

Uykuda Elektriksel Status Epileptikus Çocukluk Çağının Kendini Sınırlayan Fokal Epilepsilerinde Dili Olumsuz Etkiler mi?

Does Electrical Status Epilepticus in Sleep Adversely Affect Language in Self-Limited Focal Epilepsies of Childhood?

Merve SAVAŞ¹, Aylin Müge TUNÇER², İlayda ÇELİK¹, Miray Atacan YAŞGÜÇLÜKAL³, Ahmet Veysi DEMİRBİLEK⁴, Ayşe Özlem ÇOKAR⁵

¹İstanbul Atlas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Dil ve Konuşma Terapisi Bölümü, İstanbul, Türkiye

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Dil ve Konuşma Terapisi Bölümü, Muğla, Türkiye

³Giresun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Bölümü, Giresun, Türkiye

⁴İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Uykuda elektriksel status epileptikus (electrical status epilepticus in sleep [ESES]), fokal, jeneralize tipte epilepsilere ya da çeşitli sendromlara eşlik edebilmekte ve kognitif-linguistik regresyona neden olmaktadır. Çocukluk çağının kendini sınırlayan fokal epilepsileri (self-limited focal epileptic syndromes of childhood [SFEC]) içinde sayılan Rolandik Epilepsi ve Gastaut tipi oksipital paroksizmlü çocukluk çağı epilepsilerinde nöbetlerin ılımlı seyrine rağmen dil tutulumu ve bilişsel tutulum görülmektedir. Bu epilepsilerde atipik bir özellik olarak EEG'de ESES paterninin bulunması halinde dil bozukluğunun şiddeti ve ilişkili olduğu klinik parametreler yeterince aydınlatılmamıştır.

Yöntem: Mental ve motor gelişimsel geriliği olmayan 28 SFEC'li çocuktan EEG'de ESES paterni olan (aktif ESES [A-ESES], n=6) ve olmayanlar (non-ESES, n=22) epilepsiye özgü klinik değişkenler ve hem standart hem de betimsel araçlar kullanılarak linguistik parametreler açısından karşılaştırıldı. Otuz iki sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak dâhil edildi.

Bulgular: A-ESES grubunda önemli ölçüde anlamlı farklılık gösteren

klinik özellik, politerapi prevalansının fazla olmasıydı. Sağlıklı kontrollere kıyasla A-ESES ve non-ESES gruplarda linguistik parametrelerin çoğu bozulurken, A-ESES hastaları non-ESES hastalardan yalnızca anlatı analizi ile değerlendirilen kompleks cümle üretiminde azalma açısından farklılık gösterdi. A-ESES hastaları ayrıca anlatı analizi sırasında daha az sayıda sözcük, isim, fiil ve zarf üretim eğilimi gösterdi. Bu dil parametreleri açısından politerapi ve monoterapi alan hastalar arasında fark yoktu.

Sonuç: Sonuçlarımız ESES'in, SFEC'de kompleks cümle ve genel sözcük üretimi üzerindeki olumsuz etkisini artırdığını göstermektedir. Objektif testlere yansımayan linguistik bozulmalar, anlatı araçları kullanılarak tespit edilebilir. Anlatı analizi ile elde edilen kompleks sentaktik üretimler, epilepsili okul çağı çocuklarında dil becerilerini kapsamlı bir şekilde karakterize eden önemli bir parametredir.

Anahtar Sözcükler: Antiepileptik, dil bozukluğu, ESES, oksipital epilepsi, Rolandik epilepsi

ABSTRACT

Introduction: The electrical status epilepticus in sleep (ESES) accompanies a wide spectrum of focal and generalized epilepsies, which manifest with cognitive-linguistic regression. Both ESES and language impairment can be seen in self-limited focal epileptic syndromes of childhood (SFEC). The association between the presence of ESES pattern on the EEG and the severity of the language impairment has not been adequately clarified.

Methods: Twenty-eight SFEC cases without intellectual and motor disabilities and 32 healthy children were recruited. Cases with active ESES (A-ESES, n=6) and without ESES pattern on EEG (non-ESES, n=22) were compared in terms of clinical features and linguistic parameters by both standard and descriptive assessment tools.

Results: The only significantly different clinical feature in the A-ESES group was the increased prevalence of polytherapy. While most of the linguistic parameters were impaired in A-ESES and non-ESES groups

compared to healthy controls, A-ESES patients differed from non-ESES patients only in terms of decreased complex sentence production, which was assessed by narrative analysis. A-ESES patients also showed trends toward producing lower numbers of words, nouns, verbs, and adverbs during narrative analysis. There were no differences among patients under polytherapy and monotherapy in terms of these language parameters.

Conclusion: Our results show that ESES increases the negative effect of chronic epilepsy on complex sentence and word production. Linguistic distortions that are not reflected in objective tests can be detected by narrative tools. Complex syntactic production obtained by narrative analysis is an important parameter that extensively characterizes language skills in school-age children with epilepsy.

Keywords: Antiepileptic, ESES, language disorder, occipital epilepsy; Rolandic epilepsy

Cite this article as: Savaş M, Tunçer AM, Çelik İ, Yaşgüçlülük MA, Demirbilek AV, Çokar AÖ. Uykuda Elektriksel Status Epileptikus Çocukluk Çağının Kendini Sınırlayan Fokal Epilepsilerinde Dili Olumsuz Etkiler mi? Arch Neuropsychiatry 2023;60:62–67.

Öne Çıkan Noktalar

- SFEC'te ESES paterni ve dil bozukluğu birlikte görülebilmektedir.
- ESES'li hastalar ESES olmayanlara göre daha az sayıda kompleks cümle üretti.
- Anlatı analizi ile subklinik dil bozuklukları tespit edilebilmektedir.
- ESES'li hastalarda politerapi prevelansı daha fazladır.
- ESES'te daha az sayıda kompleks cümle üretimi, AEİ sayısı ile ilişkili değildir.

