



CHD2-ilişkili Nörogelişimsel Bozukluk Tanılı Bir Kız Ergen Olgu: Epileptik Ensefalopati Varlığında Psikiyatrik Eş Tanılara Yaklaşım

A Female Adolescent with CHD2-related Neurodevelopmental Disorder: An Approach to Psychiatric Comorbidities in the Presence of Epileptic Encephalopathy

Elif Yerlikaya Oral

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Kromodomain helikaz DNA-bağlayıcı 2 (*CHD2*) proteinini kodlayan gendeki patojenik varyantlar nörogelişimsel bozukluklar ile ilişkilendirilen nadir bir durumdur. Bu durum, bilişsel işlevlerde gerilemeye veya yavaşlamaya neden olan, dirençli nöbetlerle seyreden erken başlangıçlı epileptik ensefalopati tablosu ile karakterizedir. Entelektüel yeti yitimi (EYY), otizm spektrum bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) gibi psikiyatrik bozukluklar sıklıkla tabloya eşlik etmektedir. Bu olgu sunumunda *CHD2*-ilişkili erken başlangıçlı epileptik ensefalopati, EYY, DEHB ve davranım bozukluğu tanısı almış bir kız ergen olgudan bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler: *CHD2*, epileptik ensefalopati, entelektüel yeti yitimi, nörogelişimsel bozukluk, olgu sunumu

ABSTRACT

Pathogenic variants of the gene encoding the chromodomain helicase DNA binding protein 2 (*CHD2*) protein are associated with neurodevelopmental disorders. These disorders are rare and characterized by early-onset epileptic encephalopathy with refractory seizures leading to regression or slowing of cognitive function. Psychiatric disorders, such as intellectual disability (ID), autism spectrum disorder, attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD), often accompany the clinical picture. In this case report, we discuss a female adolescent diagnosed with *CHD2*-related early-onset epileptic encephalopathy, ID, ADHD, and conduct disorder.

Keywords: *CHD2*, epileptic encephalopathy, intellectual disability, neurodevelopmental disorder, case report

Giriş

Nörogelişimsel bozukluklar, beyin gelişim sürecinde ortaya çıkan bozukluklardır. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-Beşinci baskısına göre bu bozukluklar; entelektüel yeti yitimi (EYY), otizm spektrum bozukluğu (OSB), dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), öğrenme bozuklukları, motor bozukluklar ve iletişim bozuklukları şeklinde sınıflandırılır.¹ Genetik alanındaki gelişmeler ile birlikte, bu bozuklukların olası genetik altyapısı ilgi odağı olmuştur. Nörogelişimsel bozukluklar, çevresel faktörlerin de etkisiyle birçok genetik olay sonucunda oluşmaktadır ve çoğu olgu için genetik tanı konma oranları düşüktür.²

Son yıllarda nörogelişimde önemli rol oynayan kromodomain helikaz DNA-bağlayıcı (CHD) protein gen mutasyonlarının yol

açtığı patolojiler araştırma konusu olmuştur. *CHD2* geni, insan beyinde kromatin yapı modülasyonu, DNA rekombinasyonu ve onarımı, hücre döngüsünün düzenlenmesi ve nöronal hücre farklılaşmasında önemli görevlere sahiptir.^{3,4} Bu gendeki heterozigot patojenik varyantlar *CHD2*-ilişkili nörogelişimsel bozukluklara neden olmaktadır ve bu nadir tablo erken başlangıçlı epileptik ensefalopati tablosu ile karakterizedir. EYY ve/veya OSB sıklıkla tabloya eşlik etmektedir.⁵ Nadir görülen bir durum olması nedeni ile olgumuzun klinik özellikleri ve tedavi yaklaşımlarımız paylaşılmaya değer görülmüştür. Olgunun ebeveynlerinden bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Olgu Sunumu

On dört yaş kız olgu, ailesi eşliğinde polikliniğimize; karşı cinse yoğun ilgi duyma, evden kaçma, polisi arayıp asılsız

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Elif Yerlikaya Oral, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: elifyerlikaya4@hotmail.com **ORCID:** orcid.org/0000-0003-3331-8077

Geliş Tarihi/Received: 21.06.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 03.08.2024

Copyright © 2024 Yazar. Türkiye Çocuk ve Gençlik Psikiyatrisi Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.



ihbarlarda bulunma, annesini ve ağabeyini bıçakla tehdit etme, okula gitmek istememe şikayetleriyle başvurdu. Hasta dış merkezde çocuk nöroloji ve çocuk psikiyatri kliniklerinde takip edilmekteydi. Mevcut tedavisi uzun etkili metilfenidat (OROS-MPH) 18 mg/gün, aripiprazol 20 mg/gün, klonazepam 2 mg/gün şeklindeydi.

