



Yaygın Gelişimsel Bozukluğu Olan Çocuklarda Klinik ve Elektroensefalografi Bulguları

The Clinical and Electroencephalography Findings of Children with Pervasive Developmental Disorder

Semih Ayta¹, Candan Gürses², Zerrin Topçu Bilgen³, Ayşe Kılınçarslan³, Mefküre Eraksoy⁴

¹Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Nörolojisi Ünitesi, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışma yaygın gelişimsel bozukluk (YGB) tanısı almış 43 olguda, klinik ve inceleme bulguları arasındaki ilişkilerin gösterilmesi amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Çocuk Nörolojisi ve Çocuk Psikiyatrisi Poliklinikleri'nde görülerek otizm tanısı almış çocuklarda gerçekleştirilmiştir. Olgular nörolojik ve psikiyatrik yönden ayrıntılı anamnez ve muayene ile değerlendirilmiş, gelişimsel testleri, uyku elektroensefalogramları (EEG), bazılarında kranyal manyetik rezonans görüntüleme incelemeleri yapılmıştır.

Bulgular: Araştırmaya alınan 43 olgunun yaşları 2,7-14,0 arasında, ortalama yaş 7,6±2,8, erkek/kız oranı 3,3 olarak bulundu. Sistemik ve nörolojik muayeneler ve ileri tetkiklerde otizme neden olabilecek özgül hastalık bulgusu saptanmadı. Stereotipik hareketler 28 (%65,2) olguda vardı; en sık gözlenenler el-kollarda kanat çırpma idi. Epileptik nöbetler sekiz (%18,6) olguda, ateşli nöbet öyküsü dokuzunda (%20,9) vardı. Olguların 14'ünün (%32,6) otistik regresyondan geçtiği, 29'unda (%67,4) klinik tablonun baştan itibaren geri olduğu belirlendi. Regresyonu olan 14 olgunun üçünde, regresyon öyküsü olmayan 29 çocuğun beşinde nöbet öyküsü vardı. EEG incelemeleri 21 (%48,8) çocukta normal sınırlarda bulundu. EEG'lerinde epileptiform aktivite (EA) olanların sayısı 22 (%51,2) idi. Otistik regresyondan geçen 14 olgunun dokuzunda (%64,3), regresyonu olmayan 29 olgunun 13'ünde (%44,8) EA saptandı. EA'sı olan 22 olgunun altısında (%27,3) nöbet öyküsü vardı.

Sonuç: YGB tanısı ayrıntılı anamneze, kapsamlı psikiyatrik ve nörolojik muayeneye dayanır. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı tanı kriterleri ile çeşitli ölçeklerden yararlanılır. Az sayıda olguda tanı konabilir bir hastalık tabloya eşlik etmekte, bu nedenle rutin ve ileri incelemelerin çok yararı ol(a)mamaktadır. EEG ise hem beynin temel biyoelektrik aktivitesinin değerlendirilmesi, hem de otizmde -epileptik nöbeti olmayan olgularda bile- sıklıkla görülebilen EA'ların saptanması ve takibi açısından değerlidir. Otistik regresyonlu olgulara, bu zaman diliminde yapılan ve uykuyu içeren EEG incelemelerinin, potansiyel yararı olabilecek antiepileptik ilaç tedavilerine kanıt sağlayabileceği akılda tutulmalıdır. Regresyon öyküsü olan/olmayan otistik olgularda süreç içinde yapılacak EEG tetkiklerinin stereotipik hareket ve tikler ile nöbetlerin ayırıcı tanısında katkı sağlayabileceği, ayrıca subklinik EA'ların saptayabileceği düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Yaygın gelişimsel bozukluk, otistik regresyon, elektroensefalografi, epileptiform aktivite

Summary

Objective: The aim of this study was to document the findings in a case series of 43 patients diagnosed as having pervasive developmental disorder (PDD) and to show the relationship between these findings.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Semih Ayta, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Nörolojisi Ünitesi, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 532 627 24 63 E-posta: semayta@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 29.03.2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 20.04.2016

©Telif Hakkı 2016 Türk Nöroloji Derneği

Türk Nöroloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Materials and Methods: This study on children with autism was performed in child neurology and child psychiatry outpatient clinics. After neurologic and psychiatric detailed history and examinations, developmental tests were performed and electroencephalographies (EEGs) were recorded.

Results: In the systemic and neurologic examinations and investigations, findings of a specific disease that could cause autism was not detected. Among 34 of 43 patients, history of febrile seizures existed; eight patients (18.6%) had epileptic seizures, 14 (32.6%) had a period of autistic regression, and in the remaining 29 patients, the clinical picture had been present since birth. Among the 14 patients with regression, three had epileptic seizure histories. Twenty-two patients (51.2%) showed epileptiform activity (EA) in their EEGs. In 14 patients with autistic regression, nine (64.6%) had EA. Of the 29 patients with no history of regression, 13 (44.8%) had EA. In the group of 22 patients with EA, six (27.3%) had a history of seizures.

Conclusion: The diagnosis of PDD is made according to detailed history and examination. A certain disease that can be diagnosed co-exists in only a small percent of patients. For this reason, laboratory tests can not show much benefit. On the other hand, EEG recordings have great importance in the measurement of background activity of the brain and the existence of EA. During autistic regression, EEG recordings can have great benefits for patients with or without clinical seizures. It may be possible to distinguish between stereotypical movements, tics and epileptic seizures with EEG recordings, which will be repeated in time in these patients.

Keywords: Pervasive developmental disorder, autistic regression, electroencephalography, epileptiform activity

Giriş

Otizm erken çocukluk çağıının ciddi klinik tablolarından birisi olup ana semptomları, sosyal ilişkiler ile sözel ve sözel olmayan iletişimde nitel bozukluklar, ilgi ve aktivitelerde kısıtlılık şeklindedir (1). Otizm yaygın gelişimsel bozukluklar (YGB) başlığı altında sınıflanmıştır ve günlük pratikte YGB yerine *otizm spektrumu* terimi de kullanılmaktadır (1,2).

Otistik olguların öykülerinde, doğum öncesi, sırası ve sonrası dönemlerde otizme özgü olmayan bazı sorunlar tanımlanmaktadır (3). Otizme veya otistik belirtilere neden olan pek çok hastalık vardır (4). Bazı nörolojik hastalıkların otistik belirtilere yol açması yanı sıra nöropatolojik, nörokimyasal ve morfometrik beyin görüntüleme incelemeleriyle otizmin nörobiyolojik temellerine ilişkin çeşitli kanıtlar saptanmıştır (5). Otistik çocuklarda epileptik nöbetlerin ve -klinik nöbet olmasa da- elektroensefalografide (EEG) epileptiform aktivitelerin (EA) görülme oranı oldukça yüksektir (6).

Bu çalışma çocuk nörolojisi ve/veya çocuk psikiyatrisi polikliniklerinde görülerek otizm tanısı düşünülmüş ya da bu tanıyı almış çocuklarda gerçekleştirilmiştir. Tüm olgular nörolojik ve psikiyatrik açıdan ayrıntılı anamnez ve muayene ile değerlendirilmiş, gelişimsel testler uygulanmış, en az bir kez uyku EEG'leri çekilmiş, bir kısmına kranyal manyetik rezonans (MR) görüntüleme ve doğumsal metabolik hastalık (DMH) tarama testleri yapılmıştır. Elde edilen klinik ve elektroensefalografik bulgular arasındaki ilişkilerin gösterilmesi ve literatür bilgileri ışığında sonuçların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi (İTF), Nöroloji Anabilim Dalı (AD) Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı (BD) polikliniğine doğrudan başvurusu ile otizm tanısı düşünülmüş veya Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD polikliniğinde görülerek otizm tanısı almış ve nörolojik yönden incelenmesi istenmiş olan 43 çocuk alınmıştır. Tüm olgular nörolojik ve psikiyatrik yönden ayrıntılı anamnez ve muayene yanı sıra Çocukluk Çağı Otizm Değerlendirme Ölçeği (CARS) ile değerlendirilmiş, Gesell gelişim şeması veya Denver 2 gelişimsel tarama testi uygulanmış, anne-babalara Otistik Davranış Kontrol Listesi (ABC) formu

verilmiştir. En az bir kez uyku EEG'leri çekilmiş, kulak-burun-boğaz (KBB) muayeneleri yapılmış, çoğunda beyin sapı işitsel uyandırılmış potansiyelleri (BAEP, BERA) testi, rutin kan ve idrar incelemeleri, bir kısmında DMH tarama testleri ve kranyal MR görüntüleme gerçekleştirilmiştir.