GİRİŞ

Uykuda elektriksel status epileptikus (ESES); elektroensefalografik incelemede non-REM'in %25-85'inden fazlasında izlenen diken dalga aktiviteleri, çoğunlukla epilepsi ve kognitif regresyonla karakterize, çocukluk çağı başlangıçlı epileptik ensefalopatidir. Uykuda elektriksel status epileptikus ve uyku sırasında devamlı diken dalgalı epilepsi (epilepsy with continuous spike-waves during sleep" [CSWS]) birbirinin yerine kullanılsa da; ESES, elektroensefalografik muayenede görülen patern için kullanılırken, CSWS bilişsel ve dilsel gerilemenin olduğu klinik tabloyu tarif etmek için kullanılmaktadır. Genetik etiyoloji, yapısal anomaliler ve erken yaşta edinilen beyin hasarı ESES'e yol açan nedenler arasındadır (1). Aynı zamanda ESES, normal gelişim gösteren çocuklarda idiyopatik epilepsilere de eşlik edebilir. Uluslararası Epilepsi Topluluğu'nun (International League Against Epilepsy, ILAE) 2017 sınıflamasına göre çocukluk çağının kendini sınırlayan epilepsileri (self-limited focal epileptic syndromes of childhood [SFEC]) içinde sayılan Rolandik Epilepsi (RE) ve Gastaut tipi oksipital paroksizmlili çocukluk çağı epilepsisi (Gastaut type occipital paroxysmal childhood epilepsy [G-ICOE]) epilepsisinde (2) ESES paterni ve dil bozukluğu birlikte görülebilmektedir (3,4). Uykuda elektriksel status epileptikusun dilin hem morfosentaks ve semantik hem de pragmatik boyutları üzerinde olumsuz etkisi olduğu bildirilmiştir (5). İşitsel agnozi ile başlayıp edinsel epileptik afaziye evrilen Landau-Kleffner Sendromu'nda (LKS) şiddetli dil bozukluğuna ESES'in eşlik ettiği bilinmektedir. SFEC ve LKS'nin, -interiktal deşarjlar ve değişen şiddette dil-bilişsel sorunların ortak özellikler olması sebebi ile- epilepsi ve dil bozukluğu birlikteliği spektrumunun parçaları olabilecekleri öne sürülmektedir (6,7). LKS, RE ve ESES ile ilişkilendirilen çeşitli ortak genler bulunmaktadır ve GRIN2A'daki mutasyonlar, şimdiye kadar tespit edilen en yaygın genetik neden olarak gösterilmektedir (8).

ESES'li çocuklarda tedavi hedefleri, epileptik nöbetlerin durdurulması, anormal EEG bulgularının baskılanması ve dil-bilişsel yıkımın engellenmesidir (9). Bununla birlikte, epilepsinin klinik, elektrofizyolojik ve tedavi yönlerinin dil işlevleri üzerindeki etkisi büyük ölçüde anlaşılmamıştır. SFEC'nin nispeten iyi huylu ve tedaviye yanıt veren doğası, şiddetli ve persistan epilepsilerde görülen klinik özelliklerin SFEC'de detaylı incelenme gerekliliğinin göz ardı edilmesine neden olabilir. Önceki çalışmamızda SFEC'li çocuklarda EEG bulgularından ve nöbet aktivitesinden bağımsız olarak ileri düzeyde dil bozukluğu gelişebildiğini ve standart testlere yansımaya subklinik dil bozukluğu görülebildiğini göstermiştik (10). Bu çalışmada, ESES'in SFEC hastalarında dil bozukluğu üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlandı.

YÖNTEM

Katılımcılar ve Klinik Bilgi

Bu çalışmaya mental ve motor gelişimsel geriliği olmayan 28 SFEC'li sağ elini kullanan çocuk (ortalama yaş \pm standart sapma, 10,4 \pm 1,9) ve yaş-

cinsiyet uyumlu, sağ elini kullanan, normal uyku ve uyanırken çekilen EEG'si normal olan 32 sağlıklı çocuk (ortalama yaş \pm standart sapma, 10,7 \pm 1,9) dâhil edildi. Etik uygunluk ve ailelerden yazılı onam alındı. Epileptik çocuklardan ILAE'nin ilgili kriterlerine göre 19'u RE (10,7 \pm 1,9); 9'u ise G-ICOE (9,9 \pm 2,0) tanısı almıştı (2). Hastaların tümünde kranyal görüntüleme normaldi; epilepsi dışında ek sistemik, psikiyatrik veya nörolojik hastalık ve anti-epileptik ilaçlar (AEİ) dışında ilaç kullanımı yoktu. Sağlıklı ve epilepsili çocukların aile eğitim ve aylık gelir düzeyleri benzerdi. Çalışmaya dâhil edilen epileptik olgulardan toplanan demografik ve klinik veriler; cinsiyet, yaş, epilepsi tipi, epilepsinin başlangıç yaşı, hastalık süresi (yıl), takip süresi (ay), yıllık nöbet sıklığı, AEİ sayısı ve febril konvulsiyon öyküsüdür. Dil ve matematik derslerindeki okul notları ve okul başarı düzeyleri hakkında velilerle görüşülmüştür. Okul başarısızlığı, notlarda 1'den fazla standart sapma gösterme veya bir sınıfı tekrar etme olarak tanımlandı. Tüm hastaların dil testleri uygulanmadan önceki bir hafta içinde uyanıklık ve uyku EEG incelemeleri yapıldı. Olgular EEG bulgularına göre iki gruba ayrıldı:

- 1) Non-ESES (n=22): Bu grupta dil değerlendirmesi öncesi bir hafta içinde alınan EEG'de normal veya tek taraflı/bilateral fokal epileptik aktivite saptandı ve hastanın en son EEG'si de dâhil olmak üzere takip sırasında yapılan EEG'lerde ESES izlenmedi.
- 2) Aktif ESES (A-ESES, n=6): Bu grupta non-REM döneminin >%85'inde sürekli diken yavaş dalga aktiviteleri gözlemlendi, ancak dil değerlendirmesi öncesindeki bir hafta içinde çekilen EEG'de fokal epileptik aktivite saptanmadı.

