

Epilepsili Çocuklarda Antinöbet İlaçların Bilişsel Fonksiyonlar Üzerine Etkileri: Sistematik Derleme

Anti-Seizure Medications in Children with Epilepsy Effects on Cognitive Functions: Systematic Review

^{ID} Pınar ÖZKAN KART^a, ^{ID} Ali CANSU^a

^aKaradeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD, Trabzon, Türkiye

ÖZET Bilişsel işlev bozukluğu, epilepsili hastalarda sıklıkla görülen komorbid hastalıklardan biridir. Bilişsel işlev bozukluğuna sahip hastaların yönetimi zordur ve bu hastaların yaşam kalitesinde sıklıkla bozulmaya yol açar. Bu durum, bazen nöbetlerin kendisinden daha yıpratıcı olabilir. Çoğunlukla bu bilişsel bozukluklar multifaktöriyeldir. Epilepsili hastalarda bilişsel bozukluğun nedeni tam olarak anlaşılamamış olsa da bilinen faktörler arasında altta yatan etiyolojik nedenler, nöbetlerin kendisi, ilaç tedavisinin yan etkileri ve psikososyokültürel sebepler yer alır. Bu sebeplerden dolayı antinöbet ilaçlar (ANİ), davranışsal ve bilişsel fonksiyonlara çoğunlukla olumsuz nadiren de olumlu şekilde önemli katkılarda bulunur. ANİ tedavisi sırasında gözlenen en yaygın santral sinir sistemi yan etkileri sedasyon, uyku hâli, dikkat dağınıklığı, uykusuzluk ve baş dönmesidir. Bilişsel yan etki riskini artıran en önemli faktörler ise çoklu ANİ kullanımı, yüksek ANİ dozu ve artan serum ilaç seviyeleridir. Olumsuz bilişsel etkiler, en düşük etkili doza yavaş titrasyonla ve politerapiden kaçınarak önlenilebilir. Bu yüzden klinisyenler; hastaların ihtiyaçlarına göre en iyi bilişsel ve davranışsal profile sahip ANİ'leri seçip, uygun doz ve titrasyonla başlayarak ve nöropsikolojik testleri kullanarak bilişsel işlevi değerlendirip yan etkilere karşı uyanık olmalıdır. Nöropsikolojik izleme; epilepsili çocuklarda bireysel tıbbi bakımı iyileştirmek, öğrenme güçlüklerini ve sosyal sorunları önlemek için gereklidir. Bu derlemede, epilepsili çocuklarda klasik ve yeni kuşak ANİ'lerin bilişsel fonksiyonlar üzerine olan etkileri detaylı olarak değerlendirilecektir.

ABSTRACT Cognitive dysfunction is one of the comorbid diseases frequently seen in patients with epilepsy. Patients with cognitive dysfunction are difficult to manage and often lead to deterioration in their quality of life. This can sometimes be more devastating than the seizures themselves. Often these cognitive impairments are multifactorial. Although the cause of cognitive impairment in patients with epilepsy is not fully understood, known factors include underlying etiological causes, seizures themselves, side effects of drug therapy, and psychosociocultural causes. For these reasons, anti-seizure medications make significant contributions to behavioral and cognitive functions, mostly negatively, but rarely positively. The most common central nervous system side effects observed during antiseizure medication therapy are sedation, drowsiness, distraction, insomnia, and dizziness. The most important factors that increase the risk of cognitive side effects are; multiple anti-seizure medication use, high anti-seizure medication dose, and increased serum drug levels. Adverse cognitive effects can be avoided by slow titration to the lowest effective dose and avoiding polytherapy. Therefore, clinicians should be alert to side effects by selecting anti-seizure medications with the best cognitive and behavioral profile according to their needs, starting with the appropriate dose and titration, and evaluating cognitive function using neuropsychological tests. Neuropsychological monitoring is necessary to improve individual medical care in children with epilepsy and to prevent learning difficulties and social problems. In this review, the effects of classical and new generation anti-seizure medications on cognitive functions will be evaluated in detail in children with epilepsy.

Anahtar Kelimeler: Antinöbet ilaçlar; epilepsi; bilişsel fonksiyonlar; çocuk

Keywords: Anti-seizures medications; epilepsy; cognitive functions; child

Epilepsi, anormal nöronal deşarjların neden olduğu tekrarlayan nöbetlerle karakterize en yaygın, kronik nörolojik bozukluklardan biridir. Çocuklarda epilepsi insidansı 41-187/100.000 arasında değişmektedir.¹ Epilepsi, nöbetlerin yanı sıra bilişsel, psi-

kolojik ve sosyal sonuçlarıyla da hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Bu yüzden epilepsi tedavisindeki ana vurgu, sadece nöbetleri baskılamak değil, aynı zamanda ilaçların yan etkilerini de en aza indirerek yaşam kalitesini artırmaktır.²

Correspondence: Ali CANSU

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji BD, Trabzon, Türkiye
E-mail: acansu2011@hotmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics.

Received: 28 Jun 2022

Received in revised form: 22 Sep 2022

Accepted: 11 Oct 2022

Available online: 14 Oct 2022

2146-8990 / Copyright © 2023 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bir diğer amaç, nöropsikolojik ve bilişsel sorunların kötüleşmesini önlemek ve bilişsel sorunları iyileştirmeye çalışmaktır. Hastaların uzun yıllar, bazen ömür boyu antinöbet ilaç (ANİ) tedavisine ihtiyaç duyması bilişsel fonksiyonlar üzerine odaklanmayı da gerektirmektedir.

BİLİŞSEL İŞLEV TANIMI VE BOZUKLUKLARI

Bilişsel işlev; algı düzeyine ulaşan uyarıların ve bilgilerin taranarak gerekli olanların tanınması ve seçilmesi, bu bilgilerin birleştirilmesi, anlam verilmesi ve depolanması, yeni düşünceler oluşturularak bunlarla planlama ve muhakeme yapılarak duygulanım, hareketler ve dil ile eyleme geçirilmesini içeren üst düzey bir davranıştır. Bilişsel fonksiyonların ana merkezi olan prefrontal korteks geniş bir ağ şebekesiyle beynin diğer bölgeleri ile bağlantı hâlinindedir. Bu bağlantıların en önemli olanları; prefrontal assosiasyon korteksi, limbik assosiasyon korteksi ve paryeto-temporo-okspital assosiasyon korteksidir. Ayrıca amigdala, hipokampus, derin temporal yapılar, ventral frontal lob, hipotalamus, ventral striatum, nukleus akumbens, ventral tegmental alan önemli anatomik yapılarıdır. Bu bölgelerin fonksiyon kaybı ile ortaya çıkan en sık görülen bilişsel bozukluklar; bellek bozuklukları (anlık, yakın, uzak), zihinsel yavaşlama ve dikkat eksikliğidir. Daha az sıklıkta görülenler ise konuşmanın bozulması, yürütücü fonksiyonların bozulması (olayları sıralama, organize etme-neden-sonuç ilişkisi kurma, problem çözme, yargılama, doğruyanlış ayırt edebilme, bireysel ve sosyal değerleri anlayarak bunlara göre davranabilme yetisi), motor fonksiyon bozuklukları, visiyospatal fonksiyonların

(mesafe ile ilgili görüş vb.) bozulmasını kapsamaktadır.^{3,4}

BİLİŞSEL İŞLEVLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi, epilepsili çocuklarda öğrenme ve davranış problemlerini teşhis etmenin önemli bir bileşenidir. Kapsamlı bir değerlendirme, dikkatli klinik görüşmeden elde edilen işlevsel bilgilere, çocuğun nasıl performans gösterdiğine dair gözlemlere ve nöropsikolojik testlerin sonuçlarına bağlı olacaktır. Epilepsili çocukların klinik değerlendirmesinde çocuğun yaşı, gelişim düzeyi, epilepsi ile ilgili faktörler, altta yatan nöropatoloji dikkatlice incelenmelidir. Uygun testler çocuğun yaşına bağlı olarak değişkenlik gösterebilir, aynı zamanda çocuğun test yaşı ve epilepsi başlangıcındaki yaşı da değerlendirme ve sonuçlar üzerindeki performanslarını etkileyebilir. Bilişsel işlevi değerlendiren 2 grup test vardır; biri bilişsel performansın genel bir değerlendirmesini sağlamayı amaçlayan araçlardan oluşurken, diğeri ise dikkat, otokontrol, dil, hafıza, soyutlama, yürütücü işlevleri, görsel algı gibi belirli bilişsel işlevleri özel olarak değerlendiren testleri içerir. Günlük pratiğimizde en sık kullanılan testler **Tablo 1**'de verildi.⁵

BİLİŞSEL İŞLEV BOZUKLUĞUNDA ETİYOLOJİK FAKTÖRLER

Bilişsel işlev bozukluğu, epilepsili hastalarda sıklıkla görülen komorbid hastalıklardan biridir. Bu bozukluğun nedeni tam olarak anlaşılamamış olsa da bili-

TABLO 1: Epilepsili çocuklarda bilişsel değerlendirme araçları.