Alınan öyküde; miadında, komplikasyonsuz, sezaryen doğum ile doğduğu, gelişim basamaklarının zamanında gerçekleştiği, ilkokuldan itibaren akademik açıdan başarısız olduğu, odaklanamama, aşırı hareketlilik şikayetlerinin olduğu, 1. sınıfı tekrar ettiği, okuma yazmayı 1. sınıfı tekrar okuduğu sene öğrendiği öğrenildi. Dokuz yaşındayken baş ağrısı, ağlama krizleri ve bayılma şikayetlerinin başladığı, yapılan değerlendirmeler sonucunda epilepsi tanısı aldığı, epileptik nöbetlerinin kontrol altına alınmadığı, mevcut tablonun dirençli epilepsi olarak değerlendirildiği öğrenildi. On bir yaşındayken göz kapağı miyoklonisi, konuşmada gerileme,

elektroensefalografide fotosensitif deşarj ve nöbet bulguları nedeni ile yapılan tüm ekzom analizi sonucunda *CHD2* geninde c.4173dupA (p.Gln1392Thrfs*17) varyantında heterozigot patojenite tespit edildiği öğrenildi. Hastaya erken başlangıçlı epileptik ensefalopati, sınır düzeyde EYY, özgül öğrenme güçlüğü, DEHB tanıları konduğu ve hastanın özel eğitime başladığı ifade edildi. On üç yaşına kadar valproik asit, levetirasetam tedavisi kullanan ancak epileptik nöbetleri kontrol altına alınmayan hastanın son 1 yıldır klonazepam 2 mg/gün tedavisi altında nöbetsiz takip edildiği öğrenildi.

Hastanın tarafımıza başvuru şikayetleri detaylandırıldığında; özellikle son 1 yıldır ailesinin koyduğu kurallara karşı geldiği, okula devamsızlığının arttığı, ailesi tarafından sosyal medya kullanımını kısıtlandığında uygunsuz söylemlerde bulunma, fiziksel şiddet gösterme, bıçak ile aile bireylerini tehdit etme, kolluk kuvvetlerini sık sık arayarak ailesinden şiddet gördüğüne dair asılsız ihbarlarda bulunma, 3 kez evden kaçma gibi dürtüsel nitelikte davranışlarda bulunduğu öğrenildi. Bu davranışların sıklığı ve şiddetinde git gide artış olması üzerine 4 ay önce, takipli oldukları çocuk psikiyatri hekimi tarafından, çocuk nöroloji kliniğinin bilgisi dahilinde aripiprazol tedavisinin başlandığı, ilacın 25 mg/güne kadar titre edildiği, ancak akatizi yan etkisi nedeniyle dozun 20 mg/güne düşürüldüğü öğrenildi. Bir hafta önce evden kaçma davranışının tekrarlamasının ardından hastaya yine çocuk nöroloji kliniğinin bilgisi dahilinde OROS-MPH 18 mg/gün tedavisi başlandığı öğrenildi. Özgeçmişinde epileptik ensefalopati dışında ek tıbbi hastalığı bulunmadığı, soy geçmişinde tıbbi/psikiyatrik hastalık öyküsü olmadığı, ebeveynlerinde akrabalık ilişkisi bulunmadığı öğrenildi.