Dil Değerlendirmesi

Türkçe Okul Çağı Dil Gelişimi Testi (TODİL [Test of Language Development-Primary-Fourth Edition: Turkish Version]) okul çağındaki çocukların sözel dil düzeylerini belirlemek için kullanılmaktadır. Altı ana alt test içerir: resim sözcük dağarcığı, ilişkili sözcük dağarcığı, sözcük betimleme, cümle anlama, cümle tekrarı ve morfolojik tamamlama. Türkçe Anlamsız Sözcük Tekrar Testi (TAST) 2, 3, 4 veya 5 heceli 16 kelimeden oluşmaktadır. Türkçe sondan eklemeli bir dil olduğundan yapım ve çekim eklerinin tekrar performansına etkisi dile benzeyen ve dile benzemeyen sözcükler üzerinden incelenmiştir (11). Dili kapsamlı bir şekilde değerlendirmek için standart dil testlerinin yanı sıra anlatı örnekleri de elde edilmiştir. Çocukların anlatım becerilerini incelemek için kullanılan The Multilingual Assessment Instrument for Narrative Türkçe'ye LITMUS-MAIN-TR olarak uyarlanmıştır (12). İki model ve iki ana öyküden oluşan dört paralel öyküye sahiptir. Bu çalışmada, katılımcılar model bir öykü dinledikten sonra öyküyle ilgili anlama sorularını yanıtlamış ve resimlere bakarak ana öyküyü anlatmışlardır. Daha sonra katılımcılar ana öykünün anlama sorularını yanıtlamışlardır. Öykülerin transkripsiyonu yapıldıktan sonra anlatı örnekleri analiz edilmiş ve makro yapısal özellikler açısından öykü yapısı (olayın başlangıcı, kahramanın amacı, girişim ve eyleminin sonuçlarına dair kurulan cümlelerin sayısı) öykü karmaşıklığı (amaç, girişim ve sonuç cümlelerinin bir arada bulunduğu, tamamlanmış bölümler) puanları ve içsel durum terimlerinin sayısı (*bilmek, hissetmek, anlamak, görmek, duymak, korkmak, mutlu olmak, susamak, acıkmak* gibi sözcükler [ITS]) belirlenmiştir. Mikro yapılar için ortalama sözcük uzunluğu (OSU), toplam sözcük sayısı, tip-tür oranı (farklı sözcüklerin sayısının toplam sözcük sayısına oranlanmasıyla elde edilen sayısal değer [TTO]), farklı isim, fiil, sıfat, zarf, bağlaç, karmaşık cümle (en az bir eylemsi içeren tamamlanmış cümle) ve çaba (*imm, şey* gibi boşluk doldurma sözcükleri, yanlış başlangıçlar, sözcük ya da öbek tekrarları, revizyonlar) sayısı hesaplanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Dağılımın normalliği Shapiro-Wilk's ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile değerlendirildi ($p>0,05$). Grupların çoğu normal dağılıma sahip olmadığı için iki grup arasındaki anlamlı farklılıkları belirlemede parametrik olmayan Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üçlü grup karşılaştırmalarında

parametrik olmayan testlerden Kruskal-Wallis testi, post-hoc analiz için Dunn testi kullanıldı. Kategorik değişkenler Ki-Kare testi ile karşılaştırıldı. Korelasyon analizleri Spearman korelasyon testi ile yapıldı. 0,05'ten küçük bir p değeri anlamlı fark olarak kabul edildi.

BULGULAR

Epilepsi Olgularının Klinik ve Demografik Özellikleri

A-ESES ve non-ESES grupları arasında cinsiyet, yaş, epilepsi tipi, hastalık süresi, epilepsi başlangıç yaşı, takip süresi, yıllık nöbet sayısı, febril konvulsiyon ve okul başarısızlığı açısından fark yoktu. Bununla birlikte, A-ESES grubunda, non-ESES grubuna göre daha fazla sayıda kız cinsiyette hasta ve daha fazla sayıda G-ICOE hastası vardı. A-ESES hastalarında politerapi prevalansı anlamlı olarak daha yüksekti ve buna paralel olarak, A-ESES hastaları non-ESES hastalara göre anlamlı olarak daha fazla sayıda AEİ kullanıyordu (Tablo 1). Ayrıca, A-ESES ve non-ESES grupları, anti-epileptik ilaçların dağılımını gösterilmiştir (Tablo 2).

Çalışma Grupları Arasında Dil Parametrelerinin Karşılaştırılması

Sözel dil düzeyi, TAST, model öykü anlama, ana öykü anlama, öykü karmaşıklığı, öykü yapısı, İTS, OSU, karmaşık cümle sayısı ve çaba sayısı parametreleri hem A-ESES hem de non-ESES gruplarda sağlıklı gruplara göre anlamlı olarak daha düşüktü. Gruplar arasında toplam sözcük sayısı, TTO, isimler, fiiller, sıfatlar, zarflar ve bağlaçların sayısı açısından fark yoktu. A-ESES ve non-ESES grupları arasında önemli ölçüde farklı olan tek parametre, non-ESES hastalar lehine karmaşık cümle sayısıydı ($p=0,001$ by Kruskal-Wallis). Ek olarak, A-ESES hastaları, anlatı analizi sırasında

non-ESES hastalardan daha düşük öykü karmaşıklığı puanı aldı ve daha az sözcük, isim, fiil ve zarf üretme eğilimi gösterdi (Tablo 3).