Anamnez ve Klinik Özellikler

Ayrıntılı anamnezde pre-, peri- ve postnatal dönemlerde sorun yaşanıp yaşanmadığı, motor gelişme basamakları, otizmle ilişkili olabilecek erken belirtiler, ilk kelimelerin zamanı, epileptik ve/veya ateşli nöbet olup olmadığı, varsa tipleri, antiepileptik ilaç (AEİ) alıp almadığı sorgulanmıştır. Anne-baba arasında akrabalık, ailede geç konuşma, konuşma bozukluğu, işitme sorunu, ateşli veya epileptik nöbet olup olmadığı sorulmuştur.

Psikiyatrik muayenede sosyal ilişkiler, sözel ve sözel olmayan iletişim, ilgi ve aktiviteleri kapsayan kognitif ve davranışsal değerlendirme yapılmış, tüm olguların otistik bozukluk için Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-4 tanı kriterlerini karşıladıkları saptanmıştır. Ayrıca CARS ölçeği uygulanarak otizmin derecesi belirlenmiştir. Bu ölçek insanlarla ilişki, duygusal tepkiler, değişikliğe uyum gibi kategorileri içermekte ve bu bölümler için verilen puanların toplamına bakılmaktadır. Toplam puan 15-29 arasında ise olguda otizm olmadığı düşünülmekte, 30-36 düzeyi hafif-orta, 37-60 puan arası ağır derecede otizmliler olarak değerlendirilmektedir.

Ailelere verilen ABC formu, bir tarama testidir. Cümle şeklindeki tanımlamalara ("Kendi etrafında uzun süre döner", "Göz temasından aktif şekilde kaçınır" gibi 57 farklı cümle) verilen "evet" veya "hayır" yanıtları ile çocuğun duygusal, ilişki kurma, dil becerileri, sosyal ve özbakım durumunu içeren puanlama gerçekleştirilir. Toplam puan 67 ve üstü ise otizmi destekler, 53-67 puan arası ise çocuğun otizm açısından sorgulanabilir olduğunu gösterir (7). CARS ve ABC'nin Türkçe tercüme yapılmış, geçerlik/güvenirlilikleri gösterilmiştir (8,9).

Sistemik muayenede baş çevresi ölçülmüş, deformite, dismorfizm, deri lekeleri, organomegali olup olmadığına bakılmıştır. Otizmlilerde nörolojik muayene yapmak zor olmakla birlikte, bu çalışmada çocuklar duruş, denge, yürüyüş, ekstremitelerin kullanımı, stereotipik hareketler açısından gözlenmiş, kranyal alan, tonus, derin tendon refleksi (DTR) ve taban derisi refleksi (TCR) değerlendirilmeye çalışılmıştır.

KBB muayeneleri ve BAEP testleri İTF KBB AD Ağır İşiten Çocuklar Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir. Deneyimli psikologlarca çoğuna Gesell gelişim şeması, bazılarında Denver gelişim testi yapılmış, iki çocuğa Standfort-Binet testi uygulanabilmiştir. Gelişim şeması/testi ile olguların dil, motor, kişisel-sosyal gelişim düzeyleri değerlendirilmiştir. Bu testlerin de Türkçe çevirileri yapılmış, geçerlik/güvenirlikleri gösterilmiştir (10,11,12). Olguların bir kısmına rutin kan/idrar incelemeleri ile İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Çocuk Beslenme ve Metabolizma BD laboratuvarında pek çok DMH'nin (fenilketonüri, tirozinemi, hiperglisinemi gibi) araştırılmasını sağlayan tarama testleri yapılmıştır. Otizmlı çocuklarda sedasyonsuz kranyal görüntüleme yapabilmek neredeyse olanaksızdır. Bazı olguların kranyal MR incelemeleri bu olanağın sağlandığı merkezlerde gerçekleştirilmiştir.

EEG incelemeleri İTF Nöroloji AD Klinik Nörofizyoloji BD EEG laboratuvarında, tüm olgularda izlem süresince bir veya birkaç kez, en az 30 dakikalık uyku ile bazen uyanıklığı da içerecek şekilde dijital EEG cihazı (Medelec DG Compact 32 ve Profile; Vickers Medical, Surrey, İngiltere) kullanılarak yapılmıştır.

EEG cihazının alçak frekans filtresi 0,5 Hz, yüksek frekans filtresi 70 Hz olarak standardize edilmiş, kayıt hızı için 30 mm/sn seçilmiş, kayıt sırasında 16-22 EEG kanalı kullanılmıştır. İşbirliği yapabilen olgularda uyanıklıkta hiperventilasyon, aralıklı ışık uyararı, göz açma/kapama uygulanmış, uyku çekimleri spontan veya oral kloral hidratla sağlanan uykuda yapılmıştır. Tüm EEG'ler deneyimli nöroloji uzmanlarıncı (S. A., C. G.) görsel olarak epileptiform ve epileptiform olmayan paroksizmal aktivitelere ile temel aktivite (TA) açısından ayrıntılı olarak incelenmiştir. Fokal/multifokal diken, diken-yavaş dalga, keskin-yavaş dalga, jeneralize diken-yavaş dalgalar EA'lar, fokal ya da jeneralize yavaş dalga paroksizmleri epileptiform olmayan aktivitelere şeklinde değerlendirilmiştir. Uykuda hızlı göz hareketlerinin olmadığı dönemin (NREM) [NREM, uykunun REM olduğu dönemleri dışında kalan, yüzeysel (1. ve 2. evre) ve derin uykuyu (3. evre) kapsayan bölümleri] fazik elemanları olan verteks keskinleri, uyku içcikleri ve K kompleksleri bol miktarda ise TA iyi, bu üç eleman yeterli miktarda veya bazıları eksik olarak izlenmiş ise yeterli olarak yorumlanmış, fazik elemanların görülmediği uyku EEG'lerinde TA yetersiz olarak tanımlanmıştır. Uyanıklıkta normal TA, pariyeto-okspital bölgelerde, gözler kapalı iken 8-12 Hz alfa dalgalarından oluşur. Çocuk yaş grubunda ise alfa dalgaları, fizyolojik olarak sıklıkla 4-7 Hz frekanslı teta dalgaları ile karışık haldedir. Bu temel bilgilerle EEG'nin yapıldığı yaş göz önüne alınarak uyanıklığın TA'sı iyi, yeterli ve yetersiz olarak sınıflandırılmıştır.

Etik Kurul Onayı ve Aydınlatılmış Onam

Çalışma için Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır ve anne-babaların aydınlatılmış onamları alınmıştır (protokol numarası: 300609-2).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS 11.5 paket yazılımı kullanılmıştır. Tablolar 2x2'lik ve gözlerin herhangi birisinde düşen gözlem sayısı 10'dan az ise Fisher's Exact test, gözler düşen gözlem sayısı 10'dan fazla ise Yates düzeltmesi yapılmış ki-kare analizi kullanılmıştır. 2x2'den daha büyük (mxn) gözli kontenjans tablolarında ise Pearson ki-kare analizi kullanılmıştır.

Bulgular

Demografik Faktörler

Çalışmaya alınan otizm tanılı 43 olgunun yaşları 2,7-14,0 arasında, ortalama yaş $7,6 \pm 2,8$ yıl bulunmuş, erkek/kız oranı 3,3 olarak saptanmıştır [33 erkek (%76,7), on kız (%23,3)]. Olguların çocuk psikiyatrisi polikliniğine başvuru yaşları 1-11 yıl arasında, ortalama olarak $3,9 \pm 2,1$ yaş, çocuk nörolojisine başvuru yaşları ise 1-12 yıl arasında, ortalaması $4,9 \pm 2,4$ bulunmuştur.

Öykü Özellikleri

Antenatal dönemde sorun tanımlanan olgu sayısı 18 idi (%41,9). Bu dönemle ilişkili sorunlar Tablo 1'de gösterilmiştir. Doğumların 25'i (%58,1) vajinal yolla, 18'i (%41,9) sekiyo ile gerçekleşmiştir. Perinatal hipoksi olasılığını düşündürecek zor doğum, kordon dolanması, mekonyum aspirasyonu, morarma, geç ağlama, oksijen gereksinimi 11 olguda (%25,6) vardı.

Motor gelişim basamaklarına bakıldığında, baş tutma konusunda 30 aileden bilgi alınabildi; 29 çocukta zamanında (2-3 aylar), birinde gecikmişti. Desteksiz oturma 36'sında zamanında (6-9 aylar arası), üç olguda gecikmişti, dördü için bilgi alınamadı. Yürüme 39 çocukta (%90,7) zamanında (18. aydan önce), kalan dört olguda gecikmişti.