Test adı	Yaş aralığı	Değerlendirilen işlevler/alt ölçekler
Bayley Bebek Gelişimi Ölçekleri III	1-42 ay	Motor ölçek, zihinsel ölçek, davranışsal değerlendirme ölçeği
Wechsler Okul Öncesi ve Birincil Zeka Ölçeği III	3-7 yaş	Sözlü ölçek, performans ölçeği
Stanford-Binet Zeka Ölçeği (5. baskı)	2-19 yaş	Bileşik IQ puanı
Çocuklar için Kaufman Değerlendirme Bataryası II	3-13 yaş	Sıralı işlem ölçeği, eşzamanlı işlem ölçeği, başarı ölçeği
Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği (WISC-IV)	6-17 yaş	Sözel ölçek, performans ölçeği, tam ölçek, sözlü anlama indeksi, Algısal organizasyon indeksi, dikkat dağınıklığı, özgürlüğü indeksi
Temel hafıza testi ve öğrenme	6-12 yaş	Hafıza, öğrenme
DEHB Teşhis Sistemi	5-19 yaş	Dikkat

IQ: Zekâ katsayısı; DEHB: Dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu.

nen faktörler arasında altta yatan etiyolojik nedenler arasında nöbetlerin kendisi, ilaç tedavisinin yan etkileri ve psikososyokültürel sebepler yer alır.⁶ Bunlar ANİ gibi direkt ilişkili faktörler olabileceği gibi indirekt ilişkili faktörlerde olabilir. İlaç ilişkili (direkt) faktörler; ilacın etki mekanizması, toksik plazma konsantrasyonları, formülasyonlar gibi farmakokinetik özellikler ve farmakodinamik etkileşimlerdir. İlaç ilişkisiz (indirekt) faktörler ise epileptik sendromun doğası, altta yatan beyin patolojisinin varlığı, epilepsi başlangıç yaşı, süresi, epileptojenik odağın lokalizasyonu, nöbet sıklığı, elektroensefalografide (EEG) interiktal spike sıklığı gibi epilepsi ile ilişkili ve yaş, temel bilişsel performans, ruh hâli, psikoz gibi hasta ilişkili faktörlerdir.⁷

Bilişsel işlev bozukluğuna sahip epilepsi hastalarının yönetimi zordur ve bu durum bazen nöbetlerin kendisinden daha yıpratıcı olabilir. Aynı zamanda bilişsel işlevler ve davranış, tekrarlayan nöbetlerden olumsuz etkilenir. Özellikle dirençli nöbetler, çalışma belleğinde ve dikkatte azalma ile ilişkilendirilmiştir.⁸ Epilepsi hastalarının %44'ünün öğrenmede zorluk yaşadığı, %45'inin yavaş düşündükleri, %63'ünün ANİ yan etkilerinin hedeflerine ulaşmalarını engellediği bildirilmiştir.⁹ Ancak yine de ANİ'lerin çocuklarda bilişsel ve davranışsal etkisi literatürde yeterince vurgulanmamıştır.

ANİ'LERİN BİLİŞSEL İŞLEV ÜZERİNDEKİ OLUMSUZ ETKİLERİNİN OLASI PATOFİZYOLOJİK MEKANİZMALARI

ANİ'lerin bilişsel işlev üzerindeki olumsuz etkilerinin altında yatan önerilen olası mekanizmalar arasında reaktif ara ürünler, serbest radikaller, oksidatif savunma sisteminin yetersizliği, iskemi, apoptozla ilgili mekanizmalar, folat bağımlı tek karbon metabolizması ve nöronal baskılama yer alır.⁵ Serbest radikal etkisiyle nöron aktivitesi, gelişimi ve sinyal iletiminde fonksiyon kayıpları ve hücre ölümlerinin şekillenmesi sinir sisteminde nöropsikotik bozuklukların ortaya çıkmasında anahtar rol oynar. Yine ANİ'ler tarafından in-utero veya neonatal dönemde nöronal uyarımın azaltılması, bu erken aşamalarda sinaptik büyümeyi ve bağlanabilirliği değiştirerek uzun vadeli biliş ve davranış eksikliğine neden olabilir. La-

motrijinin [lamotrigine (LTG)] tek başına veya fenobarbital [phenobarbital (PB)], fenitoin [phenytoin (PHT)] veya glutamat antagonisti (MK-801) ile gelişmekte olan sıçan beyinde proapoptotik etkisinin araştırıldığı çalışmada; yenidoğan sıçan beyininin, özellikle kombinasyon hâlinde verildiğinde, ANİ'lerin neden olduğu nöronal apoptoza karşı savunmasız olduğu bulunmuştur. ANİ ile indüklenen gelişimsel nöronal apoptozun fonksiyonel ve klinik etkileri açıklığa kavuşturulamamış olsa da LTG'nin tek başına bu etkiden yoksun olduğu, politerapide ise hücre ölümünde artış meydana geldiği sonucuna varılmıştır.¹⁰ İmmatür beyinde ANİ'ye bağlı nöronal hücre ölümü, politerapiye karşı monoterapi olarak karbamazepin [carbamazepine (CBZ)], topiramate (TPM) ve levetirasetamin (LEV) etkileri değerlendirilmiştir. Yenidoğan sıçan beyinde tek başına veya kombinasyonlar hâlinde verildiği ANİ'lerin neden olduğu hücre ölümünün etkisine bakıldığı çalışmada, CBZ tek başına 50 mg/kg'a kadar dozlarda verildiğinde nörodejenerasyonu artırmadığı, ancak 100 mg/kg'da önemli hücre ölümüne neden olduğu, PHT-CBZ kombine edildiğinde, PHT kaynaklı hücre ölümünü önemli ölçüde şiddetlendirdiği, TPM (20-80 mg/kg doz arası) tek başına hiçbir nörodejenerasyona neden olmamasına rağmen tüm dozlarda PHT kaynaklı nörodejenerasyonu şiddetlendirdiği, LEV (250-1000 mg/kg) tek başına hücre ölümüne neden olmadığı ve PHT kaynaklı nörodejenerasyonu şiddetlendirdiği, CBZ ve TPM tek başına nöron ölümüne neden olmamasına rağmen her iki ilacında PHT'ye bağlı hücre ölümünü şiddetlendirdiği sonucuna varılmıştır. Bu sonuçlar uygun ilaçları uygun dozda seçerek politerapide bile proapoptotik etkilerden kaçınmanın mümkün olabileceğini göstermektedir.¹¹ Başka bir çalışmada; PHT, valproat (VPA), PB ve MK801'in her biri önemli ölçüde bölgesel olarak spesifik hücre ölümüne neden olurken, LEV'in yüksek dozlarda (1500 mg/kg) bile bu etkiye sahip olmadığı bulunmuştur.¹² Yenidoğan sıçan beyininin limbik bölgelerinde antinöbet maruziyetinin değerlendirildiği çalışmada; PB, PHT, CBZ etkisine bakılmıştır. PB maruziyeti ile incelenen tüm beyin bölgelerinde hücre ölümünde önemli bir artışa neden olduğu, PB ve PHT'yi takiben en yüksek hücre ölümünün nukleus akkumbente olduğu saptanmışken, CBZ ile hücre

ölümü görülmemiştir. Sıçan limbik sisteminin birkaç önemli bölgesinde belirgin hücre ölümünün olması bebeklik döneminde ANİ maruziyetinin yaşamın sonraki dönemlerinde olumsuz nöropsikiyatrik sonuçlara katkıda bulunma olasılığını artırabileceğini göstermektedir.¹³ Tüm bu çalışmalara bakıldığında ANİ'ler tarafından utero veya neonatal dönemde nöronal uyarımın azaltılması, bu erken aşamalarda sinaptik büyüme ve bağlanabilirliği değiştirerek uzun vadeli bilişsel bozukluğa ve davranış eksikliğine neden olabilmektedir.

ANİ'YE BAĞLI BİLİŞSEL FONKSİYON BOZUKLUĞU

ANİ'ler davranışsal ve bilişsel fonksiyonlara çoğunlukla olumsuz nadiren de olumlu şekilde önemli katkılarda bulunur. ANİ tedavisi sırasında gözlenen en yaygın santral sinir sistemi yan etkileri ise sedasyon, uyku hâli, dikkat dağınıklığı, uykusuzluk ve baş dönmesidir. Özellikle sedasyon, yaygın olarak kullanılan ANİ tedavilerinin çoğu ile ilişkilidir.⁷ ANİ'lerin en sık görülen bilişsel ve davranışsal yan etkileri **Tablo 2**'de gösterildi.¹⁴ Çocuklarda ANİ tedavisinin bilişsel yan etkileri, özellikle 1990 yılından önce piyasaya sürülmüş olan birinci nesil ilaçlarda en belirgindir.

Yapılan çalışmalarda en büyük bilişsel bozukluk riski PB ve geleneksel benzodiazepinlerle ilişkili saptanmıştır. CBZ, PHT veya VPA'nın da orta düzeyde bilişsel yavaşlama yaptığı saptanmıştır.¹⁵ Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gelişmekte olan yenidoğan beyninde apoptotik nörodejenerasyona potansiyel olarak ciddi ANİ etkileri olduğunu göstermiştir.¹⁶ 1990 yılından sonra tanıtılan birçok ANİ'nin [örneğin gabapentin (GBP), LTG, LEV ve tiagabin (TGB)] daha az bilişsel bozukluğa sebep olduğu düşünülmektedir. Buna karşılık, TPM'nin bilişsel yan etkileri, yardımcı tedavide VPA'nınkinden biraz daha yüksektir, özellikle TPM hastalara hızlı bir şekilde başlatılırsa ve daha yüksek dozlarda verilirse, belirgin şekilde bilişsel yan etki riski artar.¹⁵ Öte yandan, LTG ve LEV gibi bazı ANİ'ler, belirgin davranışsal yan etkilere sahip olsa da mevcut bilişsel eksiklikleri olan hastalarda tercih edilen olumlu bir bilişsel profile sahiptir.^{8,17} ANİ'ler, özellikle çoklu terapideyken yürütücü işlevleri, hafızayı ve davranışı olumsuz etkiler. Bazı çalışmalar, bunun esas olarak ANİ'lerin plazma seviyeleri yüksek olduğunda meydana geldiğini ileri sürmüştür.¹⁷ ANİ'lerin davranışsal ve bilişsel etkisi nöbetlerle iç içe geçmiştir ve epilepsi etiyojisi, nöbetlerin başlama yaşı, nöbet tipi, sıklığı ve süresi ve EEG paterni gibi diğer birkaç faktör de biliş ve dav-

TABLO 2: ANİ'lerin en sık görülen bilişsel ve davranışsal yan etkileri.

