak buna rağmen nörogelişimsel sonuçları üzerinde birçok farklı sonuç bulunması ve belli konularda yeterli çalışma bulunmaması bu konuda yeni yapılacak çalışmalara olan ihtiyacı göstermektedir(13).

2.2.2.3.4.Valproik Asit

Geniş spektrumlu bir antiepileptik olan VPA, etkisini iyon kanalları ve GABA üzerinden göstermektedir. GABA metabolizmasıyla ilgili GABA'nın yıkımından sorumlu GABA-transaminaz enzimini inhibe ettiği ve sentezinde rol alan glutamik asit dekarboksilaz enzimin aktive ettiği gösterilmiştir. Bunun yanısıra GABA'nın nöronal geri alımını inhibe ederek postsinaptik GABA etkinliğini arttırdığı öne sürülmektedir. İyon kanallarından ise voltaj bağımlı Na^+ kanallarını bloke ederek ve T tipi kalsiyum kanallarını inhibe ederek etki göstermektedir(113, 114).VPA; jeneralize, tonik-klonik, miyoklonik, absans ve parsiyel epilepsi gibi birçok nöbet tipinin tedavisinde kullanılmaktadır. Bunun yanısıra BDB, migren tedavisinde de kullanılmaktadır(115).

VPA, 1970'den beri teratojen olduğu kabul edilen bir antiepileptiktir ve birçok hayvan çalışmasında teratojenitesi gösterilmiştir. Valporik asit yukarıda da bahsedildiği gibi GABA'erjik sistem üzerinden etki eden bir antiepileptiktir. Gelişimsel toksisite ile ilgili en çok öne sürülen hipotezlerden birisi de indüklenmiş apoptozis hipotezidir ve apoptozun antiepileptiklerin NMDA antogonisti ve GABA mimetik aktivite üzerinden indüklendiğini öne sürmektedir. VPA teratojenitesinin GABA reseptörü üzerinden etkileriyle ortaya çıktığı düşünülmektedir ve bu etkilerinin KZP gibi doz bağımlı olmadığı öne sürülmektedir. Bittigau ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada terapotik doz aralığının altında bile VPA'nın apoptozu indükleyebileceği gösterilmiştir(90). Ogawa ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada neonatal VPA maruziyeti olan ratlarda artmış fetal mortalite ve düşük doğum ağırlığı saptanmıştır(116). Bunun yanı sıra Roullet ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da ilginç sonuçlara ulaşılmıştır. Roullet ve arkadaşları VPA'nın

sadece reseptörler üzerinden değil plastisite ile ilişkili genleri de etkilediği ve bu şekilde normal gelişim için gerekli olan genetik faktörleri bozmakta olduğunu saptamıştır. Neonatal VPA maruziyeti olan farelerde gelişimsel gecikme ve otizmle ilişkili davranışsal anormallikler tespit edilmiştir(117).

Hayvan çalışmalarının sonuçlarına paralel bir şekilde insan çalışmalarında da VPA'in olumsuz nörogelişimsel sonuçları tespit edilmiştir. VPA nörogelişimsel sonuçlarıyla ilgili ilk çalışma 1994 yılında Christianson ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Christianson ve arkadaşları VPA'nın gelişim geriliği ve otizme neden olabileceğine dair ilk vaka serisini yayınlamışlardır(118). Bundan iki yıl sonra ise Koch ve arkadaşları intrauterin VPA, fenitoin ve fenobarbital maruziyeti olan 40 çocuğu değerlendirmişler ve VPA maruziyeti olan çocukların nörogelişimsel açıdan daha yüksek risk taşıdığını ve bu çocuklarda nörolojik fonksiyon bozukluklarının olduğunu tespit etmişlerdir(119). Adab ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir kohortta ise VPA maruziyeti olan 41 çocuktan beşinde nörogelişimsel bozukluk saptanmıştır. 2005'de yapılan bir diğer çalışmada ise intrauterin VPA maruziyeti olan çocukların IQ puanlarının normal popülasyona göre düşük olduğu saptanmışsa da bu çalışmada antiepileptik kullanan annelerin düşük eğitim seviyesine sahip olması önemli bir karıştırıcıdır(120). Yukarıda bahsettiğimiz çalışmalarda örneklem sayısının nispeten düşük olması ve karıştırıcı faktörlerinin dışlanmaması gibi bazı metodolojik problemler konunun aydınlatılması için daha geniş örneklemlerde daha ayrıntılı çalışmalar yapılması gerektiğini ortaya koymuştur. Bunun üzerine NEAD çalışma grubu ve Liverpool ve Manchester çalışma grubunun yaptıkları kohortlar literatürün bu konudaki açığını gidermeye çalışmıştır(9, 10). NEAD grubunun yaptığı izlem çalışmasında intrauterin VPA maruziyeti olan çocukların IQ puanları diğer antiepileptiklere maruz kalan çocuklara göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır(121). Liverpool ve Manchester çalışma grubunun 415 kişi üzerinde yaptığı çalışmada da aynı şekilde intrauterin VPA maruziyetinin nörogelişimsel bozukluk riskini anlamlı derecede arttırdığı saptanmıştır(11). Sonuç olarak VPA'in hem yaygın gelişimsel bozukluk hem de bilişsel gelişim geriliğine neden olduğu ile ilgili literatürde giderek artan miktarda yayın bulunmaktadır.

2.2.2.3.5.Diğer Antiepileptikler

Vigabatrin, GABA transaminaz reseptörüne bağlanarak GABA'nın yıkımını engelleyip GABA seviyesini arttırarak etki eden bir antiepileptiktir. Kontrol edilemeyen nöbetlerde ve tuberoskleroz hastalarının infantil spazm nöbetlerinin tedavisinde kullanılır(122). VPA ile aynı mekanizmayı kullanarak GABA metabolizmasını etkileyen vigabatrin ile yapılmış iki hayvan çalışması bulunmaktadır. Manent ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada prenatal vigabatrin maruziyetinin nöron ölümü, nöronal migrasyon defektlerine neden olduğu saptanmıştır(93). Preece ve arkadaşları ise prenatal vigabatrin maruziyeti olan ratlarda intramiyelinik ödem, mikrovakuolizasyon ve reaktif astrositoz saptamışlardır(123).

Hayvan çalışması yapılmış bir diğer antiepileptik ise okskarbazepindir. Okskarbazepin, KZP'ye yapısal olarak benzeyen bir antiepileptiktir. Prenatal okskarbazepine maruz bırakılan ratlarda ATP miktarının azalması ve serbest radikallerin artmasına bağlı olarak hücresel şişme ve nöronal dejenerasyon saptanmıştır(124). Diğer antiepileptikler içerisinde bildiğimiz kadarıyla okskarbazepin ve vigabatrin dışında hiçbiriyle yapılmış hayvan ve insan çalışması bulunmamaktadır(125).

2.3. Genel Gelişim Gecikmesi (GGG)

2.3.1. Tanım

Kavramsal olarak mental retardasyon teriminin yerini alan entelektüel yeti yitimi (EYY) ; 18 yaş öncesi uyumsal davranışlar ve bilişsel fonksiyonlarda bozulmalarla ortaya çıkan bir nörogelişimsel bozukluktur(126). Entelektüel yeti yitimine bağlı bozulmaları tam olarak değerlendirmek için standardize IQ testleri geliştirilmiştir. Ancak beş yaş öncesinde bu testler tam olarak standardize edilememektedir(127). İlk değerlendirmede test görevlerini yerine getiremeyen bir çocuğun zenginleştirilmiş ortam gibi uygun koşullarla desteklendiğinde ileride bu geriliği hızlı bir şekilde kapatabildiği görülmüştür(128). Bu nedenle beş yaş öncesinde EYY tanımının yerine başka bir terimin kullanılma ihtiyacı doğmuştur. Beş yaş öncesinde uyumsal ve zihinsel ilgili alanlarda yaşından beklenen görevlerini yerine getirememe durumu genel gelişim gecikmesi terimi ile ifade edilmiştir. GGG, EYY için önemli bir prediktör olmakla birlikte GGG olan çocukların önemli bir

kısmı ileride EYY tanısını almamaktadırlar. Bu da bu iki klinik durumun eş tanılar olmadığını birbiriyle ilişkili ve birbirini tamamlayan tablolar olduğunu göstermektedir(129). GGG tanısı için hem uyumsal davranışlar hem de zihinsel fonksiyonlarda yetersizliklerin bulunması gerekmektedir. Uyumsal davranışlarla ilgili yetersizlik için ev, okul, toplum gibi birden fazla ortama katılımın etkilenmesi ve kavramsal, sosyal ve kişisel yeterlilik alanlarından en az birinde yaşıtlarıyla karşılaştırıldığında eksikliğinin olması gerekmektedir. Kavramsal alan; dil, okuma ve yazma becerilerini içerir. Sosyal alan ise kişilerarası sosyal iletişim, empati, akranları ile arkadaş geliştirme yeteneği ve sosyal problem çözmeyi içerir. Son olarak pratiklik alanı ise kişisel bakım ve günlük yaşam aktivitelerini içerir. Zihinsel fonksiyonlar yetersizlik için ise öğrenme, muhakeme, problem çözme, soyut düşünme ve muhakeme ilgili genel mental kapasitesinde yaşıtlarına göre yetersizlik olması gerekmektedir(126).

2.3.2.Epidemiyoloji

GGG ve EYY'nin sıklığı ile ilgili birçok prevelans çalışması yapılmıştır. Bu çalışmalarda tanı kriterleri, çalışma dizaynı, ırk, seçilen örneklemin özelliklerine göre farklı sonuçlar elde edilmiştir. Sonuçları etkileyen bu değişkenler içerisinde tanı kriterlerindeki farklılıklar dikkat çekmektedir. Hem uyumsal beceriler hem de zihinsel fonksiyonların tanıda dikkate alındığı çalışmalarda yaygınlık oranı yaklaşık %1 iken uyumsal beceriler dikkate alınmadığında çalışmalarda yaygınlık oranı %3'lere çıkmaktadır(130, 131). Prevalans, yaş gruplarına göre de farklılık göstermekte ve okul çağında yaygınlık oranı artmaktadır. Bu duruma, bozukluğun ağır olduğu olgulara erken tanı konması hafif olguların geç tanı almasının neden olduğu düşünülmektedir(132). Olguların %85'i hafif, %10'u orta, %5'i ise ağır olarak değerlendirilmiş olması, hafif derecede geriliği olan olguların çoğunlukta olduğunu göstermektedir(133). Cinsiyet farklılığına baktığımızda ise erkeklerde görülme sıklığının kızlardan daha fazla olduğu (1.3:1) bildirilmiştir(131).

2.3.3.Tanı ve Klinik Özellikleri

GGG olan çocuklar klinisyenlere genellikle konuşmada gecikme nedeniyle getirilirler. Komutlara uymama, yaşıtları ile uyum sağlayamama, tuvalet eğitiminde sorunlar diğer başvuru nedenleridir. Bunların yanı sıra davranış sorunları veya nöbet

geçirme gibi direk gelişim geriliği ile ilgili değil de bu durumun nedeni ile ilişkili sorunlarla da başvurabilirler(134). Dil gelişimi, bir çocuğun gelecekteki zihinsel durumunu gösteren iyi bir göstergedir. Bu nedenle GGG ile ilişkili konuşma gecikmesi bilişsel bozulmayı gösterir. Bu göstergeyi kullanmak için daha iyi prognoza sahip olan ailesel konuşma gecikmesi ile ayırıcı tanı yapılmalıdır(135).

Özellikle bebeklik çağında mental motor alandaki hafif orta derecedeki gecikmeleri sistematik bir değerlendirme yapmadan ayırt etmek nispeten zordur ve bu durum genellikle yürüme, konuşma gibi temel alanlarda gecikme olduğunda fark edilmektedir. Bu nedenle okul öncesi dönemdeki çocukların hem uyumsal işlevlerinin hem de zihinsel fonksiyonlarının tarama ölçekleri kullanılarak gelişimin düzenli aralıklarla takip edilmesi; hem erken dönemdeki sapmaların yakalanması hem de etiyolojik nedenlerin tespiti ve erken dönemdeki önleme çalışmaları açısından önemlidir(134). Çocukların tarama amaçlı ziyaretlerinin 9,18, 24, 30. aylarda yapılması önerilmekte ancak bakım verenin çocuğun gelişimi ile ilgili kaygısının artması durumunda, mümkün olan en erken zamanda bir klinisyene başvurması önerilmektedir(136).

Uyumsal fonksiyon alanını kategorik ve boyutsal olarak değerlendirmek için standardize ölçekler geliştirilmiştir. Bu ölçekler Vineland Uyum Davranış Ölçeği, Uyumlu Davranış Değerlendirme Ölçeğidir (ABAS), Tanısal Adaptif Davranış Ölçeği (DABS), Woodcock-Johnson Bağımsız Davranış Revizasyon Ölçeğidir (SIB-R). (137-141).

Zihinsel fonksiyonları değerlendirmek için de kullanabileceğimiz birçok ölçek bulunmaktadır. Bunlardan Bayley Bebek Gelişim Ölçeği ve Griffiths Zihinsel Gelişim Ölçeeği infantlarda; Denver Gelişimsel Tarama Testi, Ankara Gelişim Tarama Envanteri, Stanford-Binet IV ve Okul Öncesi ve İlk Okul Çocukları için Zekâ Ölçeği (WPPSI-R) okul öncesi çocuklarda kullanılabilir(142-146).

2.3.4. Eşlik Eden Bozukluklar

2.3.4.1.Eşlik Eden Nörogelişimsel Bozukluklar

GGG'ye yaklaşık %30 ile %70 oranında başka bir nörogelişimsel bozukluk eşlik edebilmektedir Bu oran normal popülasyona göre beş kat daha fazladır.(132). GGG ve EYY'de komorbidite konusunda yapılan son çalışmalar neticesinde, şiddetli

GGG olan çocuklarda nörogelişimsel komorbiditeleri tespit etmenin mümkün olmadığı düşüncesini zayıflatılmıştır(147-149).

GGG'ye birçok nörogelişimsel bozukluk eşlik edebilmektedir. Yaygın Gelişimsel Bozukluk, DEHB , Davranım Bozukluğu, Depresyon, Sterotipik Hareket Bozukluğu veTik Bozukluğu GGG'ye eşlik eden nörogelişimsel bozukluklar arasında yer almaktadır.

a.Yaygın Gelişimsel Bozukluk(YGB)

YGB ve EYY sıklıklabirlikte ortaya çıkabilecek iki durumdur. YGB olan çocukların %75'inde EYY eşlik ederken EYY'si bulunan çocukların %28'inde YGB saptanmıştır(150, 151). Bu nedenle de klinisyenlerin her iki durumun birlikte olabileceğini akıllarında bulundurmaları gereklidir. Her iki bozukluk birlikte görülebileceği gibi bazı durumlarda her iki durum arasında örtüşen belirtiler nedeniyle ayırıcı tanı yapılması da gerekebilmektedir. Özellikle GGG'de görülen sosyal ve iletişim alanlarında gelişimsel gecikmenin, iletişim ve sosyal etkileşim becerilerinde bozulma olan YGB ile bazı durumlarda ayırıcı tanısı yapılması da gerekmektedir.

b. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB)

EYY'ye eşlik eden bir diğer bozukluk ise dürtüsellik, kısa dikkat süresi ve aşırı hareketlilikle karakterize DEHB'dir(152). GGG'de ilaç kullanımını gerektiren önemli bir komorbiditedir ve normal popülasyona göre EYY olanlarda DEHB daha sık görülmektedir(153).

c. Davranım Bozukluğu

EYY'de görülen davranım bozukluğu özellikle bakım vereni zorlayan, onlarla birlikte yaşamayı zorlaştıran ve tedavi gerektiren bir diğer durumdur(152). Özellikle verbal IQ sorunları nedeniyle verilen komutları tam olarak yerine getirememe ve kendilerini ifade edememe saldırganlık ve uyumsuz davranışlara yol açabilmektedir. Sosyal değişimlerin kontrolünü sağlayamamakta ve davranım bozukluğu geliştirmektedirler(154). Richardson ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada entelektüel yeti yitimi olan olgularda davranım bozukluğu sıklığını %33 olarak saptamışlardır(155).

d. Hareket Bozuklukları

Tik bozuklukları ve stereotipik hareket bozukluğu GGG'ye eşlik edebilen hareket bozukluklarındandır. Stereotipilerle tik bozukluklarını EYY'de ayırt etmek kolay değildir. Tikler genellikle yer değiştirirken, stereotipik hareketler yer değiştirmez. Ayrıca, EYY'de Stereotipik hareket bozuklukları Tik bozukluğuna göre daha sık görülmektedir(156, 157).

e. Depresyon

EYY bireylerde depresyon yaygınlığının % 3 ile % 6 arasında olduğu tahmin edilmektedir. EYY'de depresyon agresyon ve irritabilite gibi dışa vurum semptomlarıyla presente olmaktadır. Yer değişikliği, bakım verenin değişmesi, hipotiroidizm gibi tıbbi durumlar EYY'de depresyonu tetikleyebilir. İletişim becerilerindeki sınırlılıklar nedeniyle EYY'de depresyon semptomlarının değerlendirilmesi oldukça zordur(158).

2.3.4.2. Eşlik Eden Tıbbi Durumlar

GGG'ye bazı fiziksel ve tıbbi durumların çeşitli mekanizmalarla eşlik ettiği öne sürülmektedir. Bu mekanizmalardan ilki normal nörogelişimde rol oynayan genetik ve çevresel faktörlerin başka sistemleri de etkileyerek bir takım tıbbi sorunlara yol açması durumudur. Mesela göz ve SSS gelişiminde ortak rolü olan PAX6 genindeki bir mutasyon hem GGG hem de göz anomalilerine neden olmaktadır(159). İkinci mekanizma ise; bunun tam tersi olarak bazı tıbbi durumların kendisi SSS gelişimin etkileyerek GGG yol açabilirler. Bu bozukluklar içerisinde epilepsi, serebral palsi gibi SSS'de hasara neden olan durumları ve uyaran eksikliğine bağlı olarak sinaps gelişimini ve miyelin oluşumunu etkileyen görme ve işitme kaybını sayabilir.(14, 160-163).

2.3.5.Etyolojik Faktörler

GGG ve EYY etiyolojisini aydınlatmak için birçok çalışma yapılmış ve bu çalışmalar sonucunda birçok etyolojik faktör bulunmuştur. Bu etyolojik faktörler, genetik ve çevresel faktörler olarak iki kategoride toplanmaktadır. GGG'de genetik faktörlerin rolüyle ilgili geçmişten bugüne giderek artan sayıda aday gen bulunmuştur. GGG ve EYY'nin etyolojisinde bundan yirmi yıl önce genetik faktörlerin rolünün yaklaşık %32 civarında olduğu tahmin edilirken bugün multigenik faktörler hesaba katılmadan sadece spesifik genetik faktörlerle bile

genetik faktörlerin rolü %50'nin üzerine çıkmakta ve genetik faktörlerin etyolojide rol oynayan faktörlerin çoğunluğunu oluşturduğundan söz edilmektedir(132, 164). Bununla birlikte çevresel faktörlerin de GGG ortaya çıkmasında önemli katkıları bulunmaktadır. GGG ve EYY'e neden olan çevresel faktörler prenatal, natal ve postnatal faktörler olarak sınıflandırılmaktadır.

2.3.5.1.Genetik Nedenler

EYY, etyolojisinde rol oynayan genetik anomaliler bir sendromla presente olabileceği gibi sadece EYY ile de presente olabilir(165). EYY ortaya çıkmasında rol oynayan genetik nedenler arasında kromozom anomalileri, tek gen mutasyonları ve mitokondriyal gen defektleri bulunmaktadır. Kromozom anomalileri EYY etyolojisinde rol oynayan en sık nedendir. Kromozom anomalileri içerisinde Down sendromu da bu grupta en sık karşılaşılan EYY nedenidir(166, 167).

Genom stabil olmayan, değişim ve mutasyonlara uğrayan bir yapıya sahiptir. Bu nedenle de genomik düzenleme sırasında delesyonlar ve duplikasyonlar ortaya çıkabilmekte ve bu durum da kromozom anomalilerine neden olmaktadır(168). EYY eşlik ettiği delesyon sendromlarına; mikrodelosyon sendromları için Williams-Beuren sendromu, WAGR sendromu, Di George Sendromu, Angelman and Prader-Willi sendromu; makrodelesyon sendromları için ise Cri du chat sendromu örnek verilebilir(168-171). Kromozom anomalilerinin bir diğer nedeni ise duplikasyonlardır. EYY'ye neden olan duplikasyon sendromlarına örnek olarak Potocki-Lupski Sendromu ve MECP2 duplikasyon sendromu örnek verilebilir(172, 173).

EYYye neden olan genetik faktörlerin bir diğeri ise tek gen mutasyonlarıdır. Tek gen mutasyonları otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı olarak kalıtılmaktadır. Tek gen mutasyonlarına örnek olarak Rett Sendromu, Frajil X Sendromu akla gelmektedir(167, 174).

EYY'ye neden olan genetik faktörler aynı zamanda otizm, DEHB gibi diğer nörogelişimsel bozuklukların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Klinisyenlerin bu sendromlarda EYY'ye ortak mekanizmalarla diğer nörogelişimsel bozuklukların

eşlik edebileceğini unutmamaları gerekmektedir ve gerekli bölümlere ve ilgili profesyonellere konsulte etmeleri tanı, tedavi ve müdahale açısından faydalı olacaktır.

Nörogelişimden nöropatolojiye adlı başlıkta bahsettiğimiz gibi bu sendromların prezente olduğu semptomlar ve ilgili genler, davranışsal fenotip ve genotip ilişkisinin aydınlatılması açısından yol gösterici olmuştur. Angelman sendromunda anormal gülme krizleri, 5p-delesyon sendromunda bebeksi ve kedimsi çığlık, Rett Sendromunda el sterotipileri davranışsal fenotip ile genotip arasındaki ilişkiye örnek verilebilecek sendromlardır(174).

2.3.5.2.Çevresel Faktörler

EYY ve GGG etyolojisinde rol oynayan çevresel faktörler prenatal, perinatal ve postnatal faktörler olmak üzere üçe ayrılır. Prenatal çevresel faktörler içerisinde fetusun gelişimini etkileyen enfeksiyonlar, teratojenler ve kimyasallar bulunmaktadır.

Teratojeniteye sahip prenatal enfeksiyonlara rubella başta olmak üzere, sitomegalovirusve toksoplazmayı örnek verebiliriz. Teratojenitesi olan ilaçlar içerisinde antiepileptikler, kumadin, retinoid türevleri, talidomid; uyuşturucu maddeler içersinde ise alkol, eroin, kokain bulunmaktadır. Kimyasal maddelerden ise kurşun, civa, "*polycarbonated biphenyls*" teratojen etkiye sahip maddelerdir. Bunun yanı sıra 9-15. gestasyon haftaları içerisinde maruz kalınan iyonize radyasyonda önemli bir fiziksel faktördür(175).