Erken bebeklikte göz kontağı, agulama ve oyuncaklara ilgi konularında bazı aileler bilgi veremediler. Yirmi dokuz olguda erken bebeklikte göz teması olmuştu, yedisi için "azdı" veya "yoktu" tanımlaması yapıldı; yedi çocuk için bilgi kaydedilemedi. Agulama 23'ünde olmuş, yedisi agulamamıştı. Erken-orta bebeklikte 23 çocuk oyuncaklara ilgi göstermiş, sekizi ilgisiz kalmıştı (son iki konuda sırasıyla 13 ve 12 çocuk için bilgi alınamadı). Yirmi dokuz çocuk ilk kelimelerini normal süresi içinde söylemiş, 11'inde konuşma gecikmişti. Üç çocuk ise sadece hece çıkarabiliyordu.

İlk kelimelerini normal süresi içinde söylemiş 29 çocuğun 25'i (%86,2) erkek, dördü (%13,8) kız, konuşması gecikmiş 11 çocuğun yedisi (%63,6) erkek, dördü (%36,4) kızdı. Hece çıkarma düzeyi dışında konuşamayan üç olgunun ikisi (%66,7) kız, biri (%33,3) erkekti. İlk kelimelerin zamanı ile cinsiyet arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).

Son muayene sırasında dil gelişimine bakıldığında, istek amaçlı sadece hece çıkarabilen çocukların sayısı 11, istek amaçlı kelime veya cümle söyleyebilenlerin sayısı 20 idi, 12'si iletişim amacıyla kelime/cümle söylüyordu. Son muayenede istek amaçlı sadece hece çıkarabilen 11 çocuğun altısı (%54,5) ilk kelimeleri

Tablo 1. Doğum öncesi dönemde sorunlar

	Sayı	Oran (%)
Özellik yok	25	58,1
Düşük ya da erken doğum tehdidi	5	11,6
Gebeliğe ait sorunlar (emesis, hiperemesis, hipertansiyon, ödem vs.)	4	9,3
İlk 3 ayda enfeksiyon, ilaç kullanımı	3	7,0
Diğer (yoğun stres, 3 ay sonrası enfeksiyon, ilaç kullanımı)	6	14,0
Toplam	43	100,0

zamanında, ikisi (%18,2) gecikerek söylemişti; üçü ise hiç kelime söyleyememişti. Son muayenede istek amaçlı kelime veya cümle kullanabilen 20 olgunun 15'i (%75) ilk kelimeleri zamanında, beşi (%25) gecikerek, iletişim amacıyla kelime veya cümle kullanabilen 12 olgunun ise sekizi (%66,7) ilk kelimeleri zamanında, dördü (%33,3) gecikerek söylemişti. Son muayenede dil gelişiminin durumuyla ilk kelimelerin zamanı açısından gruplar arasındaki farklılıklar, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

Ateşli nöbet öyküsü dokuz olguda (%20,9) mevcuttu. Otizmlı çocuklarda sıkça belirtilen ve bazen absans nöbetleri ile ayrımında zorluk çekilebilen boş-sabit bakma öyküsü 43 çocuğun sekizinde (%18,6) var, 17'sinde yoktu, 18 çocuk için bilgi alınamadı.

Epileptik nöbetler sekiz (%18,6) olguda tanımlandı, 35 (%81,4) olguda yoktu. Sekiz olgudan üçünde jeneralize tonik-klonik (biri olasılıkla sekonder jeneralize), ikisinde jeneralize tonik, birinde atonik nöbetler tanımlandı. Bir olguda muayeneler sırasında absans nöbetleri gözlemlendi. Nöbetler iki olguda 1 yaş altında, ikisinde 1-7 yaşlar arası, diğer ikisinde 7-12 yaşlarda görülmüştü. Sekonder jeneralize nöbetleri olan olgu ile absanslar gözlenen olguda nöbetler devam ediyordu. Nöbet öyküsü olan sekiz olgunun yedisi (%87,5) erkek, biri (%12,5) kız, nöbet tanımlanmayan 35 çocuğun 26'sı (%74,3) erkek, dokuzu (%25,7) kızdı. Epileptik nöbeti olan sekiz olgunun ikisinde (%25), epileptik nöbet tanımlanmayan 35 çocuğun yedisinde (%20) ateşli nöbet öyküsü vardı. Epileptik nöbet ile ateşli nöbet öyküsünün varlığı/yokluğu açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$).

Olguların 33'ü (%76,7) AEİ almıyor, 10'u (%23,3) kullanıyordu. AEİ alan olguların dördünde nöbet öyküsü vardı. AEİ almayan 33 olgunun dördünde sonlanmış nöbet öyküsü varken 29'unda nöbet belirtilmedi.

Ayrıntılı anamnez ve dosya bilgileriyle 14 (%32,6) olgunun otistik regresyondan geçtiği, 29'unda (%67,4) klinik tablonun baştan itibaren geri olduğu belirlendi. Regresyonu olan 14 olgunun üçünde, regresyonu olmayan 29 çocuğun beşinde nöbet öyküsü vardı. Regresyon ve nöbet öyküsü açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$). Otistik regresyon öyküsü olan 14 olgunun altısı (%42,9), klinik tablosu baştan itibaren geri olan 29 çocuktan dördü (%13,8) AEİ kullanıyordu. Böylece regresyonlu olgularda daha yüksek oranda AEİ kullanıldığı belirlendi. Otistik regresyonun varlığı ile AEİ kullanımı açısından gruplar arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

Aile Öyküsü

On üç (%30,2) olgunun ailelerinde geç konuşan, 11 (%25,6) olgunun ailelerinde dil-konuşma bozukluğu (kekemelik, bazı harfleri söyleyememe) ve bazılarında bu bozukluğa eşlik eden sorunları olan (işitme azlığı, mental retardasyon gibi) bireyler olduğu belirlendi. Ailede epilepsi öyküsü altı (%14), ateşli nöbet öyküsü 10 (%23,3) olguda vardı. Yedi çocuğun ailesinde mental retardasyon, serebral palsi gibi nörolojik sorunlu bireyler, iki ailede YGB, ikisinde hiperaktivitesi olan olgular vardı. Anne-baba arasında akrabalık olan aile sayısı 12 (%27,9) idi. Anne-baba akrabalığı ile ailede dil-konuşma bozukluğu varlığı/yokluğu açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$). Çalışmadaki 43 olgunun dokuzu (%20,9) ailenin tek çocuğuydu. Yirmi ailede (%46,5) kardeş sayısı bir, 14 ailede (%32,6) iki veya daha fazlaydı. Olguların ikisi kardeşti; bunlar dışında beş olgunun

kardeşlerinde tıbbi sorun (hiperaktivite, mental retardasyon, konuşma bozukluğu, migren, enürezis nokturna) olduğu öğrenildi.

Muayene Özellikleri

Baş çevresi 38 olguda normal sınırlarda, bir çocukta 3. persentilin altında idi. Baş çevresi küçük olan olgu bir kız çocuğuydu, ancak Rett sendromu tanı kriterlerini karşılamıyordu. Dört olguda baş çevresi ölçülemedi. Vücut ağırlığı ve boy tümünde normal sınırlar içindeydi. Sistemik muayenede iki çocukta (%4,7) iri kulak sayvanı, ikisinde polidaktili ve sindaktili vardı. On olguda (%23,2) nörokütanöz hastalıkların deriye ait tanı kriterlerini karşılamayan birkaç adet hiperpigmente deri lekesi görüldü.

Kranyal alan muayenesi 41 olguda normaldi, iki çocukta nötral pozisyonda içe şaşılık izlendi. Kas gücünün tüm olgularda tam, tonuslarının normal olduğu izlenimi alındı. DTR'ler 37 (%86,1) çocukta normoaktif, beşinde (%11,6) normoaktif-canlı arası, bir olguda (%2,3) canlı bulundu. TCR 36 çocukta (%83,7) iki taraflı fleksör yanıtı, dört olguda (%9,3) bir tarafta fleksör, diğer tarafta ekstansör kaçaklı, üçünde (%7) iki tarafta ekstansör kaçaklı idi. Serebellar testler 21 çocukta normal bulundu, 22'sinde değerlendirilemedi. Yürüyüş 40 (%93) çocukta normaldi. İki (%4,7) çocukta hafifçe içe basarak, bir olguda (%2,3) makaslar gibi yürüme vardı.