ANİ	Saldırganlık	Sinirlilik	Uyuklama	Hafıza eksikliği	Dikkat eksikliği	İntihar düşüncesi
Karbamazepin	+	+	-	+	-	+
Klobazam	+	+	++	-	?	+
Etosüksimid	?	?	+	?	+	+
Gabapentin	++	++	+	?	+	?
Lakozamid	+	+	+	+	?	+
Lamotrijin	-	-	-	?	-	-
Levetirasetam	++	++	+	-	-	+
Okskarbazepin	?	?	?	-	-	?
Perampanel	+	+	?	+	+	?
Fenobarbital	+	+	?	+	?	+
Fenitoin	?	?	?	+	?	?
Rufinamid	?	?	+	?	?	?
Sodyum valproat	+	+	+	?	+	?
Topiramet	+	+	?	++	?	?
dil eksiklikleriyle ilişkilidir						
Vigabatrin	+	+	?	?	?	?
Zonisamid	+	+	?	?	?	?

(+) söz konusu olumsuz etkinin mevcut olduğu, (-) mevcut olmadığı ve (?) net olmadığı anlamına gelir.

ranışı etkileyebilir. Önemli sayıda hastanın yıllarca, hatta belki de ömür boyu ANİ tedavisine ihtiyaç duyması gerçeği, bu ilaçların biliş üzerindeki uzun vadeli yan etkilerine odaklanma ihtiyacını doğurmuştur.⁷

ANİ'lerin çocuklarda davranış ve biliş üzerindeki etkilerine dair sınırlı literatür vardır. Bu derleme, epilepsili çocuk hastalarda ANİ'leri seçerken davranışsal ve bilişsel etkileri göz önünde bulundurmanın önemini ve hastaların ihtiyaçlarına göre en iyi bilişsel ve davranışsal profile sahip ANİ'leri seçmelerine yardımcı olmak için biliş ve davranış üzerindeki etkilerini vurgulayacaktır.

BİRİNCİ NESİL ANİ'LER

FENOBARBİTAL

Bilişsel bozulma mekanizması; gama-aminobütrik asit A (GABA-A) reseptörüne bağlanarak klor kanallarının açık kalma süresini uzatır.¹⁸ İn-utero maruziyet, yaygın nörodejenerasyon ve apoptoz ile sonuçlanır. PB ince motor performansı düşürebilir, bu etki alışkanlık hâline gelebilirse IQ puanlarında düşmeye neden olur.¹⁹ PHT ve CBZ'ye kıyasla PB ile görsel motor ve hafıza testlerinde daha fazla bozulmaya yol açtığı gösterilmiştir.²⁰ PB'nin IQ üzerindeki etkisi ilaç kesildikten sonra azalır, ancak 3 ile 5 yıl sonra test edildiğinde bile akademik başarı üzerinde kalıcı etkiler olabilir.²¹ Biliş üzerindeki etkisi: Zararlı-olumsuz etki mevcuttur. Zihinsel yavaşlama, IQ'da azalma, dikkat eksikliği, hafıza problemleri, akademik başarıda düşüklük en belirgin bilişsel etkileridir. PB özellikle hafıza işleviyle ilgili bir dizi bilişsel bozukluğa neden olmakta ve diğer ANİ'lere göre daha kötü bir bilişsel profil sergilemektedir.

FENİTOİN

Bilişsel bozulma mekanizması: Sodyum kanal blokajı ve uyarıcı sinaptik iletimin kontrolü ile olur.¹⁸ İn-utero maruziyet, nörodejenerasyon ve apoptoz ile sonuçlanır. PHT; normal okula giden çocuklar için barbitüratlar, etosüksimid [ethosuximide (ETX)] veya diğer ANİ'lere kıyasla daha zayıf okuma ile ilişkilendirilmiştir.²² PHT ile tedavi gören çocuklarda bilişsel gerileme riskinin serum folat seviyeleri ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür ancak bu kanıtlan-

mamıştır.²³ PHT, IQ üzerinde PB'den daha küçük bir etkiye sahiptir.¹⁷ PHT'nin zihinsel yavaşlama açısından CBZ ile karşılaştırıldığı çalışmada, PHT ile ilişkili dikkat eksikliklerinin ve zihinsel yavaşlamanın CBZ ve VPA ile ilişkili olanlardan belirgin şekilde farklı değildi.^{9,15} PHT'nin hafıza üzerindeki etkileri CBZ'ninkilere benzerdir. Akademik başarı üzerindeki etkileri ise bilinmemektedir. Biliş üzerindeki etkisi: Hafif olumsuz etkisi vardır. İnce motor hareketlerde azalma, problem çözme yetersizliği, dikkat eksikliği, hafıza bozukluğu, kişilik değişikliği gibi bilişsel etkileri mevcuttur. Bu etkiler PB ile kıyaslandığında daha az sıklıkta ve daha az ciddiyettedir. Davranış üzerinde açıkça belirtilen bir etkisi yoktur.

KARBAMAZEPİN

Bilişsel bozulma mekanizması; Voltaj bağımlı sodyum kanallarının inhibisyonu yolu ile olur. CBZ'nin bilişsel etkilerini araştırmak için bir grup ANİ ile karşılaştırıldığı sözel akıcılık fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme çalışmasında; CBZ alanlar, sol alt frontal girusta, LEV alanlara veya sağlıklı kontrollere kıyasla daha az aktivasyon göstermiştir. Yine CBZ'deki hastalar, LTG alan hastalara göre işlevsiz frontal aktivasyon ve daha belirgin performans bozukluğu göstermiştir. LEV tedavisi işlevsel dil ağlarını etkilememiştir.²⁴ Başka bir çalışmada, yürütücü işlevler önemli ölçüde etkilenmiş olsa da zekâ veya dikkat işlevlerinde etkilenme görülmemiştir.²⁵ On bir hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, CBZ'nin daha yüksek kan seviyeleri, daha düşük bellek performansına neden olmuştur.²⁶ CBZ biliş olumsuz yönde etkileyebilse de özellikle daha sakinleştirici ANİ'lerin yerini aldığı bazı motor hareketleri iyileştirebilir.²⁷ Altmış dört çocuktan oluşan bir çalışma, hastaları CBZ, PHT ve VPA için randomize etti. Altı aylık tedaviden sonra, hafıza skorları CBZ kullanan çocuklar için VPA kullananlara göre daha kötü ve dikkat ve konsantrasyonda önemli bir fark saptanmamıştır. Bir yıllık tedaviden sonra CBZ grubunda PHT grubuna göre okuma puanları daha düşük olup, CBZ alan 27 hastada ilk 1 ayda artmış sinirlilik gözlemlenmiştir.²⁸ Biliş üzerindeki etkisi: Hafif olumsuz bir etki mevcuttur. Terapötik dozlarda dahi bu etkiyi gösterebilir. CBZ; PB ve PHT'den daha iyi bir bilişsel ve davranışsal profile sahiptir. CBZ ile ilgili çoğu bilişsel eksiklik hafıza alanıyla sınırlıdır.¹⁴

VALPROAT

Bilişsel bozulma mekanizması: GABA nörotransmisyonlarının dolaylı modülasyonu, GABA-A reseptör aracılı hiperpolarize yanıtlarını artırarak ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aktivasyonu yolu ile olur.¹⁸ Monoterapide VPA alan 88 çocuğu değerlendiren bir çalışmada; sinirlilik, saldırganlık, hiperaktivite ve uyku düzenindeki değişiklikler dâhil olmak üzere %64 oranında hafif davranışsal yan etkiler bulunmuştur.²⁹ Çocukluk çağı absans epilepsisi olan 446 çocuğu, VPA, LTG veya ETX ile tedavi öncesinde ve sırasında değerlendirilen nöropsikolojik testlerde belirgin bir farklılık bulunmamıştır, 16-20 haftalık tedavi sonrasında VPA grubu daha kötü dikkat puanlarına sahipken, ETX ve LTG kullanan çocuklar puanlarını iyileştirdiği gözlenmiştir.³⁰ VPA ile hafif davranış değişiklikleri (sinirlilik, hiperaktivite ve saldırganlık) görülmesine rağmen VPA, PB'ye kıyasla daha olumlu bir profil gösterir. VPA ve PHT arasında performans açısından ise neredeyse fark yoktur. VPA'nın biliş üzerinde etkisi: İlmli olumsuz etki mevcuttur. Dikkat azalması, hafif davranış değişiklikleri (sinirlilik, hiperaktivite ve saldırganlık), psikomotor ve mental hızda hafif ile orta derecede bozukluk bilinen bilişsel etkileridir. Yüksek VPA dozları performans bozukluğu yapar. Özellikle hiperamonyemiye neden olursa bilişsel bozukluk belirginleşir.