Demografik ve Klinik Değişkenlerin Karmaşık Cümle Üretimine Etkisi

A-ESES ve non-ESES grupları arasında anlamlı veya anlamlıya yakın eğilim gösteren demografik ve klinik değişkenlerin karmaşık cümle üretimi üzerindeki potansiyel etkisi araştırıldı. Politerapi ($4,3\pm 2,0$) ve monoterapi ($4,8\pm 3,4$) alan hastalar arasında karmaşık cümle üretimi ($p=0,307$) veya araştırılan dil parametrelerinin herhangi biri açısından anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca, AEİ'lerin sayısı ile anlatı analizi sırasında üretilen karmaşık cümlelerin sayısı arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0,294$, $R=0,191$). Karmabazepin ve valproat tüm SFEC kohortunda en sık kullanılan ilaçlar olduğundan, bu ilaçları kullanan çocuklar karmaşık cümle sayısı açısından karşılaştırıldı. Karmabazepin ($n=6$, $3,8\pm 2,9$) ile valproat grubu ($n=10$, $5,6\pm 4,0$) arasında karmaşık cümle oluşturma ($p=0,126$) açısından fark bulunmadı. Benzer şekilde, diğer dil parametreleri açısından da karmabazepin ve valproat kullanıcıları arasında önemli farklılıklar yoktu. Tablo 2'de belirtilen diğer ilaç gruplarının vaka sayıları 1 ile 3 arasında değiştiğinden, bu anti-epileptik gruplar arasında karşılaştırma yapmak için gerekli istatistiksel güç elde edilememiştir. A-ESES grubunda kız cinsiyette olgular ve G-ICOE vakalarının nispeten fazla sayıda olması nedeniyle, karmaşık cümle üretiminin bu değişkenlerden etkilenip etkilenmediği araştırıldı. Epileptik olgularda kız ($4,8\pm 4,3$) ve erkek ($4,9\pm 2,8$) hastalar arasında karmaşık cümle üretimi açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,476$). Benzer şekilde bir önceki çalışmamızda da tespit edildiği gibi RE ($5,2\pm 3,8$) ve G-ICOE ($4,6\pm 2,1$) vakaları arasında karmaşık cümle üretiminde fark yoktu ($p=0,983$) (10).

Tablo 1. ESES olan ve olmayan epileptik çocuklar arasında klinik özelliklerin karşılaştırılması

	A- ESES (n=6)	Non-ESES (n=22)	p değeri
Cinsiyet	5K/1E	8K/14E	0,113
Yaş	11,1±2,7	11,1±2,4	0,496
Epilepsi tipi	2RE/4 G-ICOE	17RE/5 G-ICOE	0,121
Epilepsi başlangıç yaşı	6,9±1,8	7,9±2,1	0,100
Hastalık süresi (yıl)	4,2±1,5	3,2±2,2	0,111
Takip süresi (ay)	41,4±18,3	32,7±18,9	0,119
Yıllık nöbet sayısı	5,3±7,9	3,7±9,6	0,317
AEİ sayısı	1,8±0,8	1,0±0,5	0,030
Politerapi alan hasta sayısı	4	2	0,013
Febril konvulsiyon öyküsü	0	5	0,492
Okul başarısızlığı	6/6	16/22	0,378

AEİ: Antiepileptik ilaç; E: Erkek; G-ICOE: Gastaut tipi oksipital paroksizmal çocukluk çağı epilepsisi; K: Kız; RE: Rolandik epilepsi.

Tablo 2. Dil testleri sırasında hastalar tarafından kullanılan anti-epileptik ilaç türleri

		A- ESES (n=6)	Non-ESES (n=22)	p değeri
Monoterapi (n=22)	VPA	1	9	0,537
	CBZ	1	5	0,748
	LEV	0	3	0,831
	LMT	0	2	0,443
	TPM	0	1	0,595
Politerapi (n=6)	VPA+LEV	1	1	0,898
	VPA+LMT	1	0	0,478
	CBZ+LEV	1	1	0,898
	VPA+LEV+CLB	1	0	0,478

CBZ: Karmabazepin; CLB: Klobazam; LEV: Levetirasetam; LMT: Lamotrijin; TPM: Topiramet; VPA: Valproik Asit.