Psikiyatrik muayenelerinde hasta sorulara kısa yanıtlar vermekteydi. Ses tonu monotondur. Duygulanımı künttü. Düşünce içeriğinde evlilik ile ilgili temalar hakimdir. Zaman zaman sorulara alakasız yanıtlar veriyordu. Soyut düşünme yetisi gelişmemişti. Neden-sonuç ilişkisi kurabilme, yargılama işlevleri kronolojik yaşından beklenenin altındaydı. Günlük yaşam gerekliliklerini yerine getirme ve öz bakımını sağlama konusunda ebeveynlerinden yardım alıyordu. Dokunsal ve işitsel duyuusal hassasiyetleri mevcuttu. Uygulanan Porteus

Labirentleri testine göre performans IQ puanı 53 olarak hesaplandı. Yapılan psikiyatrik değerlendirmeler, aile, hasta ve öğretmenlerin doldurduğu formların incelenmesi, uygulanan psikometrik test sonucunda hastanın güncel tanıları: “*CHD2*-ilişkili nörogelişimsel bozukluklar kapsamında: Epileptik ensefalopati, hafif düzeyde EYY, DEHB, davranım bozukluğu” olarak belirlendi. Dokuz ila 13 yaşları arasında kontrol altına alınmayan epileptik nöbetlerin hastanın bilişsel işlevlerinde gerilemeye yol açmış olabileceği, hastada aynı zamanda silik otizm belirtilerinin mevcut olduğu düşünüldü.

Hastanın klinik takibinin psikofarmakolojik ve bilişsel davranışçı terapi (BDT) temelli müdahaleler ile devamı planlandı. Başlangıçta hasta ile terapötik iş birliği kurma ve değişim için motivasyon görüşmeleri yapıldı. Aileye yetkin sınır koyma becerileri konusunda danışmanlık verildi. Hasta ile bilişsel gelişimine uygun düzeyde duygu, düşünce ve davranış tanımları üzerine çalışıldı. Olumsuz duygular ve düşünceler ile uygun baş etme stratejileri anlatıldı. Aylık davranış çizelgesi tutulması, bu çizelgeye göre hastanın olumlu davranışlarının günlük, haftalık ve aylık verilen ödüllere pekiştirilmesi, olumsuz davranışlarının sonucunda ise ödül verilmeyerek bu davranışların azaltılması hedeflendi. Takibin 1. ayında, 5 dakika süren jeneralize tonik klonik nöbet geçiren hastanın OROS-MPH tedavisi çocuk nöroloji kliniği tarafından kesildi. Takiplerde ailenin sınır koyma becerilerinin geliştiği, pekiştiricileri uygun şekilde kullanabildikleri, hastanın tedaviye yüksek uyum gösterdiği, ödül kazanmaya yönelik motivasyonunun yüksek olduğu, olumlu davranışlarının arttığı, davranış sorunlarının ise belirgin ölçüde azaldığı gözlemlendi. Son görüşmede yaklaşık 5 aydır aktif şikayeti olmayan ve riskli davranışlarda bulunmayan hastanın aripiprazol 20 mg/gün tedavisi, belirgin iştah artışı ve kilo alımı yan etkisi sebebiyle, tedricen 15 mg/gün'e düşürüldü. Klonazepam 2 mg/gün tedavisine devam edildi. Hasta takibi 8 ay boyunca, ayda bir kez olmak üzere sürdürüldü. Hastanın kliniğimizde takip ve tedavisi halen devam etmektedir.

Tartışma

CHD proteinleri, kromatin yapısını yeniden modelleme ve histon asetilasyonunu etkileme yoluyla gen ekspresyonunu modüle eder.⁶ *CHD* genleri tarafından kodlanan 9 adet CHD proteini arasında, beş tanesindeki (*CHD1*, *CHD2*, *CHD4*, *CHD7* ve *CHD8*) patojenik varyantlar; OSB, EYY ve epilepsi gibi çok çeşitli nörogelişimsel bozukluklarla ilişkilendirilmiştir.³ Olgumuz epileptik ensefalopati, hafif düzeyde EYY, DEHB ve davranım bozukluğu tanısı almıştır. Ancak OSB tanılarını tam olarak karşılamamakta, silik otizm belirtileri göstermektedir. *CHD2*-ilişkili epileptik ensefalopati tablosunda nöbetler sıklıkla tedaviye dirençlidir ve bilişsel gerilemeye yol açmaktadır. Nöbetler tipik olarak 6 ay ile 4 yaş arasında başlangıç göstermektedir ancak 12 yaşa kadar ve hatta erişkin başlangıçlı olgular bildirilmiştir.^{7,8} En sık miyoklonik nöbetler ve jeneralize tonik-klonik nöbetler görülmeyle birlikte; düşme atakları, atonik-miyoklonik-absans nöbetler, fotosensitivite gibi çeşitli nöbet tipleri görülebilmektedir.^{5,9} Olgumuzun nöbetleri 9 yaşında başlamış, literatürdeki olgulara benzer şekilde ilaç

tedavisine direnç göstermiş, bilişsel gerilemeye yol açan miyoklonik nöbetler ile seyretmiştir.