İKİNCİ NESİL ANİ'LER

VİGABATRİN

Bilişsel bozulma mekanizması: GABA nörotransmisyonunun dolaylı modülasyonu ve GABA'yı metabolize eden enzim olan GABA transaminazı geri döndürülemez şekilde inhibe ederek GABA inhibisyonunun artırılması yolu ile etki eder.¹⁸ İnfantil spazmı olan 84 çocuğu içeren bir çalışmada, nöbet başlangıcından vigabatrin (VGB) tedavisine kadar daha kısa süre ve VGB'de daha uzun süre, infantil spazm kontrolü olmasa bile daha iyi IQ ile ilişkilendirilmiştir. Sinirlilik, huzursuzluk, uyuşukluk dâhil olmak üzere %13'ünde doz azaltılmasına veya kesilmesine yanıt veren olumsuz etkiler bildirdiler ve 5 hasta daha uyanık, duygudurum düzelmesi ile daha az huzursuz olarak tanımlanmıştır.³¹ VGB kullanımı,

görme alanı kusurları ve davranış sorunları gibi yan etkilerin ortaya çıkması nedeniyle çok sınırlı kalmıştır. Literatürde biliş üzerine etkisi ile ilgili çok sınırlı sayıda çalışma vardır. Biliş üzerinde çok hafif olumsuz etki mevcuttur.

OKSKARBAZEPİN

Voltaj bağımlı sodyum kanallarının inhibisyonu yoluyla etki eder.¹⁸ Okskarbazepin [oxcarbazepine (OXC)], bilişsel bozukluklarla ilişkilendirilmemiştir ve hatta bilişte iyileşme saptanmıştır. Fokal epilepsi hastası 168 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, 28 hafta sonra zekâ ölçeği puanlarının zihinsel olarak normal çocuklarda iyileştiğini ve zihinsel engelli çocuklarda davranışların iyileştiğini bulmuştur.³² Rolandik epilepsili 70 çocuktan oluşan bir seride OXC ile 18 aylık tedaviden sonra bazı hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla bilişsel bozulma görülmemiş olup hatta hafif bir iyileşme görülmüştür.³³ Davranış üzerindeki etkisine dair herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. En sık bildirilen santral sinir sistemi yan etkileri yorgunluk, baş ağrısı, baş dönmesi ve ataksidir. Biliş hakkındaki veriler oldukça az olup, biliş üzerinde hafif ilimli olumsuz etki bazen de iyileştirici etki mevcuttur.

LAMOTRİJİN

Voltaj bağımlı sodyum kanallarının inhibisyonu ve yüksek voltajlı aktivasyon (T-tipi) kalsiyum kanallarının inhibisyonu yolu ile etki eder.¹⁸ İyi kontrollü hafif epilepsili 61 çocuk üzerindeki çalışmada LTG, ardından plasebo veya/LTG ile ilave tedavide, plasebo grubuyla karşılaştırıldığında, LTG'deki epileptik çocukların sürekli performans, ikili seçim reaksiyon süresi, bilgisayarlı görsel arama görevi, sözlü ve uzamsal gecikmeli tanıma, sözlü ve sözel olmayan çalışma belleğinde klinik olarak anlamlı bir fark göstermediği bulunmuştur.³⁴ LTG ile tedavi edilen (%46 monoterapi) tüberosklerozlu çocukların %32'sinde davranışta veya uyanıklıkta iyileşme görülmüştür.³⁵ Epilepsi ve zihinsel engelli 34 çocuk, ergen ve erişkin üzerinde yapılan bir çalışmada LTG, artan uyanıklık ve duyarlılıkla ortaya çıkan, yaşam kalitesini %64,7 oranında iyileştirmiştir. LTG ile tedavi edilen 50 dirençli epilepsili çocukta, nöbet sıklığı ile ilişkisiz olarak, ebeveynlerin %53,3'ü daha iyi temas, daha uzun dikkat süresi, daha az sinirlilik ve

gündüzleri daha iyi uyanıklık dâhil olmak üzere gelişmiş zihinsel durum bildirilmiştir.³⁶ Uzun süreli LTG kullanan 119 çocuğun katıldığı çalışmada; 75 olguda herhangi bir değişiklik saptanmazken 34 olguda konsantrasyon, dikkat ve konuşma üzerine olumlu gelişmeler saptanmıştır. Entelektüel işlevi düşük çocuklarda sinirlilik ve saldırganlık, EEG normalleşmesi ve nöbet kontrolü ile ilgili olabilecek davranışsal iyileşme, konsantrasyon ve dikkat üzerinde olumlu etki, pozitif psikotropik etki saptanmıştır.³⁷ Biliş üzerindeki etkisi; ihmal edilebilir olumsuz etki mevcutken çoğu çalışmada bilişsel fonksiyonlarda iyileşme saptanmıştır.

LAKOZAMİD

Voltaj kapılı sodyum kanallarının yavaş inaktivasyonunu seçici olarak artırıp hipereksitabilite ile nöronal membranların stabilizasyonunu sağlayarak etki eder. Esas olarak fokal dirençli epilepsi ve status epileptikus tedavisinde endikedir.¹⁸ Bilişsel bozulma mekanizması bilinmiyor. Lakozamid [lacosamide (LCM)], ilacın kesilmesiyle düzelen, hafif-orta derecede hiperaktivite, sinirlilik, uyuşukluk, uyku bozukluğu, saldırgan davranış, depresyon ve intihar düşüncesi gibi davranış ve duygudurum değişiklikleri ile ilişkilendirilmiştir. LCM ile açık bir şekilde hiçbir bilişsel yan etki bildirilmemiştir.

GABAPENTİN

Etki mekanizması tam olarak anlaşılamamış olsa da yüksek voltajlı T-tipi kalsiyum kanallarının inhibisyonu ile etki ettiği düşünülmektedir.¹⁸ Bilişsel bozulma mekanizması, GABA nörotransmisyonunun dolaylı modülasyonu ile beyindeki GABA seviyelerini artırılması ve beyin glutamat konsantrasyonunu azaltılması yoluyla olur.¹⁸ Yedi epileptik çocuk üzerinde yapılan küçük bir çalışmada, hepsinde yeni davranış problemleri ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğuna benzer semptomlar geliştirdiği saptanmıştır.³⁸ GBP'nin bilişsel etki yönünden CBZ ile karşılaştırıldığı 35 gönüllüyü içeren bir çalışmada; GBP'nin, 31 nöropsikolojik ölçümün 8'inde CBZ'ye kıyasla üstünlük gösterdiği bulunmuştur.³⁹ Literatürde yapılan çalışmalarda, temel davranış bozuklukları veya zihinsel engelli çocuklarda davranışsal bozulma ile ilişkilendirilmiş olsa da biliş üzerinde önemsiz sayılacak kadar az etkide bulunduğu sap-

tanmıştır. GBP'ye bağlı en sık bildirilen yan etki uyku hâli ve baş dönmesidir.

TIAGABİN

Seçici GABA geri alım inhibitörüdür. GABA inhibisyonunu artırarak etki eder. Bilişsel bozulma mekanizması; GABA nörotransmisyonunun dolaylı modülasyonu ve GABA transporter-1'in seçici inhibisyonu yoluyla sinaptik GABA kullanılabilirliğini artırmasıdır.¹⁸ Fokal epilepsili 162 hastayı içeren placebo kontrollü sabit dozlu (16, 32 ve 56 mg/gün) bir çalışma; bilişsel test, sözel akıcılığı, sözel öğrenmeyi ve akılda tutmayı, görsel öğrenmeyi, sürekli dikkati, psikomotor hızı ve yürütücü işlevleri ölçmüş ve klinik olarak nöropsikolojik testlerde önemli bir fark saptanmamıştır.⁴⁰ TGB ve TPM'yi karşılaştıran çalışmada, TPM'nin frontal lobla ilişkili işlevler üzerinde olumsuz bir etki ile ilişkili olduğunu, TGB'de ise bilişsel bir yan etki saptamadığını göstermiştir.⁴¹ Özetle TGB biliş üzerinde ihmal edilebilir olumsuz etki yapmaktadır.

TOPİRAMAT

Voltaj bağımlı sodyum kanallarının inhibisyonu, yüksek voltajlı aktivasyon T-tipi kalsiyum kanallarının inhibisyonu, GABA inhibisyonunun artırılması, glutamat eksitator mekanizmanın inhibisyonu ve karbonik anhidraz enzimi inhibisyonu yaparak bilişsel bozulmaya katkı sağlar.¹⁸ En az 3 aylık TPM tedavisi alan 18 hastanın nöropsikolojik testleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. TPM tedavisi sırasında sözel işlevlerde, özellikle sözel akıcılıkta olası bir düşüş olduğunu öne sürmüşlerdir.⁴² Başka bir çalışmada, TPM'nin düşük dozlarda bile rakam aralığı ve sözel akıcılık testleri üzerinde olumsuz etki gösterdiği saptanmıştır.⁴³ TPM'nin, CBZ'ye ek tedavi olarak VPA ile karşılaştırıldığı çalışmada, bilişsel etki açısından 2 ilaç arasında minimal fark saptanmıştır.⁴⁴ Dirençli epilepsili 87 çocuk üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, %31 oranında bilişsel yavaşlama bulunmuştur.⁴⁵ Hafif ile dirençli 29 epileptik çocuğu değerlendiren çalışmada, TPM ile 3 ay sonra %70, 6 ay sonra %31 ve 12 ay sonra %20 oranında hafif-orta düzeyde bilişsel veya davranışsal kötüleşme göstermiştir.⁴⁶ TPM alan epileptik çocukların TPM başlangıcından 2 hafta ile 4 ay arasında, %14,6 oranında, tedavinin kesilmesiyle düzelen davranışsal veya bi-

lişsel bozukluklar (saldırganlık, bulanık düşünme, hafıza sorunları, yönelim bozukluğu ve ajitasyon) bulunmuştur.⁴⁷ TPM, doz ayarlaması ile azaltılabilen ve hâlihazırda zihinsel engelli çocuklarda daha kötü görünen bilişsel ve davranışsal bozulmaya neden olabilir. Özetle TPM'nin biliş üzerindeki etkisi: Özellikle dikkat, hafıza ve dil alanında zararlı-olumsuz bir etkiye sahiptir.