Perinatal dönem doğumdan bir hafta önce ve doğumdan dört hafta sonraki dönemi içerir. Perinatal dönemde EYY için erken doğum, hipoksi, enfeksiyonlar, travmalar, intrakraniyel kanamalar ve neonotal konvulsiyonlar risk faktörleridir(135).

Postnatal faktörler ise doğumdan 4 hafta sonra başlayan ve 18 yaşına kadar olan risk faktörleridir. Postnatal risk faktörleri içerisinde ise travmalar, toksinler (kuşun ensefalopatisi), psikososyal uyaran eksikliği, malnütrisyon, intrakraniyel enfeksiyonlar, SSS malignensileri, edinilmiş hipotiroidi bulunmaktadır(132).

GGG nedeniyle gelen bir çocukta hem çevresel hem de genetik faktörlerle ilgili detaylı anamnez alınması ve uygun tetkiklerin istenmesi tanı, tedavi ve müdahale açısından faydalı olacaktır.

3.MATERYAL METOD

3.1.Örneklem Seçimi

Bu araştırma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 19.02.2015 tarihli, 1 no'lu oturum toplantısında, 26 karar no'lu etik kurul onamı doğrultusunda yürütüldü.

Çalışma Ocak 2015- Eylül 2015 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı polikliniğinde yürütülmüştür. Çalışmanın olgu grubuna annesi gebelikte epilepsi tanısı ile takip edilmiş 2-6 yaş arası çocukların dahil edilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla 2009-2013 Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın ve Doğum Hastalıkları servisi ve polikliniğinde gebe takibi yapılan epilepsi tanılı olgulara telefonla ulaşılmış; çalışma hakkında ön bilgi verilmiştir. Antiepileptiklerin erken nörogelişimsel etkilerinin değerlendirilebilmesi amacıyla gebelik döneminde antiepileptik dışında herhangi bir teratojen ilaç veya maddeye maruziyeti olmak ve/veya SSS gelişimini etkileyecek bilinen herhangi bir organik patolojisi obulunmak dışlama kriteri olarak belirlenmiştir. Çalışmanın kontrol grubu ise Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları sağlam çocuk polikliniğine başvuran benzer yaş ve cinsiyette herhangi bir kronik hastalık tanısı olmayan, annesinde epilepsi tanısı olmayanve aynı dışlama kriterlerini karşılayan 53 çocuktan oluşmaktadır. Kontrol grubundaki olgulara da Çalışma hakkında bilgi verilerek çalışmaya katışmayı kabul edenlerden yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır.

3.2.Yöntem

Çalışma içleme kriterlerini karşılayıp ön görüşmede çalışmaya katılabileceğini belirten olgu ve kontrol grubundan çocukların ebeveynleri çocukları ile birlikte Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine davet edilerek burada detaylı şekilde bilgilendirilmiş; ebeveynleri çalışmaya katılmayı kabul eden ve yazılı aydınlatılmış onam formunu (EK 1) dolduran çocuklar çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcılara çalışma kapsamında sosyodemografik veri formu Denver II Gelişimsel Tarama Testi (DGTT-2) ,Vineland Uyum Davranış Ölçeği (VUDÖ), Güçler ve Güçlükler Anketi, Otizm Davranış Kontrol Listesi uygulanmış ve DSM 4 bazlı klinik değerlendirme görüşmesi yapılmıştır.

Psikiyatrik değerlendirme sonrası olgulardan 5 dakika rahatlama için beklendikten sonra çocuğun yaşına göre kendisi oturarak veya ebeveynin kucağında oturtularak aynı pozisyonda kalması sağlandıktan sonra deneyimli hemşirelerce antekubital fossadaki uygun venden 09.00 – 11.00 saatleri arasında 2-5 cc kan örneği alındı. Vakalardan alınan kan örnekleri jelli biyokimya tüplerine konuldu ve oda ısısında 10 dakika bekletildi. Tamamen pıhtılaştıktan sonra 4500 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlar ayrı tüpe kondu ve "*Nerve Growth Factor*" (NGF) ve "*Glial Cell Derived Neurotrophic Factor*" (GDNF) düzeylerinin ölçümü için ayrıldı. Bu amaçla elde edilen serumlar alikotlanarak, NGF, GDNF düzeylerini ölçmek için analiz edilinceye kadar -80 0C' de donduruldu. Analiz öncesi tüm örnekler bir gece -20 ^{0}C ' de bekletildikten sonra + 4 ^{0}C' ye konularak çözülmeleri sağlandı. NGF ve GDNF düzeyleri SunRed(Catalog No. DZE201122103) marka ticari ELISA kit ile BIO-TEK/ Power Wave XS marka mikroplate okuyucu ile ölçüldü. Birçok nörogelişimsel bozuklukta makroglial hücreler ve bu hücrelerin differansiyasyonun suçlanması ve progenitör hücrelerin gliyogenez sırasında makrogliyal hücrelere farklılaşmamasının nörogenezi arttırdığı hipotezinden yola çıkılarak Bu durumun GDNF düzeylerinde düşüklük NGF düzeylerinde ise bir yükseklik olabileceği düşünüldü. Burdan yola çıkarak da NGF ve GDNF düzeylerinin arasındaki negatif korelasyon bize nörogelişimsel bozukluklar açısından yeni bir gösterge olabilir mi fikrini verdi. Biz de gruplar arasında NGF/GDNF oranını değerlendirdik.

3.3.Kullanılan Ölçekler

Otizm Davranış Kontrol Listesi(ABC): Pek çok ülkede otizmde tarama ve eğitimin değerlendirilmesi için sık başvurulan ölçeklerden biridir. Bu ölçek; 9 duyusal, 12 ilişki kurma, 12 beden ve nesne kullanımı, 13 dil becerileri ve 11 sosyal ve öz bakım becerileri olmak üzere toplam beş alt ölçek ve 57 maddeden oluşmaktadır. Ölçekten alınabilecek en yüksek puan 159, en düşük puan ise 0'dır. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Irmak ve arkadaşları tarafından yapılmıştır(176, 177). ABC 'nin belirgin avantajlarından biri, hem öğretmenlerden hem de ebeveynlerden bilgi almayı olanaklı kılan kolay uygulanabilir bir araç olmasıdır. Ölçeğin Türkçe uygulanmasında kesme puanı 39 olarak belirlenmiştir. Bu

çalışmada da ölçeğin kesme puanı 39 olarak alındı. İstatistiksel analiz yapılırken ölçeğin toplam puanı kullanıldı.

Denver II Gelişimsel Tarama Testi: 0-6 yaşları arasında olan çocuklara uygulanmak üzere geliştirilmiştir. Çocuklarda gelişimsel sorunları taramak, kuşkulu durumları objektif bir ölçütle doğrulamak ve gelişimsel açıdan risk altındaki çocukları izlemek açısından değerlidir. İlk kez 1967 yılında Frankenburg ve Dodds tarafından yayınlanmıştır(143, 178). Çocuğun bir takım işlevlerdeki becerisini yaşıtları ile karşılaştırır. Kişisel-sosyal, ince motor, dil, kaba motor gelişimsel alanlarını taramak üzere 4 bölümde toplanmış 134 maddeden oluşmaktadır. Bir çocuğu doğumdan 6 yaşına kadar taramada tekrar tekrar kullanılabilmektedir. Türk çocuklarına uyarlaması ve standardizasyonu yapılmıştır(226). Testteki her madde çocuğun davranışına göre kalır, geçer, red veya olanak dışı olarak değerlendirilmektedir. Test değerlendirmesine başlarken öncelikle test kağıdının üzerine yaşına uygun yaş çizgisi çizilir. Yaş çizgisinin tamamen solunda kalan maddelerdeki ‘ kalır’ maddeleri gecikme, yaş çizgisini %75-90 aralığında kesen maddelerdeki kalır ifadesi uyarı olarak nitelendirilir. Test sonucunun yorumlanmasında testin tamamında hiç gecikme maddesi yoksa veya en fazla bir uyarı maddesi varsa test sonucu ‘normal’; tüm testte iki ve/veya daha fazla gecikme maddesi varsa, uyarı maddesi olsun olmasın test sonucu ‘anormal’; yalnızca bir gecikme maddesi, iki ya da daha fazla uyarı maddesi, bir gecikme, bir gecikmeye ek olarak bir veya daha fazla uyarı durumlarından herhangi biri varsa test sonucu ‘şüpheli’ olarak yorumlanabilmektedir. Bu çalışmada gecikme durumu olan maddeler hesaplamaya dahil edilirken, uyarı durumu olan maddeler hesaplamaya dahil edilmedi. Uyarı maddeleri yaş çizgisini %75-90 aralığında kesmesi nedeniyle çocuğun ilgili maddeleri yapmak için bekleme süresi olması nedeniyle hesaplamaya dahil edilmedi. Genel gelişim skoru ve alt alan skorları hastanın yaşına göre yapabildiği madde sayısının, yaşına göre yapması gereken madde sayısına bölümünün 100 ile çarpılmasıyla elde edildi. İstatistiksel analiz için her bir alan için gelişim alan skoru ve tüm alanların beraber hesaplandığı genel gelişim skoru kullanıldı.

Genel Gelişim skoru: $\frac{\text{hastanın toplam yapabildiği madde sayısı}}{\text{Yaşına göre toplam yapması gereken madde sayısı}} \times 100$

ve

Gelişim Alan skoru: $\frac{\text{hastanın yapabildiği ilgili alandaki madde sayısı}}{\text{Yaşına göre ilgili alanda yapması gereken madde sayısı}} \times 100$

Vineland Uyum Davranış Ölçeği (VUDÖ): Çocukların davranışsal uyum becerilerini değerelendirmek için geliştirilmiş yarı yapılandırılmış bir ölçektir. 1930'lu yıllarda, psikolog Edgar Doll, uyum becerileri değerlendirmek için VUDÖ'ni geliştirmiştir. 1965'de ise Doll'un işbirliği ile Amerikan Zihinsel Özürlüler Derneği EYY'in sınıflandırma ve değerlendirmesinde uyumsal davranışların önemine vurgu yapmış ve bu ölçek Sparrow ve arkadaşları tarafından 1984 yılında tekrar gözden geçirilmiş ve 0-18 yaş 11 aya kadar yaş diliminde geçerlilik-güvenilirlik ve standardizasyon çalışması yapılmıştır.1984 yılında revize edilen bu ölçek Vineland I olarak adlandırılır(137). Vineland I, 2005 yılında tekrar yine Sparrow ve arkadaşları tarafından tekrar gözden geçirilmiş ve Vineland II olarak derlenmiştir(179). Vineland II uyumsal işlevsellikle ilgili iletisim, günlük yaşam becerileri, sosyal (kişilerarası ilişkiler, oyun ve baş etme becerileri) ve motor beceriler (kaba ve ince) olmak üzere dört alanlarda öz yeterliligi değerlendiren bir ölçektir. Vineland II ölçeği 383 maddeden oluşmaktadır. Türkçe geçerlilik ve güvenililirliği Alpas ve Akçakın tarafından 2003 yılında yapılmıştır(180). 0-107 aya kadar yaş grubunu kapsayan madde sayısı ise 305'dir. Uygulama süresi 15-60 dakika arasında değişmektedir. Vineland II, çocukların uyum davranışlarını ve becerilerini, anne baba ya da bakım veren kişilere sorarak ölçmektedir. . Her bir madde; "2", "1", "0", "Bilmiyor-B" ya da "Fırsat Olmamış-FO" olarak puanlanır. Çocuk ilgili maddeyi hatırlatılmadan, bağımsız bir şekilde yapıyorsa "2 puan"; bazen veya kısmen bağımsız yapıyorsa "1 puan"; hiçbir zaman veya bağımsız yapamıyorsa "0 puan" alır. Bilgi veren bakımveren bu davranış hakkında bilgisi yoksa "Bilmiyor-B"; hiç imkan olmamışsa "Fırsat Olmamış-FO" olarak değerlendirilir

Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA): 1997 yılında Robert Godman tarafından geliştirilen GGA, 2008 yılında Güvenir ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenililirlik çalışması yapılmıştır. Ölçeğin 2-4 ve 4-16 yaş olmak üzere aynı alt alanları değerlendiren iki formu bulunmaktadır.(181, 182). GGA, olumlu ve olumsuz davranışları sorgulayan 25 maddeden oluşmaktadır ve bu maddeler kendi içinde beş alt başlıkta toplanmıştır. Bu başlıklar "Davranış sorunları", "Dikkat eksikliği ve hiperaktivite" , "Duygusal sorunlar", "Akran sorunları" ve "Sosyal davranışlar"dır. Her alt boyut kendi içinde değerlendirilebilmekte ve ilk dört boyutun toplam puanı ile "Toplam Güçlük Puanı" hesaplanabilmektedir. Bunun yanısıra GGA; "Herhangi bir bozukluk", "DEHB", "Davranışsal bozukluk" ve "Duygusal bozukluk" için düşük, orta ve yüksek olmak üzere kategorik risk tahmini yapmaktadır. 4-16 yaş arasında çocuklarda uygulanan GGA 3'lü likert tipi bir ölçektir. Bu yüzden de ölçeğin iç tutarlılığını ölçmek için Cronbach alfa katsayısı kullanılmıştır. Cronbach alfa katsayısı "Toplam Güçlük Puanı" için .84, "Duygusal Sorunlar" için .73, "Davranış Sorunları" için .65, "Dikkat Eksikliği/ Hiperaktivite" için .80, "Akran Sorunları" için .37, "Sosyal Davranış" için ise .73 olarak saptanmıştır.

Sosyodemografik Veri Formu: Çalışmaya katılmayı kabul eden olgu ve kontrol grubundaki ebeveynlere sosyodemografik veri formu doldurtulmuştur. Bu formdan ebeveynlerinin yaşı, eğitim düzeyi, fiziksel ve ruhsal hastalık öyküsü, ailenin gelir durumu, çocuğun kronik hastalık öyküsü, doğum kilosu, doğum zamanı, prekonsepsiyonel folat kullanımı ve gebeliğin planlı olup olmadığıyla ilgili veriler elde etmek amaçlanmıştır. Ayrıca olgu grubundaki epilepsi tanısı olan annelere gebelik sırasındaki geçirdikleri nöbet sayısı, gebelik ve emzirme döneminde kullanıldıkları antiepileptik ilaç ve bu ilacın dozu sorulmuştur. İlaç dozların karşılaştırılması ve dozla gelişim skorlarının ilişkilisinin değerlendirilmesi için antiepileptik dozları standardize edildi. Standardizasyon için Meador ve arkadaşlarının hazırladığı standardizasyon formülü kullanıldı. Bu formül

$$\frac{\text{Kullanılan Doz- Minumum Doz}}{\text{Maksimum Doz-Minumum Doz}} \times 1000$$

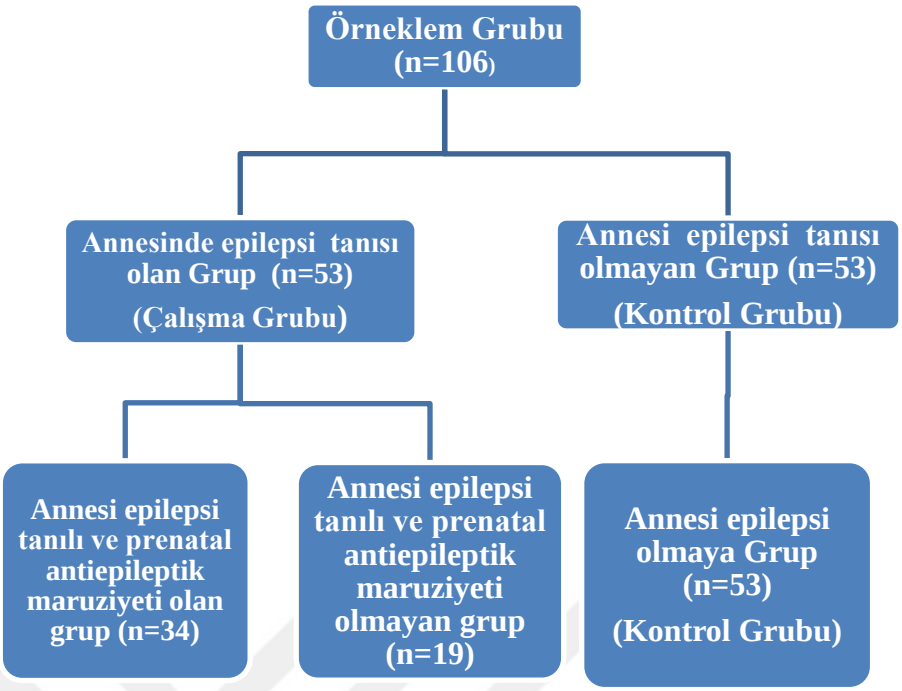
şeklindedir.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiği SPSS Windows 20.0 kullanılarak yapıldı. Çalışmada normal dağılım gösteren veriler, ortalama ± standart sapma; normal dağılım göstermeyenler, ortanca (min-max) olarak incelendi. Niteliksel değişkenler arasındaki ilişki ki-kare testi ile incelendi. Verilerin dağılımı "*skewness*" (çarpıklık) ve "*kurtosis*" (basıklık) değerlerine göre değerlendirildi. "*Skewness*" ve "*kurtosis*" değerleri -2 ile +2 arasında olanlar George ve Mallery'a göre normal kabul edilmiştir(183). Veriler normal dağılım göstermediğinde bağımsız iki grup için non parametrik testlerden Mann-Whitney U testi, bağımsız ikiden fazla grup için non parametrik testlerden Kruskal Wallis testi ve korelasyon analizi için ise Spearmen korelasyon analizi uygulandı. Normal dağılım gösteren değişkenler için ise bağımsız iki grup için parametrik testlerden Student t Testi, bağımsız ikiden fazla grup için parametrik testlerden Tek Yönlü Varyans Analizi ve korelasyon analizi için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Tek yönlü varyans analizi yapılırken gruplar arasında varyanslar eşit dağılmış ise Tukey, eşit dağılmamışsa Games-Howell Post hoc analizleri kullanıldı. Bütün değerler ortalama ve artı-eksi standart sapma ile verildi. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlı, $p < 0.001$ değerleri ise çok anlamlı kabul edildi. Genel geişimi etkileyen faktörler çoklu lojistik regresyon analizi ile bir model oluşturularak değerlendirildi. Değişkenlerden kategorik veriler regresyon eşitliğine alınmak istendiğinde Dummy değişkeni olarak kodlandı. Anlamlı bulunan parametrelerin sensitivite ve spesifitesi ROC eğrisi kullanılarak değerlendirildi ve olabilirlik oranları puanlarına göre kesim noktaları belirlendi

4. BULGULAR

Çalışmaya 106 çocuk dahil edildi. Örneklem grubu, çalışma ve kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Çalışma grubu ebeveynlerinde epilepsi hastalığı olan 53 çocuktan oluşmaktaydı. Kontrol grubu ise ebeveynlerinde epilepsi hastalığı olmayan 53 çocuktan oluşmaktaydı. Her iki grup yaş ve cinsiyet açısından bire bir eşlenmişti. Prenatal antiepileptik maruziyetinin nörogelişimsel sonuçlarını araştırmak için çalışma grubundaki epilepsili annelerin çocukları intrauterine dönemde antiepileptik ilaçlara maruz kalıp kalmamasına göre iki alt gruba ayrıldı. Bu iki alt gruptan birinci gruba annelerinde epilepsi tanısı olduğu halde gebelikte antiepiletik maruziyeti olmayan 19 olgu dahil edildi. İkinci alt gruba ise gebeliğinde antiepileptik maruziyeti olan 34 olgu dahil edildi. Psikometrik test sonuçları gruplar arasında karşılaştırılırken ilk olarak epilepsinin nörogelişimsel sonuçlarını değerlendirmek için kontrol grubu ile çalışma grubu karşılaştırıldı. Daha sonra ise antiepileptik maruziyetinin nörogelişimsel sonuçlarını değerlendirmek için kontrol grubu ile çalışma grubunun alt grupları olan prenatal antiepileptik maruziyeti olan grup ve prenatal antiepileptik maruziyeti olmayan grupla karşılaştırıldı. Çalışma şeması Şekil 4'te özetlenmiştir.



Şekil 4. Çalışma Şeması

Çalışma ve kontrol grubunun sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması:

Çalışma ve kontrol grupları; yaş, cinsiyet ve sosyoekonomik düzey açısından benzer özelliklere sahipti. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, ebeveyn eğitim düzeyi, aile gelir durumu ve babanın kronik hastalık öyküsü değişkenleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Erken doğum, düşük doğum ağırlığı, istenmeyen gebelik öyküsü, prekonsepsiyonel folat kullanımı nörogelişimsel bozukluk riskini arttıran karıştırıcı faktörlerdir. Çalışma ve kontrol grubu arasında karıştırıcı faktörlerin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Yalnızca annenin kronik hastalık öyküsü ile ilgili kontrol grubu ile çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Çalışma ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri Tablo 3'de özetlendi.

Tablo 3. Çalışma ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri

Değişkenler	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p değeri

	(N=53)	(N=53)	
Yaş (ay olarak)	48.5±19.5	50.3±16.8	0.62
Cinsiyet			1.00
Kız	30 (%56.6)	30 (%56.6)	
Erkek	23 (%43.4)	23 (%43.4)	
Anne Eğitim Düzeyi			0.61
Okur yazar	1 (%1,9)	0 (%0)	
İlkokul	23 (%43.4)	27 (%50,9)	
Ortaokul	9 (%17.0)	9 (%17.0)	
Lise	8 (%15.1)	4 (%7.5)	
Üniversite	12 (%22.6)	13 (%24.5)	
Baba Eğitim Düzeyi			0.09
Okur yazar	1 (%1.9)	0 (%0)	
İlkokul	10 (%18.9)	12 (%22.6)	
Ortaokul	5 (%9.4)	14 (%26.4)	
Lise	12 (%22.6)	12 (%22.6)	
Üniversite	25 (%47.2)	15 (%28.3)	
Anne Çalışma Durumu			0.81
Evet	13 (%24.5)	12 (%22.6)	
Hayır	40 (%75.5)	41 (%77.4)	
Baba Çalışma Durumu			0.09
Evet	52 (%98.1)	48 (%90.6)	
Hayır	1 (%1.9)	5 (%9.4)	
Aile Gelir Durumu			0.76

500'TL nin altında	1 (%1.9)	2 (%3.8)	
500-1000 TL arası	13 (%24.5)	14 (%26.4)	
1000-2000 TL arası	17 (%32.1)	21 (%39.6)	
2000-5000 TL arası	15 (%28.3)	10 (%18.9)	
5000 TL ve üzeri	7 (%13.2)	6 (%11.3)	
Anne Kronik Hastalık Öyküsü			**0.00****
Evet	53 (%100)	50 (%94.3)	
Hayır	0 (%0)	3 (%5.7)	
Baba Kronik Hastalık Öyküsü			0.61
Evet	1 (%1.9)	50 (%94.3)	
Hayır	52 (%98.1)	3 (%5.7)	
Anne Psikiyatri Başvuru Öyküsü			0.46
Evet	12 (%22.6)	9 (%17.0)	
Hayır	41 (%77.4)	44 (%83.0)	
Baba Psikiyatri Başvuru Öyküsü			0.11
Evet	1 (%1.9)	4 (%7.5)	
Hayır	52 (%98.1)	49 (%92.5)	
Prekonsepsiyonel Folat Kullanımı			0.196
Evet	12 (%22.6)	18 (%34.0)	
Hayır	41 (%77.4)	35 (%66.0)	
İstenmeyen Gebelik			0.104
Evet	11 (%20.8)	5 (%9.4)	
Hayır	42 (%79.2)	48 (%90.6)	
Doğum Kilosu			**0.131**

1500 mg altı	1 (%1.9)	2 (%3.8)	
1500-2500 mg	4 (%7.7)	9(%17.0)	
2500-4500mg	46 (%86.5)	41(%77.4)	
4500 mg üstü	1 (%1.9)	1 (%1.9)	
Doğum zamanı			**0.563**
Erken Doğum	4 (%7.7)	7 (%13.2)	
Zamanında Doğum	47 (% 90.4)	46 (%86.8)	
Geç Doğum	1 (%1.9)	0 (%0)	

Kontrol grubu ve çalışma grubunun alt gruplarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması:

Yukarıda bahsedildiği gibi epilepsili annelerin çocuklarından oluşan çalışma grubu antiepileptiklerin nörogelişimsel sonuçlarının değerlendirmek için iki alt gruba ayrıldı. Her üç grup da yaş, cinsiyet, ebeveyn eğitim düzeyi, aile gelir durumu ve babanın kronik hastalık öyküsü açısından benzer özelliklere sahipti ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Karıştırıcı faktörler açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Yalnızca annenin kronik hastalık öyküsü açısından kontrol grubu ile alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi.