Literatür incelendiğinde kısıtlı sayıda *CHD2* ilişkili yayına rastlanmıştır. İlk olarak 2012 yılında Brezilya'da *CHD2* ilişkili epilepsi ve EYY tanılı 6 yaş bir kız olgu bildirilmiştir. Bu yayında olgunun ek olarak dikkat süresinin kısa olduğu, otizm belirtilerinin eşlik ettiği, epileptik nöbetlerinin 24 aylıkken başladığı ve nöbetlerin valproik asit ile kısmen kontrol altına alındığı belirtilmiştir.¹⁰ 2014 yılında nörogelişimsel bozukluklara sahip 40.000'i aşkın kişinin genetik sonuçları taranmış, yalnızca 4 olguda *CHD2* geninde patolojik varyant tespit edilmiştir. Yaşları 6 ile 16 arasında değişen bu olgularda; konuşma ve/veya motor gelişimde gecikme, epilepsi, öğrenme güçlükleri, çeşitli dismorfik özellikler, sosyal-iletişimsel güçlükler ve davranış problemleri gibi çeşitli klinik özellikler bildirilmiştir.⁶ 2022 yılında yapılan bir gözden geçirmede, literatürde *CHD2* ilişkili epileptik ensefalopatiye sahip 144 olgu saptanmıştır. Bu çalışmada olguların çok çeşitli epilepsi türlerine sahip olabildikleri, ancak en sık görülen iki nöbet tipinin miyoklonik nöbetler ve jeneralize tonik klonik nöbetler olduğu vurgulanmıştır.⁵ Ülkemizde *CHD2* ilişkili epileptik ensefalopati ile ilgili, 9 ve 13 yaşlarında iki erkek kardeşin bildirildiği yalnızca bir yayına rastlanmıştır. Bu yayında ebeveynlerinin akraba evliliği öyküsü olduğu, her iki çocukta da psikomotor gelişim geriliği ve yaklaşık 5 yaşından itibaren başlayan dirençli epilepsi tablosu olduğu belirtilmiştir.¹¹ *CHD2* geninde çok sayıda patolojik varyant bildirilmiştir. İlgili yayınlar incelendiğinde olgumuz, c.4173dupA (p.Gln1392Thrfs*17) varyantına sahip bildirilen 5. olgu olma özelliği taşımaktadır.¹²⁻¹⁴

Tedavi yaklaşımlarına bakıldığında; çalışmalar tipik ve atipik tüm antipsikotiklerin nöbet geçirme riskini dopamin antagonizması mekanizması yoluyla artırdığını, aripiprazol ve risperidonun atipik antipsikotikler içerisinde en düşük nöbet sıklığına sahip ajanlar olduğunu, parsiyel bir dopamin reseptör agonisti olan aripiprazol ile ilişkilendirilen nöbet geçirme oranının %0,1 olduğunu göstermektedir.^{15,16} Nöbet riskini azaltmak adına antipsikotik tedaviye düşük doz ile başlamak, dozu yavaşça artırmak, serum plazma seviyelerini ölçmek ve ilacı minimal efektif dozda tutmak önerilmektedir.¹⁵ Olgumuzda da davranış problemlerine yönelik aripiprazol tercih edilmiş, iyilik hali sağlanmasının ardından doz azaltılmıştır. Epilepsi tanılı hastalarda %12 oranında DEHB komorbiditesine rastlanmaktadır.¹⁷ Yüksek doz OROS-MPH kullanımının nöbet riskini artırdığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte, düşük doz metilfenidatın özellikle nöbetleri kontrol altında olan hastaların tedavisinde güvenilir ve etkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.^{18,19} Ancak olgumuz, nöbetleri kontrol altında olmasına rağmen, düşük doz OROS-MPH kullanımının 1. ayında jeneralize tonik klonik nöbet geçirmiştir. BDT'nin çocuk ve ergenlerde yıkıcı davranışlar üzerinde pozitif yönde etkileri mevcuttur.²⁰ Aynı zamanda psikososyal müdahalelerin, epilepsi tanılı çocuk ve ergenlerin problemlerle başa çıkma kapasitelerini arttırdığı, anksiyete ve depresyon belirtilerini azalttığı gösterilmiştir.²¹ Uyguladığımız BDT temelli müdahaleler; olgumuzun engellenmeye karşı toleransında artış sağlamış, davranış sorunları üzerinde olumlu sonuçlar vermiştir.