Tablo 3. A-ESES hastaları (n=6), non-ESES hastaları (n=22) ve sağlıklı kontroller (n=32) arasında dil parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup	Ortalama ± SS	p (Kruskal-Wallis)	Anlamlı post-hoc karşılaştırmalar (p<0,05)
Sözel Dil Düzeyi	A-ESES (1)	90,33±12,93	0,001	1-3 2-3
	non-ESES (2)	85,04±17,45		
	Sağlıklı (3)	107,94±13,43		
TAST	A-ESES (1)	6,17±2,64	0,001	1-3 2-3
	non-ESES (2)	6,83±2,57		
	Sağlıklı (3)	12,35±2,27		
Anlama (Model Öykü)	A-ESES (1)	8,33±1,21	0,008	1-3 2-3
	non-ESES (2)	8,43±1,44		
	Sağlıklı (3)	9,32±0,94		
Anlama (Ana Öykü)	A-ESES (1)	8,00±0,63	0,014	1-3 2-3
	non-ESES (2)	7,48±1,86		
	Sağlıklı (3)	8,81±1,54		
Öykü Karmaşıklığı	A-ESES (1)	3,67±1,51	0,002	1-3 2-3
	non-ESES (2)	5,13±3,24		
	Sağlıklı (3)	7,29±1,81		
Öykü Yapısı	A-ESES (1)	8,33±0,82	0,001	1-3 2-3
	non-ESES (2)	8,52±2,64		
	Sağlıklı (3)	11,61±1,82		
İTS	A-ESES (1)	4,33±3,56	0,001	1-3 2-3
	non-ESES (2)	3,96±1,94		
	Sağlıklı (3)	7,10±1,58		
OSU	A-ESES (1)	8,29±1,89	0,001	1-3 2-3
	non-ESES (2)	8,41±2,29		
	Sağlıklı (3)	10,51±2,07		
Toplam Sözcük Sayısı	A-ESES (1)	61,33±17,56	0,413	-
	non-ESES (2)	74,54±26,26		
	Sağlıklı (3)	76,68±28,09		
TTO	A-ESES (1)	0,59±0,07	0,560	-
	non-ESES (2)	0,56±0,07		
	Sağlıklı (3)	0,57±0,09		
İsim sayısı	A-ESES (1)	8,17±1,17	0,275	-
	non-ESES (2)	9,57±2,64		
	Sağlıklı (3)	10,13±3,26		
Fiil sayısı	A-ESES (1)	13,67±4,08	0,193	-
	non-ESES (2)	16,26±4,87		
	Sağlıklı (3)	14,42±3,74		
Sıfat sayısı	A-ESES (1)	2,17±0,75	0,418	-
	non-ESES (2)	2,91±1,68		
	Sağlıklı (3)	2,90±1,33		
Zarf sayısı	A-ESES (1)	0,50±0,55	0,190	-
	non-ESES (2)	1,22±1,04		
	Sağlıklı (3)	1,74±2,13		
Bağlaç sayısı	A-ESES (1)	4,83±3,25	0,627	-
	non-ESES (2)	6,91±4,88		
	Sağlıklı (3)	6,39±3,68		
Kompleks Cümlelerin Sayısı	A-ESES (1)	3,67±2,66	0,001	1-3 2-3 1-2
	non-ESES (2)	5,22±3,63		
	Sağlıklı (3)	6,58±2,36		
Çaba	A-ESES (1)	13,17±14,62	0,001	1-3 2-3
	non-ESES (2)	9,30±7,68		
	Sağlıklı (3)	2,29±1,83		

İTTO: Tip-Tür Oranı; OSU: Ortalama Sözcük Uzunluğu; TAST: Türkçe Anlamsız Sözcük Tekrarı Testi; TS: İçsel Durum Terimleri Sayısı.

TARTIŞMA

Daha önceki çalışmamızda epilepside dil bozukluğunun şiddetli ve genelize epilepsi ile sınırlı olmadığını ve nispeten iyi huylu ve tedaviye yanıt veren bir epilepsi formu olan SFEC'li olgularda da görülebileceği bulundu. Ayrıca, dil bozukluğunun, epilepsinin herhangi bir klinik faktörüyle (örneğin nöbet sıklığı ve EEG'de epileptik aktivite) ilişkili olmadığını daha önce göstermiştik (10). Bu çalışmada, SFEC olup ESES bulgusuna sahip olmanın dilin morfosentaktik ve pragmatik bileşenleri üzerindeki etkisini inceledik. Daha önceki ESES-dil birliktelikleri, göreceli olarak daha şiddetli bir hastalık seyri olan epilepsi sendromlarında (örneğin LKS) çalışıldığı için özellikle SFEC grubu seçildi. Önceki çalışmaya benzer şekilde, SFEC grubunda ESES varlığından bağımsız olarak dil işlevlerinin önemli ölçüde bozulduğunu gösterdik. Mevcut çalışmada ESES'li hastalar, ESES olmayan gruba göre daha az sayıda karmaşık cümle üretti. ESES olan ve olmayan SFEC hastaları arasında diğer dil parametreleri açısından anlamlı fark bulunmadı. Bununla birlikte, anlatı analizinin birkaç ek parametresi, A-ESES grubunda nispeten daha düşük olduğu ve bu bulgu dil alanında genel bir bozulma olduğunu gösterdi.

Ortalama aralıkta performans gösteren çocuklarda dil bozukluğu, sadece standart dil testleri uygulandığında maskelenebilir. Anlatı örnekleri kullanılarak, dilin standart ölçülere yansımayan semantik-pragmatik bileşenleri daha kesin olarak değerlendirilebilir (12). Anlatı örneklerinin analizi ile farklı etnik ve kültürel kökenlerden gelen çocukların dil becerileri standart kalıplara sokmadan aydınlatılabilir. Bu yolla anlatı; hem dil bozukluğunun doğasını ve sınırlarını ortaya koymak hem de dil bozukluğuna yönelik müdahale araçlarını planlamak ve uygulamak için kullanılır (13).

Yazılı ve sözlü anlatımda giderek artan cümle uzunluğu ve sentaktik karmaşıklık, okul çağındaki çocuklar, ergenler ve genç yetişkinlerde sentaktik gelişimin önemli bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Konuşma örneklerinde gramatik kompleksitenin üretimi için kompleks düşüncenin varlığı gereklidir. Kompleks sentaks, mantıksal olarak olayların ardı sıra dizildiği, birbiri ile tutarlı ve bağdaşık olarak yapılandırılmış öykü anlatma becerilerinin gelişimi için kritik bir öneme sahiptir (14). Anlatının karmaşıklığı, ana cümle bileşenlerinin yan tümcelere entegrasyonu ve bu tümcelerin sayısı ile belirlenir. Dış dünya bilgisi ve soyut düşünme, kompleks sentaksın gelişimini etkileyen faktörler olarak kabul edilir. Sağlıklı çocuklarda ergenlikle birlikte yetişkinliğe geçişte giderek daha fazla adlaştırma kullanılmakta, yan ve bağlantılı tümcelerin üretim oranları artmaktadır. Bağımlı cümlelerin bağımsız cümlelere eklenmesinde bu artış, dilin olgunlaşmasının bir sonucu olarak kabul edilir. Kompleks cümle üretimi üst düzeyde sentaktik gelişime işaret ederken, sıralı ve basit cümle yapılarının çoğu sentaktik imatüretinin kanıtı olarak yorumlanabilir. Yaş ve kompleks sentaks arasındaki korelasyon, genel linguistik gelişime endekslidir (14).