Çalışma grubunun epilepsiyle ilgili karakteristik özellikleri:

Çalışma grubundaki annelerin epilepsi tanıları olması nedeniyle kontrol grubundaki annelerden farklı olarak epilepsi hastalığı ile ilgili karakteristik özellikleri bulunmaktadır. Bu karakteristik özellikler “Antiepileptikler ve Gebelik” bölümünde bahsedildiği gibi fetusun gelişimini etkileyebileceğinden Tablo 4 ’te özetlendi.

Tablo 4. Epilepsi ile ilgili Karakteristik Özellikler

Değişkenler	Karbamazepin	Valproat	Lamotrijin	Levetirasetam	İlaç Kullanmayan
Olgu sayısı	18 (%34.0)	8 (%15.1)	6 (%11.3)	2 (%3.8)	19 (35.8)
İlaç Dozu	316±565	937±176	275±108	500±0	----------
Standard Doz	12	23	19	-------	----------
Epilepsi Tipi					
Lokalize	1 (%6)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%50)	4 (%28)
İdiyopatik Jeneralize	7 (%47)	4 (%58)	1 (%20)	1 (%50)	5 (%36)
Jeneralize Tonik Klonik	7 (%47)	3 (%42)	4 (%80)	0 (%0)	5 (%36)
Nöbet Sayısı					
5'den az	14 (%77.8)	3 (%50)	4 (66.7)	2 (%100)	16 (%88.9)
5'den fazla	4 (%22.2)	3 (%50)	2 (%33.3)	0 (%0)	2 (%11.1)

Nörogelişimsel bozukluk prevelansı:

Bu çalışmada DSM 4 bazlı değerlendirme görüşmesi yapılmıştır. Yapılan klinik değerlendirmede 3 olguya OSB tanısı konuldu. Her üç olguda da OSB tanısına GGG tanısı eşlik etmekteydi. OSB ve GGG tanısı alan olguların tümü çalışma grubunun alt grubu olan prenatal antiepileptik maruziyeti olan grup içerisindeydi. Prenatal KZP maruziyeti olan 18 olgudan birine, VPA maruziyeti olan 8 olgudan birine, LEV maruziyeti olan iki olgudan birine OSB tanısı konuldu. İzole GGG tanısı alan iki olgu bulunmaktaydı. İzole GGG tanısı olan iki olgunun ise prenatal VPA ve KZP maruziyeti bulunmaktaydı. Kontrol grubunda GGG veya OSB tanısı alan herhangi bir olguya rastlanmadı. Çalışma grubunda altı olguya DEHB tanısı konuldu. Çalışma grubunda DEHB tanısı alan altı olgudan üçü prenatal antiepileptik

maruziyeti olmayan gruptayken diğer üç olgu ise prental antiepileptik maruziyeti olan gruptaydı. Prenatal antiepileptik maruziyeti olan gruptaki iki olgunun intrauterin KZP ve bir olgunun VPA maruziyeti bulunmaktaydı. Kontrol grubunda ise iki olgu DEHB tanısı aldı.

Annede Epilepsi Varlığının Çocuğun Psikososyal ve Motor Gelişimine Etkisi:

Çalışma ve kontrol grupları DGTT-2 gelişim skorları açısından karşılaştırıldığında. Epilepsi tanılı annelerin çocuklarının ince motor ve genel gelişim alanlarında kontrol grubundaki çocuklardan anlamlı derecede geri olduğu tespit edildi (*$p<0.05$). Dil, kişisel-sosyal alanlar ve kaba motor alanlarında ise her iki grup arasında gelişim skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Her iki grubun DGTT-2 gelişim skorları Tablo 5'de özetlendi.

Tablo 5. Çalışma ve kontrol grubunun gelişim skorları

Değişkenler	**Çalışma Grubu (N=46)**	**Kontrol Grubu (N=50)**	**p değeri**
Kişisel-Sosyal Gelişim Skoru	104.7±12.6	109.1±11.3	0.076
İnce Motor Gelişim Skoru	106.2±11.5	112.8±9.7	**0.003****
Dil Gelişim Skoru	112.9±30.8	122.5±28.3	0.117
Kaba Motor Gelişim Skoru	107.4±15.0	109.9±11.9	0.96
Genel Gelişim Skoru	107.6±14.4	113.4±11.5	**0.033****

Gebelikte Antiepileptik Kullanımının Çocuğun Psikososyal ve Motor Gelişimine Etkisi:

Antiepileptik maruziyetinin nörogelişimsel sonuçlarını değerlendirmek için çalışma grubu prenatal antiepileptik maruziyetine göre iki alt gruba ayrıldı. Kontrol grubu ile

prenatal antiepileptik maruziyeti olan ve prenatal antiepileptik maruziyeti olmayan epilepsili grupların DGTT-2 gelişim skorları karşılaştırıldı. Dil, ince motor ve genel gelişim alanlarında her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (*p<0.05). Hangi gruplar arasında istatisiksel olarak anlamlı fark olduğunu değerlendirmek için **"***Post hoc***"** analiz yapıldı. **"***Post hoc***"** analizlerde prenatal antiepileptik maruziyeti olan grubun genel gelişim ve dil gelişim skorları hem kontrol grubundan hem de prenatal antiepileptik maruziyeti olmayan gruptan anlamlı derecede düşük olduğu bulundu(*p<0.05). Kontrol grubu ile prenatal antiepileptik maruziyeti olmayıp sadece annesinde epilepsi olan grubun genel gelişim ve dil gelişim skorları arasında "*Post hoc*" analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. İnce motor alanında ise prenatal antiepileptik maruziyeti olan grubun gelişim skorları her iki gruptan da düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark sadece prenatal antiepileptik maruziyeti olan grupla kontrol grubu arasındaydı. Üç grubun DGTT-2 gelişim skorları Tablo 6'de özetlendi.

Tablo 6. Kontrol grubu ve çalışma alt gruplarının DGTT-2 alan puanları ve gelişim skorları

Değişkenler	**Prenatal Antiepileptik Maruziyeti Olmayan Grup (N=16)**	**Prenatal Antiepileptik Maruziyeti Olan Grup (N=30)**	**Kontrol Grubu (N=50)**	**p değeri**
Kişisel-Sosyal Gelişim Skoru	108.0±12.5	102.9±12.5	109.1±11.3	0.081
İnce Motor Gelişim Skoru	109.9±11.5	104.3±11.2	112.8±9.7	**0.003****
Dil Gelişim Skoru	126.8±28.3	105.5±29.9	122.5±28.3	**0.018****
Kaba Motor Gelişim Skoru	109.9±13.3	106.1±15.8	109.9±11.9	0.448
Genel Gelişim Skoru	113.7±12.7	104.3±14.4	113±0.12	**0.006****

Genel Gelişim skorunun epilepsi tipleri, antiepileptik dozu ve nöbet sayısı ile ilişkisi:

Çalışma grubundaki olguların gelişim skorları annelerin epilepsi tiplerine göre karşılaştırıldı. Çalışma grubundaki olgular, annelerindeki epilepsi tiplerine göre Lokalize, İdiyopatik Jeneralize ve Jeneralize Tonik Klonik olmak üzere üç gruba

ayrıldı. Her üç grubun gelişim skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.353).

Olguların gelişim skorları ile annelerinin nöbet sayısı arasındaki ilişkiye bakıldığında; nöbet sayısı ile gelişim skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı. Benzer şekilde gelişim skorları ile standart antiepileptik dozu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi saptanmadı. Sonuçlar Tablo 7'de özetlendi.

Tablo 7.Genel Gelişim Skoru ile Standard Doz ve Nöbet Sayısının Korelasyonu

	Korelasyon katsayısı	**p değeri**
Genel gelişim skoru-Nöbet sayısı	-0.065	0.670
Genel gelişim skoru-Standard ilaç dozu	-0.157	0.443

Genel Gelişim Skorunun yordanmasına ilişkin çoklu regresyon analizi:

Genel gelişim skorlarını etkileyebilecek karıştırıcı faktölerin dışlanması ve genel gelişim skorlarını tam olarak yordanması amacıyla bir çoklu regresyon modeli oluşturuldu. Oluşturulan model ile gelişim skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Prekonsepsiyonel folat kullanımının genel gelişim skorları üzerinde anlamlı derecede koruyucu etkisinin olduğu ve prenatal antiepileptik maruziyetinin genel gelişim skorlarında anlamlı derecede gerilemeye neden olduğu saptandı. Çoklu regresyon modeli Tablo 8 'de özetlendi.

Tablo 8. Genel Gelişim Geriliğinin Yordanmasına İlişkin Çoklu Regresyon analizi

Değişkenler	**B**	**Standart hata B**	**B**	**T**	**p**
Sabit	120	5.9		20.239	**0.000****
Epilepsi	-0.2	3.6	-0.006	-0.054	0.957
Antiepileptik	-8.0	3.0	-0.304	-2.635	**0.010****
Folik Asit	-6.6	3.0	-0.236	-2.219	**0.029****
Erken Doğum	5.0	5.8	0.132	0.862	0.391

Düşük Doğum Ağırlığı	-7.2	5.2	-0.217	-1.388	0.169
Doğumsal Komplikasyon	-2.4	5.3	-0.49	-0.457	0.649
İstenmeyen Gebelik	2.3	3.6	0.070	0.665	0.508

Annede Epilepsi Varlığının Çocuğun Uyum Becerileriyle İlişkisi:

Çalışma ve kontrol grupları, VUDÖ uyum davranış bileşkesi ve VUDÖ'nün dört alt kategori puanlarına göre değerlendirildi. Epilepsili annelerin çocuklarının iletişim alan puanlarının kontrol grubundan anlamlı derecede düşük olduğu saptandı(*p<0.05). Günlük yaşam becerileri, sosyal, motor becerileri ve uyum davranış bileşkesi alanlarındaki ölçek skorları çalışma grubunda kontrol grubuna göre düşük bulundu. Fakat her iki grup arasında bu dört alanda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Her iki grubun VUDÖ uyum alan puanları Tablo 9'da özetlendi.

Tablo 9.Çalışma ve kontrol grubunun VUDÖ uyum alan puanları

Değişkenler	**Çalışma Grubu (N=52)**	**Kontrol Grubu (N=53)**	**p değeri**
Günlük Yaşam Becerileri	65.0±29.6	71.4±20.3	0.201
İletişim Becerileri	59.2±21.4	68.2±12.1	**0.010****
Sosyal Beceriler	57.0±18.2	61.4±12.7	0.150
Motor Becerileri	55.0±16.4	60.4±13.0	0.063
Uyum Davranış Bileşkesi	236.3±81.8	261.6±55.3	0.068

Gebelikte Antiepileptik Kullanımının Çocuğun Uyum Davranışlarıyla İlişkisi :

Çalışma grubunun alt grupları ile kontrol grubu, VUDÖ'nin uyum davranış bileşkesi ve dört alt kategori puanlarına göre değerlendirildi. İletişim alanında her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı(*p<0.05). İstatistiksel olarak

anlamlı farkın hangi gruplar arasında olduğunu değerlendirmek için "*post hoc"* analiz yapıldı. "*Post hoc"* analizlerde prenatal antiepileptik maruziyeti olan epilepsili annelerin çocuklarının bulunduğu grupla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu(*p<0.05). Prenatal antiepiletik maruziyeti olan gruptaki çocukların iletişim uyum becerilerinin kontrol grubundaki çocuklardan geri olduğu saptandı. Günlük yaşam becerileri, sosyal beceriler, motor beceriler ve uyum davranış bileşkesi alanlarında ise her üç grup arasında ölçek puanlarında anlamlı fark saptanmadı. "*Post hoc"* analizlerde de üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Her üç grubun VUDÖ uyum alan puanları Tablo 10'da özetlendi.

Tablo 10. Kontrol grubu ve çalışma alt gruplarının VUDÖ uyum alan puanları

Değişkenler	**Prenatal Antiepileptik Maruziyeti Olmayan Grup (N=18)**	**Prenatal Antiepileptik Maruziyeti Olan Grup (N=34)**	**Kontrol Grubu (N=53)**	**p değeri**
Günlük Yaşam Becerileri	69.2±28.6	62.9±30.3	71.4±20.3	0.311
İletişim Becerileri	64.7±17.6	56.3±22.8	68.2±12.1	**0.009****
Sosyal Beceriler	59.3±15.1	55.7±19.8	61.4±12.7	0.259
Motor Becerileri	57.5±12.8	53.6±18.0	60.4±13.0	0.118
Uyum Davranış Bileşkesi	250.7±69.4	228.6±87.7	261.6±55.3	0.104

Çalışma grubu ve kontrol grubunun Psikopatoloji Gelişim Riski açısından karşılaştırılması:

GGA'nin alt ölçek skorları çalışma grubu ile kontrol grubu arasında karşılaştırıldı. "Dikkat eksikliği ve hiperaktivite", "Sosyal davranışlar", "Toplam Güçlük" alt başlıklarında çalışma grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı(*p<0.05). Her üç alanda da epilepsili annelerin çocuklarının bulunduğu çalışma grubunun GGA skorları kontrol grubunun GGA skorlarından yüksek olduğu tespit edildi. "Duygusal sorunlar" ve "Davranış sorunları" alanlarında çalışma grubunu ölçek puanları kontrol grubundan düşük olmasına rağmen her iki

grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Her iki grubun GGA puanları sonuçları Tablo 11'de özetlendi.

Tablo 11. Çalışma ve kontrol grubunun GGA puanları

Değişkenler	**Çalışma Grubu (N=50)**	**Kontrol Grubu (N=53)**	**p değeri**
Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite	5.4±2.6	3.1±1.9	**0.000****
Duygusal Sorunlar	3.2±2.3	2.7±2.1	0.280
Davranış Sorunları	2.8±2.1	2.1±1.5	0.068
Sosyal Davranışlar	3.6±2.0	2.1±1.4	**0.000****
Toplam Güçlük	15.0±6.9	10.2±4.5	**0.000****

GGA değerlendirilirken güçlük puanlarının yanı sıra, "Herhangi bir bozukluk", "DEHB", "Davranışsal bozukluklar" ve "Duygusal bozukluk" alt alanlarında gelişimi için kategorik bozukluk geliştirme risk prediktörleri hesaplanabilmektedir. Bu bağlamda yapılan analizde çalışma grubu ile kontrol grubu arasında "Herhangi bir bozukluk", "DEHB" ve "Duygusal bozukluk" geliştirme riski açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı(*$p<0.05$). Epilepsili annelerin bulunduğu çalışma grubundaki çocukların "Herhangi bir bozukluk", "DEHB" ve "Davranışsal bozukluk" geliştirme riski, kontrol grubundan yüksek olduğu tespit edildi. "Davranışsal bozukluk" geliştirme riski açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Risk prediktörleri ile ilgili sonuçlar Tablo 12'de özetlendi.

Tablo 12. Çalışma ve kontrol grubunun risk prediktör sonuçları

Değişkenler	**Çalışma Grubu (N=50)**	**Kontrol Grubu (N=53)**	**p değeri**

Duygusal	**Düşük Risk**	38 (%76)	51 (%96.2)	**0.003****
Bozukluk	**Orta-Yüksek Risk**	12 (%24)	2 (%3.8)	
Davranışsal	**Düşük Risk**	33 (%66)	43 (%81.1)	0.081
Bozukluk	**Orta-Yüksek Risk**	17 (%34)	10 (%18.9)	
DEHB	**Düşük Risk**	41 (%82)	51 (%96.2)	**0.025****
	Orta-Yüksek Risk	9 (18)	2 (%3.8)	
Herhangi Bir	**Düşük Risk**	28 (%56)	43 (%81.1)	**0.006****
Bozukluk	**Orta-Yüksek Risk**	22 (%44)	10 (%18.9)	

Gebelikte Antiepileptik Kullanımının Psikopatoloji Gelişim Riskiyle İlişkisi:

Prenatal antiepileptik maruziyetinin sonuçlarının değerlendirilmesi için çalışma grubunun alt grupları ve kontrol grubunun GGA skorları karşılaştırıldı. Her üç grup arasında "Dikkat eksikliği ve hiperaktivite", "Davranış Sorunları", "Toplam Güçlük" ve "Sosyal davranışlar" alt başlıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı(*p<0.05). "*Post hoc*" analizlerde "Dikkat eksikliği ve hiperaktivite", "Toplam Güçlük" ve "Sosyal davranışlar" alt başlıklarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi(*p<0.05). "Davranış Sorunları" alanında her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Anlamlı çıkan üç alanda ise kontrol grubunun GGA skorları, çalışma grubunun her iki alt grubundan da istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu(*p<0.05). Prenatal antiepileptik maruziyetinin GGA skorları üzerine etkisini değerlendirmek için prenatal antiepileptik maruziyeti olan grup ile prenatal antiepileptik maruziyeti olmayan grubun "*post hoc*" sonuçları değerlendirildi. Her iki grup arasında analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bu sonuçlara dayanarak antiepileptik maruziyetinin epilepsiden bağımsız olarak ilgili alanlarda GGA skorlarını etkilemediği tespit edildi. "Duygusal sorunlar" alanlarında her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Her üç grubun GGA sonuçları Tablo 13'de özetlendi.

Tablo 13. Kontrol grubu ve çalışma alt gruplarının GGA puanları

Değişkenler	Prenatal Antiepileptik Maruziyeti Olmayan Grup (N=19)	Prenatal Antiepileptik Maruziyeti Olan Grup (N=31)	Kontrol Grubu (N=53)	p değeri
Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite	5.6±2.1	5.2±2.9	3.1±1.9	**0.000****
Duygusal Sorunlar	3.2±2.2	3.2±2.4	2.7±2.1	0.557
Davranış Sorunları	3.4±2.2	2.5±2.0	2.1±1.5	**0.040****
Sosyal Davranışlar	3.5±2.0	3.6±2.0	2.1±1.4	**0.000****
Toplam Güçlük	15.6±6.0	14.7±7.5	10.2±4.5	**0.000****

Prenatal antiepileptik maruziyeti olan grup, prenatal antiepileptik maruziyeti olmayan grup ve kontrol grubunun kategorik risk prediktör verileri karşılaştırıldı. "Herhangi bir bozukluk", "DEHB" alanlarında her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı(*p<0.05). Prenatal antiepileptik maruziyeti olan grupta "Herhangi bir bozukluk", "DEHB" gelişim riski her iki gruptan daha yüksek bulundu. Sonuçlar Tablo 14'de özetlendi.

Tablo 14. Kontrol grubu ve çalışma alt gruplarının risk prediktör sonuçları

Değişkenler		Prenatal Antiepileptik Maruziyeti Olmayan Grup (N=19)	Prenatal Antiepileptik Maruziyeti Olan Grup (N=31)	Kontrol Grubu (N=53)	p değeri
Duygusal Bozukluk	**Düşük Risk**	15 (%78.9)	26 (83.9)	51 (%96.2)	0.056
	Orta-Yüksek Risk	4 (%21.1)	5 (%16.1)	2 (%3.8)	
Davranışsal Bozukluk	**Düşük Risk**	10 (%52.6)	23 (%74.2)	43 (%81.1)	0.053
	Orta-Yüksek Risk	9 (%47.4)	8 (%25.8)	10 (%18.9)	
DEHB	**Düşük Risk**	13 (%68.4)	25 (%80.6)	51 (%96.2)	**0.005****
	Orta-Yüksek Risk	6 (%31.6)	6 (%19.4)	2 (%3.8)	
Herhangi Bir	**Düşük Risk**	8 (%42.1)	20 (%64.5)	43 (%81.1)	**0.006****

Bozukluk	**Orta-Yüksek Risk**	11 (%57.9)	11 (%35.5)	10 (%18.9)

Annede Epilepsi ve Antiepileptik Kullanımının Çocukta Otizm Bulgularıyla İlişkisi:

Kontrol grubu ve çalışma grubu ABC skorlarına göre kategorik, klinikve boyutsal olarak değerlendirildi. ABC skorlarının kategorik değerlendirilmesinde kesim noktasının üzerinde puan alan üç olgu vardı ve bu olguların üçü de epilepsili annelerin bulunduğu çalışma grubunun içerisindeydi. Çalışma grubu ve kontrol grubu klinik olarak OSB tanısı alan olgu sayısına göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Boyutal olarak değerlendirdiğimizde ise epilepsili annelerin bulunduğu çalışma grubundaki çocukların ABC skorları kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu(*p<0.05). Her iki grubun sonuçları Tablo 15'de gösterildi.

Tablo 15. Çalışma ve Kontrol Grubunun ABC skorları

Değişkenler	**Çalışma Grubu (N=51)**	**Kontrol Grubu (N=53)**	**p değeri**
ABC skorları	13.4±13.6	4.9±3.8	**0.000****
OSB tanısı			0.114
Evet	3 (%5.8)	0 (%0)	
Hayır	48 (%94.2)	53 (%100)	

Çalışma grubunda OSB tanısı alan üç olgu da prenatal antiepileptik maruziyeti olan grup içerisindeydi. Kategorik veriler her üç grup arasında istatistik yapmak için yeterli sayıda olmaması nedeniyle antiepileptik maruziyetinin etkilerini değerlendirmek için kontrol grubu ile prenatal antiepileptik maruziyeti olmayan grup birleştirilerek prenatal antiepileptik maruziyeti olan grupla karşılatırıldı. Prenatal antiepileptik maruziyeti olan grupta diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı sayıda olgunun OSB tanısı aldığı bulundu(*p<0.05). Boyutsal olarak

değerlendirildiğinde her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi(*p<0.05). Prenatal antiepileptik maryziyeti olan grubun ABC skorları prenatal antiepileptik maruziyeti olmayan grup ve kontrol grubundan yüksekti. Ancak gruplar normal dağılmadığı için hangi gruplar arasında fark olduğu istatistiksel olarak değerlendirilemedi. ABC skorları Tablo 16'da özetlendi.