Dirençli epilepsi olgularına psikiyatrik eş tanılar sıklıkla eşlik etmektedir. Bu olguların psikofarmakolojik tedavisi, yan etkiler açısından nöroloji ve psikiyatri hekimlerince dikkatle ele alınmalıdır. Psikososyal müdahaleler invazif olmamaları, ciddi yan etkilerinin olmaması, görece düşük maliyetli olmaları bakımından bu hasta grubunda tercih edilebilir. Sonuç olarak bu olgu sunumu; hem nadir görülen *CHD2* ilişkili nörogelişimsel bozukluk tanısı olan bir ergen olgunun klinik özelliklerini tartışmakta, hem de psikiyatrik eş tanılara yaklaşımda multidisipliner ve ilaç dışı müdahalelerin önemini vurgulamaktadır. Ancak bu yazıda elde edilen sonuçların yalnızca bir olgu ile kısıtlı olduğu ve genellenemeyeceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Dipnot

Hasta Onayı: Olgunun ebeveyninden bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. American Psychiatric Association. Neurodevelopmental disorders: DSM-5® selections: American Psychiatric Pub; 2015.
2. Morris-Rosendahl DJ, Crocq MA. Neurodevelopmental disorders-the history and future of a diagnostic concept . *Dialogues Clin Neurosci*. 2020;22:65-72.
3. Lamar KJ, Carvill GL. Chromatin Remodeling Proteins in Epilepsy: Lessons From CHD2-Associated Epilepsy. *Front Mol Neurosci*. 2018;11:208.
4. Hall JA, Georgel PT. CHD proteins: a diverse family with strong ties. *Biochem Cell Biol*. 2007;85:463-476.
5. Zhu L, Peng F, Deng Z, Feng Z, Ma X. A Novel Variant of the CHD2 Gene Associated With Developmental Delay and Myoclonic Epilepsy. *Front Genet*. 2022;13:761178.
6. Chénier S, Yoon G, Argiropoulos B, Lauzon J, Laframboise R, Ahn JW, Ogilvie CM, Lionel AC, Marshall CR, Vaags AK, Hashemi B, Boisvert K, Mathonnet G, Tihy F, So J, Scherer SW, Lemyre E, Stavropoulos DJ. CHD2 haploinsufficiency is associated with developmental delay, intellectual disability, epilepsy and neurobehavioural problems. *J Neurodev Disord*. 2014;6:9.
7. De Maria B, Balestrini S, Mei D, Melani F, Pellacani S, Pisano T, Rosati A, Scaturro GM, Giordano L, Cantalupo G, Fontana E, Zammarchi C, Said E, Leuzzi V, Mastrangelo M, Galosi S, Parrini E, Guerrini R. Expanding the genetic and phenotypic spectrum of CHD2-related disease: From early neurodevelopmental disorders to adult-onset epilepsy. *Am J Med Genet A*. 2022;188:522-533.
8. Carvill GL, Mefford HC. CHD2-Related Neurodevelopmental Disorders. 2015 Dec 10 [Updated 2021 Jan 21].
9. Trivisano M, Striano P, Sartorelli J, Giordano L, Traverso M, Accorsi P, Cappelletti S, Claps DJ, Vigeveno F, Zara F, Specchio N. CHD2 mutations are a rare cause of generalized epilepsy with myoclonic-atonic seizures. *Epilepsy Behav*. 2015;51:53-56.
10. Capelli LP, Krepischi AC, Gurgel-Giannetti J, Mendes MF, Rodrigues T, Varela MC, Koiffmann CP, Rosenberg C. Deletion of the RMGA and CHD2 genes in a child with epilepsy and mental deficiency. *Eur J Med Genet*. 2012;55:132-134.
11. Kubur ÇÇ, Atasever AK, Yılmaz C, Orak SA, Polat M. CHD2 Geninde Denovo Heterozigot Yeni Bir Mutasyonun Saptandığı Bir Epileptik Ensefalopati Olgusu. *CBU-SBED*. 2021;8:726-729.
12. Luo X, Sun X, Wang Y, Lin L, Yuan F, Wang S, Zhang W, Ji X, Liu M, Wu S, Lan X, Zhang J, Yan J, Zeng F, Chen Y. Clinical Study of 8 Cases