LEVETİRASETAM

Pirasetam türevidir. Beyinde özgül stero-seçici bağlanma bölgesi olan sinaptik vezikül protein 2A (SV2A) reseptörlerine bağlanır. Yüksek voltajlı aktivasyon T tipi kalsiyum kanallarının inhibisyonu yolu ile etki eder.¹⁸ Bilişsel bozulma mekanizması; bilinmiyor. Fokal epilepsili, 30'u 500-4000 mg/gün LEV, 21'i 50-400 mg/gün TPM ile tedavi edilen 51 hastada bilişsel değişiklikler (dikkat, yürütücü işlevler, kısa süreli ve çalışan bellek performansı, bildirimsel bellek performansı, görsel-uzamsal yetenekler ve genel zekâ) incelendi. LEV grubu bilişsel performansta hiçbir değişiklik göstermezken, TPM grubunun bilişsel hız, sözel akıcılık ve kısa süreli bellekte kötüleştiği bulunmuştur.⁴⁸ Doksan sekiz yeni tanı epilepsi hastasında yapılan çalışmada; VPA, CBZ, OXC ve LEV'in kendi aralarında ve başlangıç, 6 ve 12 aylık verilerle karşılaştırıldığında, ortalama sözel performans ve toplam zekâ puanları arasında önemli bir değişiklik olmadığı bulunmuştur.⁴⁹ LEV'e ilave veya monoterapi olarak değerlendirildiği çalışmada, 67 çocukta ve birkaç hastada yorgunluk ve saldırganlık bulunmuştur (sırasıyla %9-6). Bununla birlikte vakaların yaklaşık %25'inde ebeveynler, her zaman daha iyi nöbet kontrolü ile ilgili olmayan daha iyi iletişim ile davranış veya uyanıklık üzerinde olumlu bir etki bildirmişlerdir.⁵⁰ LEV ile plaseboyu karşılaştıran 98 çocuğu içeren çalışma LEV eklemenin, standarde nörobilişsel araçların gösterdiği gibi belleği veya dikkati olumsuz yönde etkilemediğini ortaya çıkarmıştır.⁵¹ LEV; ajitasyon, düşmanlık, muhalif davranış, anksiyete, saldırganlık, duygusal değişkenlik ve depresyon gibi davranışsal yan etkilere sebep olabilir. Piridoksin, LEV ile indüklenen davranışsal yan etkileri hafifletmek için potansiyel bir tedavi olarak önerilmiştir.⁵² Literatürde LEV için hiçbir olumsuz bilişsel etki bildirilmemiştir.

ZONİSAMİD

Bilişsel bozulma mekanizması; bilinmiyor ancak voltaja duyarlı sodyum kanalları üzerindeki blokaj etkisinden ve GABA aracılı inhibisyon üzerindeki modüle edici etkisinden kaynaklanıyor olabilir.¹⁸ İlaça dirençli epilepsili 9 hasta üzerinde öğrenme ve kalıcılığı ölçen bir grup bilişsel alanın (kelime bilgisi, aritmetik, basit ve seçici tepki süresi, sürekli dikkat, kavrama gücü ve psikomotor hız, zekâ seviyesi) değerlendirildiği bir pilot çalışma, tedavinin ilk 12 haftasında doza veya konsantrasyona bağlı bir şekilde hafızayı ve sözlü öğrenmeyi olumsuz etkilediğini, ancak daha sonra kademeli bir adaptasyon sürecinin meydana geldiğini ileri sürmüştür.⁵³ Düşük ve yüksek doz zonisamid (ZNS) alan 125 epileptik çocuğun incelendiği çalışmada, resim düzenleme ve kelime dağarcığı alt testi yüksek doz grubunda anlamlı olarak daha kötü bulunmuştur. Sosyal yeterlilik, somatik şikâyetler, depresyon veya anksiyete ve suçlu ve saldırgan davranış düşük doz grubunda yüksek doz grubuna kıyasla önemli ölçüde iyileşmiştir. Düşük dozların daha yararlı nörobilişsel etkilere sahip olduğu sonucuna varmışlardır.⁵⁴ Çocuklarda ZNS uygulamasına bağlı bilişsel ve davranışsal bozulma hakkında az sayıda rapor vardır, hastaların çoğu günde 5 mg/kg veya daha yüksek dozlar almaktadır. Daha düşük ZNS dozlarının (3-4 mg/kg/gün) etkili olduğu ve daha iyi tolere edildiği görülmektedir. Yine de bilgiler, güvenilir sonuçlar çıkarmak için sınırlıdır.¹⁶ Davranış ve okul performans ölçeklerindeki minimum değişiklikler, ciddi davranışsal yan etkiler, seçici mutizm, şiddet içeren davranışlar, obsesif kompulsif bozukluklar, uykusuzluk, konsantrasyon kaybı, sinirlilik ve öfke ZNS'nin bildirilen bilişsel ve davranışsal olumsuz etkileri arasında yer almaktadır.

KLOBAZAM

1,5 benzodiazepin yapısında olan klobazam [clobazam (CLB)]; GABA-A reseptörünün allosterik aktivasyonu sağlar ve GABA transporter-1 ve 3'ün upregülasyonunu kolaylaştırır.¹⁸ Bilişsel bozulma mekanizması; GABA aracılı iletinin artırılması yoluyla. Monoterapide CLB, CBZ veya PHT ile tedavi edilen 253 epileptik çocukta yapılan çok merkezli bir çalışmada, nöropsikolojik ölçümlerin hiçbirinde (hafıza, dikkat, psikomotor hız ve dürtü-

sellik) CLB, CBZ ve PHT arasında fark bulunmamıştır.⁵⁵ Rolandik epilepsili 45 çocuk üzerinde yapılan bir çalışma, CLB'deki çocukların CBZ grubundaki çocuklara göre daha az bilişsel ve davranışsal yan etkilere sahip olduğu bulunmuştur.⁵⁶ CLB, çocukların yaklaşık %20-25'inde sinirlilik ve saldırganlık gibi davranışsal yan etkilere neden olur, ancak ciddi bilişsel yan etkiler olmaksızın zamanla veya doz azaltımı ile iyileşme eğilimindedirler. CLB hafif olumsuz bilişsel etkisinin yanı sıra düşük dozlarda kullanıldığında bilişsel iyileşmeye dair kanıtlar mevcuttur.

RUFİNAMİD

Sodyum kanalının inaktive olmuş hâlinin geri kazanımını uzatarak etki eder, böylece nöronlarda tekrarlayan ateşleme sıklığını azaltır. Lennox-Gastaut sendromuna bağlı dirençli fokal nöbetlerde, jeneralize nöbetlerde ve dirençli epilepside ek tedavide endikedir.¹⁸ Bilişsel bozulma mekanizması ve biliş üzerindeki etkisi bilinmiyor. Dört yaşından küçük 40 epileptik çocuğu içeren retrospektif bir çalışmada, %12,5 oranında sinirlilik ve uyuşukluk en sık görülen yan etkiler arasında bulunmuştur.⁵⁷ Üç yüz çocuk hastayı içeren daha geniş bir çalışmada ise %16,5 oranında duygudurum değişiklikleri bulunmuştur.⁵⁸ Literatürde rufinamidin bilişsel veya davranışsal etkileri ile ilgili yeteri kadar çalışma bulunmamaktadır. Bildirilen en yaygın yan etkiler duygudurum değişiklikleri, baş dönmesi ve somnolansdır.

PERAMPANEL

Hızlı ekstatör sinaptik iletimde temel bir rol oynayan alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionik asit glutamat reseptörü antagonistidir. Sekonder jeneralize olan veya olmayan fokal başlangıçlı nöbetlerin tedavisi için ve 12 yaş ve üstü hastalarda birincil jeneralize tonik-klonik nöbetler için endikedir.¹⁸ Bilişsel bozulma mekanizması ve biliş üzerindeki etkisi bilinmiyor. Plasebo kontrollü 12-18 yaş arası 133 fokal epilepsili hastayı içeren bilişsel yan etkilerin değerlendirildiği çift kör çalışmada; perampanelin (PER) global bilişsel skorda ve alt alanların çoğunda plasebodan önemli ölçüde farklı olmadığı, ancak dikkatin sürekliliği ve hafıza hızında daha kötü ve dikkat kalitesi alanında daha iyi olduğu sonucuna varmışlardır. PER grubunun %8,2'sinde ve plasebo

grubunun %2,1'inde saldırganlık buldular.⁵⁹ PER alan dirençli epilepsili 16 çocukta yapılan İtalyan çok merkezli bir çalışmada, ilaç azaltıldıktan ya da bırakıldıktan sonra düzelen %11,3'ünde iritabilite ve %4,8'inde saldırganlık bulunmuştur.⁶⁰ PER'in bilişsel etkilerini araştıran çalışmalar yetersiz olup, önemli bilişsel değişiklikler bildirilmemiştir, literatürde dikkat ve hafıza üzerinde minimal bir etki tanımlanmıştır. Doza bağlı olabilecek sinirlilik ve saldırganlık başta olmak üzere, PER ile ilgili davranışsal değişiklikler var gibi görünmektedir.