Tablo 16. Kontrol grubu ve çalışma grubunun alt gruplarının ABC skorları

Değişkenler	**Antiepileptik Maruziyeti olan Grup (N=32)**	**Kontrol Grubu ve antiepileptik maruziyeti olmayan Grup (N=72)**	**p değeri**
OSB tanısı			**0.027****
Evet	3(%9.4)	0 (%0)	
Hayır	29 (%90.6)	72 (%100)	

Değişkenler	**Antiepileptik Maruziyeti olmayan Grup (N=19)**	**Antiepileptik Maruziyeti olan Grup (N=32)**	**Kontrol Grubu (N=53)**	**p değeri**
ABC skorları	9.4±6.8	15.7±16.0	4.9±3.8	**0.000****

GDNF, NGF düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması:

Çalışma ve kontrol grubunun GDNF, NGF düzeyleri değerlendirildi. Çalışma grubu ve kontrol grubu arasında GDNF düzeylerinde istatistiksel anlamlı derecede fark saptandı(*p<0.05). GDNF düzeyleri çalışma grubunda kontrol grubundan anlamlı derecede düşüktü. NGF düzeyi kontrol grubunda çalışma grubundan düşük olmakla birlikte her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Her iki grup arasında NGF/GDNF oranı karşılaştırıldığında çalışma grubu kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu(*p<0.05). Çalışma grubu ve kontrol grubunun NGF, GDNF düzeyleri ve NGF/GDNF oranı Tablo 17'de gösterildi.

Tablo 17. Çalışma ve kontrol grubunun NGF, GDNF düzeyleri

Değişkenler	Çalışma Grubu (N=40)	Kontrol Grubu (N=40)	p değeri
GDNF	7.7±6.3	11.1±7.3	**0.031****
NGF	795.5±475.8	756.6±463.1	0.712
NGF/GDNF	183.7±264.7	87.0±67.7	**0.000****

Nörotrofik faktör ekspresyonu üzerine antiepileptiklerin bir etkisi olup olmadığını araştırmak için kontrol grubu çalışma grubunun alt grupları ile karşılaştırıldı. Prenatal antiepileptik maruziyeti olan grup ve prenatal antiepileptik maruziyeti olmayan grup ve kontrol grubunun GDNF düzeyleri karşılaştırıldı. Her üç grup arasında GDNF düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. "*Post hoc*" analizlerde prenatal antiepileptik maruziyeti olan grupla diğer gruplar arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. NGF düzeylerinde her üç grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Çalışma grubunun alt grupları ile kontrol grubunun NGF/GDNF oranları karşılaştırıldığında her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı(*p<0.05). Prenatal antiepileptik maruziyeti olan grubun GDNF/NGF oranı her iki gruptan da yüksek bulundu. Ancak gruplar normal dağılım göstermediği için GDNF/NGF oranlarındaki farkın hangi gruplar arasında olduğu istatistiksel olarak değerlendirilemedi. Her üç grubun GDNF, NGF düzeyleri ve NGF/GDNF oranı Tablo 18'deözetlendi.

Tablo 18. Kontrol grubu ve çalışma grubunun alt gruplarının GDNF, NGF düzeylerinin karşılaştırılması

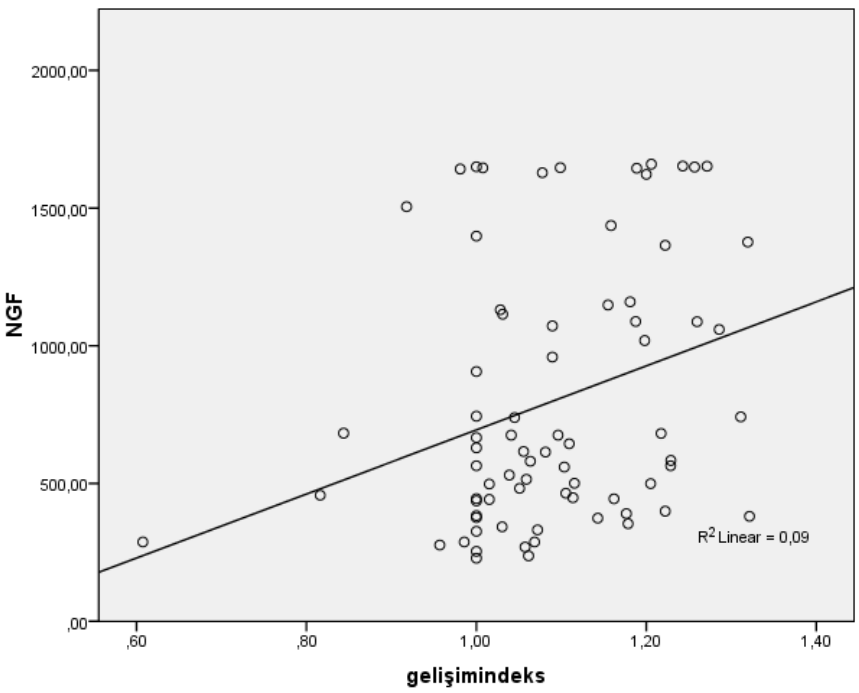
Değişkenler	Antiepileptik Maruziyeti olmayan Grup (N=16)	Antiepileptik Maruziyeti olan Grup (N=24)	Kontrol Grubu (N=40)	p değeri
GDNF	6.7±4.4	8.4±7.3	11.1±7.3	0.090
NGF	780.5±505.6	805.5±465.8	756.6±463.1	0.922
NGF/GDNF	141.5±120.9	211.8±327.4	87.0±67.7	**0.000****

NGF ve gelişimsel parametrelerin korelasyonu ile ilgili sonuçlar:

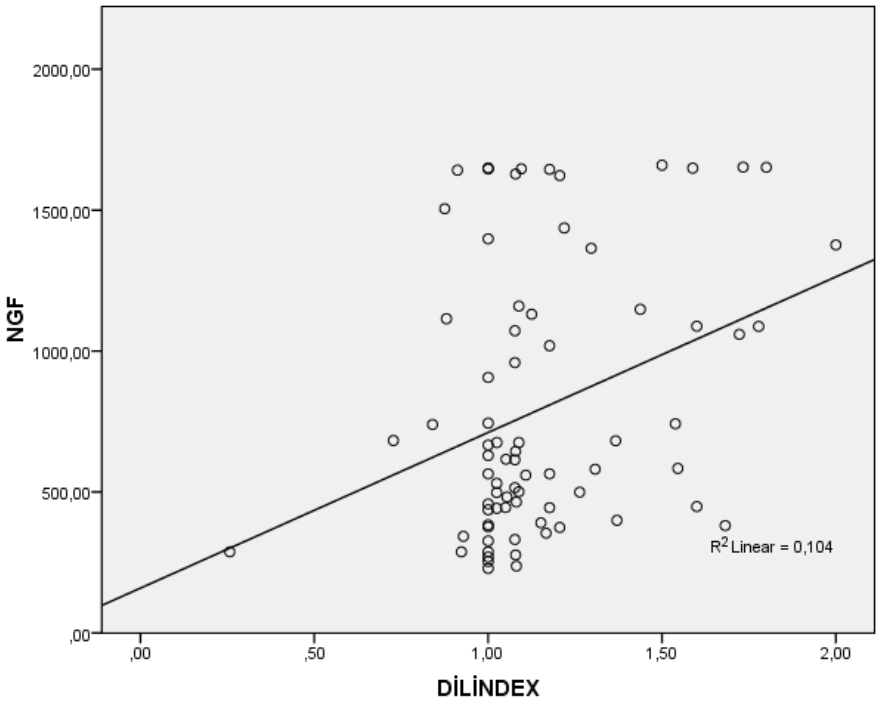
NGF plazma seviyeleri ile DGTT-2'nin genel gelişim skoru ve dört alt kategorisinin korelasyon analizi yapıldı. NGF ile genel gelişim skoru, dil gelişim skoru, kişisel sosyal gelişim skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı. İnce motor ve kaba motor gelişim skorlarında ise NGF ile anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi. NGF ile DGTT-2'nin genel gelişim alanı ve dört alt kategorisinin korelasyon analizi Tablo 19 'da özetlendi.

Tablo 19. NGF ile genel gelişim alanı ve dört alt kategorisinin korelasyon analizi

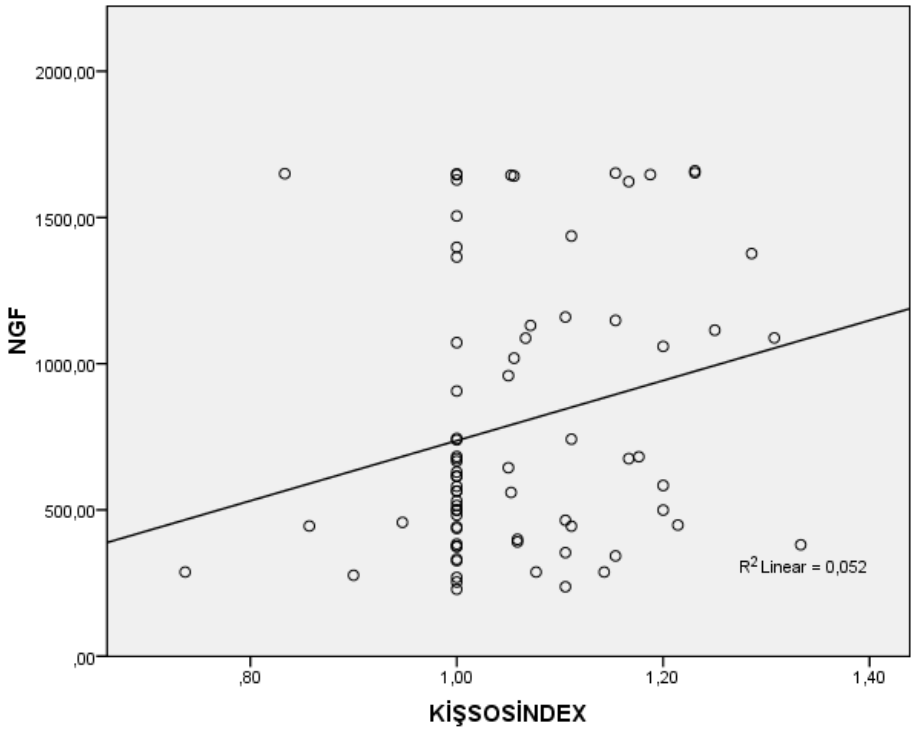
	Korelasyon katsayısı	p değeri
NGF-Genel gelişim skoru	0.311	**0.007****
NGF-Dil gelişim skoru	0.323	**0.005****
NGF-Kişisel sosyal gelişim skoru	0.229	**0.048****
NGF-İnce motor gelişim skoru	0.054	0.648
NGF-Kaba motor gelişim skoru	0.206	0.077



Şekil 5. NGF ile genel gelişim skorunun korelasyon saçılım grafiği



Şekil 6. NGF ile dil gelişim skorunun korelasyon saçılım grafiği



Şekil 7. NGF ile kişisel sosyal gelişim skorunun korelasyon saçılım grafiği

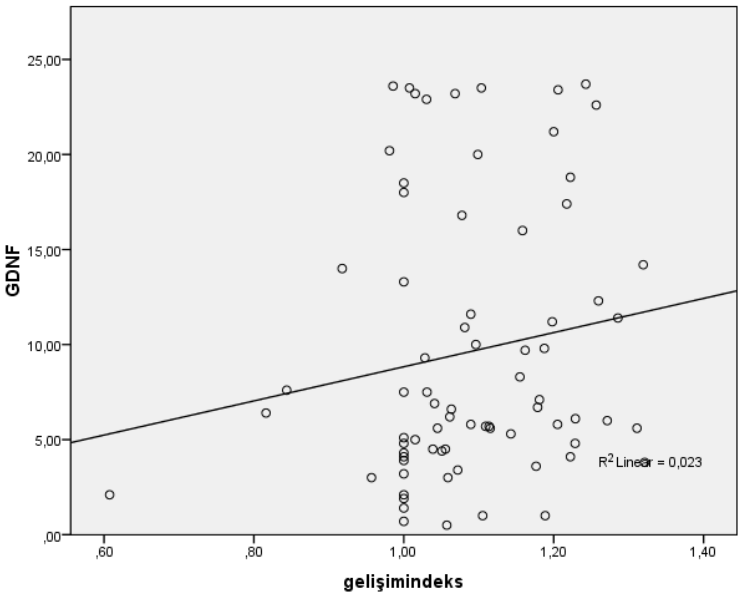
GDNF ve gelişimsel parametrelerin korelasyonu ile ilgili sonuçlar:

GDNF plazma seviyeleri ile DGTT-2'nin genel gelişim skoru ve dört alt kategorisinin korelasyon analizi yapıldı. GDNF ile kişisel sosyal gelişm skorları arasında pozitif anlamlı korelasyon bulundu. Genel gelişim skoru, dil gelişim skoru, ince motor gelişim skoru ve kaba motor gelişim skorunda GDNF ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. GDNF ile DGTT-2'nin genel gelişim alanı ve dört alt kategorisinin korelasyon analizi Tablo 20 'de özetlendi.

Tablo 20. GDNF ile genel gelişim alanı ve dört alt kategorisinin korelasyon analizi

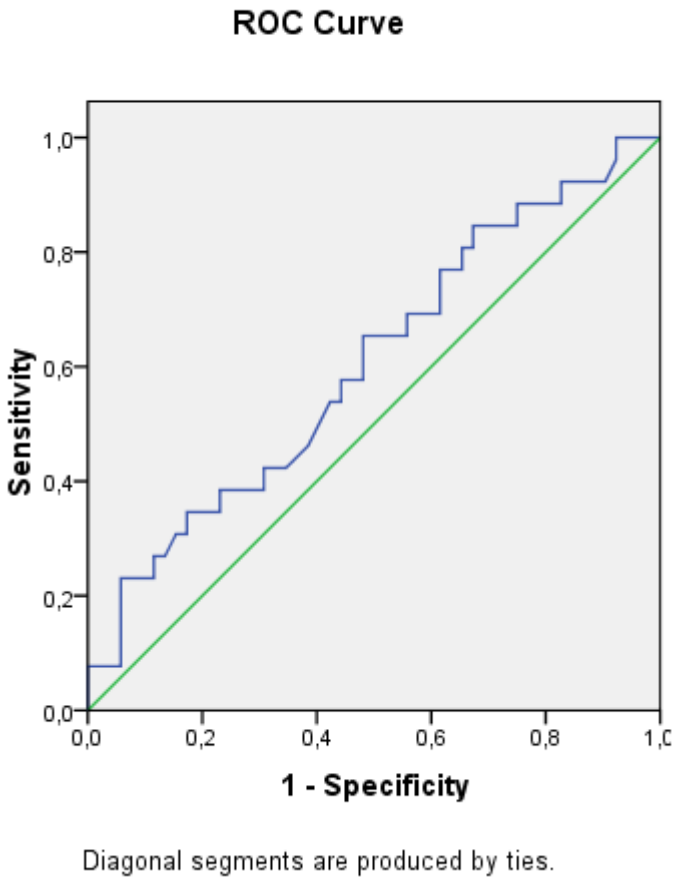
	Korelasyon katsayısı	p değeri
GDNF-Genel gelişim skoru	0.187	0.108
GDNF-Dil gelişim skoru	0.152	0.194
GDNF-Kişisel sosyal gelişim skoru	0.247	**0.033****
GDNF-İnce motor gelişim skoru	-0.062	0.595
GDNF-Kaba motor gelişim skoru	0.144	0.218

GDNF ile genel gelişim skorunun arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.



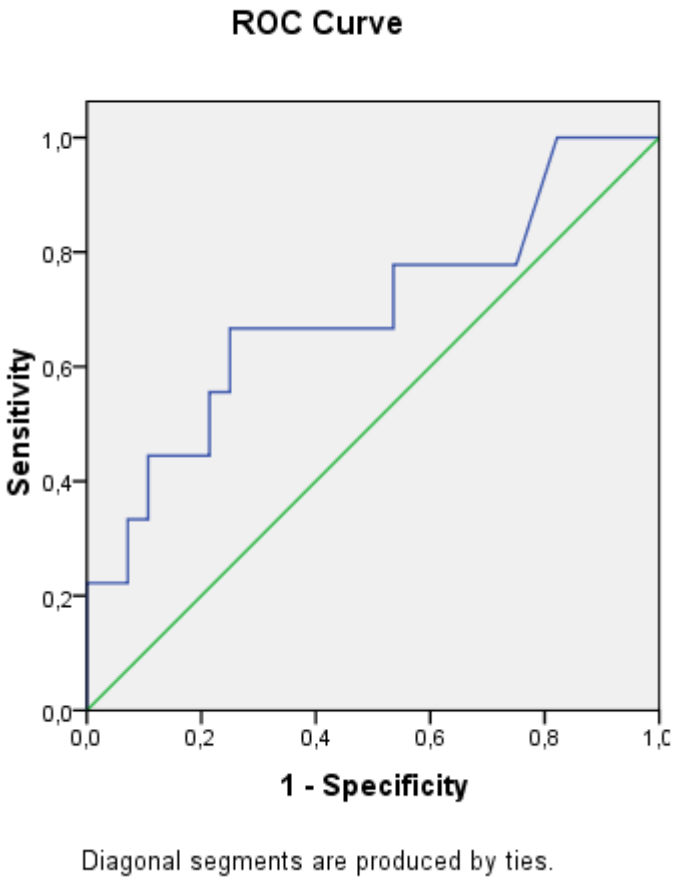
Şekil 8. GDNF ile genel gelişim skorunun korelasyon saçılım grafiği

Herhangi bir psikopatoloji gelişme riskini tahmin etmek GDNF plazma seviyesinde ROC analizi kullanılarak eşik değeri belirlendi. Eğrinin altında kalan alan 0.604 olarak belirlendi. “Cut-off” değeri GDNF plazma seviyesi için 4.25 pg/mL olarak belirlendi. “Cut-off” değeri sensivitesi 0.35 spesivitesi 0.83 olarak hesaplandı. Likehood değeri ise 2.00 olarak belirlendi.



Şekil 9. Herhangi bir psikopatoloji gelişme riski ile GDNF plazma seviyesinin ROC eğrisi

Genel gelişim geriliğini tahmin etmek GDNF plazma seviyesinde ROC analizi kullanılarak eşik değeri belirlendi. Eğrinin altında kalan alan 0.694 olarak belirlendi. "Cut-off" değeri GDNF plazma seviyesi için 7.55 pg/mL olarak belirlendi. "Cut-off" değeri sensivitesi 0.66 spesivitesi 0.75 olarak hesaplandı. Likehood değeri ise 2.66 olarak belirlendi.



Şekil 10. Genel gelişim geriliği ile GDNF plazma seviyesinin ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada Annede epilepsi ve prenatal antiepileptik maruziyetinin nörogelişimsel sonuçları, ileride psikopatoloji geliştirme riski ve gelişim faktörlerinden NGF ve GDNF üzerine etkisi incelenmiştir. Bu çalışma bildiğimiz kadarıyla prenatal antiepileptik maruziyeti olan riskli bir grupta yapılmış ilk biyomarkır çalışmasıdır. Ayrıca Nörogelişimsel bozukluklardan GGG ile ilgili DSM-5'te yapılan değişiklikler dikkate alınarak hem uyumsal becerilerin hem de zihinsel fonksiyonların incelenmesi; ve psikopatoloji geliştirme riskininde incelenmesi çalışmanın güçlü yanları olarak öne çıkmaktadır.

Çalışmamızın bir başka güçlü yönü karıştırıcı faktörlerin mümkün olduğunca dışlanmış oluşudur. SSS gelişimi; genetik ve çevresel birçok faktörden etkilenebilen, karmaşık ve uzun bir süreçtir. Bu yüzden de annede bulunan epilepsi hastalığı ve prenatal antiepileptik maruziyetinin tam olarak nörogelişimsel sonuçlarını değerlendirmek için SSS gelişimini etkileyen diğer faktörlerin etkilerinin dışlanması gerekmektedir. Çalışmamızda SSS gelişimini etkileyebilecek karıştırıcı faktörlerden doğumsal komplikasyon öyküsü, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, prekonsepsiyonel folat kullanımı, istenmeyen gebelik durumu değerlendirilmiştir. Bu faktörler, epilepsi ve prenatal antiepileptik maruziyetinin nörogelişimsel sonuçlarını sağlıklı değerlendirmek için ilk olarak çalışma ve kontrol grubu arasında ve daha sonra prenatal antiepileptik maruziyeti olan çalışma grubu ve prenatal antiepileptik maruziyeti olmayan çalışma grubu ile kontrol grubu arasında karşılaştırılmıştır. Yukarıda bahsedilen karıştırıcı faktörlerle ilgili yapılan istatistiklerde hem çalışma grubu hem de çalışma grubunun alt grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamasıyla bu karıştırıcı faktörlerin etkisi dışlanmıştır. Yaptığımız çoklu regresyon analizinde de karıştırıcı faktörlerle birlikte antiepileptik maruziyetinin gelişim skorları üzerine etkisi incelenmiş ve çoklu regresyon analizinde prenatal antiepileptik maruziyetinin gelişim skorlarını olumsuz etkilediği saptanmış. Prekonsepsiyonel folat kullanımı dışında hiçbiriyle anlamlı ilişki bulunmamasıyla da karıştırıcı faktörler dışlanmıştır. Prekonsepsiyonel folat kullanımının GGG gelişimi açısından koruyucu olduğu saptanmıştır. NEAD çalışma grubunun yaptığı kohort çalışmasında da prekonsepsiyonel folat kullanımının koruyucu olduğu bulunmuştur. Prenatal antiepileptik maruziyetinin nörogelişimsel sonuçları ile ilgili yapılan birçok

çalışmada karıştırıcı faktölerin dışlanmaması nedeniyle güvenli sonuçlar elde edilememiştir. Bromley ve arkadaşlarının intrauterin antiepileptik maruziyetinin çocukların nörogelişimine etkileri ile ilgili yaptıkları metaanalizde 28 çalışmayı değerlendirilmiş ve karıştırıcı faktörler açısından bu çalışmalardan altısını düşük riskli, 22'sini orta ve yüksek riskli olarak değerlendirilmiştir(13). Dışlanan bu karıştırıcıların yanı sıra çocuğun genel gelişimi ve IQ puanına etkileyen önemli faktörlerden biri de ebveyn IQ puanıdır. Bu faktör NEADs çalışma grubu ve Liverpool ve Manchester nörogelişim grubunun yaptıkları çalışmalarda maternal IQ puanı değerlendirilerek dışlanmıştır(11, 88). Erikson ve arkadaşlarının 2005'de yaptıkları bir çalışmada intrauterin VPA maruziyeti olan çocukların IQ puanlarının normal popülasyona göre düşük olduğu saptanmış ancak bu çalışmada antiepileptik kullanan annelerin eğitim seviyesinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olması nedeniyle önemli bir karıştırıcı faktör olan ebeveyn IQ puanının çocuk IQ puanı üzerinde etkisi dışlanmış ve karıştırıcı faktörler açısından yüksek riskli bir çalışma olarak değerlendirilmiştir(120).Bizim çalışmamızda ise bu faktör ebeveyn eğitim düzeyleri incelenerek değerlendirilmiştir. Ebeveyn eğitim düzeyleri arasında kontrol grubu ile çalışma grubu ve çalışma grubunun alt grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamış olması bu karıştırıcı faktörün doğal olarak dışlanabilmesini sağlamıştır.