Kompleks sentaksı üretirken bir ana cümleye bağlanan yan cümleciklerin sayısındaki artış; üretim çabası sırasında konuşmacının bir cümlede tüm bileşenlerini akılda tutma yeterliliğini gerektirmekte ve bilişsel işlem yükünü artırmaktadır. Dolayısıyla kompleks sentaktik birimlerin operasyonunu yürütmek için çalışma belleği kapasitesi temel belirleyici bir rol oynamaktadır (15). Çalışma belleği kapasitesi ve kompleks sentaks üretiminin, okul başarısı üzerinde yordayıcı bir etkisi bulunmaktadır (16). Anlatımda kullanılan yan ve bağımlı yapılar, zarf, sıfat, ilgi ve isim cümlecikleriyle oluşturulur. Bazı yan ve bağımlı yapıların anlatının içeriğine pragmatik katkıları da bulunmaktadır. Örneğin zarf tümceleri sıralama, zaman, sebep-sonuç ve kıyaslama amaçları için kullanılır. Eylemsi kullanımı ve 'Zihin Kuramı' (Theory of mind) performansı arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda ele alınmıştır (17). Dolayısıyla anlatı esnasında kompleks sentaks üretimi; morfosentaktik ve pragmatik becerileri gerektirmesi ve afektif kognitif boyutları içermesi açısından global bir yürütücü işlev olarak ele alınabilir (18).

Türkçe, yapım ve çekim ekleri açısından oldukça zengin bir morfolojiye sahip sonradan eklemeli bir dildir. Sonradan eklemeli dillerde bağımlı morformelerin, eklendiği sözcüğün ait olduğu sınıfı değiştirme kapasitesi vardır. Türkçe'de bağımlı morformeler, bağımsız morformelere belirli bir sıra ve hiyerarşik düzende eklenmektedir ve eklenme kuralları son derece katıdır. (19). Türkçe'de yan ve bağımlı cümleciklerin olduğu morfosentaktik olarak karmaşık cümleler elde etmek için eylem köküne çeşitli eklerin eklenerek eylemin isimleştirilmesi gerekmektedir. Türkçe mastarlar karmaşık cümle oluşturulurken, sıfat-fiil ve zarf-fiiller fiil kökleri içerir ve zaman ekleri ve kişi belirteçleri almazlar. Bunun yerine sıfat, zarf ve isim fiiller elde etmek için eylem köküne birbirinden farklı eklerin eklenmesi gerekmektedir. Bu ekler eklendikten sonra ünlü ve ünsüz uyumları dikkate alınarak belirli fonemlerde değişiklikler (fonolojik harmoni) yapılır. Bir cümle birden fazla yargı içerebilir dolayısıyla daha fazla sayıda eylemsinin kullanımı gerektirir. Türkçe'de karmaşık cümle oluştururken zorunlu olarak ortaya çıkan bu kompütasyonel işlemler; morfosentaktik ve çalışma belleği yükünü artırmaktadır (20).

Fonolojik çalışma belleği performansını ölçmeyi hedefleyen anlamsız sözcük tekrarı testleri, çocukluk çağı ve adölesan dönemde özgül dil bozukluğunu belirlemek için kullanılan araçlardan biridir (21). Dile benzeyen ve dile benzemeyen anlamsız sözcüklerden oluşan bu testlerdeki performans, çocuğun sahip olduğu sesletim ve sesbilgisel gelişim düzeyi, fonolojik çalışma belleğinde fonotaktik temsillerin ve fonolojik izlerin saklanma kapasitesi, dikkatin sürdürülmesi ve leksikal bilgi ile ilişkilidir (22). A-ESES ve non-ESES grupları arasında TAST performansı arasında fark bulunmaması fakat bununla birlikte A-ESES grubunun kompleks sentaks üretiminde görülen düşüklük, dile spesifik tutulum destekler niteliktedir. SFEC'li çocuklarda yapılan görüntüleme çalışmalarında linguistik işleme ile ilgili alanlarda yapısal ve fonksiyonel farklılıklar görülmüştür. Lateralizasyonla ilgili görüntüleme araştırmalarında RE'li çocukların dil fonksiyonlarının sol hemisfer yerine bilateral ya da sağ hemisfere lokalize olduğu ve bu farklılığın kognitif linguistik zorlukları telafi etme çabası yönünde geliştiği öne sürülmektedir (23). ESES sıklığı fazla olan RE'li hastaların dil ve zekâ testleri puanları düşük olmakla birlikte söz konusu gerilik; yaş, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ve toplam nöbet sayısı gibi klinik değişkenlerle ilişkili değildir. ESES'in eşlik ettiği RE olgularında merkezi yürütme ağı ve dikkat çekerlik ağındaki beyin aktivitesi, ESES eşlik etmeyen RE'ye göre farklılık göstermiştir (24). Sağlıklı bireylerde sentaktik anlama ve üretim, sol hemisferdeki inferior ve medial frontal girus, süperior parietal lobul, sol anterior temporal kutup, sağ bazal ganglionlar, sol angüler girus, bilateral prekuneus alanlarının dâhil olduğu geniş boyutlu linguistik şebekenin işlevidir (25). Bununla birlikte görüntüleme çalışmaları ile fonolojik algı, konuşma üretimi ve soyut sözcüklerin işlenmesi esnasında sağ hemisferdeki pek çok bölgenin aktive olduğu ile ilgili kanıtlar artmıştır (26). Tüm bulgular birlikte ele alındığında sol ve sağ hemisferin büyük bir bölümü ve spesifik subkortikal yapıların linguistik işleme katıldığı görülmektedir. ESES'in etkilediği dil ile ilgili beyin bölgelerinin ileri yöntemlerle daha fazla araştırılması gerekmektedir. Benzer şekilde, ESES'in doğrudan dilsel/bilişsel işlev bozukluğuna mı neden olduğu yoksa hem ESES hem de zihinsel bozulmanın, paylaşılan bir epilepsi kaynaklı beyin işlev bozukluğunun yalnızca farklı tezahürleri olup olmadığı daha fazla incelenmelidir.