Tekrarlayıcı (stereotipik) hareketleri olan olgu sayısı 28 idi (%65,2). Bu hareketlerin tiplerine göre dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Ölçekler

Bu çalışma bir kısmı yeni, çoğu izlemde olan olgularda kesitsel biçimde gerçekleştirildi. Çocuk psikiyatristlerince uygulanan CARS ölçeği sonuçlarına göre 16 olgu (%37,2) hafif-orta, 27'si (%62,8) ağır düzeyde otizm olarak sınıflandırıldı. Anne-babaların doldurduğu ve tarama amaçlı kullanılan ABC sonuçları 24 çocukta (%55,9) olasılıkla otizm olduğunu, dokuz çocuğun (%20,9) otizm açısından sorgulanabilir durumunu, beş çocukta (%11,6) otizm olmadığını öngörüyordu; beş aile ise bu listeyi doldurmamıştı. CARS sonuçlarına göre hafif-orta düzeyde otizm olarak sınıflandırılan 16 olgunun 13'ü erkek (%81,2), üçü kız (%18,8); aynı ölçeğe göre ağır otizmi olan 27 olgunun 20'si erkek (%74,1), yedisi kız idi (%25,9). Bu verilerle otizmin ağırlık derecesi ile erkek ve kız cinsiyet arasındaki farklılıklar anlamlı bulunamadı ($p > 0,05$).

CARS'a göre hafif-orta düzeyde otizmi olan 16 olgunun 10'unda (%62,5), aynı ölçekle ağır düzeyde otizm düşünülen 27

Tablo 2. Stereotipik hareketlerin dağılımı

	Sayı	Oran (%)
Yok	15	34,8
El ve kollarda kanat çırpma	12	27,9
Sallanma, baş sallama	6	14,0
Elini, bir nesneyi ağzına götürme	1	2,3
Diğer (başını vurma, eksenini etrafında dönme)	3	7,0
Birden çok stereotipi birarada	6	14,0
Toplam	43	100,0

olgunun 19'unda (%70,4) tekrarlayıcı hareketler vardı. Otizmin ağırlık derecesi ile stereotipik hareketlerin varlığı/yokluğu açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Gelişim Testleri

Gesell gelişim testi ve Denver gelişim tarama envanteri sonuçları dil gelişiminin 14 olguda orta, 23'ünde ağır düzeyde geri kaldığını, sosyalizasyonun 18 olguda orta, 19'unda ağır düzeyde geri olduğunu gösterdi. Motor alanda olguların 30'u orta, üçü ağır düzeyde, ego adaptasyonunda ise 20'si orta, 12'si ağır düzeyde geri bulundu. Stanford-Binet testi uygulanabilen iki olguda IQ (67 ve 61 ile) hafif zeka geriliği düzeyindeydi.

Rutin ve İleri İncelemeler

Rutin kan-ıdrar incelemeleri 23 çocukta normaldi, üçünde hafif anemi vardı; 17'sinde yapılamadı. DMH tarama testi 20 olguda normal bulundu, 23'ünde gerçekleştirilemedi. Tüm olguların rutin KBB muayeneleri normaldi. BAEP 34 olguda yapılabildi ve sonuçlar normaldi.

Kranyal MR görüntülemeleri 22 olguda (%51,1) normal, beşinde (%11,6) normal sınırlardaydı (terminal miyelinizasyon alanı gibi). Bir olguda tentorium altında araknoid kist, bir olguda ak maddede özgül olmayan küçük lezyonlar vardı. On dört çocukta kranyal MR incelemesi gerçekleştirilemedi.

Tüm olgularda izlem süresinde en az bir kez olmak üzere (tek EEG'si olan olgu sayısı 17 idi, toplamda 43 olgunun 98 EEG'si değerlendirildi, birkaçı uyanıklık ve uykuda, çoğu uykudaydı) yapılan EEG incelemeleri 21 olguda (%48,8) normal veya normal sınırlar içerisinde bulundu. EEG'lerinde EA olanların sayısı 22 (%51,2) idi; bu olguların ikisinde aynı zamanda epileptiform olmayan aktiviteler de vardı. EEG incelemelerinde TA 25 olguda (%58,8) iyi, 15'inde (%34,9) yeterli, üçünde (%7) yetersiz bulundu.

EEG'lerinde EA olan 22 olgunun dokuzunda otistik regresyon vardı, 13'ünde yoktu; EA'sı olmayan 21 olgunun beşinde regresyon öyküsü vardı. Farklı açıdan bakıldığında otistik regresyonu olan 14 olgunun dokuzunda (%64,3), regresyon öyküsü olmayan 29 olgunun 13'ünde (%44,8) EA görüldü. EEG'lerde EA olup olmaması ile regresyonun varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

EA'sı olan 22 olgunun altısında (%27,3), EA'sı olmayan 21 çocukta ikisinde (%9,5) nöbet öyküsü belirtildi. Diğer açıdan nöbet tanımlanan sekiz olgudan altısında (%75) EA vardı, ikisinde saptanmadı; sekiz olgudan ikisinde nöbetler devam ediyordu (Şekil 1, 2). Nöbet öyküsü olmayan 35 çocuğun 19'unda (%54,3) EEG'lerde EA yok, 16'sında (%45,7) vardı (Şekil 3). EEG incelemelerinde EA olup olmaması ile nöbet öyküsünün varlığı/yokluğu açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

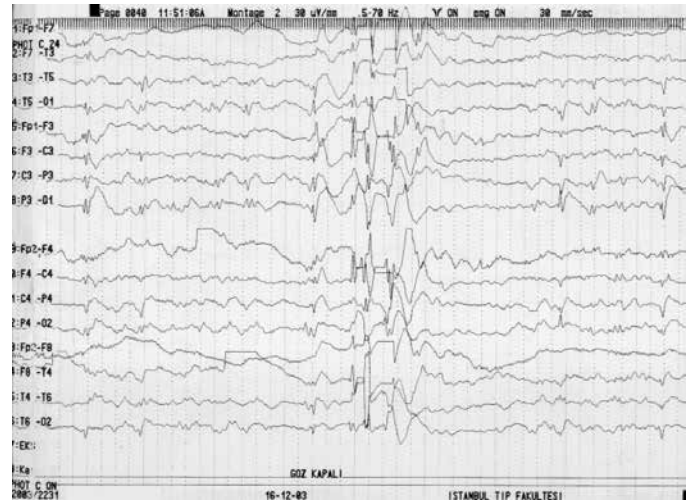
Epileptiform EEG bulguları olan 22 olgunun 20'sinde (%90,9) EA'lar fokal, birinde (%4,55) fokal ve jeneralize birlikte, bir olguda sadece jeneralize idi. Fokal EA'ların hemisferlere ve bölgelere göre dağılımları sırasıyla Tablo 3 ve 4'te gösterilmiştir.

EA'sı olmayan 21 olgudan biri AEİ alıyordu; bu olguda epileptik nöbet öyküsü de yoktu, daha çok davranışsal yönden yararlı olabileceği düşüncesiyle AEİ'ye devam ediliyordu. Epileptiform EEG bulguları olan 22 olgudan dokuzu (%40,9) AEİ alıyordu. Farklı açıdan bakıldığında AEİ alan 10 olgudan dokuzunun (%90) EEG'lerinde EA vardı. EEG'lerinde EA olan

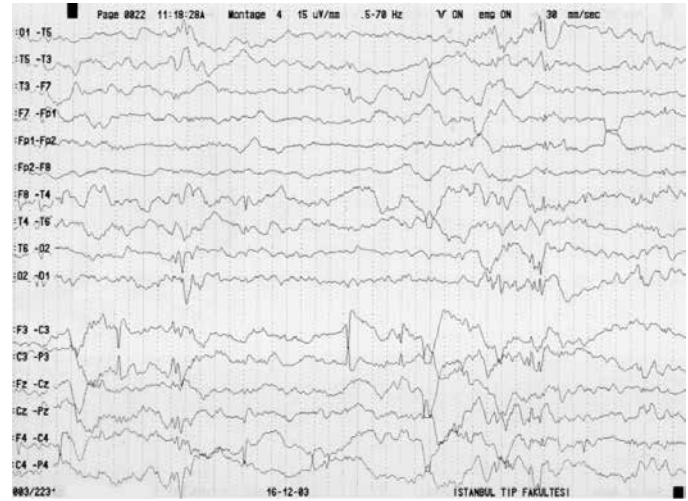
bu dokuz olgudan dördünde nöbet öyküsü vardı, beşi nöbet geçirmemişti. Epileptiform EEG bulguları varlığı/yokluğu ile AEİ kullanımı açısından gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Tablo 3. Fokal epileptiform aktivitelerin hemisferlere dağılımı

	Sayı	Oran (%)
Sol	6	30,0
Sağ	7	35,0
Sol ve sağ	5	25,0
Orta hat	2	10,0



Şekil 1. Absansları olan olguda uyanıklıkta ve aralıklı ışık uyararı sırasında, göz kapama ile düzensiz, jeneralize epileptiform aktiviteler, ayrıca fokal epileptojenik odak



Şekil 2. Aynı olguda, uykuda sağ sentral ve sol temporal bölgelerde epileptojenik odaklar (keskin ve diken dalgalar)

Tartışma

YGB'de etiyoloji heterojendir; az sayıda olguda bazı genetik ve epileptik sendromlar, nörokütanöz hastalıklar, edinilmiş süreçler, metabolik hastalıklar gibi bilinen bir neden vardır (3,4,13). Olguların çok büyük kısmında ise bu bozukluk idiyopatik olup etiyolojik neden bilinmez (13).