PREGABALİN

Yüksek voltajlı aktivasyon T tipi kalsiyum kanallarının inhibisyonu yoluyla etki eder.¹⁸ Pregabalinin (PGB) sağlıklı erişkin gönüllülerde bilişsel etkileri üzerine çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada; 32 PGB alan sağlıklı ve kontrol grubunda, PGB, 8 hafta boyunca 600 mg/gün'e titre edilip, başlangıçta ve 12 haftalık tedaviden sonra, tüm deneklere bilişsel test uygulanmış. PGB, geleneksel dozlarda ve titrasyonda sağlıklı gönüllülerde hafif olumsuz bilişsel etkilere ve nörotoksisite şikâyetlerine neden olmuştur.⁶¹ PGB'nin çocuklardaki bilişsel etkisi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Mevcut erişkin çalışmalarında ise hafif olumsuz etkiye neden olduğu bilinmektedir.

ETOSÜKSİMİD

Absans nöbetler üzerine T-tipi kalsiyum akımlarının eşliğini düşürüp, T-tipi kalsiyum kanallarını bloke ederek talamokortikal devrenin salınım aktivitesini bozarak etki eder.¹⁴ Bilişsel ve davranışsal yan etkileri ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. En yaygın sinir sistemi yan etkileri hiperaktivite, uyku hâli ve azalmış konsantrasyondur. İyi nöbet kontrolüne rağmen dikkat eksikliğine neden olabilmektedir. ETX, bilişsel işlev (özellikle zekâ ve görsel algı) ve konsantrasyon üzerinde hafif-olumsuz bir etkiye sahiptir.⁶²

FENFLURAMİN

Fenfluraminin (FFA) nöbet önleyici mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır ancak serotonin salınımı üzerindeki uyarıcı etkisi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Veziküler depolanmasını bozarak ve serotonin taşıyıcı işlevini tersine çevirerek serotoninini artırmaya çalışır. Şu anda 2 yaş ve üstü

hastalarda Dravet sendromu ile ilişkili nöbetlerin tedavisi için onaylanmıştır.¹⁸ Kısa süreli plasebo kontrollü çalışmalardan elde edilen kanıtlar, FFA ile tedavi edilen Dravet sendromlu hastalarda bilişsel kötüleşme olmadığını ve bazı bilişsel alt alanlarda bir dereceye kadar iyileşme olduğunu göstermektedir. Bu çalışmalarda daha çok pediatrik yaşam kalitesi ölçükleri, davranış düzenleme indeksi ve genel yürütücü işlevler değerlendirilmiştir.^{63,64} FFA'nın, biliş üzerindeki etki mekanizması bilinmemekle birlikte birkaç çalışmaya ait veriler kesin bir sonuca varmak için yetersiz olacaktır.

FELBAMAT

NMDA reseptörlerinin modülasyonunu sağlayarak glutamaterjik iletimin inhibisyonu yoluyla etki eder.¹⁸ Lennox-Gastaut sendromlu 24 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada; sosyal-entelektüel işlevsellik, dikkat ve konsantrasyon, uyanıklık, performans ve hafızadaki değişkenliğin önemli ölçüde iyileştiği görülmüştür. Muhtemel iyileşme nöbet kontrolünün sağlanması ile ilişkilendirilmiştir.⁶⁵ Bilişsel etkileri hakkında kesin bir sonuca varmak için henüz literatürde çok az veri vardır.

KANNABİDİOL

Kesin etki mekanizmaları bilinmemektedir, ancak GABA-A reseptörünün allosterik modülasyonu ve düşük GABA konsantrasyonları ile ortaya çıkan akımların artırılması yoluyla GABA aktivitesini artırarak nöbet etkinliği sağlar. Hücre içi kalsiyumun modülasyonunda da rol oynayabilir.¹⁸ Dirençli epilepsili 3-19 yaş arasındaki 38 katılımcının ek tedavi olarak kannabidiolun [cannabidiol (CBD)] kullanıldığı açık etiketli bir çalışmada, "NIH Toolbox Cognition Battery" kullanılarak CBD başlatılmadan önce ve 1 yıl sonra bilişsel değerlendirmede 1 yıllık tedavi boyunca biliş veya adaptif işlevi içeren olumsuz etkilere rastlanmamıştır.⁶⁶ Dravet sendromlu 198 pediatrik hastada ek CBD'nin 14 haftalık çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmasında adaptif davranış veya bilişsel işlevde hiçbir fark bulunmamıştır.⁶⁷ Tedaviye dirençli epilepsisi olan 39 hastada başlangıçta ve CBD tedavisinden 3 ay sonra hafıza, yürütücü işlevler ve yeteriyse dikkat üzerine standartlaştırılmış nöropsikolojik testler uygulanan çalışmada, tüm bireysel test sonuçlarının %89'u CBD

tedavisinden sonra sabit kalmış veya düzelme göstermiştir.⁶⁸ Biliş üzerinde olumlu etki gösterebileceği potansiyel mekanizmalar oldukça çeşitlidir. Nöroprotektif ve antiinflamatuvar etki ile hipokampal ve kortikal dejenerasyonu önler. Oksidatif strese en önemli katkı sağlayan moleküllerden biri olan nitrik oksit üretimini inhibe eder. Oksidatif stres ve inflamasyonu önlemede önemli olan yollarda gen ekspresyonunu regüle eder. CBD, nörojenezi destekleyen ve öğrenme ve hafıza için kritik olan beyin kaynaklı nörotrofik faktörün hipokampal mRNA ekspresyonunu artırabilir. CBD, serotonin reseptörü 5-HT1A üzerine etki eder ve sinaptik noradrenalin seviyelerini artırarak duygudurum düzenleyici rol oynar. Ayrıca serebral kan akışının modifikasyonu yoluyla anksiyolitik etkilere sahiptir ve duyu ve duygusal bellek işlemeyi düzenler.^{69,70} İnsanlarda yapılan çalışmalar, CBD'nin epilepside biliş üzerindeki nötr veya olumlu etkilerini göstermektedir.

BRİVARASETAM

LEV'in 4- n-propil analogu olan brivarasetam (BRV), SV2A'ya seçici, yüksek afiniteli bağlanma yoluyla etki eder.¹⁸ BRV, LEV, lorazepamı (LZP) karşılaştıran 16 sağlıklı gönüllü randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada BRV, LEV ve plasebo ile karşılaştırıldığında, LZP, bilişsel nörofizyolojik test özet puanını ve alt puanlarının çoğunu ve nöropsikolojik ölçümleri olumsuz etkilemiştir. Buna karşılık, BRV sonuçları herhangi bir ölçümde plasebo veya LEV'den farklı bulunmamıştır. Bulgular, BRV'nin nöropsikolojik açıdan iyi tolere edilmesi gerektiğini gösterse de BRV'nin bilişsel etkilerine ilişkin kesin sonuçlar çıkarmak için çok az kanıt vardır.⁷¹

SULTIAM

Bir sülfonamid ve karbonik anhidraz enziminin inhibitörüdür.⁷² Rolandik epilepsili 6 çocukta başlangıçta ve 6 aylık sultiam (STM) tedavisi sonrasında hepsinin okuma becerilerinde önemli bozulma, 5'nin genel hafızasında önemli düşüşler ve yarısından fazlasının dikkat becerilerinde ve matematik becerilerinde azalma olduğu görülmüştür. STM, nöbet kontrolünde etkili olmasına ve diken dalga indeksini azaltmasına rağmen bilişsel işlevde bozulma ile ilişkili bulunmuştur.⁷³ Yine rolandik epilepsili LEV ve STM tedavisi alan 44 çocukta, 6 aylık tedaviden önce ve

sonra yapılan “sayı hatırlama” testi, “sözel öğrenme belleği testi”, “kültürden bağımsız zekâ testi” kullanılarak kısa süreli işitsel bellek, uzun süreli sözel bellek, zekâ ve davranış açısından değerlendirildiği nöropsikolojik test sonuçlarında 2 zaman noktası veya 2 tedavi grubu arasında önemli bir fark bulunmamıştır.⁷⁴ Başka bir çalışmada, uykusunda elektriksel status epileptikus tanısı alan ve ek tedavi olarak STM uygulanan 39 hastanın STM tedavisi sonrası nörobilişsel ve davranışsal tutulumunda anlamlı iyileşme gözlenmiştir.⁷⁵ Sınırlı mevcut veriler STM'nin bilişsel işlev üzerinde çok az zararlı etkisi olduğunu göstermektedir. Bilişsel etki mekanizması ise bilinmemektedir.

Pediyatrik hastalarda, stiripentol, sirolimus ve retigabin/ezogabinin bilişsel etkilerine ilişkin hiçbir çalışma tanımlanmamıştır.

Özetle genel olarak:

- Epilepsili çocuklarda bilişsel bozukluklar multifaktöriyeldir.
- ANİ tedavisi sırasında gözlenen en yaygın santral sinir sistemi yan etkileri sedasyon, uyku hâli, dikkat dağınıklığı, uykusuzluk ve baş dönmesidir.
- Politerapi, yüksek ANİ dozu ve artan serum ilaç seviyeleri bilişsel yan etki riskini artırır.

■ Bilişsel etkiler ANİ'ler arasında farklılık gösterir.

■ Dikkat ve hafızayı etkileyen en belirgin yan etkiler barbitüratlar ve benzodiazepinlerde gözlenir.

■ PB, VPA ve CBZ'nin bilişsel yan etkileri benzer profile sahiptir.

■ Yeni nesil moleküller, eski nesil ANİ'lerden daha iyi bir bilişsel profile sahiptir.

■ TPM'ye bağlı bilişsel bozukluklar özellikle dikkat, hafıza ve dil alanında sıkır.

■ LTG'de, TPM ve eski ANİ'lere kıyasla daha az zararlı bilişsel yan etki mevcut.

■ LEV'in biliş üzerinde neredeyse olumsuz bir etkisi yoktur

■ ANİ'lerin bilişsel etkisinin özeti [Tablo 3](#)'te verildi.