- of CHD2 Gene Mutation-Related Neurological Diseases and Their Mechanisms. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:853127.
13. Coppola A, Krithika S, Iacomino M, Bobbili D, Balestrini S, Bagnasco I, Bilo L, Buti D, Casellato S, Cuccurullo C, Ferlazzo E, Leu C, Giordano L, Gobbi G, Hernandez-Hernandez L, Lench N, Martins H, Meletti S, Messana T, Nigro V, Pinelli M, Pippucci T, Bellampalli R, Salis B, Sofia V, Striano P, Striano S, Tassi L, Vignoli A, Vaudano AE, Viri M, Scheffer IE, May P, Zara F, Sisodiya SM. Dissecting genetics of spectrum of epilepsies with eyelid myoclonia by exome sequencing. *Epilepsia.* 2024;65:779-791.
 14. Galizia EC, Myers CT, Leu C, de Kovel CG, Afrikanova T, Cordero-Maldonado ML, Martins TG, Jacmin M, Drury S, Krishna Chinthapalli V, Muhle H, Pendziwiat M, Sander T, Ruppert AK, Møller RS, Thiele H, Krause R, Schubert J, Lehesjoki AE, Nürnberg P, Lerche H; EuroEPINOMICS CoGIE Consortium; Palotie A, Coppola A, Striano S, Gaudio LD, Boustred C, Schneider AL, Lench N, Jovic-Jakubi B, Covanis A, Capovilla G, Veggliotti P, Piccioli M, Parisi P, Cantonetti L, Sadleir LG, Mullen SA, Berkovic SF, Stephani U, Helbig I, Crawford AD, Esguerra CV, Kasteleijn-Nolst Trenité DG, Koeleman BP, Mefford HC, Scheffer IE, Sisodiya SM. CHD2 variants are a risk factor for photosensitivity in epilepsy. *Brain.* 2015;138:1198-1207.
 15. Górska N, Słupski J, Cubała WJ. Antipsychotic drugs in epilepsy. *Neurol Neurochir Pol.* 2019;53:408-412.
 16. Dias Alves M, Micoulaud-Franchi JA, Simon N, Vion-Dury J. Electroencephalogram Modifications Associated With Atypical Strict Antipsychotic Monotherapies. *J Clin Psychopharmacol.* 2018;38:555-562.
 17. Davies S, Heyman I, Goodman R. A population survey of mental health problems in children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2003;45:292-295.
 18. Gonzalez-Heydrich J, Whitney J, Waber D, Forbes P, Hsin O, Faraone SV, Dodds A, Rao S, Mrakotsky C, Macmillan C, Demaso DR, de Moor C, Torres A, Bourgeois B, Biederman J. Adaptive phase I study of OROS methylphenidate treatment of attention deficit hyperactivity disorder with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2010;18:229-237.
 19. Gross-Tsur V, Manor O, van der Meere J, Joseph A, Shalev RS. Epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: is methylphenidate safe and effective? *J Pediatr.* 1997;130:670-674.
 20. Fossum S, Handegård BH, Martinussen M, Mørch WT. Psychosocial interventions for disruptive and aggressive behaviour in children and adolescents: a meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2008;17:438-451.
 21. Batista M, Mestrović A, Vekić AM, Malenical M, Kukuruzović M, Begovac I. Coping skills in children with epilepsy- Evaluation of cognitive behavioral therapy intervention. *Acta Clin Croat.* 2015;54:467-474.