Otizmin şüpheyeye yer bırakmayacak şekilde tanısı için tıbbi veya biyolojik bir test henüz bulunamamıştır (4). Ailelerin genellikle ilk fark ettikleri belirtilerden biri çocuklarının "çağrıldıklarında bakmamaları" olan otizmde, tüm olguların KBB muayenesi, işitme testleri ve BAEP incelemeleri yapılmalıdır (13,14,15). Otistik olgularda epileptik nöbetler ve/veya EEG'lerde EA'lar yüksek oranda görülmektedir. Farklı yaş gruplarındaki çalışmalarda otizmlilerde epilepsi oranı %5-38,3 arasında bulunmuştur. Yine otizmlı ve epileptik çocukların EEG'lerinde EA sıklığı %59-75 olarak bildirilmekte, epileptik olmayanlarda bu oran %8-15 düzeyinde kalmaktadır (16,17). Bu bilgilerle YGB'si olan çocuklarda iyi nöbet anamnezi alınması ve uykuyu da içeren EEG incelemelerinin yapılması önem kazanmaktadır.

Bu çalışmada otizm tanılı 43 olguda erkek/kız oranı 3,3 olarak saptanmış, görece küçük bu grup içinde -genel bilgiye uygun olarak- otizmin erkeklerde daha sık olduğu görülmüştür (14,15).

Otizmlı çocukların öykülerinde sıkça rastlandığı belirtilen doğum öncesi döneme ait sorunlar (düşük/erken doğum tehdidi,

gebeliğe ait sorunlar gibi) olguların %58,1'inde tanımlanmadı. Perinatal hipoksi olasılığını düşündürecek bulgular olguların %25,6'sında vardı. Otizme özgü olmadığı vurgulanan pre-, peri- ve postnatal döneme ait sorunlar bu çalışmada çok yüksek oranlarda değildi (3).

Motor gelişme basamakları için bilgi verebilen ailelere göre, bir çocukta baş tutma, üç çocukta desteksiz oturma gecikmişti; 43 olguluk tüm grupta 18. aydan sonra yürüyen olgu sayısı dörttü. Erken bebeklikte göz kontağı azlığı veya yokluğu, agulamanın olmayışı, oyuncaklara ilgi göstermeme gibi otizm spektrum bozuklukları için ipucu belirtiler, olguların %25'inde tanımlandı. Bu bulgular erken tanı için ipuçları konusunda ailelerin bilgilendirilmesinin, klinisyenlerin motor gelişim yanında kognitif, davranışsal gelişim konularında dikkatli olmalarının ve çocukların ev/aile ortamında çekilmiş videolarının incelenmesinin önemli olduğunu düşündürmektedir (18).

İlk kelimelerini 18. aydan önce söylemiş çocuk sayısı 29 (%67,4), konuşmada gecikmesi olanların sayısı 11 (%25,6)'di. İlk kelimelerini normal süresi içinde söylemiş 29 çocuğun içinde kızların oranı %13,8, konuşması gecikmiş 11 çocuk içinde ise %36,4 idi. Hece çıkarma düzeyi dışında konuşamayan üç olgunun ikisi kızdı. İlk kelimelerin zamanı ile cinsiyet arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu durum otizmin kızlarda erkeklere göre daha seyrek görülmesi, fakat Rett sendromu dışlansa bile özellikle kognitif defisitlerin kızlarda daha ağır olması genel görüşü yanı sıra otizmlı kızlarda dile ait sorunların daha fazla olabileceğini akla getirmektedir (15,19).

Olguların son muayeneleri sırasında dil gelişimleri değerlendirildiğinde, 11'inin (%25,6) istek amaçlı olarak sadece hece çıkarabildiği görüldü. İstek amaçlı kelime veya cümle söyleyebilenlerin sayısı 20 (%46,5), iletişim amaçlı söyleyenlerin sayısı 12 (%27,9) idi. Olguların %25'inin özel eğitim dahi al(a)madığı dikkate alındığında, otizmin en önemli belirtilerinden olan iletişim ve dile ait sorunlar için özel eğitimle birlikte dil-konuşma terapisinin önemli yarar sağlayacağı düşünülebilir (20).

On üç (%30,2) olgunun ailelerinde geç konuşan, 11'inde (%25,6) dil-konuşma bozukluğu ve bazılarında bu bozukluğa eşlik eden diğer sorunları olan bireyler vardı. Bu bulgular literatürde belirtilen otizmlı çocukların ailelerinde konuşmada gecikme ve dil bozuklularının sık olduğu görüşüyle uyumludur (19). Olguların %14'ünde ailede epilepsi öyküsü, %23,3'ünde ailede ateşli nöbet geçiren bireyler, ayrıca 2 ailede YGB, ikisinde hiperaktivitesi olan olgular vardı. Bu bulgular otizm tanılı çocukların ailelerinde dil ile ilişkili olanlar yanı sıra başka gelişimsel bozuklukların da görüldüğü bilgisini destekler görünmektedir (15,21). Zaten otizmde genetiğin rolüne dair bilgiler artmakta, fenotiplerinin daha çok olduğuna dair çalışmalar yapılmaktadır (4,22).

Kranial alan muayenesi 41 olguda normaldi, iki çocukta nötral pozisyonda içe şaşılık vardı. Kas gücü tüm olgularda tam, tonusları normaldi. DTR'ler 37 çocukta (%86,1) normoaktif, TCR 36'sında (%83,7) iki taraflı fleksör yanıtıydı. Yürüyüş 40 çocukta (%93) normaldi, iki çocukta hafifçe içe basarak yürüme vardı. Bir olgu makaslar gibi yürüyordu; bu DTR'leri üst ve altta canlı olan, yenidoğan döneminde sepsis tanısıyla küvözde kalan olguydu. Otistik çocuklarda klasik nörolojik muayene yapmak çok zor olmakla birlikte, dikkatli gözlemlerle birleştirildiğinde bazı bulguları saptamak olasıdır (19).

Tablo 4. Fokal epileptiform aktivite bölge dağılımı

	Sayı	Oran (%)
Temporal, sentro-temporal	2	10,0
Sentral, sentro-pariyetal	5	25,0
Frontal, fronto-temporal, fronto-sentral	7	35,0
Oksipital, oksipito-temporal, oksipito-pariyetal	3	15,0
Pariyetal	1	5,0
Birden çok bölgede	2	10,0



Şekil 3. Nöbet öyküsü olmayan bir olgunu ilk elektroensefalografisinde uykuda, sağ temporal bölgede 1-3 Hz yavaş dalgalar ile eklenen keskin ve diken dalgalar

Stereotipik hareketler 28 olguda (%65,2) izlendi. En sık gözlenenler el ve kollarda kanat çırpma (%27,9), ikinci sıklıkta sallanma ve baş sallama (%14) idi. Stereotipilerin otizme özgü olmamakla birlikte otizmlı çocuklarda, özellikle mental retardasyonu daha ağır olanlarda sık görüldüğü bilinmektedir (3,13,23).

Ölçeklerin uygulandığı dönemde büyük bölümü özel eğitime devam etmekte olan olgular, çocuk psikiyatristlerince CARS ölçeği ile değerlendirildi; 16 olgu (%37,2) hafif-orta, 27'si (%62,8) ağır düzeyde otizm olarak sınıflandırıldı. Anne-babaların doldurduğu ABC sonuçları 24 çocukta (%55,9) olasılıkla otizm olduğunu, dokuz çocuğun (%20,9) otizm açısından sorgulanması gerektiğini, beş çocukta (%11,6) ise otizm olmadığını öngörüyordu. CARS ile ABC sonuçları arasındaki farklılıklar (ABC'ye göre beşinde otizm olmaması savı gibi), anne-babaların ABC'yi işaretlerken çocuklarını yaşltlarına göre değil, daha önceki durumlarına göre değerlendirmeleri ve/veya nesnel olamamalarıyla ilişkili gibi gözükmetedir.