5.1. **Prenatal Antiepileptik Maruziyetinin Nörogelişimsel Sonuçları**

Bu çalışmanın önemli sonuçlarından birisiepilepsili annelerin çocuklarında ince motor gelişim ve genel gelişim skorlarının kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunuşudur. Yapılan "*post hoc*" analizlerden elde edilen prenatal antiepileptik maruziyeti olan grubun dil gelişim ve genel gelişim skorlarının hem prenatal antiepileptik maruziyeti olmayan gruptan hem de kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük oluşu; dil gelişim alanı ve genel gelişim alanındaki geriliğinin annedeki epilepsi hastalığından ziyade intrauterin antiepileptik maruziyetine bağlı olduğunu göstermektedir.Gruplar arasında Bu veri yakın zamanda yapılan çalışmalarda hem KZP hem de VPA'nın verbal IQ üzerinde olumsuz etkileri olduğu gösteren çalışmaların sonuçlarıyla paralellik göstermektedir. (8, 88). Adab ve arkadaşları, 249 olgu üzerinde yapılan retrospektif bir kohortta

prenatal VPA maruziyetinin verbal IQ puanlarını anlamlı derecede olumsuz etkilediği bulunmuştur(7). Benzer şekilde Gaily ve arkadaşları da prenatal VPA maruziyeti olan olguların verbal IQ puanlarını anlamlı derecede düşük bulmuşlardır(184). Geçmiş çalışmalarda prenatal VPA maruziyetinin sözel becerileri daha fazla etkilediği bulunmasına rağmen son yapılan çalışmalarda ve 2014'de yapılan bir meta analizde hem verbal IQ hem de performans IQ' sunu etkilediği saptanmıştır(13, 185). KZP ile ilgili ise NEAD çalışma grubunun yaptığı kohort çalışmasının üçüncü sene izleminde KZP'nin verbal IQ üzerinde doz bağımlı olumsuz etkileri olduğu saptanmıştır. Ancak izlemin altıncı yılında bu fark kapanmıştır. (88). Liverpool ve Manchester nörogelişim grubunun yaptığı prospektif çalışmada ise KZP'nin bilişsel işlevler üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı bulunmuştur. KZP nörogelişimsel sonuçları üzerinde en çok çalışılan antiepileptik olmasına rağmen çalışma sonuçları çelişkilidir ve bu konu üzerinde tartışmalar devam etmektedir. Birçok çalışmada KZP'nin olumsuz nörogelişimsel sonuçları olduğu öne sürülmektedir(12, 186, 187). Buna karşın neredeyse aynı sayıda çalışma ise KZP'nin nörogelişim üzerinde olumsuz etkileri olmadığını savunmaktadır (11, 188).

Uyum becerilerini incelediğimizde ise uyum becerilerinin alt kategorilerinden iletişim becerilerinde hem çalışma grubu hem de çalışma grubunun alt grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmıştır. Çalışma grubunun iletişim beceri puanları kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Çalışma grubunun alt gruplarından prenatal antiepileptik maruziyeti olan grubun iletişim beceri puanlarının hem kontrol grubundan hem de prenatal antiepileptik maruziyeti olmayan gruptan düşük olduğu saptandı. "*Post hoc*" analizlerde ise prenatal antiepileptik maruziyeti olan grubun kontrol grubundan iletişim beceri puanlarının anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur. Bu sonuç yukarıda bahsedilen DGTT 2'nin dil gelişim alanı sonuçlarıyla paralel olup prenatal antiepileptik maruziyetinin iletişimsel uyum becerileri üzerinde de olumsuz etkileri olduğunu göstermektedir. DGTT-2' nin alt kategorileri içerisinde sadece dil gelişim alanı hem çalışma grubunda hem de çalışma grubunun alt grubu olan prenatal antiepileptik maruziyeti olan grupta anlamlı derecede düşük bulunmuştur. VUDÖ ve DGTT 2'nin iletişim alanındaki sonuçlarında görülen paralellik, genel gelişim alanında tam olarak

görülmemektedir. DGTT-2'nin genel gelişim skoru prenatal antiepileptik maruziyeti olan grupta her iki gruptan da anlamlı derecede düşükken VUDÖ'nün uyum davranış bileşke skorunda gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Uyum davranış bileşke puanlarında anlamlı fark saptanmamış olsa bile hem çalışma grubu hem de çalışma grubunun alt grubu olan prenatal antiepileptik maruziyeti olan grubun uyum davranış bileşke skorları diğer gruplardan düşüktü. Uyum becerileri, DSM-5'te yapılan değişikliklerle hem EYY tanısında hem de EYY'nin şiddetinin belirlenmesinde önem kazanmıştır(126). Daha önceki yapılmış çalışmaların çoğunluğu prenatal antiepileptik maruziyetinin EYY üzerindeki etkilerini zihinsel fonksiyonlar üzerinden değerlendirmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar incelendiğinde ise bildiğimiz kadarıyla prenatal antiepileptik maruziyetinin uyum becerileri üzerine etkilerinin incelendiği iki önemli prospektif çalışma bulunmaktadır. Bunlardan ilki NEAD çalışma grubunun yaptığı kohorttur. NEAD çalışmasında prenatal VPA ve KZP maruziyeti olan grupta uyum becerilerinde dozla ilişkili bir gerileme saptanmıştır(189). Ancak bu çalışmada prenatal antiepileptik maruziyeti olan grup; prenatal antiepileptik maruziyeti olmayan bir grup ve kontrol grubu ile karşılaştırılmamıştır. Ve bu nedenle epilepsiye bağlı faktörlerin karıştırıcı etkisi dışlanmamış olup antiepileptik maruziyetinin olan grubun uyum becerileri normal popülasyonla karşılaştırılmamıştır. Bizim çalışmamızda ise prenatal antiepileptik maruziyeti olan grup hem prenatal antiepileptik maruziyeti olmayan grupla hem de kontrol grubu ile karşılaştırımıştı**.** Uyum becerilerinin değerlendirildiği bir diğer çalışma ise Liverpool ve Manchester nörogelişim grubunun yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada ise prenatal VPA maruziyeti olan grubun uyumsal becerilerinin geri olduğu ve bu geriliğin özellikle günlük yaşam ve sosyalleşme becerilerinde olduğu saptanmıştır(190). Bizim çalışmamızda da prenatal antiepileptik maruziyeti olan grubun çoğunluğunu KZP ve VPA'ya maruz kalan olgular oluşturmaktaydı ve uyum becerilerinin alt kategorilerinden iletişim becerilerinde prenatal antiepileptik maruziyeti olan grubun anlamlı derecede düşük olduğu saptandı. Uyum becerilerinin diğer alanlarından motor becerileri, günlük yaşam becerileri ve sosyalleşme alt kategori skorlarında da prenatal antiepileptik maruziyeti olan grubun daha düşük puanlar aldığı tespit edilmiştir. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Prenatal antiepileptik

maruziyetinin uyum becerileri üzerine etkileriyle ilgili daha geniş örneklemlerde yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Gelişim alanları içerisinde özellikle iletişim becerilerinde bozulma olması, dilin en önemli etkilenebilir yetenek olduğunu göstermektedir. Prenatal antiepileptik maruziyetinin iletişim becerilerini nasıl etkilediği ile ilgili henüz yeterli veri literatürde bulunmamaktadır. Çünkü prenatal antiepileptik maruziyetinin nörogelişimsel sonuçlarıyla ilgili mekanizmalar üzerine yapılan çalışmaların çoğunluğu hayvan çalışmasıdır. Hayvan çalışmaları ise prenatal antiepileptik maruziyetinin dil gibi spesifik yüksek kortikal işlevler üzerine etkileriyle ilgili sağlıklı bilgi verememektedir(191). Ancak antiepilepitik maruziyetinin nöronal gelişim üzerine etkilleriyle ilgili mekanizmalar ile normal dil gelişimi ile ilgili mekanizmaların ortak kesiştiği durumlar vardır. Bu durumlardan yola çıkarak antiepileptik maruziyetinin nasıl iletişim becerilerini bozabileceğine dair birkaç hipotez sunmaya çalışacağız. Birincisi nöronal migrasyon sırasında aksonlara rehberlik eden miRNA'ların ekspresyonunun regülasyonundaki bozulmadır(192). Bu bozulma dil patolojilerinin ortaya çıkmasından da sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Antiepileptiklerin ise sosyal davranışlarla ilişkili genlerin korteksde ekpresyonunu azalttığına dair çalışmalar bulunmaktadır. RNA ekspresyonundaki bu bozulma nöronal migrasyonu etkileyip beyin gelişimi sırasında konnektiviteyi bozmaktadır(117). Bu durum ise dil bozukluklarına neden olabilir. İkinci hipotez ise antiepileptiklerin GABA mimetik etkileriyle ilgilidir. Dil ve iletişim bozukluklarında GABA erjik sistemin disfonksiyonun sorumlu olabileceği öne sürülmektedir(193). GABA erjik aktivitenin inhibisyonu nöronal gelişim sırasında sinaps oluşumu açısından kritik öneme sahiptir. VPA, Vigabatrin, fenobarbital ve klonazepam gibi GABA mimetik etkileri olan antiepileptikler bu inhibisyonu bozmaktadır(89). Bu inhibisyon sinaps formasyonunu bozarak dil gelişimini olumsuz etkileyebileceği öne sürülebilir.

İletişim becerilerinde bozulma, çocukların yönergeleri tam olarak anlayamaması ve kendilerini tam olarak ifade edememesi nedeniyle davranış sorunları geliştirmesine neden olmaktadır(154). NEAD çalışmasında da prenatal antiepileptik maruziyeti olan grubun uyum becerilerinin geri olduğu ve bu çocuklarda DEHB riskinin arttığı saptanmıştır(189). Bizim çalışmamızda da prenatal

antiepileptik maruziyeti olan grupta DEHB ve herhangi bir bozukluk gelişim riski GGA ile değerlendirilmiştir. Çalışma grubunun GGA skorları DEHB ve herhangi bir bozukluk gelişim riski açısından kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Epilepsili annelerin çocuklarında DEHB ve herhangi bir bozukluk gelişim riski kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Antiepileptik maruziyetinin DEHB ve herhangi bir bozukluk gelişim riski üzerine etkilerini araştırmak için çalışma grubunun alt grupları ile kontrol grubunun GGA skorları karşılaştırılmıştır. Yapılan "*post hoc*" analizler, DEHB ve herhangi bir bozukluk gelişme riskinin prenatal antiepileptik maruziyetinden ziyade epilepsiye bağlı faktörlerin arttırdığını göstermektedir. Burada dışlanması gereken bir diğer önemli husus da kronik hastalığa bağlı olarak gelişebilecek çocuk ve ebeveyn arasında bağlanma paternindeki bozukluklardır(194). Bağlanma bozuklukları, psikopataloji gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür. Güvensiz ve dezorganize bağlanma geliştiren çocuklarda ileride anksiyete bozukluğu, davranım bozukluğu, yeme bozukluğu, kişilik bozuklukları gibi birçok psikopatolojinin gelişme riski artmaktadır(195-198). Bizim çalışmamızda da bu karıştırıcı faktör tam olarak dışlanmamıştı. Daha geniş örneklemlerde karıştırıcı faktörlerin dışlanabildiği ileri çalışmalar bu konunun aydınlığa kavuşmasını sağlayacaktır.

Prenatal antiepileptik maruziyetinin nörogelişimsel sonuçları ile ilgili merak edilen bir diğer konu ise otizm spektrum bozukluğudur. Hangi ilaçların OSB gelişimi açısından risk faktörü olduğu halen tartışmalıdır. Yeni kuşak antiepileptiklerle ilgili yeterli sayıda çalışma bulunmaması ve çalışma sonuçlarınının birbiriyle tutarlı olmaması bu konuyla ilgili soru işaretlerini devam ettirmektedir. Bizim çalışmamızdaOSB tanısı alan olguların sayısı ancak üç olsa da bu olguların tamamı prenatal antiepileptik maruziyeti olan gruptaydı. Bu üç olgunun her biri VPA (1/8; %12), KZP (1/18; %5) ve levatiresetam (1/2; %50) olmak üzere bir antiepileptiğe maruz kalmıştır. OSB gelişim riskini kategorik olarak değerlendirdiğimizde OSB gelişim riskinin epilepsili annelerin bulunduğu çalışma grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak çalışma grubunun alt gruplarından prenatal antiepileptik maruziyeti olan grupta OSB gelişim riski prenatal antiepileptik maruziyeti olmayan grup ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Prenatal antiepileptik

maruziyeti olan grubun boyutsal olarak da ABC skorlarının her iki gruptan da daha yüksek bulunmuştur. Yukarıdaki sonuçlar OSB gelişme riskinin prenatal antiepileptik maruziyeti ile arttığını göstermektedir. Antiepileptiklerden OSB gelişimi için riskli olduğu kabul edilen ve üzerinde en çok çalışma yapılmış ilaçlardan biri VPA'dir VPA ile ilgili yapılmış çalışmaların birçoğunda OSB riskinin arttığı öne sürülmektedir. VPA'nın, OSB'ye neden olduğuna dair ilk vaka bildirimleri 1994'de yapılmıştır(118). Daha sonra Christensen ve arkadaşları, 655.615 çocuğun katıldığı toplum temelli bir çalışmada prenatal VPA maruziyeti olan çocuklarda otizm riskinin normal populasyona göre arttığını bildirmişler. Son yıllarda yapılan Liverpool ve Manchester grubunun çalışmasının sonuçları da bu çalışmayla tutarlıydı(11). Bromley ve arkadaşlarının 2014'de yaptığı metaanalizde de prenatal VPA maruziyeti olan çocuklarda OSB için riskin arttığı ve bu çocuklarda %8 ile %15 arasında bir sıklıkta OSB görüldüğü tahmin edilmektedir(13). Bizim çalışmamızda prenatal VPA maruziyeti olan 8 olgudan birine (%12) OSB tanısı konulmuştur. Prenatal KZP maruziyetinin otizmle ilişkisine dair yapılan çalışmaların sonuçları ise çelişkilidir. Birçok çalışmada prenatal KZP maruziyeti ile OSB arasında ilişki bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda prenatal KZP maruziyeti olan 18 olgudan bir olgu OSB tanısını almıştı. Wood ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise prenatal KZP maruziyeti olan 34 olgudan ikisi OSB tanısı almıştır(199). Liverpool ve Manchester grubunun nörogelişimsel bozukluk prevelansına baktıkları çalışmada ise KZP maruziyeti olan 50 olgudan biri OSB tanısı almıştır. Her iki çalışmada da KZP ile OSB arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır(11). Prenatal antiepileptik maruziyetinin nörogelişimsel sonuçlarıyla ilgili yapılan tek meta analizde ise prenatal KZP maruziyetinin OSB ile ilişkisine dair çok az kanıt olduğundan bahsedilmektedir(13). KZP'in OSB ile ilişkisinin olmadığına dair pek çok çalışma olmasına rağmen birçok uzman nöbet kontrolündeki yüksek etkinliğinden dolayı KZP'in nörogelişimsel sonuçlarıyla ilgili temkinli olunması gerektiğini savunmaktadır(125). Yeni jenerasyon antiepileptiklerden olan LEV'nin nörogelişimsel sonuçlarıyla ilgili şuana kadar iki prospektif çalışma yapılmıştır. Her iki çalışmada Shallcross ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Çalışmalarda prenatal LEV maruziyeti, prenatal VPA maruziyeti ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Her iki çalışmada da prenatal LEV maruziyeti olan grupla kontrol

grubu arasında gelişim skorları arasında anlamlı bir fark bulunmazken prenatal VPA maruziyeti olan grubun gelişim skorları anlamlı derecede düşük bulunmuştur(200, 201). Bizim çalışmamızda ise ilginç bir şekilde prenatal LEV maruziyeti olan iki olgudan birinde OSB saptanmıştır. Prenatal LEV maruziyetinin nörogelişimsel sonuçlarıyla ilgili çok az sayıda çalışma bulunması nedeniyle bu konuyla ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. Prenatal LTG maruziyeti olan grupta ise hiçbir olguda OSB tanısına rastlanılmamıştır. LEV gibi LTG'nin nörogelişimsel sonuçlarıyla ile ilgili yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Son yıllarda yapılan iki önemli kohort olan Liverpool ve NEAD çalışmalarında prenatal LTG maruziyetinin nörogelişimsel bozukluk riskini arttırmadığı tespit edilmiştir(11, 202). Bununla birlikte 2013'te Rihtman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise prenatal LTG maruziyeti olan olgularda sağlıklı kontrollere göre algı ve motor gelişiminde gerilik olduğu bulunmuştur. Ancak bu çalışmalarda karıştırıcıların dışlanmaması çalışmanın önemli bir kısıtlılığıdır(203). Sonuç olarak prenatal antiepileptik maruziyetinin OSB ile ilişkisi incelendiğinde özellikle prenatal VPA maruziyetinin OSB gelişme riskini arttırdığına dair literatürde giderek artan miktarda kanıt bulunmaktadır. Diğer antiepileptikler için ise yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5.2. NGF ve GDNF Düzeylerinin Gelişim Skorları ve Prenatal Antiepileptik Maruziyeti ile İlişkisi

Nörogelişimsel bozukluklar ile ilgili mekanizmaların anlaşılması ve bu bozuklukların ortaya çıkmasında rol oynayan moleküllerin tespit edilmesi bu bozuklukların erken tanısı ve birbirinden ayırt edilmesi açısından çok önemlidir. Ancak ne yazık ki henüz klinisyenlere yol gösterecek bir biyomarkır bulunmamıştır ve bu konuda elde edilen her veri büyük önem taşımaktadır.(204). Çalışmamızda annedeki epilepsi ve antiepileptik maruziyetinin gelişimsel faktörler üzerinden gelişimsel bozukluklara yol açabileceği hipotezi ile NGF ve GDNF düzeyleri de incelenmiştir. Bu varsayımın birçok teorik temeli bulunmaktadır. Bunlardan birincisi prenatal antiepileptik maruziyetinin nörogelişimsel bozukluklara neden olmasında nöronal apoptozisi indüklemesinin suçlanmaksıdır. Bu durum ise nörotrofinlerin ekspresyonunu azaltmaktadır(88). İkincisi nörotrofik faktörlerin sinaptik ve nöronal büyüme, miyelinizasyon, nöronal diferansiyasyon ve sinaptik budanmada önemli rolleri bulunmasıdır(205, 206). Nörogelişimsel bozuklukların ortaya çıkmasında bu

basamaklarda meydana gelen aksamalar suçlanmaktadır(14). Üçüncüsü son yıllarda kognitif yıkımla giden Parkinson, Alzheimer ve Şizofreni gibi hastalıklar üzerine yapılan çalışmalarda bu hastalıklarda görülen kognitif yıkımın ortaya çıkmasında nörotrofik faktörlerin önemli rollerinin olduğunun gösterilişidir(207-210). Prenatal antiepileptik maruziyeti olan olgularda bilişsel gelişim geriliği görülmesi bu duruma antiepileptiklerin nörotrofik faktörlerin üzerindeki etkilerinin katkıda bulunmuş olabileceğini düşündürmektedir.

GDNF, ilk olarak 1993 yılında süpernatant rat gliom hücresinden elde edilmiş bir nörotrofik faktördür(211). Hipotalamus, substantia nigra ve talamus dahil olmak üzere orta beyinde dopaminerjik nöronların gelişimi ve hayatta kalması açısından önemli rolleri bulunmaktadır(212). Duygudurum bozuklukları, madde bağımlılığı, şizofreni, Parkinson ve Alzheimer gibi birçok nöropsikiyatrik hastalığın patofizyolojisinde rol oynamaktadır(207, 209, 210). NGF ise üç alt üniteden oluşan bir glikoproteindir. Bu üç alt ünite birbirilerine disülfid köprüleriyle bağlanmışlardır. Bu üç alt ünite α-NGF, β-NGF ve γ-NGF'dir(213). İçlerinde biyolojik olarak aktif olanı β-NGF'dir. NGF, pro-NGF'den sentezlenir. Ya hücre dışına sekrete edilir ya da hücre içinde matur NGF'ye bölünür. Bu yüzden de NGF sekresyonunda proNGF ile matur NGF birlikte bulunur. NGF'nin nörotrofik etkilerinden matur NGF sorumludur ve TRK reseptörleri üzerinden etki gösterir. NGF'nin nörotoksik etkilerinden ise proNGF sorumludur ve p75 reseptörleri üzerinden etki gösterir(214, 215). NGF'nin; Parkinson, Alzheimer ve Down sendromunda görülen bilişsel gerileme ve demansın patofizyolojisinde önemli rolleri olduğu öne sürülmektedir(207, 209, 216).