SONUÇ

Klinisyenler; hastaların ihtiyaçlarına göre en iyi bilişsel ve davranışsal profile sahip ANİ'leri seçerek ve nöropsikolojik testleri kullanarak bilişsel işlevi değerlendirip yan etkilere karşı uyanık olmalıdır. ANİ'lerin olumsuz bilişsel etkileri, en düşük etkili doza yavaş titrasyonla ve politerapiden kaçınarak ön-

TABLO 3: Antinöbet ilaçların çocuklarda bilişsel fonksiyonlar üzerine olan etkilerinin özeti.

Antinöbet ilaç	Bozulma veya iyileştirme	Bilişsel bozukluk veya gelişme alanı
Fenobarbital	↓↓↓	Hafıza ve dikkat
Fenitoin	↓	Yüksek dozda zihinsel hızın yavaşlaması
Etosüksimid	↔	
Karbamazepin	↔/↓	Muhtemelen sadece yüksek dozajlı bir etki
Valproik asit	↔	Hiperammonemide bozulmuş biliş
Topiramet	↓↓↓	Dikkat, hafıza ve dil işlevi
Lamotrijin	↑	Dikkat üzerinde bilişsel artırıcı etki
Klobazam	↔	
Levetirasetam	↔	
Okskarbazepin	↔/↑	Dikkatin iyileştirilmesi
Zonisamid	↓	Hafıza ve dil işlevi
Gabapentin	Çocuklarda bilgi yok	(Erişkinlerde ciddi bilişsel etki yok)
Vigabatrin	↔	
Rufinamid	Çocuklarda bilgi yok	(Erişkinlerde ciddi bilişsel etki yok)
Lakozamid	Çocuklarda bilgi yok	(Erişkinlerde ciddi bilişsel etki yok)

↓: Hafif bozukluk; ↓↓: Orta derecede bozukluk; ↓↓↓: Ciddi bozukluk; ↑: Hafif gelişme; ↑↑: Orta düzeyde gelişme; ↑↑↑: İleri düzeyde gelişme; ↔: Bozulma veya gelişme yok.

lenebilir. Nöropsikolojik izleme; erken nöbet başlangıcı olan, semptomatik epilepsi, daha uzun hastalık süresi, devam eden nöbetler ve politerapi alan çocuklarda bireysel tıbbi bakımı iyileştirmek, öğrenme güçlüklerini ve sosyal sorunları önlemek için gereklidir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Ali Cansu; **Tasarım:** Pınar Özkan Kart; **Denetleme/Danışmanlık:** Ali Cansu; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Pınar Özkan Kart; **Analiz ve/veya Yorum:** Ali Cansu; **Kaynak Taraması:** Pınar Özkan Kart; **Makalenin Yazımı:** Pınar Özkan Kart, Ali Cansu; **Eleştirel İnceleme:** Ali Cansu; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Pınar Özkan Kart.

KAYNAKLAR

- Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord.* 2015;17(2):117-23. [Crossref] [PubMed]
- Sankaraneni R, Lachhwani D. Antiepileptic drugs—a review. *Pediatr Ann.* 2015;44(2):e36-42. [Crossref] [PubMed]
- Cristofori I, Cohen-Zimmerman S, Grafman J. Executive functions. *Handb Clin Neurol.* 2019;163:197-219. [Crossref] [PubMed]
- Haber SN. Corticostriatal circuitry. *Dialogues Clin Neurosci.* 2016;18(1):7-21. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Kim EH, Ko TS. Cognitive impairment in childhood onset epilepsy: up-to-date information about its causes. *Korean J Pediatr.* 2016;59(4):155-64. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Bourgeois BF. Determining the effects of antiepileptic drugs on cognitive function in pediatric patients with epilepsy. *J Child Neurol.* 2004;19 Suppl 1:S15-24. [Crossref] [PubMed]
- Mula M, Trimble MR. Antiepileptic drug-induced cognitive adverse effects: potential mechanisms and contributing factors. *CNS Drugs.* 2009;23(2):121-37. [Crossref] [PubMed]
- Reuner G, Kadish NE, Doering JH, Balke D, Schubert-Bast S. Attention and executive functions in the early course of pediatric epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2016;60:42-9. [Crossref] [PubMed]
- Meador KJ. Cognitive and memory effects of the new antiepileptic drugs. *Epilepsy Res.* 2006;68(1):63-7. [Crossref] [PubMed]
- 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;322(2):494-500. [Crossref] [PubMed]
- 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;323(1):165-73. [Crossref] [PubMed]
- Kim JS, Kondratyev A, Tomita Y, Gale K. Neurodevelopmental impact of antiepileptic drugs and seizures in the immature brain. *Epilepsia.* 2007;48 Suppl 5:19-26. Erratum in: *Epilepsia.* 2007;48(12):2379. [Crossref] [PubMed]
- Forcelli PA, Kim J, Kondratyev A, Gale K. Pattern of antiepileptic drug-induced cell death in limbic regions of the neonatal rat brain. *Epilepsia.* 2011;52(12):e207-11. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Ulate-Campos A, Fernández IS. Cognitive and behavioral comorbidities: an unwanted effect of antiepileptic drugs in children. *Semin Pediatr Neurol.* 2017;24(4):320-30. [Crossref] [PubMed]
- Loring DW, Meador KJ. Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children. *Neurology.* 2004;62(6):872-7. [Crossref] [PubMed]
- Bittigau P, Siffringer M, Ikonomidou C. Antiepileptic drugs and apoptosis in the developing brain. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;993:103-14; discussion 123-4. [Crossref] [PubMed]
- Aldenkamp AP, Alpherts WC, Blennow G, Elmqvist D, Heijbel J, Nilsson HL, et al. Withdrawal of antiepileptic medication in children—effects on cognitive function: The Multicenter Holmfrid Study. *Neurology.* 1993;43(1):41-50. [Crossref] [PubMed]
- Schachter SC. Antiseizure drugs: mechanism of action, pharmacology, and adverse effects. Garcia P, ed. Up To Date: 2021. Erişim tarihi: 3 Mart 2022. [Link]
- Hellstrom B, Barlach-Christoffersen M. Influence of phenobarbital on the psychomotor development and behaviour in preschool children with convulsions. *Neuropadiatrie.* 1980;11(2):151-60. [Crossref] [PubMed]
- Gallassi R, Morreale A, Di Sarro R, Marra M, Lugaresi E, Baruzzi A. Cognitive effects of antiepileptic drug discontinuation. *Epilepsia.* 1992;33 Suppl 6:S41-4. [PubMed]
- Farwell JR, Lee YJ, Hirtz DG, Sulzbacher SI, Ellenberg JH, Nelson KB. Phenobarbital for febrile seizures—effects on intelligence and on seizure recurrence. *N Engl J Med.* 1990;322(6):364-9. Erratum in: *N Engl J Med* 1992;326(2):144. [Crossref] [PubMed]
- Stores G, Williams PL, Styles E, Zaiwalla Z. Psychological effects of sodium valproate and carbamazepine in epilepsy. *Arch Dis Child.* 1992;67(11):1330-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Trimble MR. Anticonvulsant drugs and cognitive function: a review of the literature. *Epilepsia.* 1987;28 Suppl 3:S37-45. [Crossref] [PubMed]
- Xiao F, Caciagli L, Wandschneider B, Sander JW, Sidhu M, Winston G, et al. Effects of carbamazepine and lamotrigine on functional magnetic resonance imaging cognitive networks. *Epilepsia.* 2018;59(7):1362-71. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Riva D, Devoti M. Carbamazepine withdrawal in children with previous symptomatic partial epilepsy: effects on neuropsychologic function. *J Child Neurol.* 1999;14(6):357-62. [Crossref] [PubMed]