Gesell gelişim testi veya Denver gelişim tarama envanteriyle olguların dil gelişimi ve sosyalizasyon alanlarında orta veya ağır düzeyde geri oldukları saptandı. Stanford-Binet testi uygulanabilen iki olguda IQ hafif zeka geriliği düzeyindeydi. Literatürdeki çalışmaların çoğunda otizmlı çocukların kognitif durumları standardize IQ testleriyle belirlenmiştir (13,14,19). Ülkemizde otizmlı çocuklarla ilgili araştırmalarda, standardize IQ testlerinin kullanılmasının çalışmaları daha değerli kılacağı düşünölmüştür.

Tüm olguların KBB muayeneleri ve 34 olguda gerçekleştirilen BAEP incelemeleri normaldi. Yirmi olguda yapılabilen DMH tarama testleri normal bulundu. Kranyal MR görüntölemeleri 27 olguda normal/normal sınırlar içindeydi; iki olguda özgöl olmayan patolojiler vardı. KBB muayeneleri dışında tüm olguların rutin ve ileri incelemeleri tamamlanamadı; ekonomik sorunlar ön plandaydı, ayrıca çocuklarda özgöl bir hastalığı düşündürecek bulgular olmadığı için tetkikler konusunda ısrarcı davranılmadı. Diğer yandan bu incelemelerin yapılabildiği çocuklarda otizmle ilişkili olabilecek patolojiler (EEG'lerde %51,2 oranındaki EA'lar dışında) saptanmadı. Olgu sayımız yüksek olmasa da çalışmamızın bu bulguları otizmlı olguların ancak küçük kısmında tanı konulabilir bir hastalığın var olduğu görüşünü, alta yatan özgöl bozukluğu düşündürecek bulgular yoksa metabolik testler ve nöro-görüntölemenin bilgi verici olmadığı düşüncesini desteklemektedir (3,4,13).

Epileptik nöbetler sekiz olguda (%18,6) vardı. Nöbet öyküsü olan sekiz olgunun yedisi erkek (%87,5), biri kız (%12,5), nöbet tanımlanmayan 35 çocuğun 26'sı erkek (%74,3), dokuzu kız idi (%25,7). Epileptik nöbet öyküsü olan sekiz olgunun ikisinde (%25), epileptik nöbeti olmayan 35 çocuğun yedisinde (%20) ateşli nöbet öyküsü de vardı. Epileptik nöbet ile ateşli nöbet öyküsünün varlığı/yokluğu yanı sıra cinsiyet ve epileptik nöbet açısından gruplar arasındaki farklılıklar anlamlı bulunmadı. Literatürde (16,17) otizmlı çocuklarda epilepsi oranı -en sık ilk 3 yaş ve puberte olmak üzere iki pik döneminde- %25-33 olarak bildirilmektedir (24).

Otizm tanılı çocuklarda her tipte nöbet görülebilir (3); en sık gözlenenler kompleks parsiyel, atipik absans, miyoklonik ve tonik-klonik nöbetlerdir (16). Otizmlilerde absans nöbetlerini seslenildiğinde dönüp bakmama halinden, bazı motor nöbetleri ise

stereotipik hareketler ve tiklerden ayırt etmek zordur (6). Otizmde epilepsi için risk faktörleri yaş, motor sorununun varlığı, kognitif defisitinin ağırlığı, varsa alta yatan beyin lezyonunun yaygınlığı olarak belirtilmektedir (3,6). Otizmlı bireylerde klinik tabloya eşlik eden diğer bozukluklar epilepsi sıklığını değiştirmektedir, ancak bu durumların birlikte olduğu sekonder otizm tablolarının oranı düşüktür (25). Çalışmamızda otizmlı olgulardaki epilepsi oranı %18,6 ile literatürde bildirilen sınırlardadır; ayrıca epileptik nöbeti olan/olmayan gruplarda kız ve erkek cinsiyet oranları açısından anlamlı fark olmaması, ağır mental veya motor defisitler yoksa bu oranların birbirine yakın olduğu görüşüyle uyumludur.

Bu çalışmada olguların 33'ü (%76,7) AEİ almıyor, 10'u (%23,3) kullanıyordu. AEİ alan olguların dördünde nöbet öyküsü vardı. AEİ almayan 33 olgunun dördünde sonlanmış nöbet öyküsü vardı, 29'unda nöbet belirtilmedi. Nöbetleri olan otizmlı çocuklarda tedavi, otizmi olmayan epileptik çocuklarınkinden farklı değerdir (26); epilepsi ve otizmin birlikte görüldüğu olgularda AEİ tedavisinin nöbetler dışında dolaylı olumlu etkileri de olabilmektedir. Nöbet öyküsü olmayan, ancak EEG'sinde EA saptanan olgularda AEİ kullanımı ise tartışmalı bir konudur (3,13,27). Otizmin hücrenel temellerine ilişkin yayınlarda, otizmlı çocuklardaki davranışların önemli bölümünün temporal lob, hippokampus, amigdala ve neokorteks gibi yapıların disfonksiyonlarıyla ilişkili olduğu belirtilmektedir (28). Ayrıca serotoninerjik, dopaminerjik, gabaerjik ve kolinerjik sistemlerdeki fonksiyon bozuklukları da işin içine girmektedir (27,29). Bu nöroanatomi ve nörokimyasal anormallikler, otizmlı çocuklarda epilepsinin yüksek oranda görölmesinden sorumlu olabilirler. Ek olarak geniğin otizmde büyük rolü vardır ve epilepsi ile otizmin birlikteliğinde önemli bir değerken gibi görünmektedir (30).

Anamnez ve dosya bilgileriyle 14 olgunun (%32,6) otistik regresyondan geçtiği, 29 çocukta (%67,4) ise klinik tablonun baştan itibaren geri olduğu saptandı. Regresyonu olan 14 olgunun üçünde, regresyon olmayan 29 çocuğun beşinde nöbet öyküsü vardı; regresyon ile nöbet öyküsü ilişkisi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Regresyon öyküsü olan 14 olgunun altısı (%42,9), klinik tablosu baştan itibaren geri olan 29 çocukta dördü (%13,8) AEİ kullanıyordu. Otistik regresyonun varlığı ile AEİ kullanımı açısından gruplar arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Otistik çocukların çoğunda belirtiler bebeklik döneminde başlar; bir kısmında ise normal ya da normale yakın bir gelişme dönemi sonrası sorunlar ortaya çıkar. Kazanılmış dil, sosyal ve oyun yetenekleri ile davranışlarda genellikle 2 yaştan önce kayıplarla belirlenen bu tablo "otistik regresyon" olarak adlandırılmakta ve prevalansı %30 ile %39 arasında bildirilmektedir (17,31). Çalışmamızda regresyondan geçtiği saptanan çocukların oranı %32,6 ile literatürde belirtilen bu aralık içindedir. Otistik regresyonun nedeni yoğun biçimde tartışılmaktadır. Çalışmaların çoğunda otizmdeki regresyonun patofizyolojisinde epileptiform EEG anormalliklerinin önemli rol oynadığı belirtilmiş, az sayıda araştırmada ise epilepsinin varlığı ön plana alınmıştır (32,33). Dilde gerilemesi olan ve çoğu otizm spektrum bozukluğu kriterlerini karşılayan çocuklarda yapılan bir araştırmada, ortalama regresyon zamanı 22,8 ay olarak saptanmış, üç yaş altında regresyondan geçenlerde otistik davranışlar gelişme olasılığının daha yüksek (erkeklerde %92, kızlarda %85), fakat epileptik nöbetlerin daha seyrek (%14) olduğu, 3 yaş sonrasında dilde gerilemesi olanlarda ise nöbetlerin daha sık (%53), ama

otistik regresyonun daha az (erkeklerde %69, kızlarda %33) görüldüğü belirtilmiştir. Sonuçta dilde daha küçük yaşlarda gerilemesi olanlarda otistik regresyonun, daha büyük çocuklarda ise sadece dilde gerilemeyle giden klinik tabloların eşlik etme olasılığının daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (34).