NGF'nin SSS gelişimi sırasında önemli görevleri bulunmasına rağmen nörogelişimsel bozuklukların ortaya çıkmasında rolü olup olmadığı tam olarak açıklığa kavuşmamıştır ve NGF'nin OSB ve GGG ile ilişkisiyle ilgili literatürde çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Nelson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada OSB, mental retardasyon ve serebral palsili olguların nöropeptid ve nörotrofin düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve gruplar arasında NGF düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır(217). Benzer şekilde Rodrigues ve arkadaşlarının 2014'de yaptığı bir çalışmada otizmli olguların serum NGF düzeyleri ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır(218). Bizim çalışmamızda

da kontrol grubu ile çalışma grubu ve alt gruplarının NGF düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bu sonuç prenatal NGF düzeyinin prenatal antiepileptik maruziyeti ve annedeki epilepsiye bağlı faktörlerden etkilemediğini düşündürmektedir. Bu sonuçlara dayanarak prenatal antiepileptik maruziyetinin nörogelişimsel sonuçlarıyla NGF arasında zayıf bir ilişki olduğu öne sürülebilir. Bu çalışma, prenatal antiepileptik maruziyeti olan grupta yapılmış ilk biyomarkır çalışması olması nedeniyle bu konu hakkında daha geniş örneklemlerde yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

NGF ile ilgili önemli bir diğer sonuç ise NGF düzeyleri ile genel gelişim skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmasıydı. Bildiğimiz kadarıyla genel gelişim ile NGF düzeyleri arasındaki korelasyon ilişkisine bakılmış çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Intrauterin gelişme geriliği olan infantlarla sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada kontrol grubunun NGF düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve plazma NGF düzeylerinin infantların doğum ağırlığı ve persentilleri ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmış ancak bu çalışmada olgular nörogelişimsel sonuçları açısından takip edilmemiştir(219). GGG-OSB VE GGG tanılı hastalarda yapılmış bir çalışmada gelişim skorları ile NGF düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda NGF ile gelişim skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak bu çalışmada kontrol grubunun olmaması nedeniyle değerlendirme sadece hasta grubu üzerinde yapılmıştır(220). Erken doğan bebeklerle zamanında doğan bebeklerin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise maternal NGF düzeylerinin erken doğan bebeklerde anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır(221). Yine erken doğan bebeklerde yapılan çalışmalarda yüksek oksidatif stres ile düşük maternal ve kord plazma NGF seviyeleri saptanmıştır(222, 223). NGF hücrenin fonksiyonel aktivitesini gösteren inflamatuar bir mediatördür(224). Bu yüzden de santral sinir sistemi anomalileri ve enfeksiyonları için bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür(225). EYY'nin en sık genetik sebebi olan down sendromunda ise ilerleyen dekadlarda proNGF düzeyindeki artışın bilişsel gerilemeye neden olduğu öne sürülmektedir(216). Kızlarda EYY'nin en sık nedenlerinden biri olan Rett sendromlu olgularda beyin omurilik sıvısı ve plazmada nörotrofin faktörlerinin

bakıldığı bir çalışmada beyin omurilik sıvısında NGF düzeyleri düşük bulunmuştur(226). Çalışmamızın sonuçlarına dayanılarak NGF' nin genel gelişim ilişkili olabileceği iddia edilebilir. Ancak bu konuyla ilgili daha geniş örneklemlerde yapılacak uzun süreli takip çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

GDNF, diğer nörotrofik faktörlerle karşılaştırıldığında nörogelişimsel bozuklarla ilişkisi nispeten daha az araştırılmış bir büyüme faktörüdür. GDNF ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunluğu Alzheimer ve Parkinson gibi nöropsikiyatrik hastalıklarla ilgilidir. GDNF ile nörogelişimsel bozukluklardan OSB'nun ilişkisini inceleyen çalışmada OSB tanılı çocuklarla sağlıklı kontrollerin GDNF düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır(218). Rett sendromunda nörotrofik faktörlerin bakıldığı bir çalışmada beyin omurilik sıvısında GDNF düzeyleri kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur(227). DEHB ile GDNF arasındaki ilişkinin incelendiği kesitsel bir çalışmada tedavi edilmemiş DEHB olgularının plazma GDNF düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır(228). Bizim çalışmamızda ise GDNF düzeyinin epilepsi ve prenatal antiepileptik maruziyeti ile ilişkisi inclenmiş. Gelişim skorları ile GDNF düzeyleri ile arasında bir ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. Çalışmamızda GDNF düzeyleri epilepsili annelerin çocuklarında normal populasyona göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmış. GDNF düzeyindeki bu düşüklüğün "*post hoc*" analizlerin sonucunda prenatal antiepileptik maruziyetinden ziyade annedeki epilepsi hastalığı ve bununla ilişkili faktörlere bağlı olduğu saptanmıştır. GDNF, nöronlar için koruyucu ve onarıcı bir nörotrofik faktör olarak bilinmektedir(229). Ayrıca GDNF, nöbetlerin ortaya çıkmasına karşı koruyucu etkiye sahiptir. Annelerinde epilepsi hastalığı olan çocuklarda epilepsi görülme riski artmaktadır(230). Bizim çalışmamızda da annelerinde epilepsi hastalığı olan çocukların GDNF düzeyleri, normal popülasyona göre düşük olması bu grupun epilepsi hastalığının ortaya çıkması açısından daha riskli olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda genel gelişim skoru ile GDNF düzeyi arasında pozitif bir korelasyon vardı ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ucuz ve arkadaşlarının GGG ve GGG-OSB tanısı olan hastalarda yapığı çalışmada gelişim skorları ile GDNF düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur(220). Bilişsel gerileme ile giden Parkinson ve Alzheimer hastalığında

GDNF düzeylerinin düşük olması ve son yıllarda yapılan çalışmalarda GDNF replasman tedavisiyle bilişsel gerilemenin durdurulması bilişsel fonksiyonlar açısından GDNF'nin ne kadar önemli bir nörotrofik faktör olduğunu göstermektedir(207, 209). GDNF düzeyinin billişsel geriliğin tanı, tedavi ve takibinde kullanılabilecek bir biyomarkır olabilceğini düşündürmektedir. Biz de riskli grup olan çalışma grubunda gelişim geriliğinin belirlenmesinde GDNF'nin aday bir biyomarkır olup olmayacağını inceledik. Plazma GDNF düzeylerinin gelişim geriliği ortaya çıkması açısından 0.66 sensivite ve 0.75 spesiviteye sahip bir biyomarkır olabileceği saptandı.

GDNF ile ilgili yapılan çalışmaların pek çoğu nöropsikiyatrik hastalıkların patofizyolojisindeki rolü ile ilgilidir. Depresyon, bipolar duygudurum bozukluğu, madde bağımlılığı ve şizofreni gibi birçok psikiyatrik hastalığın etyopatogenezinde rol oynadığı öne sürülmektedir(210, 231). Buradan yola çıkarak GDNF'nin herhangi bir bozukluk geliştirme riski ile ilişkisi incelenmiştir. GDNF'nin herhangi bir bozukluk geliştirme riski açısından bir biyomarkır olup olamayacağı değerlendirildi. Plazma GDNF düzeylerinin herhangi bir psikopatoloji geliştirme riski açısından 0.35 sensivite ve 0.83 spesiviteye sahip bir biyomarkır olabileceği saptandı. Bu konuyla ilgili yapılacak izlem çalışmaları GDNF'nin psikopatoloji gelişim riski açısından predikte edici bir biyomarkır olup olmayacağını ileride gösterecektir.

Literatüre baktığımızda prenatal antiepileptik maruziyetinin nörogelişimsel sonuçlarıyla ilgili birçok çalışma bulunmakla birlikte antiepileptiklerin nörogelişimsel sonuçlarıyla ilgili mekanizmaları anlamaya yönelik veriler üzerine sadece hayvan çalışmalarından gelmektedir. Bu konuyla ilgili bildiğimiz kadarıyla henüz klinik çalışma yapılmadığından bu konu tam olarak aydınlatılmamıştır. Prenatal antiepileptik maruziyetinin nörogelişimsel sonuçları ve bu sonuçlarla ilişkili mekanizmaların tam olarak aydınlatılması için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

5.1. Çalışmadaki Kısıtlılıklar

Bu çalışma prenatal antiepileptik maruziyetinin sonuçlarıyla ilgili değerli bilgiler vermesi ve prenatal antiepileptik maruziyeti olan riskli bir grupta yapılmış ilk biyomarkır çalışması olmasına rağmen bazı kıstlılıkları içinde barındırmaktadır. Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı örneklem sayısının nispeten küçük olmasıdır. Bir

diğer kısıtlılığı ise prenatal antiepileptik maruziyeti olan grubun homojen olmamasıdır. Ayrıca çalışmada antiepileptik maruziyetinin genel olarak incelenmesi, farklı etki mekanizmaları olan geniş bir grup olan antiepileptiklerin tek tek etkilerinin anlaşılmasına olanak tanımamaktadır. Çalışma sonuçlarından genel çıkarımlar yaparken bu durumlar göz önünde bulundurulmalıdır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışma bilimsel yazında annede epilepsi ve prenatal antiepileptik maruziyetinin nörogelişimsel sonuçlarını inceleyen ve bu sonuçlara neden olan mekanizmaların araştırıldığı nadir çalışmalardan birisidir ve bu çalışmadan önemli çıkarımlar elde edilmiştir.

Çalışmamızda prenatal antiepileptik maruziyetinin GGG ve OSB gelişme riskini arttırdığı, prekonsepsiyonel folat kullanımının ise bu bozuklukların gelişme riskini azalttığı bulunmuştur. Klinisyenler, epilepsi tanılı kadın hastalarda gebelik döneminde nörogelişimsel bozukluk gelişimi açısından daha az riskli olduğu literatür bilgisiyle desteklenen güvenli ilaçları tercih etmelidirler ve hastalara bu ilaçları önermelidirler. Ayrıca epilepsi tanısı olan aktif üreme çağındaki kadın hastalara gebelik konusunda danışmanlık verilmeli ve gebelik öncesinde folat kullanımı önerilmelidir. Gebelik sonrasında ise normal popülasyona göre nörogelişimsel bozukluk riskinin bu grupta artması nedeniyle erken tanı ve müdahale için belirli aralıklarla toplum ruh sağılığı merkezine başvurmaları önerilmelidir.

Nörogelişimsel bozuklukların yanı sıra herhangi bir psikopatoloji gelişim riski annedeki epilepsi tanısıyla ilişkili bulunmuş ancak bu riskin annedeki epilepsi hastlığı ile ilgili hangi faktörlere bağlı olduğu tam olarak tespit edilememiştir. Annedeki epilepsiye bağlı risk faktörlerinin belirlenmesi müdahale açısından yol gösterici olacaktır. Bu konuyla ilgili yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

NGF ile genel gelişim skoru arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu sonuç NGF'nin genel gelişim üzerine etkisi olduğunu göstermektedir. Ancak aradaki ilişkinin daha net anlaşılması için daha geniş örneklemlerle yapılacak klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. GDNF ise gelişim geriliği açısından riskli olan grupta GGG'nin taranması için sensivite ve spesifitesi yüksek bir biyomarkır olduğu bulunmuştur. Bu sonuç GDNF'nin GGG etyolojisinde rol oynama olasılığının yüksek olduğunu düşündürtmektedir.

Çalışma sonuçlarına bakılarak NGF'nin genel gelişim izlemi için kullanılabilecek aday bir biyomarkır olabileceği; GDNF'nin ise GGG taranmasında

kullanılabilecek bir biyolojik belirteç olabileceği çıkarımı yapılabilir. Ancak bu bulguların daha geniş örneklemlerde yapılacak çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir..

KAYNAKLAR

1. de Bittencourt PR, Adamolekum B, Bharucha N, Carpio A, Cossio OH, Danesi MA, et al. Epilepsy in the tropics: I. Epidemiology, socioeconomic risk factors, and etiology. Epilepsia. 1996 Nov;37(11):1121-7. PubMed PMID: 8917065.
2. Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. N Engl J Med. 1996 Jan 18;334(3):168-75. PubMed PMID: 8531974.
3. Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 1998 Oct;51(4):944-8. PubMed PMID: 9781510.
4. Doğum İstatistikleri, 2014 Ankara: Türkiye İstatistik Kurumu; 2015 [updated 28.02.2015 cited 2015 17.04.2015]. Available from: http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=18621.
5. Meador KJ, Gilliam FG, Kanner AM, Pellock JM. Cognitive and behavioral effects of antiepileptic drugs. Epilepsy Behav. 2001 Aug;2(4):SS1-SS17. PubMed PMID: 12609218.
6. Dansky LV, Finnell RH. Parental epilepsy, anticonvulsant drugs, and reproductive outcome: epidemiologic and experimental findings spanning three decades; 2: Human studies. Reprod Toxicol. 1991;5(4):301-35. PubMed PMID: 1806139.
7. Meador KJ, Zupanc ML. Neurodevelopmental outcomes of children born to mothers with epilepsy. Cleve Clin J Med. 2004 Feb;71 Suppl 2:S38-41. PubMed PMID: 15379298.
8. Adab N, Kini U, Vinten J, Ayres J, Baker G, Clayton-Smith J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 Nov;75(11):1575-83. PubMed PMID: 15491979. Pubmed Central PMCID: 1738809.
9. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. N Engl J Med. 2009 Apr 16;360(16):1597-605. PubMed PMID: 19369666. Pubmed Central PMCID: 2737185.
10. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L, et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. Epilepsia. 2010 Oct;51(10):2058-65. PubMed PMID: 20633039.
11. Bromley RL, Mawer GE, Briggs M, Cheyne C, Clayton-Smith J, Garcia-Finana M, et al. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013 Jun;84(6):637-43. PubMed PMID: 23370617. Pubmed Central PMCID: 4115188.
12. Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. Arch Dis Child. 2011 Jul;96(7):643-7. PubMed PMID: 21415043.
13. Bromley R, Weston J, Adab N, Greenhalgh J, Sanniti A, McKay AJ, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. Cochrane Database Syst Rev. 2014;10:CD010236. PubMed PMID: 25354543.
14. Jiang X, Nardelli J. Cellular and molecular introduction to brain development. Neurobiol Dis. 2015 Jul 13. PubMed PMID: 26184894.

15. Pierre Gressens. PSH. Normal and abnormal brain development. In: Fanaroff AA, editor. Neonatal–Perinatal Medicine. 8th. Philedelphia: Mosby Elsevier; 2006.
16. Keith L. Moore TVNP. The Nervous System. The Developing Human Clinically Oriented Embryology. 7th. Philadelphia: Elsevier Science; 2003. p. 427-62.
17. Nrets I. Embryonic Brain 2007: GNU Free Documentation License; [updated 21.04.20115; cited 2015 20.11.2015]. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/File:EmbryonicBrain.svg.
18. Bystron I, Blakemore C, Rakic P. Development of the human cerebral cortex: Boulder Committee revisited. Nat Rev Neurosci. 2008 Feb;9(2):110-22. PubMed PMID: 18209730.
19. Gotz M, Huttner WB. The cell biology of neurogenesis. Nat Rev Mol Cell Biol. 2005 Oct;6(10):777-88. PubMed PMID: 16314867.
20. Hartfuss E, Galli R, Heins N, Gotz M. Characterization of CNS precursor subtypes and radial glia. Dev Biol. 2001 Jan 1;229(1):15-30. PubMed PMID: 11133151.
21. Iacopetti P, Michelini M, Stuckmann I, Oback B, Aaku-Saraste E, Huttner WB. Expression of the antiproliferative gene TIS21 at the onset of neurogenesis identifies single neuroepithelial cells that switch from proliferative to neuron-generating division. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999 Apr 13;96(8):4639-44. PubMed PMID: 10200315. Pubmed Central PMCID: 16385.
22. Gao P, Postiglione MP, Krieger TG, Hernandez L, Wang C, Han Z, et al. Deterministic progenitor behavior and unitary production of neurons in the neocortex. Cell. 2014 Nov 6;159(4):775-88. PubMed PMID: 25417155. Pubmed Central PMCID: 4225456.
23. Kosodo Y, Suetsugu T, Suda M, Mimori-Kiyosue Y, Toida K, Baba SA, et al. Regulation of interkinetic nuclear migration by cell cycle-coupled active and passive mechanisms in the developing brain. EMBO J. 2011 May 4;30(9):1690-704. PubMed PMID: 21441895. Pubmed Central PMCID: 3101991.
24. Schenk J, Wilsch-Brauninger M, Calegari F, Huttner WB. Myosin II is required for interkinetic nuclear migration of neural progenitors. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Sep 22;106(38):16487-92. PubMed PMID: 19805325. Pubmed Central PMCID: 2752599.
25. Tsai LH, Gleeson JG. Nucleokinesis in neuronal migration. Neuron. 2005 May 5;46(3):383-8. PubMed PMID: 15882636.
26. Budday S, Steinmann P, Kuhl E. Physical biology of human brain development. Front Cell Neurosci. 2015;9:257. PubMed PMID: 26217183. Pubmed Central PMCID: 4495345.
27. LaMonica BE, Lui JH, Wang X, Kriegstein AR. OSVZ progenitors in the human cortex: an updated perspective on neurodevelopmental disease. Curr Opin Neurobiol. 2012 Oct;22(5):747-53. PubMed PMID: 22487088. Pubmed Central PMCID: 3402619.
28. Betizeau M, Cortay V, Patti D, Pfister S, Gautier E, Bellemin-Menard A, et al. Precursor diversity and complexity of lineage relationships in the outer subventricular zone of the primate. Neuron. 2013 Oct 16;80(2):442-57. PubMed PMID: 24139044.

29. Costa MR, Wen G, Lepier A, Schroeder T, Gotz M. Par-complex proteins promote proliferative progenitor divisions in the developing mouse cerebral cortex. Development. 2008 Jan;135(1):11-22. PubMed PMID: 18032449.
30. Lehtinen MK, Zappaterra MW, Chen X, Yang YJ, Hill AD, Lun M, et al. The cerebrospinal fluid provides a proliferative niche for neural progenitor cells. Neuron. 2011 Mar 10;69(5):893-905. PubMed PMID: 21382550. Pubmed Central PMCID: 3085909.
31. Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. Brain. 2012 May;135(Pt 5):1348-69. PubMed PMID: 22427329. Pubmed Central PMCID: 3338922.
32. Rakic P. Evolution of the neocortex: a perspective from developmental biology. Nat Rev Neurosci. 2009 Oct;10(10):724-35. PubMed PMID: 19763105. Pubmed Central PMCID: 2913577.
33. Marin O, Valdeolmillos M, Moya F. Neurons in motion: same principles for different shapes? Trends Neurosci. 2006 Dec;29(12):655-61. PubMed PMID: 17046074.
34. Reilein A, Nelson WJ. APC is a component of an organizing template for cortical microtubule networks. Nat Cell Biol. 2005 May;7(5):463-73. PubMed PMID: 15892196. Pubmed Central PMCID: 3368611.
35. Tsai JW, Lian WN, Kemal S, Kriegstein AR, Vallee RB. Kinesin 3 and cytoplasmic dynein mediate interkinetic nuclear migration in neural stem cells. Nat Neurosci. 2010 Dec;13(12):1463-71. PubMed PMID: 21037580. Pubmed Central PMCID: 3059207.
36. Hirota Y, Kubo K, Katayama K, Honda T, Fujino T, Yamamoto TT, et al. Reelin receptors ApoER2 and VLDLR are expressed in distinct spatiotemporal patterns in developing mouse cerebral cortex. J Comp Neurol. 2015 Feb 15;523(3):463-78. PubMed PMID: 25308109.
37. Beffert U, Weeber EJ, Morfini G, Ko J, Brady ST, Tsai LH, et al. Reelin and cyclin-dependent kinase 5-dependent signals cooperate in regulating neuronal migration and synaptic transmission. J Neurosci. 2004 Feb 25;24(8):1897-906. PubMed PMID: 14985430.
38. Chang BS, Duzcan F, Kim S, Cinbis M, Aggarwal A, Apse KA, et al. The role of RELN in lissencephaly and neuropsychiatric disease. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2007 Jan 5;144B(1):58-63. PubMed PMID: 16958033.
39. Choi J, Park S, Sockanathan S. Activated retinoid receptors are required for the migration and fate maintenance of subsets of cortical neurons. Development. 2014 Mar;141(5):1151-60. PubMed PMID: 24504337.
40. Craig AM, Graf ER, Linhoff MW. How to build a central synapse: clues from cell culture. Trends Neurosci. 2006 Jan;29(1):8-20. PubMed PMID: 16337695. Pubmed Central PMCID: 2820512.
41. Nishikimi M, Oishi K, Nakajima K. Axon guidance mechanisms for establishment of callosal connections. Neural Plast. 2013;2013:149060. PubMed PMID: 23533817. Pubmed Central PMCID: 3595665.
42. Kaprielian Z, Imondi R, Runko E. Axon guidance at the midline of the developing CNS. Anat Rec. 2000 Oct 15;261(5):176-97. PubMed PMID: 11058217.

43. Kolodkin AL, Tessier-Lavigne M. Mechanisms and molecules of neuronal wiring: a primer. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2011 Jun;3(6). PubMed PMID: 21123392. Pubmed Central PMCID: 3098670.
44. Tessier-Lavigne M, Goodman CS. The molecular biology of axon guidance. Science. 1996 Nov 15;274(5290):1123-33. PubMed PMID: 8895455.
45. Jin Y, Garner CC. Molecular mechanisms of presynaptic differentiation. Annu Rev Cell Dev Biol. 2008;24:237-62. PubMed PMID: 18588488.
46. Ziv NE, Garner CC. Cellular and molecular mechanisms of presynaptic assembly. Nat Rev Neurosci. 2004 May;5(5):385-99. PubMed PMID: 15100721.
47. Li Z, Sheng M. Some assembly required: the development of neuronal synapses. Nat Rev Mol Cell Biol. 2003 Nov;4(11):833-41. PubMed PMID: 14625534.
48. Horak M, Petralia RS, Kaniakova M, Sans N. ER to synapse trafficking of NMDA receptors. Front Cell Neurosci. 2014;8:394. PubMed PMID: 25505872. Pubmed Central PMCID: 4245912.
49. Jantzie LL, Talos DM, Jackson MC, Park HK, Graham DA, Lechpammer M, et al. Developmental expression of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor subunits in human white and gray matter: potential mechanism of increased vulnerability in the immature brain. Cereb Cortex. 2015 Feb;25(2):482-95. PubMed PMID: 24046081. Pubmed Central PMCID: 4303802.
50. Gatto CL, Broadie K. Genetic controls balancing excitatory and inhibitory synaptogenesis in neurodevelopmental disorder models. Front Synaptic Neurosci. 2010;2:4. PubMed PMID: 21423490. Pubmed Central PMCID: 3059704.
51. Tang G, Gudsnuk K, Kuo SH, Cotrina ML, Rosoklija G, Sosunov A, et al. Loss of mTOR-dependent macroautophagy causes autistic-like synaptic pruning deficits. Neuron. 2014 Sep 3;83(5):1131-43. PubMed PMID: 25155956. Pubmed Central PMCID: 4159743.
52. Jakovcevski I, Filipovic R, Mo Z, Rakic S, Zecevic N. Oligodendrocyte development and the onset of myelination in the human fetal brain. Front Neuroanat. 2009;3:5. PubMed PMID: 19521542. Pubmed Central PMCID: 2694674.
53. Yang Y, Higashimori H, Morel L. Developmental maturation of astrocytes and pathogenesis of neurodevelopmental disorders. J Neurodev Disord. 2013;5(1):22. PubMed PMID: 23988237. Pubmed Central PMCID: 3765765.
54. Harry GJ. Microglia during development and aging. Pharmacol Ther. 2013 Sep;139(3):313-26. PubMed PMID: 23644076. Pubmed Central PMCID: 3737416.
55. Pfeiffer SE, Warrington AE, Bansal R. The oligodendrocyte and its many cellular processes. Trends Cell Biol. 1993 Jun;3(6):191-7. PubMed PMID: 14731493.
56. Rowitch DH, Kriegstein AR. Developmental genetics of vertebrate glial-cell specification. Nature. 2010 Nov 11;468(7321):214-22. PubMed PMID: 21068830.
57. Fruttiger M, Karlsson L, Hall AC, Abramsson A, Calver AR, Bostrom H, et al. Defective oligodendrocyte development and severe hypomyelination in PDGF-A knockout mice. Development. 1999 Feb;126(3):457-67. PubMed PMID: 9876175.
58. Mitew S, Hay CM, Peckham H, Xiao J, Koenning M, Emery B. Mechanisms regulating the development of oligodendrocytes and central nervous system myelin. Neuroscience. 2014 Sep 12;276:29-47. PubMed PMID: 24275321.
59. Zezula J, Casaccia-Bonnefil P, Ezhevsky SA, Osterhout DJ, Levine JM, Dowdy SF, et al. p21cip1 is required for the differentiation of oligodendrocytes