AEİ'ler ve politerapinin sıklıkla linguistik-bilişsel işlevleri olumsuz etkilediği ortaya konya da (27,28), farmakolojik ajanların dilsel işlevler üzerindeki etkisini ayrıntılı olarak inceleyen sınırlı sayıda çalışma vardır. Valproatın özellikle dil ve biliş üzerinde olumsuz etkilere neden olduğu gösterilmiştir (29). Bununla birlikte, kohortumuzda, Valproat ve karbamazepin alan hastalar arasında hiçbir fark yoktu, bu da SFEC hastalarında kullanılan dozlarda valproatın dil üzerinde istisnai olarak yüksek bir olumsuz etkiye sahip olmadığı anlamına gelmektedir. Tek başına anti-epileptik yerine birden fazla AEİ ile tedavi, dil ve biliş bozukluğu ile daha yakından ilişkili olabilir (30). A-ESES grubunun dikkate değer bir özelliği, polierapi

kullanan daha fazla hasta içermesiydi, bu da kompleks cümlelerin üretimindeki bozulmanın ESES yerine birden fazla AEİ kullanımından kaynaklanabileceğini düşündürdü. Daha önceki çalışmamızda SFEC hastalarında nöbet sayısı ve tipi, tedavi şekli, tedaviye direnç ve dil bozukluğu arasında ilişki olmadığını göstermiştik (10). Benzer şekilde bu çalışmada, ESES'in kompleks cümle üretimi üzerindeki etkisinin AEİ sayısına bağlı olmadığını gösterdik ve bir kez daha epilepsinin klinik ve tedavi özelliklerinin SFEC'nin dil işlev bozukluğunda önemli bir rol oynamadığını gösterdik.

Çalışmamızın önemli bir sınırlılığı, SFEC popülasyonunda ESES'in nadir olması nedeniyle örneklem sayısının düşüklüğüdür. Bu açıdan çalışmamız ön çalışma niteliğindedir. ESES olan ve olmayan SFEC olgularında çoklu ilaç kullanımının dil üzerindeki etkilerini anlamak için daha fazla katılımcıyı içeren çalışmalar planlanmalıdır. Diğer bir teknik sınırlılık, kompleks cümlelerdeki eylemsilerin tek tek sayılmamasıdır. Kompleks bir cümle birden fazla eylemsi içerebileceğinden bu durum ileriki çalışmalarda daha ayrıntılı olarak ele alınmalıdır.

Sonuç

SFEC ESES birlikteliğinde kompleks gramer üretiminin bozulabildiğini anlatı araçları kullanarak betimsel analizle saptayabildik. Çalışmamızın dikkate değer bir sonucu epileptik çocuklarda dil bozukluğunun tanısını koymak için sadece objektif ölçme araçlarının kullanılmasının yeterli olmadığıdır. Her ne kadar şiddetli zihinsel bozukluk ile ESES'in ortak bir ilişkisi olmasa da kohortumuzda da görüldüğü gibi ESES'li hastalarda okul başarısızlığı sıklıkla gözlenir. Bu nedenle, bu elektrofizyolojik fenomen, epileptik çocuklarda çalışma belleği kapasitesinin azalmasına, hafif dilsel/bilişsel bozulmaya ve ardından okul başarısızlığına yol açan ince değişikliklerin nedeni veya habercisi olabilir.

Etik Komite Onayı: Sağlık Bilimleri Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İlaç Dışı Klinik Araştırmaları Etik Kurulu tarafından etik onay verilmiştir (Tarih: 31.05.2017, No: 488).

Hasta Onamı: Çalışmaya dâhil edilen tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- MS, ÖÇ, AMT; Tasarım- MS, AMT, ÖÇ; Denetleme- MS, VD, ÖÇ, MAY; Kaynaklar- MS, AMT, ÖÇ; Malzemeler- MS, VD, ÖÇ; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- MS, AMT, ÖÇ; Analiz ve/veya Yorum- MS, İÇ, ÖÇ, MAY; Literatür Taraması- MS, AMT, İÇ; Yazıyı Yazan- MS, AMT, ÖÇ, İÇ; Eleştirel İnceleme- MS, VD, ÖÇ, MAY.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Loddenkemper T, Fernández IS, Peters JM. Continuous spike and waves during sleep and electrical status epilepticus in sleep. *J Clin Neurophysiol.* 2011;28:154-164. [Crossref]
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L ve ark. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):512-521. [Crossref]
- Pal DK, Ferrie C, Addis L, Akiyama T, Capovilla G, Caraballo R ve ark. Idiopathic focal epilepsies: the "lost tribe". *Epileptic Disord.* 2016;18(3):252-288. [Crossref]
- Allen NM, Conroy J, Deonna T, McCreary D, McGettigan P, Madigan C ve ark. Atypical benign partial epilepsy of childhood with acquired neurocognitive, lexical semantic, and autistic spectrum disorder. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2016;6:42-48. [Crossref]
- Debiais S, Tuller L, Barthez MA, Monjauze C, Khomsi A, Praline J ve ark. Epilepsy and language development: the continuous spike-waves during slow sleep syndrome. *Epilepsia.* 2007;48:1104-1110. [Crossref]
- Billard C, Fluss J, Pinton F. Specific language impairment versus Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia.* 2009;50 Suppl 7:21-24. [Crossref]