Bu çalışmada tüm olguların en az bir kez olmak üzere yapılan EEG incelemeleri 21 çocukta (%48,8) normal veya normal sınırlarda bulundu. EEG'lerinde EA olanların sayısı 22 (%51,2) idi. Otistik regresyondan geçen 14 olgunun dokuzunda (%64,3), regresyon öyküsü olmayan 29 olgunun 13'ünde (%44,8) EA saptandı. EA'sı olan 22 olgunun altısında (%27,3) nöbet öyküsü de vardı. Diğer açıdan bakıldığında nöbet tanımlanan sekiz olgudan altısında (%75) EEG'lerde EA vardı; bu olgulardan ikisinde nöbetler devam ediyordu. Nöbet öyküsü olmayan 35 çocuğun 16'sında (%45,7) EA görüldü. EEG incelemelerinde EA olup olmaması ile regresyon ilişkisi ve benzer şekilde nöbet öyküsünün varlığı/yokluğu açısından gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. Yine de rakamsal sonuçlar, otistik regresyondan geçmiş olgularla nöbet öyküsü olanlarda EA oranlarının oldukça yüksek bulunduğunu gösterdi. Literatürde otizm spektrum bozukluğu tanısı almış, öykülerinde regresyonu olan, fakat klinik nöbeti olmayan çocuklarda uzun süreli video-EEG kayıtlarında %46 düzeyinde EA saptandığı belirtilmektedir (33). Bizim çalışmamızda EA'sı olan olgu oranı %51,2 bulundu. Regresyonu olan ve olmayanlarda epilepsi prevalansı ve epileptiform EEG sıklığı açısından anlamlı fark saptanmayan bir çalışmada, epileptik otizmlı çocuklar analizden çıkarıldığında regresyonu olanlarda EA riskinin iki kat arttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada en yüksek oranda sentrotemporal (perisilvian) bölgede EA izlenenlerin regresyonlu, fakat epileptik nöbet geçirmeyen çocuklar olduğu görülmüş, kognitif fonksiyonları düşük otizmlı çocuklarda regresyon olasılığının daha yüksek, epilepsi ve epileptiform EEG prevalansının daha fazla olduğunu bildirilmiştir (17).

Çocuklarda epileptiform EEG anormalliklerinin eşlik ettiği dil (lisan) bozuklukları otistik spektrum bozukluğu yanı sıra Landau-Kleffner sendromunu (LKS) [edinsel epileptik afazi (EEA)], gelişimsel dil bozukluklarını (gelişimsel disfazi) ve yavaş uykuda sürekli diken-dalga sendromunu (CSWS) içermektedir. Bu bozukluklarda epilepsi ile dildeki ve/veya diğer kognitif fonksiyonlardaki sorunların ilişkisi net bilinmemektedir (35). Bir görüşe göre epilepsi ve bu alanlardaki disfonksiyonlar, beyindeki ortak bir bozukluğun farklı yönlerdeki belirtileridir. Bazı araştırmacılar ise EA'ların doğrudan dilde ve diğer kognitif alanlarda bozulmaya yol açtığını savunmaktadırlar (36). Otizmde ve gelişimsel dil bozukluğunda epilepsi yanı sıra EEG'deki EA'larla en fazla ilişkili olan dil bozukluğu alt tipinin sözel işitsel agnozi (SİA) olduğu bildirilmektedir (16,17). SİA aynı zamanda LKS'de en sık görülen dil bozukluğu tipidir (17,37). EEA'yı bir model olarak alan çalışmalara göre gelişmekte olan beyin epileptik nöbetlere ve EA'lara duyarlıdır. Bu çalışmalarda basit işlevlerden sorumlu beyin bölgeleri hızlı gelişirken, karmaşık nöropsikolojik fonksiyonlarla ilişkili beyin bölgelerinin uzun bir gelişimsel süreçten geçtiği ve eğer kendi gelişme dönemleri ile epileptik süreçler aynı zamana denk gelirse bu fonksiyonların daha çok hasar gördükleri belirtilmektedir. Dile ek olarak diğer özgül alanlar veya daha genel kognitif fonksiyonlar etkilenirse, çocukta bir özgül öğrenme güçlüğü gelişebileceği, EA eğer davranış kontrolüyle

ilgili bölgeleri kapsıyorsa edinilmiş bir psikozun veya otistik bozukluğun ana sorun olarak ortaya çıkabileceği düşünülmektedir. EA'lar henüz fonksiyonları işlevsel hale geçmemiş ya da özgülleşmemiş bölgelerden köken alırlarsa bozukluk başlangıçta fark edilmeyebilmekte veya bu fonksiyonların kazanılmasında bir yetersizlik şeklinde gelişebilmektedir. Buna örnek gelişimsel dil bozukluğu ve epilepsi birlikteliğidir; bu çocuklarda nöbet oranı normal popülasyondan daha yüksektir (36).

CSWS sendromu epileptik nöbetler, kognitif fonksiyonlarda gerileme, ataksi, dispraksi, dikkat eksikliği, hiperaktivite, otistik ve/veya psikotik davranış özellikleriyle giden bir hastalıktır (37). Tipik EEG bulguları yavaş uykunun %85'ini aşan, 3 veya daha fazla EEG incelemesinde devam eden yaygın diken-yavaş dalga aktivitesidir (38). LKS ve CSWS sendromlarında nöbetler için klobazam, valproik asid, etosüksimid gibi AEİ'ler verilmektedir. LKS'de esas olarak dilde, CSWS sendromunda ağırlıklı olarak mental ve davranışsal alanlardaki bozulmalar ile -birçok araştırmacıya göre bu sorunların nedeni olan- EEG'lerdeki yoğun EA'lar için kortikosteroidler ve kortikotropin kullanılmaktadır (39).

Otistik spektrum bozukluklarında epileptiform EEG ve epilepsinin nedensel rolü açısından net kanıtlar olmasa da, özellikle regresyon öyküsü ve EEG'de EA'sı olan olgulardaki patofizyolojinin LKS ve CSWS sendromlarındakine benzerlik gösterebileceği belirtilmektedir (36,40). Bazı çalışmacılar sadece dilde gerilemesi veya otistik regresyonu olan küçük çocuklara, klinik nöbet ya da EA'ları olmasa bile LKS'de kullanılanlara benzer tedavileri uygulamaktadırlar (41). Tedavi için bu derece agresif olmak tartışılabilir, ancak aktarılan bilgilerin ışığında epileptiform EEG'li otistik regresyon olgularında EA'ları baskılayacak/ortadan kaldıracak tıbbi yöntemlerin bu çocuklar için yararlı olacağı düşüncesi akla yatkın gelmektedir. Bu nedenlerle çocukların otistik regresyondan geçerken klinik olarak tanınmaları ve uykuyu da içeren EEG incelemelerinin yapılması önem kazanmaktadır (34,42). Ancak iki yaşın altında ve çoğunlukla yürümeye başlama döneminde, klinik nöbeti olmaksızın regresyon gösteren çocukların çok azı ailelerin ve/veya profesyonellerin dikkatini çekmekte ve küçük bir bölümü tıbbi takibe alınmaktadır (3). Otistik regresyona nöbetlerin eşlik ettiği olgularda ise EEG incelemesi yapılması ve EA saptanması olasılığının daha fazla olduğu açıktır (6,43).

Sonuç

Bu çalışmada YGB (otizm spektrumu) tanısı almış 43 olgunun sistemik ve nörolojik muayeneleri ile rutin kan-ıdrar tetkikleri, DMH tarama testleri, BAEP ve kranyal MR görüntülemelerinde otizme neden olabilecek özgül bir hastalığa ait bulgulara rastlanmadı.

Tüm grup içinde epilepsi oranı %18,6 ile literatürde bildirilen sınırlar içerisindeydi. On olgu AEİ alıyordu, bunların dördünde nöbet öyküsü vardı. Olguların 14'ünün (%32,6) otistik regresyondan geçtiği, kalan 29 çocukta ise klinik tablonun baştan itibaren geri olduğu belirlendi. Regresyonu olan 14 olgunun üçünde nöbet öyküsü vardı ve bu 14 çocuktan altısı AEİ kullanıyordu. EEG'lerinde EA olanların sayısı 22 (%51,2) idi. Otistik regresyondan geçen 14 olgudan dokuzunda (%64,3), nöbet tanımlanan sekiz olgudan altısında (%75) EEG'lerde EA saptandı. Bu veriler çalışmamızda -istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa

da- otistik regresyondan geçmiş olgular ile nöbet öyküsü olanlarda EA oranlarının oldukça yüksek bulunduğunu gösterdi.

Sonuç olarak, anlaşılabilir şekilde anne-babalar çocuklarında otizme yol açan bir neden olup olmadığını bilmek istemekte, rutin ve/veya ayrıntılı kan ve idrar tetkikleri ile beyin görüntülemelerinin yapılmasına gerek olup olmadığını sormaktadırlar. Ailelere çok farklı nedenlerin otizme yol açabildiği ve bu sebeple incelemelerin -BAEP ve EEG dışında- çok az sayıda çocukta bilgi verici olduğu, tüm otistik çocuklarda mutlaka yapılmasının gerekmediği anlatılmalı, sistemik ve nörolojik muayenede bulgu saptanan, pre-, peri-, postnatal hasar ve/veya regresyon öyküsü, metabolik/genetik hastalık, epileptik nöbet şüphesi olan olgularda zaten bu tetkiklerin planlandığı belirtilmelidir.