independently of cell cycle withdrawal. EMBO Rep. 2001 Jan;2(1):27-34. PubMed PMID: 11252720. Pubmed Central PMCID: 1083805.
60. Tokumoto YM, Tang DG, Raff MC. Two molecularly distinct intracellular pathways to oligodendrocyte differentiation: role of a p53 family protein. EMBO J. 2001 Sep 17;20(18):5261-8. PubMed PMID: 11566889. Pubmed Central PMCID: 125631.
61. Sperber BR, Boyle-Walsh EA, Engleka MJ, Gadue P, Peterson AC, Stein PL, et al. A unique role for Fyn in CNS myelination. J Neurosci. 2001 Mar 15;21(6):2039-47. PubMed PMID: 11245687.
62. Simons M, Trajkovic K. Neuron-glia communication in the control of oligodendrocyte function and myelin biogenesis. J Cell Sci. 2006 Nov 1;119(Pt 21):4381-9. PubMed PMID: 17074832.
63. Powell EM, Geller HM. Dissection of astrocyte-mediated cues in neuronal guidance and process extension. Glia. 1999 Mar;26(1):73-83. PubMed PMID: 10088674.
64. Namihira M, Kohyama J, Semi K, Sanosaka T, Deneen B, Taga T, et al. Committed neuronal precursors confer astrocytic potential on residual neural precursor cells. Dev Cell. 2009 Feb;16(2):245-55. PubMed PMID: 19217426.
65. Kohyama J, Sanosaka T, Tokunaga A, Takatsuka E, Tsujimura K, Okano H, et al. BMP-induced REST regulates the establishment and maintenance of astrocytic identity. J Cell Biol. 2010 Apr 5;189(1):159-70. PubMed PMID: 20351065. Pubmed Central PMCID: 2854381.
66. Barnabe-Heider F, Wasylnka JA, Fernandes KJ, Porsche C, Sendtner M, Kaplan DR, et al. Evidence that embryonic neurons regulate the onset of cortical gliogenesis via cardiotrophin-1. Neuron. 2005 Oct 20;48(2):253-65. PubMed PMID: 16242406.
67. Molofsky AV, Krencik R, Ullian EM, Tsai HH, Deneen B, Richardson WD, et al. Astrocytes and disease: a neurodevelopmental perspective. Genes Dev. 2012 May 1;26(9):891-907. PubMed PMID: 22549954. Pubmed Central PMCID: 3347787.
68. Sloan SA, Barres BA. Mechanisms of astrocyte development and their contributions to neurodevelopmental disorders. Curr Opin Neurobiol. 2014 Aug;27:75-81. PubMed PMID: 24694749. Pubmed Central PMCID: 4433289.
69. Norman MG, O'Kusky JR. The growth and development of microvasculature in human cerebral cortex. J Neuropathol Exp Neurol. 1986 May;45(3):222-32. PubMed PMID: 3958756.
70. Allsopp G, Gamble HJ. Light and electron microscopic observations on the development of the blood vascular system of the human brain. J Anat. 1979 May;128(Pt 3):461-77. PubMed PMID: 468705. Pubmed Central PMCID: 1232901.
71. Marin-Padilla M. The human brain intracerebral microvascular system: development and structure. Front Neuroanat. 2012;6:38. PubMed PMID: 22993505. Pubmed Central PMCID: 3440694.
72. Kuban K, Teele RL. Rationale for grading intracranial hemorrhage in premature infants. Pediatrics. 1984 Sep;74(3):358-63. PubMed PMID: 6472968.
73. Association. AP. The 5th edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Development2013.

74. Reiss AL. Childhood developmental disorders: an academic and clinical convergence point for psychiatry, neurology, psychology and pediatrics. J Child Psychol Psychiatry. 2009 Jan;50(1-2):87-98. PubMed PMID: 19220592.
75. Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. Mol Psychiatry. 2012 Dec;17(12):1228-38. PubMed PMID: 22488257. Pubmed Central PMCID: 3504171.
76. Luciano CA, Pardo CA, McArthur JC. Recent developments in the HIV neuropathies. Curr Opin Neurol. 2003 Jun;16(3):403-9. PubMed PMID: 12858079.
77. Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. Nat Genet. 1999 Oct;23(2):185-8. PubMed PMID: 10508514.
78. Bredley DG DR, Fenickol GM Neurology In Clinical Practice, 2nd Edition 1996.
79. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW, Shorvon SD. Prognosis of epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population-based study. Epilepsia. 1997 Jan;38(1):31-46. PubMed PMID: 9024182.
80. Hauser WA. The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. Epilepsia. 1994;35 Suppl 2:S1-6. PubMed PMID: 8275976.
81. Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. Lancet. 2013 May 11;381(9878):1672-82. PubMed PMID: 23663953. Pubmed Central PMCID: 3876031.
82. Pascual J. [Chronic migraine: treatment]. Rev Neurol. 2012 Apr 10;54 Suppl 2:S31-8. PubMed PMID: 22532241. Migrana cronica: tratamiento.
83. Pringsheim T, Hirsch L, Gardner D, Gorman DA. The Pharmacological Management of Oppositional Behaviour, Conduct Problems, and Aggression in Children and Adolescents With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, Oppositional Defiant Disorder, and Conduct Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. Part 2: Antipsychotics and Traditional Mood Stabilizers. Can J Psychiatry. 2015 Feb 1;60(2):52-61. PubMed PMID: 25886656. Pubmed Central PMCID: 4344947.
84. Zavodnick AD, Ali R. Lamotrigine in the treatment of unipolar depression with and without comorbidities: a literature review. Psychiatr Q. 2012 Sep;83(3):371-83. PubMed PMID: 22322995.
85. Turski CA, Ikonomidou C. Neuropathological sequelae of developmental exposure to antiepileptic and anesthetic drugs. Front Neurol. 2012;3:120. PubMed PMID: 23015798. Pubmed Central PMCID: 3449494.
86. Bergles DE, Roberts JD, Somogyi P, Jahr CE. Glutamatergic synapses on oligodendrocyte precursor cells in the hippocampus. Nature. 2000 May 11;405(6783):187-91. PubMed PMID: 10821275.
87. Thorp JA, O'Connor M, Jones AM, Hoffman EL, Belden B. Does perinatal phenobarbital exposure affect developmental outcome at age 2? Am J Perinatol. 1999;16(2):51-60. PubMed PMID: 10355910.
88. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, et al. Foetal antiepileptic drug exposure and verbal versus non-verbal abilities at three years of age. Brain. 2011 Feb;134(Pt 2):396-404. PubMed PMID: 21224309. Pubmed Central PMCID: 3030767.

89. Olney JW, Wozniak DF, Farber NB, Jevtovic-Todorovic V, Bittigau P, Ikonomidou C. The enigma of fetal alcohol neurotoxicity. Ann Med. 2002;34(2):109-19. PubMed PMID: 12108574.
90. Bittigau P, Sifringer M, Ikonomidou C. Antiepileptic drugs and apoptosis in the developing brain. Ann N Y Acad Sci. 2003 May;993:103-14; discussion 23-4. PubMed PMID: 12853301.
91. Katz I, Kim J, Gale K, Kondratyev A. Effects of lamotrigine alone and in combination with MK-801, phenobarbital, or phenytoin on cell death in the neonatal rat brain. J Pharmacol Exp Ther. 2007 Aug;322(2):494-500. PubMed PMID: 17483293.
92. Kim J, Kondratyev A, Gale K. Antiepileptic drug-induced neuronal cell death in the immature brain: effects of carbamazepine, topiramate, and levetiracetam as monotherapy versus polytherapy. J Pharmacol Exp Ther. 2007 Oct;323(1):165-73. PubMed PMID: 17636003.
93. Manent JB, Jorquera I, Mazzucchelli I, Depaulis A, Perucca E, Ben-Ari Y, et al. Fetal exposure to GABA-acting antiepileptic drugs generates hippocampal and cortical dysplasias. Epilepsia. 2007 Apr;48(4):684-93. PubMed PMID: 17437411.
94. Stefovska VG, Uckermann O, Czuczwar M, Smitka M, Czuczwar P, Kis J, et al. Sedative and anticonvulsant drugs suppress postnatal neurogenesis. Ann Neurol. 2008 Oct;64(4):434-45. PubMed PMID: 18991352.
95. Bittigau P, Sifringer M, Genz K, Reith E, Pospischil D, Govindarajalu S, et al. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Nov 12;99(23):15089-94. PubMed PMID: 12417760. Pubmed Central PMCID: 137548.
96. Palac S, Meador KJ. Antiepileptic drugs and neurodevelopment: an update. Curr Neurol Neurosci Rep. 2011 Aug;11(4):423-7. PubMed PMID: 21465150.
97. Dansky LV, Andermann E, Rosenblatt D, Sherwin AL, Andermann F. Anticonvulsants, folate levels, and pregnancy outcome: a prospective study. Ann Neurol. 1987 Feb;21(2):176-82. PubMed PMID: 3827226.
98. Zhu MX, Zhou SS. Reduction of the teratogenic effects of phenytoin by folic acid and a mixture of folic acid, vitamins, and amino acids: a preliminary trial. Epilepsia. 1989 Mar-Apr;30(2):246-51. PubMed PMID: 2924750.
99. Danielsson B, Skold AC, Azarbayjani F, Ohman I, Webster W. Pharmacokinetic data support pharmacologically induced embryonic dysrhythmia as explanation to Fetal Hydantoin Syndrome in rats. Toxicol Appl Pharmacol. 2000 Mar 1;163(2):164-75. PubMed PMID: 10698674.
100. Buehler BA, Delimont D, van Waes M, Finnell RH. Prenatal prediction of risk of the fetal hydantoin syndrome. N Engl J Med. 1990 May 31;322(22):1567-72. PubMed PMID: 2336087.
101. Kayaalp SO, Dalkara, T. Antiepileptik İlaçlar,. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Cilt:2. Ankara2009. p. 884-901.
102. Handman JG, Limbard, L.E., Mc Grov, Hill. Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics. USA2001. 521-47 p.
103. Olney JW, Young C, Wozniak DF, Jevtovic-Todorovic V, Ikonomidou C. Do pediatric drugs cause developing neurons to commit suicide? Trends Pharmacol Sci. 2004 Mar;25(3):135-9. PubMed PMID: 15019268.
104. Bazil CW. New antiepileptic drugs. Neurologist. 2002 Mar;8(2):71-81. PubMed PMID: 12803693.

105. Rutecki PA, Gidal BE. Antiepileptic drug treatment in the developmentally disabled: treatment considerations with the newer antiepileptic drugs. Epilepsy Behav. 2002 Dec;3(6S1):24-31. PubMed PMID: 12609309.
106. Wakita M, Kotani N, Kogure K, Akaike N. Inhibition of excitatory synaptic transmission in hippocampal neurons by levetiracetam involves Zn(2)(+)-dependent GABA type A receptor-mediated presynaptic modulation. J Pharmacol Exp Ther. 2014 Feb;348(2):246-59. PubMed PMID: 24259680.
107. Forcelli PA, Janssen MJ, Vicini S, Gale K. Neonatal exposure to antiepileptic drugs disrupts striatal synaptic development. Ann Neurol. 2012 Sep;72(3):363-72. PubMed PMID: 22581672. Pubmed Central PMCID: 3421036.
108. Shallcross R, Bromley RL, Irwin B, Bonnett LJ, Morrow J, Baker GA, et al. Child development following in utero exposure Levetiracetam vs sodium valproate. Neurology. 2011 Jan 25;76(4):383-9. PubMed PMID: WOS:000286581500017. English.
109. Katzung BG. Temel ve Klinik Farmakoloji (cilt 1),. In: Porter J, Meldrum B., editor. Antiepileptik İlaçlar: Barı Kitabevi; 1995. p. 483-509.
110. Aksoy A. Epilepsili Çocuk Hastalarda Antiepileptik İlaçların Kemik Parametrelerine ve Leptin Düzeylerine Etkilerinin Değerlendirilmesi. Trabzon: Karadeniz Technical University; 2009.
111. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE treatment guidelines: Evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia. 2006 Jul;47(7):1094-120. PubMed PMID: WOS:000239119700002. English.
112. Albani F, Riva R, Baruzzi A. Carbamazepine clinical pharmacology: A review. Pharmacopsychiatry. 1995 Nov;28(6):235-44. PubMed PMID: WOS:A1995TT59600001. English.
113. Czuczwar SJ, Patsalos PN. The new generation of GABA enhancers - Potential in the treatment of epilepsy. Cns Drugs. 2001;15(5):339-50. PubMed PMID: WOS:000168840200001. English.
114. Deckers CL, Czuczwar SJ, Hekster YA, Keyser A, Kubova H, Meinardi H, et al. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed. Epilepsia. 2000 Nov;41(11):1364-74. PubMed PMID: 11077449.
115. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. CNS Drugs. 2002;16(10):695-714. PubMed PMID: 12269862.
116. Ogawa T, Kuwagata M, Hori Y, Shioda S. Valproate-induced developmental neurotoxicity is affected by maternal conditions including shipping stress and environmental change during early pregnancy. Toxicol Lett. 2007 Nov 1;174(1-3):18-24. PubMed PMID: 17900830.
117. Roullet FI, Wollaston L, Decatanzaro D, Foster JA. Behavioral and molecular changes in the mouse in response to prenatal exposure to the anti-epileptic drug valproic acid. Neuroscience. 2010 Oct 13;170(2):514-22. PubMed PMID: 20603192.
118. Christianson AL, Chesler N, Kromberg JG. Fetal valproate syndrome: clinical and neuro-developmental features in two sibling pairs. Dev Med Child Neurol. 1994 Apr;36(4):361-9. PubMed PMID: 7512516.

119. Koch S, Jager-Roman E, Losche G, Nau H, Rating D, Helge H. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: drug side effects in the neonate and neurological outcome. Acta Paediatr. 1996 Jun;85(6):739-46. PubMed PMID: 8816215.
120. Eriksson K, Viinikainen K, Monkkonen A, Aikia M, Nieminen P, Heinonen S, et al. Children exposed to valproate in utero--population based evaluation of risks and confounding factors for long-term neurocognitive development. Epilepsy Res. 2005 Jul;65(3):189-200. PubMed PMID: 16029946.
121. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6years. Epilepsy Behav. 2013 Nov;29(2):308-15. PubMed PMID: 24012508. Pubmed Central PMCID: 3902100.
122. Mackay MT, Weiss SK, Adams-Webber T, Ashwal S, Stephens D, Ballaban-Gill K, et al. Practice parameter: Medical treatment of infantile spasms - Report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. Neurology. 2004 May 25;62(10):1668-81. PubMed PMID: WOS:000221603900004. English.
123. Preece NE, Houseman J, King MD, Weller RO, Williams SR. Development of vigabatrin-induced lesions in the rat brain studied by magnetic resonance imaging, histology, and immunocytochemistry. Synapse. 2004 Jul;53(1):36-43. PubMed PMID: 15150739.
124. Araujo IM, Ambrosio AF, Leal EC, Verdasca MJ, Malva JO, Soares-da-Silva P, et al. Neurotoxicity induced by antiepileptic drugs in cultured hippocampal neurons: a comparative study between carbamazepine, oxcarbazepine, and two new putative antiepileptic drugs, BIA 2-024 and BIA 2-093. Epilepsia. 2004 Dec;45(12):1498-505. PubMed PMID: 15571507.
125. Verrotti A, Scaparrotta A, Cofini M, Chiarelli F, Tiboni GM. Developmental neurotoxicity and anticonvulsant drugs: a possible link. Reprod Toxicol. 2014 Sep;48:72-80. PubMed PMID: 24803404.
126. Association AP. Intellectual Disability (Intellectual Developmental Disorder). In: Arlington VA, editor. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition,2013. p. 33.
127. Gould SJ. The mismeasure of man. Newyork WW Norton1981.
128. Simeonsson RJ SM. Developmental delays. In: Hoekelman RA FS, Nelson NM, editor. Primary Pediatric Care. St Louis: Mosby-YearbooK; 1992.
129. American Association on Mental Retardation.Mental Retardation: Definition, Classification and systems of support. Washington DC2002.
130. Roeleveld N, Zielhuis GA, Gabreels F. The prevalence of mental retardation: a critical review of recent literature. Dev Med Child Neurol. 1997 Feb;39(2):125-32. PubMed PMID: 9062428.
131. McLaren J, Bryson SE. Review of recent epidemiological studies of mental retardation: prevalence, associated disorders, and etiology. Am J Ment Retard. 1987 Nov;92(3):243-54. PubMed PMID: 3322329.
132. Szymanski L, King BH. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with mental retardation and comorbid mental disorders. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Working Group on Quality Issues. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1999 Dec;38(12 Suppl):5S-31S. PubMed PMID: 10624083.
133. Aicardi J. Mental retardation. In: Aicardi J, editor. Diseases of the Nervous System in Childhood. Cambridge1998. p. 822-5.

134. Erman H, Anlar B. Zihinsel Gelişim(Zeka)Gerilikleri. In: Çuhadaroğlu F, editor. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı. Ankara: HYB; 2008. p. 187-98.
135. Patterson MC, Firth HV, Bridgemohan C. Intellectual disability (mental retardation) in children: Evaluation for a cause 2015 [updated Nov 20, 2014; cited 2015].
136. Council on Children With D, Section on Developmental Behavioral P, Bright Futures Steering C, Medical Home Initiatives for Children With Special Needs Project Advisory C. Identifying infants and young children with developmental disorders in the medical home: an algorithm for developmental surveillance and screening. Pediatrics. 2006 Jul;118(1):405-20. PubMed PMID: 16818591.
137. Sparrow S, Balla D, Cicchetti DV. Vineland Adaptive Behayior Scales. Circle Pines, American Guidance Service. 1984.
138. Shevell MI. Classification of developmental delays. Semin Pediatr Neurol 1998;5:2-14.
139. Tasse´ MJ, Schalock RL, Balboni G, Bersani H, Borthwick-Duffy SA, Spreat Sea. Diagnostic Adaptive Behavior Scale: User's manual. Washington, DC: American Association on Intellectual and Developmental Disabilities, in press-b

Washington,1997.
140. Navas P, Verdugo MA, Arias B, Gomez LE. Development of an instrument for diagnosing significant limitations in adaptive behavior in early childhood. Res Dev Disabil. 2012 Sep-Oct;33(5):1551-9. PubMed PMID: 22522214.
141. Bruininks RH, Woodcock RW, Weatherman RF, Hill BK. SIB-R: Scales of independent behavior-Revised. Itasca, IL: Riverside Publishing; 1996.
142. Bayley N. Bayley scales of infant development, 2nd ed. New York: Psychological corp; 1993.
143. Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, Shapiro H, Bresnick B. The Denver .2. A Major Revision and Restandardization of the Denver Developmental Screening-Test. Pediatrics. 1992 Jan;89(1):91-7. PubMed PMID: WOS:A1992GY51400018. English.
144. Erol N, Sezgin N, Savasır I. Ankara Gelisim Tarama Envanteri. . Ankara: Psikologlar Dernegi Yayınları; 1993.
145. Wechsler D. Manual for the Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence. New York: Psychological Corporation; 1967.
146. Thorndike RL, Hagen EP, Sattler JM. The Stanford-Binet Intelligence Scale. 1986.
147. Rojahn J, Matson JL, Naglieri JA, Mayville E. Relationships between psychiatric conditions and behavior problems among adults with mental retardation. Am J Ment Retard. 2004 Jan;109(1):21-33. PubMed PMID: 14651452.
148. Rush KS, Bowman LG, Eidman SL, Toole LM, Mortenson BP. Assessing psychopathology in individuals with developmental disabilities. Behav Modif. 2004 Sep;28(5):621-37. PubMed PMID: 15296521.
149. Moss S, Emerson E, Bouras N, Holland A. Mental disorders and problematic behaviours in people with intellectual disability: future directions for research. J Intellect Disabil Res. 1997 Dec;41 (Pt 6):440-7. PubMed PMID: 9430047.
150. Bryson SE, Bradley EA, Thompson A, Wainwright A. Prevalence of autism among adolescents with intellectual disabilities. Can J Psychiatry. 2008 Jul;53(7):449-59. PubMed PMID: 18674403.

151. Volkmar FR, Klin A, Paul R, Cohen DJ. Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders (3rd ed.). Wiley: Hoboken; 2005.
152. Bouras N, Cowley A, Holt G, Newton JT, Sturmey P. Referral trends of people with intellectual disabilities and psychiatric disorders. J Intellect Disabil Res. 2003 Sep;47(Pt 6):439-46. PubMed PMID: 12919194.
153. Fernandez-Jaen A. [Attention deficit hyperactivity disorder and mental retardation]. Rev Neurol. 2006 Feb 13;42 Suppl 2:S25-7. PubMed PMID: 16555215. Trastorno por deficit de atencion e hiperactividad y retraso mental.
154. Moffitt TE, Scott S. Conduct Disorders of Childhood and Adolescence. In: Rutter M, Bishop DVM, Pine DS, Scott S, Stevenson J, Taylor E, et al., editors. Rutter's Child and Adolescent Psychiatry, 5th Edition. Massachusetts: Blackwell Publishing Limited; 2008. p. 543-65.
155. Richardson SA, Koller H, Katz M. Continuities and change in behavior disturbance: a follow-up study of mildly retarded young people. Am J Orthopsychiatry. 1985 Apr;55(2):220-9. PubMed PMID: 3993751.
156. Chappell PB, Riddle MA, Scahill L, Lynch KA, Schultz R, Arnsten A, et al. Guanfacine treatment of comorbid attention-deficit hyperactivity disorder and Tourette's syndrome: preliminary clinical experience. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1995 Sep;34(9):1140-6. PubMed PMID: 7559307.
157. Murphy TK, Lewin AB, Storch EA, Stock S, American Academy of C, Adolescent Psychiatry Committee on Quality I. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with tic disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2013 Dec;52(12):1341-59. PubMed PMID: 24290467.
158. Davies LE, Oliver C. The purported association between depression, aggression, and self-injury in people with intellectual disability: a critical review of the literature. Am J Intellect Dev Disabil. 2014 Sep;119(5):452-71. PubMed PMID: 25148058.
159. Davis LK, Meyer KJ, Rudd DS, Librant AL, Epping EA, Sheffield VC, et al. Pax6 3' deletion results in aniridia, autism and mental retardation. Hum Genet. 2008 May;123(4):371-8. PubMed PMID: 18322702. Pubmed Central PMCID: 2719768.
160. Shen Y, Liu XB, Pleasure DE, Deng W. Axon-glia synapses are highly vulnerable to white matter injury in the developing brain. J Neurosci Res. 2012 Jan;90(1):105-21. PubMed PMID: 21812016. Pubmed Central PMCID: 3209489.
161. Laurent A, Arzimanoglou A. Cognitive impairments in children with nonidiopathic temporal lobe epilepsy. Epilepsia. 2006;47 Suppl 2:99-102. PubMed PMID: 17105475.
162. Ulovec Z, Sosic Z, Skrinjaric I, Catovic A, Civljak M, Szirovicza L. Prevalence and significance of minor anomalies in children with impaired development. Acta Paediatr. 2004 Jun;93(6):836-40. PubMed PMID: 15244236.
163. Chen YJ, Fang PC. Sensory evoked potentials in infants with Down syndrome. Acta Paediatr. 2005 Nov;94(11):1615-8. PubMed PMID: 16303699.
164. Rauch A, Wieczorek D, Graf E, Wieland T, Endele S, Schwarzmayr T, et al. Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: an exome sequencing study. Lancet. 2012 Nov 10;380(9854):1674-82. PubMed PMID: 23020937.
165. Chelly J, Khelfaoui M, Francis F, Cherif B, Bienvenu T. Genetics and pathophysiology of mental retardation. Eur J Hum Genet. 2006 Jun;14(6):701-13. PubMed PMID: 16721406.