26. O'Dougherty M, Wright FS, Cox S, Walson P. Carbamazepine plasma concentration. Relationship to cognitive impairment. *Arch Neurol.* 1987;44(8):863-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Aman MG, Werry JS, Paxton JW, Turbott SH, Stewart AW. Effects of carbamazepine on psychomotor performance in children as a function of drug concentration, seizure type, and time of medication. *Epilepsia.* 1990;31(1):51-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Berg I, Butler A, Ellis M, Foster J. Psychiatric aspects of epilepsy in childhood treated with carbamazepine, phenytoin or sodium valproate: a random trial. *Dev Med Child Neurol.* 1993;35(2):149-57. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Herranz JL, Arteaga R, Armijo JA. Side effects of sodium valproate in monotherapy controlled by plasma levels: a study in 88 pediatric patients. *Epilepsia.* 1982;23(2):203-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Masur D, Shinnar S, Cnaan A, Shinnar RC, Clark P, Wang J, et al; Childhood Absence Epilepsy Study Group. Pretreatment cognitive deficits and treatment effects on attention in childhood absence epilepsy. *Neurology.* 2013;81(18):1572-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
31. Camposano SE, Major P, Halpern E, Thiele EA. Vigabatrin in the treatment of childhood epilepsy: a retrospective chart review of efficacy and safety profile. *Epilepsia.* 2008;49(7):1186-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Eun SH, Kim HD, Chung HJ, Kang HC, Lee JS, Kim JS, et al. A multicenter trial of oxcarbazepine oral suspension monotherapy in children newly diagnosed with partial seizures: a clinical and cognitive evaluation. *Seizure.* 2012;21(9):679-84. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Tzitiroidou M, Panou T, Ramantani G, Kambas A, Spyroglou K, Panteliadis C. Oxcarbazepine monotherapy in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a clinical and cognitive evaluation. *Epilepsy Behav.* 2005;7(3):458-67. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Pressler RM, Binnie CD, Coleshill SG, Chorley GA, Robinson RO. Effect of lamotrigine on cognition in children with epilepsy. *Neurology.* 2006;66(10):1495-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Franz DN, Tudor C, Leonard J, Egelhoff JC, Byars A, Valerius K, et al. Lamotrigine therapy of epilepsy in tuberous sclerosis. *Epilepsia.* 2001;42(7):935-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Uvebrant P, Bauzihen R. Intractable epilepsy in children. The efficacy of lamotrigine treatment, including non-seizure-related benefits. *Neuropediatrics.* 1994;25(6):284-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Brodbeck V, Jansen V, Fietzek U, Muehe C, Weber G, Heinen F. Long-term profile of lamotrigine in 119 children with epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2006;10(3):135-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Lee DO, Steingard RJ, Cesena M, Helters SL, Rivielo JJ, Mikati MA. Behavioral side effects of gabapentin in children. *Epilepsia.* 1996;37(1):87-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Meador KJ, Loring DW, Ray PG, Murro AM, King DW, Nichols ME, et al. Differential cognitive effects of carbamazepine and gabapentin. *Epilepsia.* 1999;40(9):1279-85. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Kälviäinen R, Aikiä M, Mervaala E, Saukkonen AM, Pitkänen A, Riekkinen PJ Sr. Long-term cognitive and EEG effects of tiagabine in drug-resistant partial epilepsy. *Epilepsy Res.* 1996;25(3):291-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Dodrill CB, Arnett JL, Deaton R, Lenz GT, Sommerville KW. Tiagabine versus phenytoin and carbamazepine as add-on therapies: effects on abilities, adjustment, and mood. *Epilepsy Res.* 2000;42(2-3):123-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Burton LA, Harden C. Effect of topiramate on attention. *Epilepsy Res.* 1997;27(1):29-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Thompson PJ, Baxendale SA, Duncan JS, Sander JW. Effects of topiramate on cognitive function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;69(5):636-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
44. Aldenkamp AP, Baker G, Mulder OG, Chadwick D, Cooper P, Doelman J, et al. A multicenter, randomized clinical study to evaluate the effect on cognitive function of topiramate compared with valproate as add-on therapy to carbamazepine in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia.* 2000;41(9):1167-78. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Dooley JM, Camfield PR, Smith E, Langevin P, Ronen G. Topiramate in intractable childhood onset epilepsy—a cautionary note. *Can J Neurol Sci.* 1999;26(4):271-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Coppola G, Verrotti A, Resicato G, Ferrarelli S, Auricchio G, Operto FF, et al. Topiramate in children and adolescents with epilepsy and mental retardation: a prospective study on behavior and cognitive effects. *Epilepsy Behav.* 2008;12(2):253-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Gerber PE, Hamiwka L, Connolly MB, Farrell K. Factors associated with behavioral and cognitive abnormalities in children receiving topiramate. *Pediatr Neurol.* 2000;22(3):200-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Lagae L. The importance of assessing behaviour and cognition in antiepileptic drug trials in children and adolescents. *Acta Neurol Belg.* 2017;117(2):425-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Hanci F, Canpolat M, Per H, Gumus H, Kumandas S. The relation between antiepileptic drug type and cognitive functions in childhood epilepsy: a prospective observational study. *Experimental Biomedical Research.* 2019;2(2):62-8. [[Crossref](#)]
50. Lagae L, Buyse G, Ceulemans B. Clinical experience with levetiracetam in childhood epilepsy: an add-on and mono-therapy trial. *Seizure.* 2005;14(1):66-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Levisohn PM, Mintz M, Hunter SJ, Yang H, Jones J; N01103 Levetiracetam Study Group. Neurocognitive effects of adjunctive levetiracetam in children with partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Epilepsia.* 2009;50(11):2377-89. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. Major P, Greenberg E, Khan A, Thiele EA. Pyridoxine supplementation for the treatment of levetiracetam-induced behavior side effects in children: preliminary results. *Epilepsy Behav.* 2008;13(3):557-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Berent S, Sackellares JC, Giordani B, Wagner JG, Donofrio PD, Abou-Khalil B. Zonisamide (CI-912) and cognition: results from preliminary study. *Epilepsia.* 1987;28(1):61-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
54. Eun SH, Kim HD, Eun BL, Lee IK, Chung HJ, Kim JS, et al. Comparative trial of low- and high-dose zonisamide as monotherapy for childhood epilepsy. *Seizure.* 2011;20(7):558-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Bawden HN, Camfield CS, Camfield PR, Cunningham C, Darwish H, Dooley JM, et al. The cognitive and behavioural effects of clobazam and standard monotherapy are comparable. Canadian Study Group for Childhood Epilepsy. *Epilepsy Res.* 1999;33(2-3):133-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Andrade R, García-Espinosa A, Machado-Rojas A, García-González ME, Trápaga-Quincoses O, Morales-Chacón LM. Estudio prospectivo, abierto, controlado y aleatorizado de clobazam frente a carbamazepina en pacientes con crisis frecuentes de epilepsia rolándica [A prospective, open, controlled and randomised study of clobazam versus carbamazepine in patients with frequent episodes of Rolandic epilepsy]. *Rev Neurol.* 2009;49(11):581-6. Spanish. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Grosso S, Coppola G, Dantin SD, Gobbi G, Pruna D, Accorsi P, et al. Efficacy and safety of rufinamide in children under four years of age with drug-resistant epilepsies. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014;18(5):641-5. doi: 10.1016/j.ejpn.2014.05.001. Erratum in: *Eur J Paediatr Neurol.* 2015;19(3):388. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
58. Thome-Souza S, Kadish NE, Ramgopal S, Sánchez Fernández I, Bergin AM, Bolton J, et al. Safety and retention rate of rufinamide in 300 patients: a single pediatric epilepsy center experience. *Epilepsia.* 2014;55(8):1235-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

59. Meador KJ, Yang H, Pi-a-Garza JE, Laurenza A, Kumar D, Wesnes KA. Cognitive effects of adjunctive perampanel for partial-onset seizures: A randomized trial. *Epilepsia*. 2016;57(2):243-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
60. De Liso P, Vigevano F, Specchio N, De Palma L, Bonanni P, Osanni E, et al. Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsies-An Italian observational multicenter study. *Epilepsy Res*. 2016;127:93-100. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
61. Salinsky M, Storzbach D, Munoz S. Cognitive effects of pregabalin in healthy volunteers: a double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2010;74(9):755-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
62. IJff DM, van Veenendaal TM, Debeij-van Hall MH, Jansen JF, de Louw AJ, Majoie MH, et al. The cognitive profile of ethosuximide in children. *Paediatr Drugs*. 2016;18(5):379-85. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
63. Nabbout R, Mistry A, Zuberi S, Villeneuve N, Gil-Nagel A, Sanchez-Carpintero R, et al; FAiRE, DS Study Group. Fenfluramine for treatment-resistant seizures in patients with dravet syndrome receiving stiripentol-inclusive regimens: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2020;77(3):300-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
64. Lagae L, Sullivan J, Knupp K, Laux L, Polster T, Nikanorova M, et al; FAiRE DS Study Group. Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10216):2243-54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
65. Gay PE, Mecham GF, Coskey JS, Sadler T, Thompson JA. Behavioral effects of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut syndrome). *Psychol Rep*. 1995;77(3 Pt 2):1208-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
66. Thompson MD, Martin RC, Grayson LP, Ampah SB, Cutter G, Szaflarski JP, et al. Cognitive function and adaptive skills after a one-year trial of cannabidiol (CBD) in a pediatric sample with treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2020;111:107299. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
67. Miller I, Scheffer IE, Gunning B, Sanchez-Carpintero R, Gil-Nagel A, Perry MS, et al; GWPCARE2 Study Group. Dose-ranging effect of adjunctive oral cannabidiol vs placebo on convulsive seizure frequency in dravet syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2020;77(5):613-21. Erratum in: *JAMA Neurol*. 2020;77(5):655. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
68. Metternich B, Wagner K, Geiger MJ, Hirsch M, Schulze-Bonhage A, Klotz KA. Cognitive and behavioral effects of cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2021;114(PtA):107558. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
69. Gaston TE, Martin RC, Szaflarski JP. Cannabidiol (CBD) and cognition in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2021;124:108316. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
70. Besag FMC, Vasey MJ. Neurocognitive effects of antiseizure medications in children and adolescents with epilepsy. *Paediatr Drugs*. 2021;23(3):253-86. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
71. Meador KJ, Gevins A, Leese PT, Otoul C, Loring DW. Neurocognitive effects of brivaracetam, levetiracetam, and lorazepam. *Epilepsia*. 2011;52(2):264-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
72. Ben-Zeev B, Watemberg N, Lerman P, Barash I, Brand N, Lerman-Sagie T. Sulthiame in childhood epilepsy. *Pediatr Int*. 2004;46(5):521-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
73. Wirrell E, Sherman EM, Vanmastrigt R, Hamiwka L. Deterioration in cognitive function in children with benign epilepsy of childhood with central temporal spikes treated with sulthiame. *J Child Neurol*. 2008;23(1):14-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
74. Tacke M, Gerstl L, Heinen F, Heukaeufer I, Bonfert M, Bast T, et al; German HEAD Study group. Effect of anticonvulsive treatment on neuropsychological performance in children with BECTS. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20(6):874-9. [[PubMed](#)]
75. Topçu Y, Kılıç B, Tekin HG, Aydın K, Turanlı G. Effects of sulthiame on seizure frequency and EEG in children with electrical status epilepticus during slow sleep. *Epilepsy Behav*. 2021;116:107793. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]