Teşekkür

Gelişimsel testleri uygulayan İTF Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD psikologlarına, kulak-burun-boğaz muayenelerini ve BAEP testlerini yapan İTF KBB AD Ağır İşiten Çocuklar Merkezi doktorları ve teknisyenlerine, her zaman olduğu gibi bu çalışmada da yönlendirme ve katkılarını esirgemeyen Prof. Dr. Barış Korkmaz'a teşekkür ederiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (protokol numarası: 300609-2), Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Medikal Uygulama: Semih Ayta, Candan Gürses, Zerrin Topçu Bilgen, Ayşe Kılınçarslan, Konsept: Semih Ayta, Candan Gürses, Mefküre Eraksoy, Dizayn: Semih Ayta, Candan Gürses, Mefküre Eraksoy, Veri Toplama veya İşleme: Semih Ayta, Candan Gürses, Zerrin Topçu Bilgen, Ayşe Kılınçarslan, Analiz veya Yorumlama: Semih Ayta, Candan Gürses, Mefküre Eraksoy, Literatür Arama: Semih Ayta, Candan Gürses, Yazan: Semih Ayta.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Washington DC APB. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı. In: Köroğlu E. (ed). Hekimler Yayın Birliği, 1995:78-85.
2. In: Öztürk MO, Uluğ B (eds). ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması. Ankara: Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını, 1993:238-245.
3. Rapin I. Autism. N Engl J Med 1997;337:97-104.
4. Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism. Pediatrics 2004;113:e472-486.
5. Rumsey JM, Ernst M. Functional neuroimaging of autistic disorders. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2000;6:171-179.
6. Tuchman R, Rapin I. Epilepsy in autism. Lancet Neurol 2002;1:352-358.
7. Nordin V, Gillberg C. Autism spectrum disorders in children with physical or mental disability or both. II: Screening aspects. Dev Med Child Neurol 1996;38:314-324.
8. Gürkan A, Sütçü ST. Otizm davranış kontrol listesinin geçerlik ve güvenilirliği Nöropsikiyatri Toplantıları-II Otizm Sempozyumu. 2004.
9. Sucuoğlu B, Öktem F, Akkök F, Gökler B. Otistik çocukların değerlendirilmesinde kullanılan ölçeklere ilişkin bir çalışma. 3P Dergisi 1996;4:116-121.
10. Anlar B, Yalaz K. Denver II Gelişimsel Tarama Testi, Türk Çocuklarına Uyarlanması ve Standardizasyonu. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bölümü. 1996.
11. Cansever G. Klinik Psikolojide Değerlendirme Yöntemleri. Boğaziçi Üniversitesi, İdari Bilimler Fakültesi, İstanbul. 1982:230.
12. Aydoğmuş K, Gürkanlar K, Ezik Z. Zeka geriliği düzeyleri ile sosyo-ekonomik koşullar arasındaki ilişki konusunda bir çalışma. Nöropsikiyatri Arşivi 1977;14:39-44.
13. Rapin I. Autistic children: diagnosis and clinical features. Pediatrics 1991;87:751-760.
14. Tsai LY, Ghaziuddin M. Autistic Disorder. American Psychiatry Press, Washington, 2000;17:219-254.
15. Korkmaz B. Otizm ve Otistik Spektrum Bozuklukları. Pediatrik Davranış Nörolojisi. İstanbul Üniversitesi Yayınları 2000;14:129-164.
16. Tuchman RE, Rapin I, Shinnar S. Autistic and dysphasic children. II: Epilepsy. Pediatrics 1991;88:1219-1225.
17. Tuchman RE, Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. Pediatrics 1997;99:560-566.
18. Baranek GT. Autism during infancy: a retrospective video analysis of sensory-motor and social behaviors at 9-12 months of age. J Autism Dev Disord 1999;29:213-224.
19. Tuchman RE, Rapin I, Shinnar S. Autistic and dysphasic children. I: Clinical characteristics. Pediatrics 1991;88:1211-1218.
20. Aman MG. Treatment planning for patients with autism spectrum disorders. J Clin Psychiatry 2005;66(Suppl)10:38-45.
21. Piven J, Palmer P. Psychiatric disorder and the broad autism phenotype: evidence from a family study of multiple-incidence autism families. Am J Psychiatry 1999;156:557-563.
22. Szatmari P, MacLean JE, Jones MB, Bryson SE, Zwaigenbaum L, Bartolucci G, Mahoney WJ, Tuff L. The familial aggregation of the lesser variant in biological and nonbiological relatives of PDD probands: a family history study. J Child Psychol Psychiatry 2000;41:579-586.
23. Bodfish JW, Symons FJ, Parker DE, Lewis MH. Varieties of repetitive behavior in autism: comparisons to mental retardation. J Autism Dev Disord 2000;30:237-243.
24. Tuchman R, Moshe SL, Rapin I. Convulsing toward the pathophysiology of autism. Brain Dev 2009;31:95-103.
25. Pavone P, Incorpora G, Fiumara A, Parano E, Trifiletti RR, Ruggieri M. Epilepsy is not a prominent feature of primary autism. Neuropediatrics 2004;35:207-210.
26. Gillberg C. The treatment of epilepsy in autism. J Autism Dev Disord 1991;21:61-77.
27. Tuchman R. AEDs and psychotropic drugs in children with autism and epilepsy. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2004;10:135-138.
28. Brambilla P, Hardan A, di Nemi SU, Perez J, Soares JC, Barale F. Brain anatomy and development in autism: review of structural MRI studies. Brain Res Bull 2003;61:557-569.
29. Cook EH, Jr. Brief report: pathophysiology of autism: neurochemistry. J Autism Dev Disord 1996;26:221-225.
30. Tuchman R, Cuccaro M. Epilepsy and autism: neurodevelopmental perspective. Curr Neurol Neurosci Rep 2011;11:428-434.
31. Kobayashi R, Murata T. Setback phenomenon in autism and long-term prognosis. Acta Psychiatr Scand 1998;98:296-303.
32. Lewine JD, Andrews R, Chez M, Patil AA, Devinsky O, Smith M, Kanner A, Davis JT, Funke M, Jones G, Chong B, Provencal S, Weisend M, Lee RR, Orrison WW, Jr. Magnetoencephalographic patterns of epileptiform activity in children with regressive autism spectrum disorders. Pediatrics 1999;104:405-418.
33. Tuchman R, Jayakar P, Yaylali I, Villalobos R. Seizures and EEG findings in children with autism spectrum disorders. CNS Spectrums 1997;3:61-70.
34. Shinnar S, Rapin I, Arnold S, Tuchman RE, Shulman L, Ballaban-Gil K, Maw M, Deuel RK, Volkmar FR. Language regression in childhood. Pediatr Neurol 2001;24:183-189.

35. Pal DK. Epilepsy and neurodevelopmental disorders of language. *Curr Opin Neurol* 2011;24:126-131.
36. Deonna TW. Acquired epileptiform aphasia in children (Landau-Kleffner syndrome). *J Clin Neurophysiol* 1991;8:288-298.
37. Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L, Catherine Billard, Michelle Bureau. Electrical status epilepticus in slow sleep (ESES or CSWS) including acquired epileptic aphasia (Landau-Kleffner syndrome). In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P (eds). *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, third edition John Libbey, Eastleigh, 2002;18:265-283.
38. Rossi PG, Parmeggiani A, Posar A, Scaduto MC, Chiodo S, Vatti G. Landau-Kleffner syndrome (LKS): long-term follow-up and links with electrical status epilepticus during sleep (ESES). *Brain Dev* 1999;21:90-98.
39. Sinclair DB, Snyder TJ. Corticosteroids for the treatment of Landau-Kleffner syndrome and continuous spike-wave discharge during sleep. *Pediatr Neurol* 2005;32:300-306.
40. Mantovani JF. Autistic regression and Landau-Kleffner syndrome: progress or confusion? *Dev Med Child Neurol* 2000;42:349-353.
41. Neville BG, Harkness WF, Cross JH, Cass HC, Burch VC, Lees JA, Taylor DC. Surgical treatment of severe autistic regression in childhood epilepsy. *Pediatr Neurol* 1997;16:137-140.
42. Ayta S, Korkmaz B. Çocuklarda Dil-Konuşma Bozukluklarına Neden Olan Klinik Tablolar ve Epilepsi/EEG'deki Epileptik Aktiviteler Açısından Ortak Yönleri. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2012;5:14-20.
43. Hughes JR, Melyn M. EEG and seizures in autistic children and adolescents: further findings with therapeutic implications. *Clin EEG Neurosci* 2005;36:15-20.