166. Kaufman L, Ayub M, Vincent JB. The genetic basis of non-syndromic intellectual disability: a review. J Neurodev Disord. 2010 Dec;2(4):182-209. PubMed PMID: 21124998. Pubmed Central PMCID: 2974911.
167. Rauch A, Hoyer J, Guth S, Zweier C, Kraus C, Becker C, et al. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. Am J Med Genet A. 2006 Oct 1;140(19):2063-74. PubMed PMID: 16917849.
168. Merla G, Brunetti-Pierri N, Micale L, Fusco C. Copy number variants at Williams-Beuren syndrome 7q11.23 region. Hum Genet. 2010 Jul;128(1):3-26. PubMed PMID: 20437059.
169. Buiting K. Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2010 Aug 15;154C(3):365-76. PubMed PMID: 20803659.
170. Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. Lancet. 2007 Oct 20;370(9596):1443-52. PubMed PMID: 17950858.
171. Powis L, Oliver C. The prevalence of aggression in genetic syndromes: a review. Res Dev Disabil. 2014 May;35(5):1051-71. PubMed PMID: 24594523.
172. Zhang F, Potocki L, Sampson JB, Liu P, Sanchez-Valle A, Robbins-Furman P, et al. Identification of uncommon recurrent Potocki-Lupski syndrome-associated duplications and the distribution of rearrangement types and mechanisms in PTLS. Am J Hum Genet. 2010 Mar 12;86(3):462-70. PubMed PMID: 20188345. Pubmed Central PMCID: 2833368.
173. Grasshoff U, Bonin M, Goehring I, Ekici A, Dufke A, Cremer K, et al. De novo MECP2 duplication in two females with random X-inactivation and moderate mental retardation. Eur J Hum Genet. 2011 May;19(5):507-12. PubMed PMID: 21326285. Pubmed Central PMCID: 3083613.
174. VanAcker R. Rett's Syndrom. In: Cohen DJ, Volkmar FR, editors. Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders, 2nd ed. New York: Wiley; 1997. p. 6093.
175. Diav-Citrin O. Prenatal exposures associated with neurodevelopmental delay and disabilities. Dev Disabil Res Rev. 2011;17(2):71-84. PubMed PMID: 23362027.
176. Irmak TY, Sütçü ST, Aydın A, Sorias O. An Investigation of Validity and Reliabilty of Autism Behavior Checklist (ABC). Turk J Child Adolesc Ment Healt. 2007;14(1):13-23.
177. Krug DA, Arick JR, Almond PA. Autism Screening Instrument for Educational Planning. Second Edition. Texas: Austin; 1993.
178. Yalaz K, Anlar B, Bayoğlu UB. Denver II Gelişimsel Tarama Testi Türk Çocukları Standardizasyonu El Kitabı. Ankara: Anıl; 2009.
179. Sparrow S, Balla DA, Cicchetti DV. Vineland Adaptive Behavior Scales (Survey Form). Minnesota: American Guidance Service.; 2005.
180. Alpas B, Akçakın M. Vineland Uyum Davranış Ölçeği Araştırma Formunun Doğumdan 47 Aylığa Kadar Olan Türk Bebekleri İçin Uyarlama, Güvenirlik ve Geçerlik Çalışması. Türk Psikoloji Dergisi. 2003;18(52):57-71.
181. Goodman R, Meltzer H, Bailey V. The Strengths and Difficulties Questionnaire: a pilot study on the validity of the self-report version. Int Rev Psychiatry. 2003 Feb-May;15(1-2):173-7. PubMed PMID: 12745329.

182. Güvenir T, Özbek A, Baykara B. Güçler ve güçlükler anketinin Türkçe uyarlamasının psikometrik özellikleri. Çocuk Ergen Ruh Sağlığı Dergisi. 2008;15:65-74.
183. George D, Mallery P. SPSS for Windows Step by Step: A Simple Study Guide and Reference, 17.0 Update. 10th ed: Allyn & Bacon.
184. Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hiilesmaa V, Isoaho M, Matila R, Kotila M, et al. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. Neurology. 2004 Jan 13;62(1):28-32. PubMed PMID: 14718692.
185. Nadebaum C, Anderson V, Vajda F, Reutens D, Barton S, Wood A. The Australian brain and cognition and antiepileptic drugs study: IQ in school-aged children exposed to sodium valproate and polytherapy. J Int Neuropsychol Soc. 2011 Jan;17(1):133-42. PubMed PMID: 21092354.
186. Ornoy A, Cohen E. Outcome of children born to epileptic mothers treated with carbamazepine during pregnancy. Arch Dis Child. 1996 Dec;75(6):517-20. PubMed PMID: 9014606. Pubmed Central PMCID: 1511819.
187. Dean JC, Hailey H, Moore SJ, Lloyd DJ, Turnpenny PD, Little J. Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth. J Med Genet. 2002 Apr;39(4):251-9. PubMed PMID: 11950853. Pubmed Central PMCID: 1735079.
188. Wide K, Henning E, Tomson T, Winbladh B. Psychomotor development in preschool children exposed to antiepileptic drugs in utero. Acta Paediatr. 2002;91(4):409-14. PubMed PMID: 12061356.
189. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, et al. Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years. Epilepsy Behav. 2011 Oct;22(2):240-6. PubMed PMID: 21783425. Pubmed Central PMCID: 3185140.
190. Vinten J, Bromley RL, Taylor J, Adab N, Kini U, Baker GA, et al. The behavioral consequences of exposure to antiepileptic drugs in utero. Epilepsy Behav. 2009 Jan;14(1):197-201. PubMed PMID: 18992367.
191. Holmes GL, Harden C, Liporace J, Gordon J. Postnatal concerns in children born to women with epilepsy. Epilepsy Behav. 2007 Nov;11(3):270-6. PubMed PMID: 17996634.
192. Rudov A, Rocchi MB, Accorsi A, Spada G, Procopio AD, Olivieri F, et al. Putative miRNAs for the diagnosis of dyslexia, dyspraxia, and specific language impairment. Epigenetics. 2013 Oct;8(10):1023-9. PubMed PMID: 23949389. Pubmed Central PMCID: 3891682.
193. Coghlan S, Horder J, Inkster B, Mendez MA, Murphy DG, Nutt DJ. GABA system dysfunction in autism and related disorders: from synapse to symptoms. Neurosci Biobehav Rev. 2012 Oct;36(9):2044-55. PubMed PMID: 22841562. Pubmed Central PMCID: 4477717.
194. Pisoni C, Garofoli F, Tzialla C, Orcesi S, Spinillo A, Politi P, et al. Risk and protective factors in maternal-fetal attachment development. Early Hum Dev. 2014 Sep;90 Suppl 2:S45-6. PubMed PMID: 25220127.
195. Weinstein L, Perez-Rodriguez MM, Siever L. Personality disorders, attachment and psychodynamic psychotherapy. Psychopathology. 2014;47(6):425-36. PubMed PMID: 25376756.
196. Tasca GA, Balfour L. Attachment and eating disorders: a review of current research. Int J Eat Disord. 2014 Nov;47(7):710-7. PubMed PMID: 24862477.

197. Latimer K, Wilson P, Kemp J, Thompson L, Sim F, Gillberg C, et al. Disruptive behaviour disorders: a systematic review of environmental antenatal and early years risk factors. Child Care Health Dev. 2012 Sep;38(5):611-28. PubMed PMID: 22372737.
198. Milrod B, Markowitz JC, Gerber AJ, Cyranowski J, Altemus M, Shapiro T, et al. Childhood separation anxiety and the pathogenesis and treatment of adult anxiety. Am J Psychiatry. 2014 Jan;171(1):34-43. PubMed PMID: 24129927.
199. Wood AG, Nadebaum C, Anderson V, Reutens D, Barton S, O'Brien TJ, et al. Prospective assessment of autism traits in children exposed to antiepileptic drugs during pregnancy. Epilepsia. 2015 Jul;56(7):1047-55. PubMed PMID: 25963613.
200. Shallcross R, Bromley RL, Cheyne CP, Garcia-Finana M, Irwin B, Morrow J, et al. In utero exposure to levetiracetam vs valproate: development and language at 3 years of age. Neurology. 2014 Jan 21;82(3):213-21. PubMed PMID: 24401687.
201. Shallcross R, Bromley RL, Irwin B, Bonnett LJ, Morrow J, Baker GA, et al. Child development following in utero exposure: levetiracetam vs sodium valproate. Neurology. 2011 Jan 25;76(4):383-9. PubMed PMID: 21263139. Pubmed Central PMCID: 3271390.
202. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. Lancet Neurol. 2013 Mar;12(3):244-52. PubMed PMID: 23352199. Pubmed Central PMCID: 3684942.
203. Rihtman T, Parush S, Ornoy A. Developmental outcomes at preschool age after fetal exposure to valproic acid and lamotrigine: cognitive, motor, sensory and behavioral function. Reprod Toxicol. 2013 Nov;41:115-25. PubMed PMID: 23791930.
204. Mullin AP, Gokhale A, Moreno-De-Luca A, Sanyal S, Waddington JL, Faundez V. Neurodevelopmental disorders: mechanisms and boundary definitions from genomes, interactomes and proteomes. Transl Psychiatry. 2013;3:e329. PubMed PMID: 24301647. Pubmed Central PMCID: 4030327.
205. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. Annu Rev Neurosci. 2001;24:677-736. PubMed PMID: 11520916. Pubmed Central PMCID: 2758233.
206. Skaper SD. The neurotrophin family of neurotrophic factors: an overview. Methods Mol Biol. 2012;846:1-12. PubMed PMID: 22367796.
207. Budni J, Bellettini-Santos T, Mina F, Garcez ML, Zugno AI. The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease. Aging Dis. 2015 Sep;6(5):331-41. PubMed PMID: 26425388. Pubmed Central PMCID: 4567216.
208. Niitsu T, Shirayama Y, Matsuzawa D, Shimizu E, Hashimoto K, Iyo M. Association between serum levels of glial cell-line derived neurotrophic factor and attention deficits in schizophrenia. Neurosci Lett. 2014 Jul 11;575:37-41. PubMed PMID: 24861509.
209. Hegarty SV, O'Keeffe GW, Sullivan AM. Neurotrophic factors: from neurodevelopmental regulators to novel therapies for Parkinson's disease. Neural Regen Res. 2014 Oct 1;9(19):1708-11. PubMed PMID: 25422631. Pubmed Central PMCID: 4238158.
210. Michelato A, Bonvicini C, Ventriglia M, Scassellati C, Randazzo R, Bignotti S, et al. 3' UTR (AGG)n repeat of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF)

gene polymorphism in schizophrenia. Neurosci Lett. 2004 Mar 11;357(3):235-7. PubMed PMID: 15003293.
211. Lin LF, Doherty DH, Lile JD, Bektesh S, Collins F. GDNF: a glial cell line-derived neurotrophic factor for midbrain dopaminergic neurons. Science. 1993 May 21;260(5111):1130-2. PubMed PMID: 8493557.
212. Deister C, Schmidt CE. Optimizing neurotrophic factor combinations for neurite outgrowth. J Neural Eng. 2006 Jun;3(2):172-9. PubMed PMID: 16705273.
213. McDonald NQ, Lapatto R, Murray-Rust J, Gunning J, Wlodawer A, Blundell TL. New protein fold revealed by a 2.3-A resolution crystal structure of nerve growth factor. Nature. 1991 Dec 5;354(6352):411-4. PubMed PMID: 1956407.
214. Chao MV, Hempstead BL. p75 and Trk: a two-receptor system. Trends Neurosci. 1995 Jul;18(7):321-6. PubMed PMID: 7571013.
215. Esposito D, Patel P, Stephens RM, Perez P, Chao MV, Kaplan DR, et al. The cytoplasmic and transmembrane domains of the p75 and Trk A receptors regulate high affinity binding to nerve growth factor. J Biol Chem. 2001 Aug 31;276(35):32687-95. PubMed PMID: 11435417.
216. Iulita MF, Cuello AC. Nerve growth factor metabolic dysfunction in Alzheimer's disease and Down syndrome. Trends Pharmacol Sci. 2014 Jul;35(7):338-48. PubMed PMID: 24962069.
217. Nelson KB, Grether JK, Croen LA, Dambrosia JM, Dickens BF, Jelliffe LL, et al. Neuropeptides and neurotrophins in neonatal blood of children with autism or mental retardation. Ann Neurol. 2001 May;49(5):597-606. PubMed PMID: 11357950.
218. Rodrigues DH, Rocha NP, Sousa LF, Barbosa IG, Kummer A, Teixeira AL. Circulating levels of neurotrophic factors in autism spectrum disorders. Neuro Endocrinol Lett. 2014;35(5):380-4. PubMed PMID: 25275256.
219. Malamitsi-Puchner A, Nikolaou KE, Economou E, Boutsikou M, Boutsikou T, Kyriakakou M, et al. Intrauterine growth restriction and circulating neurotrophin levels at term. Early Hum Dev. 2007 Jul;83(7):465-9. PubMed PMID: 17071024.
220. Ucuz I, Dursun OB, Esin I, Ozgeris FB, Kurt N, Kiziltunc A, et al. The relationship between Vitamin D, autistic spectrum disorders, and cognitive development: do glial cell line-derived neurotrophic factor and nerve growth factor play a role in this relationship? Int J Dev Disabil. 2014 Ucuz I, Dursun OB, Esin IS, Ozgeris FB, Kurt N, Kiziltunc A,

et al. .
221. Haddad J, Vilge V, Juif JG, Maitre M, Donato L, Messer J, et al. Beta-nerve growth factor levels in newborn cord sera. Pediatr Res. 1994 Jun;35(6):637-9. PubMed PMID: 7936811.
222. Dhobale M, Mehendale S, Pisal H, Nimbargi V, Joshi S. Reduced maternal and cord nerve growth factor levels in preterm deliveries. Int J Dev Neurosci. 2012 Apr;30(2):99-103. PubMed PMID: 22245319.
223. Joshi SR, Mehendale SS, Dangat KD, Kilari AS, Yadav HR, Taralekar VS. High maternal plasma antioxidant concentrations associated with preterm delivery. Ann Nutr Metab. 2008;53(3-4):276-82. PubMed PMID: 19141991.
224. Berry A, Bindocci E, Alleva E. NGF, brain and behavioral plasticity. Neural Plast. 2012;2012:784040. PubMed PMID: 22474604. Pubmed Central PMCID: 3306960.

225. Marx CE, Vance BJ, Jarskog LF, Chescheir NC, Gilmore JH. Nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, and neurotrophin-3 levels in human amniotic fluid. Am J Obstet Gynecol. 1999 Nov;181(5 Pt 1):1225-30. PubMed PMID: 10561650.
226. Riikonen R. Neurotrophic factors in the pathogenesis of Rett syndrome. J Child Neurol. 2003 Oct;18(10):693-7. PubMed PMID: 14649551.
227. Vanhala R, Korhonen L, Mikelsaar M, Lindholm D, Riikonen R. Neurotrophic factors in cerebrospinal fluid and serum of patients with Rett syndrome. J Child Neurol. 1998 Sep;13(9):429-33. PubMed PMID: 9733288.
228. Shim SH, Hwangbo Y, Yoon HJ, Kwon YJ, Lee HY, Hwang JA, et al. Increased levels of plasma glial-derived neurotrophic factor in children with attention deficit hyperactivity disorder. Nord J Psychiatry. 2015 Oct;69(7):546-51. PubMed PMID: 25753832.
229. Duveau V, Fritschy JM. PSA-NCAM-dependent GDNF signaling limits neurodegeneration and epileptogenesis in temporal lobe epilepsy. Eur J Neurosci. 2010 Jul;32(1):89-98. PubMed PMID: 20597970.
230. Hardies K, Weckhuysen S, De Jonghe P, Suls A. Lessons learned from gene identification studies in Mendelian epilepsy disorders. Eur J Hum Genet. 2015 Nov 25. PubMed PMID: 26603999.
231. Gramage E, Herradon G. Connecting Parkinson's disease and drug addiction: common players reveal unexpected disease connections and novel therapeutic approaches. Curr Pharm Des. 2011;17(5):449-61. PubMed PMID: 21375485.

EKLER

Ek 1: Araştırma Amaçlı Çalışma için Aydınlatılmış Onam Formu

Sayın Anne- Baba ve Sevgili Kardeşim;

Gebeliğinde antiepileptik kullanmış olan çocuklarda gelişimsel açıdan sıkıntı oluşturabilecek durumları tespit etmek için yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın adı "Gebelik Sırasında Epilepsi Tedavisinde Kullanılan Antiepileptiklerin Kullanımının Çocukların Genel Gelişim Üzerine Etkileri Ve Nörogelişimsel Bozukluklarla İlişkisi" dır.

Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, gebelik sırasında kullanılan antiepileptikler, çocukların SSS gelişimini etkilemektedir. Bu çocuklarda psikiyatrik gelişimsel sorunlar ortaya çıkabilmektedir. Böyle bir durumun erken tespit edilerek uygun tedavi açısından yönlendirilmesi sizin ve çocuğunuzun hayat kalitesi ve işlevselliğini artıracak, ileride olabilecek bir çok sıkıntıya karşı koruyucu olacaktır.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 10-20 ml (1-2 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Alınan kanda beyin gelişimi ile ilgili faktörlerin düzeyleri ölçülecektir. Ayrıca psikiyatrik tarama amaçlı birkaç form doldurmanızı rica edeceğim.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler,etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında, onayınızı çekmek hakkına sahipsiniz ve araştırmadan ayrılabilirsiniz

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Ali KARAYAĞMURLU tarafından Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Anabilim Dalları'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim)* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Ali KARAYAĞMURLU'yu 0 442 231 69 56(iş) veya 05055646757 (cep) no'lu telefonlardan ve Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Anabilim Dalı/Kliniği adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Velisinin adı, soyadı

Velisinin imzası: Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim:

Adres :

Tel:

İmza: Tarih:

Ek 2: Sosyo-Demografik Veri Formu

Adı-soyadı: Yaşı:

Cinsiyet: K ( ) E ( )

Kronik Hastalık Öyküsü (Varsa belirtiniz): Evet ( ) Hayır ( )
……..

Anne yaşı: Baba yaşı:

Anne çalışma durumu: Çalışıyor ( ) Çalışmıyor ( )

Baba çalışma durumu: Çalışıyor ( ) Çalışmıyor ( )

Anne kronik hastalık öyküsü (Varsa belirtiniz): Evet ( ) Hayır ( )
……...

Baba kronik hastalık öyküsü (Varsa belirtiniz): Evet ( ) Hayır ( )
……...

Annenin ruhsal bir bozukluk tedavisi almış olması: Evet ( ) Hayır ( )

Annenin ruhsal bir bozukluk tedavisi alıyor olması: Evet ( ) Hayır ( )

Varsa belirtiniz……..

Babanın ruhsal bir bozukluk tedavisi almış olması: Evet ( ) Hayır ( )

Babanın ruhsal bir bozukluk tedavisi alıyor olması: Evet ( ) Hayır ( )

Anne eğitim düzeyi: Yok ( ) Okuryazar ( ) İlkokul ( ) Ortaokul ( ) Lise ( ) Üniversite ( )

Baba eğitim düzeyi: Yok ( ) Okuryazar ( ) İlkokul ( ) Ortaokul ( ) Lise ( ) Üniversite ( )

Aile Gelir Durumu: 500 YTL' nin altında ( ) 500-1.000 YTL ( ) 1.000-2.000 YTL ( ) 2.000-5000 YTL ( ) 5.000 YTL ve üzeri ( )

Gebelik öncesi folik asit kullanımı: Evet ( ) Hayır ( )

Planlı Gebelik: Evet ( ) Hayır ( )

Epilepsi Tipi: Jeneralize Tonik-Klonik ( ) Fokal ( ) İdiyopatik Jeneralize ( )

Gebelik sırasında Alkol Kullanımı: Evet ( ) Hayır ( )

Gebelik sırasında Madde Kullanımı: Evet ( ) Hayır ( )

Gebelik sırasında Sigara Kullanımı: Evet ( ) Hayır ( )

Gebelik sırasında bir anormallik/komplikasyon varsa belirtiniz(Prenatal-natal-postnatal hipoksik doğum öyküsü, uzamış sarılık,….): ……. ……

Gebelik sırasında psikososyal sorun:……

Gebelik sırasında ilaç kullanımı:……..

Gebelik sırasında nöbet geçirdiniz mi (Evet ise sayısını belirtiniz): Evet ( ) Hayır ( )

Gebelik Haftası (Haftasını belirtiniz):Prematüre ( )…. Zamanında ( )....
Postmatüre ( )….

Doğum sırasında bir anormallik/komplikasyon varsa belirtiniz: …….

Doğum kilosu: 1.5000 mg'ın altında ( ) 1.500-2.500 mg ( ) 2.500-4.500 mg ( )

4.500 mg ve üstü ( )

Gebelikteki Anne yaşı: Gebelikteki Baba Yaşı:

Kullanılan Antiepileptik: Valporik Asit ( ) KZP ( ) Lamiktal ( )
Çoklu İlaç kullanımı (Lütfen ilaçların ismini belirtiniz) ( )
…….

Diğer (Lütfen ilacın ismini belirtiniz) ( ) ……

Kullanılan Antiepileptik Dozu:

Varsa kan düzeyi:

Maruz Kalınan Trimestırlar: 1.Trimestır ( ) 2.Trimestır ( ) 3.Trimestır ( ) Tümü ( )

Gebelikten sonra emzirme süresi: Üç aydan az ( ) Üç aydan fazla ( )

Emzirme döneminde Antiepileptik kullanımı (3 aydan fazla emzirme süresi olanlar için)Valporik Asit ( ) KZP ( ) Lamiktal ( )

Çoklu İlaç kullanımı (Lütfen ilaçların ismini belirtiniz) ( ) …….

Diğer (Lütfen ilacın ismini belirtiniz) ( ) ……

Kullanılan Antiepileptik Dozu:

Varsa kan düzeyi:

Gebelik sonrası ulusal taramaları (işitme, hipotiroidi, fenilketonüri) yaptırdınız mı Evet ( ) Hayır ( )

Herhangi bir sorun saptandı mı Evet ( ) Hayır ( )

Daha önce düşük öyküsü: Evet ( ) ….....sayısını belirtiniz Hayır ( )