- Riccio CA, Vidrine SM, Cohen MJ, Acosta-Cotte D, Park Y. Neurocognitive and behavioral profiles of children with Landau-Kleffner syndrome. *Appl Neuropsychol Child.* 2017;6(4):345-354. [Crossref]
- Lesca G, Møller RS, Rudolf G, Hirsch E, Hjalgrim H, Szepietowski P. Update on the genetics of the epilepsy-aphasia spectrum and role of GRIN2A mutations. *Epileptic Disord.* 2019;21(5):41-47. [Crossref]
- García-Peñas JJ. Neurocognitive dysfunction in electrical status epilepticus during slow-wave sleep syndrome: Can the natural course of the syndrome be modified with early pharmacological treatment? *Rev Neurol.* 2010;50 Suppl 3:S37-S47. [Crossref]
- Savaş M, Tunçer AM, Çakar AÖ, Demirbilek AV, Tüzün E. Impact of epilepsy on language and discourse: Two self-limited focal epileptic syndromes of childhood. *Epilepsy Behav.* 2020;102:106671. [Crossref]
- Topbaş S, Kaçar-Kütükçü D, Kopkalli-Yavuz H. Performance of children on the Turkish nonword repetition test: Effect of word similarity, word length, and scoring. *Clin Linguist Phon.* 2014;28(7-8):602-616. [Crossref]
- Maviş I, Tunçer M, Gagarina N. Macrostructure components in narrations of Turkish-German bilingual children. *Appl Psycholinguist.* 2016;37(1):69-89. [Crossref]
- Petersen DB, Spencer TD, Konishi A, Sellars TP, Foster ME, Robertson D. Using parallel, narrative-based measures to examine the relationship between listening and reading comprehension: A pilot study. *Lang Speech Hear Serv Sch.* 2020;51(4):1097-1111. [Crossref]
- Nippold MA. School-age children talk about chess: does knowledge drive syntactic complexity? *J Speech Lang Hear Res.* 2009;52(4):856-871. [Crossref]
- Stanford E, Durrleman S, Delage H. The effect of working memory training on a clinical marker of French-speaking children with developmental language disorder. *Am J Speech Lang Pathol.* 2019;28(4):1388-1410. [Crossref]
- Scott CM, Balthazar C. The role of complex sentence knowledge in children with reading and writing difficulties. *Perspect Lang Lit.* 2013;39(3):18-30. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC4373700/>
- Peristeri E, Andreou M, Tsimpli IM. Syntactic and story structure complexity in the narratives of high- and low-language ability children with autism spectrum disorder. *Front Psychol.* 2017;8:2027. [Crossref]
- Peristeri E, Baldimtsi E, Andreou M, Tsimpli IM. The impact of bilingualism on the narrative ability and the executive functions of children with autism spectrum disorders. *J Commun Disord.* 2020;85:105999. [Crossref]
- Rothweiler M, Chilla S, Babur E. Specific language impairment in Turkish: evidence from case morphology in Turkish-German successive bilinguals. *Clin Linguist Phon.* 2010;24(7):540-555. [Crossref]
- Acarlar F, Johnston JR. Acquisition of Turkish grammatical morphology by children with developmental disorders. *Int J Lang Commun Disord.* 2011;46(6):728-738. [Crossref]
- Ebbels SH, Dockrell JE, van der Lely HK. Non-word repetition in adolescents with specific language impairment (SLI). *Int J Lang Commun Disord.* 2012;47(3):257-273. [Crossref]
- Gathercole SE. Is nonword repetition a test of phonological memory or long-term knowledge? It all depends on the nonwords. *Mem Cognit.* 1995;23:83-94. [Crossref]
- Datta AN, Oser N, Bauder F, Maier O, Martin F, Ramelli GP ve ark. Cognitive impairment and cortical reorganization in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia.* 2013;54(3):487-494. [Crossref]
- He W, Liu H, Liu Z, Wu Q. Electrical status epilepticus in sleep affects intrinsically connected networks in patients with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav.* 2020;106:107032. [Crossref]
- Lukic S, Thompson CK, Barbieri E, Chiappetta B, Bonakdarpour B, Kiran S ve ark. Common and distinct neural substrates of sentence production and comprehension. *Neuroimage.* 2021;224:117374. [Crossref]
- Guenther FH, Vladusich T. A neural theory of speech acquisition and production. *J Neurolinguistics.* 2012;25(5):408-422. [Crossref]
- Egunsola O, Choonara I, Sammons HM, Whitehouse WP. Safety of antiepileptic drugs in children and young people: A prospective cohort study. *Seizure.* 2018;56:20-25. [Crossref]
- Plevin D, Jureidini J, Howell S, Smith N. Paediatric antiepileptic polytherapy: systematic review of efficacy and neurobehavioural effects and a tertiary centre experience. *Acta Paediatr.* 2018;107(9):1587-1593. [Crossref]
- Han MJ, Kim SJ. Effects of antiepileptic drugs on language abilities in benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes. *J Clin Neurol.* 2018;14(4):523-529. [Crossref]
- Selassie GR, Viggedal G, Olsson I, Jennische M. Speech, language, and cognition in preschool children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50(6):432-438. [Crossref]