

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Nörolojik Bilimler Anabilim Dalı
Elektrodiagnostik Nöroloji Yüksek Lisans Programı

Tez Danışmanı: Prof.Dr. A. Emre Öge

RETT SENDROMLU OLGULARIN ELEKTROFİZYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Uz.Dr. Semih Ayta

Yüksek Lisans Tezi

İstanbul – 2006

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Semih Ayta

TEŞEKKÜR

Elektrodiagnostik Nöroloji Yüksek Lisans Programı süresince çocuk/erişkin EEG'leri ve epilepsileri konusunda engin birikimlerini aktaran Prof.Dr. Ayşın Dervent, Prof.Dr. Ayşen Gökyiğit, Prof.Dr. Cengiz Yalçinkaya, Prof.Dr. Barış Korkmaz, Prof.Dr. Betül Baykan, Doç.Dr. Veysi Demirbilek ve Doç.Dr. Candan Gürses'e, ayrıca Prof.Dr. Esat Eşkazan ve Prof.Dr. Çiğdem Özkara'ya,

EMG ve uyandırılmış potansiyeller konularında bilgi ve deneyimlerini aktaran Prof.Dr. Jale Yazıcı, Prof.Dr. Meral Kızıltan, Prof.Dr. A.Emre Öge, Prof.Dr. Mustafa Ertaş, Doç.Dr. Barış Baslo'ya,

Tezin yazılması konusundaki uyarılarından son okuma ve düzeltmelere dek geçen sürede kapsamlı desteği için Prof.Dr. A.Emre Öge'ye, tezin içeriğine katkıları yanı sıra olguların EEG'lerini birlikte tekrar tekrar incelemeye zaman ayırdığı için Doç.Dr. Candan Gürses'e, Rett sendromuyla tanışmamı sağladığı için Doç.Dr. Zuhale Yapıcı'ya,

İstanbul ve Cerrahpaşa Tıp Fakülteleri Nöroloji Anabilim Dalları EEG ve EMG laboratuvarlarında çalışan ve deneyimlerini paylaşan teknisyenlere,

Tüm yaşamım ve özellikle eğitim hayatım boyunca engin desteğinden dolayı annem Aysel Ayta'ya, Nöroloji ana dal, Çocuk Nörolojisi yandal uzmanlık eğitim süreçlerim yanı sıra Elektrodiagnostik Nöroloji yüksek lisans programı boyunca sabır, destek ve katkılarından dolayı eşim Uz.Dr. Nejla İnan Ayta'ya,

Saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Kendilerinden hastalıklarına dair bir çok bilgiyi öğrendiğimiz, bulgularını gözlemlediğimiz bu çocuklarımıza ayrıca ve sonsuz teşekkürler ederim.

Uz.Dr. Semih Ayta

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	1
ÖZET	2
ABSTRACT	4
GİRİŞ VE AMAÇ	6
GENEL BİLGİLER	7
OLGULAR VE YÖNTEMLER	19
BULGULAR	22
TARTIŞMA	30
KAYNAKLAR.....	35

KISALTMALAR

AEİ	: Antiepileptik İlaç
APA	: Amerikan Psikiyatri Birliği
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CBZ	: Karbamazepin
CDKL5	: Cyclin Dependent Kinase-like Gene 5
CZP	: Klonazepam
DMH	: Doğumsal Metabolik Hastalık
DSM-IV	: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı
DTR'ler	: Derin Tendon Refleksleri
EEG	: Elektroensefalografi
HDAC	: Histon Deasetilaz
ICD-10	: Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması
MBD	: Metil-sitozin Bağlanma bölgesi
MECP2	: Metil CpG-Bağlayıcı Protein
MR	: Manyetik Rezonans
MRI	: Magnetic Resonance Imaging
MRS	:MR Spektroskopi
NAA	: N-Asetil Aspartat
NL	: Normal
NLS	: Nükleer Lokalizasyon Sinyali
NSİ	: Normal Sınırlar İçinde
NREM	: Uykunun Hızlı Göz Hareketleri'nin olduğu dönemleri dışında kalan Bölümü, Non-REM
PDD	: Pervasive Developmental Disorder
PDD-NOS	: Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
REM	: Uykunun Hızlı Göz Hareketleri'nin olduğu dönemleri
RS	: Rett Sendromu
SPECT	: Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
TA	: Temel Aktivite
TCR	: Taban Cildi Refleksi
TRD	: Transkripsiyon Durdurma Bölgesi
VPA	: Valproik asid
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
YDAS	: Yeterli düzeyin Alt Sınırında
YGB	: Yaygın Gelişimsel Bozukluk
YGB-BTA	:Başka türlü adlandırılamayan yaygın gelişimsel bozukluk

ÖZET

Ayta, Semih. Rett Sendromlu Olguların Elektrofizyolojik Özellikleri. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Nörolojik Bilimler Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2006.

Anahtar Kelimeler: Rett Sendromu, Yaygın Gelişimsel Bozukluk, EEG, Elektroensefalografi, Epileptiform Aktivite

Bu çalışmada klinik ve genetik olarak Rett sendromu tanısı almış 12 kız olgunun, özellikle EEG bulgularının incelenmesi ve sonuçların hastalık hakkında yayınlanmış bilgiler eşliğinde değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya alınan RS tanılı 12 kız olgunun yaşları 3 yıl 1 ay-16 yıl 8 ay arasında, ortalama yaş 7 yıl 1 ay bulunmuştur.

Olguların öykülerinden öğrenilen başlama yaşı 2-24 ay arasında (ortalama 15 ay), çocuk nörolojisi polikliniğine getirilme yaşları ise 1.8-16.6 arasında (ortalama 4.5 yaş) olarak belirlenmiştir.

Epileptik nöbetlerin varlığı 9 (%75) olguda kaydedilmiştir. Bu 9 olgudan 6'sında jeneralize konvülsiyonlar, 2'sinde ek olarak absanslar, 1'inde jeneralize konvülsiyonlar ve miyokloniler tanımlanmıştır. Nöbet öyküsü olan bu olguların tümü AEİ alıyordu.

Sistemik, nörolojik, psikiyatrik muayene ve değerlendirmeler ile tüm olguların kızlarda görülen klasik RS tanı kriterlerini karşıladıkları saptanmıştır.

Gesell gelişim testi veya Denver gelişim tarama envanteri sonuçları, olguların dil, sosyalizasyon ve motor alanlarda ağır düzeyde geri olduklarını göstermekteydi.

Tüm olguların rutin kan ve idrar incelemeleri normal sınırlar içinde, doğumsal metabolik hastalık (DMH) tarama testleri normal bulundu.

Kraniyal MR görüntülemeleri -bir olguda gözlenen kavum septum pelusidum varyasyonu dışında- normaldi.

İlk EEG incelemeleri yapıldığı sırada 10 olgunun II. evrede, 2 olgunun III. evrede olduğu saptandı.

İlk EEG'ler 5 olguda normal sınırlar içinde bulundu; temel aktiviteleri (TA) yeterli olan bu olguların 4'ü inceleme sırasında II. evrede, biri III. evredeydi.

Başlangıç EEG'leri sırasında 5'i II., biri III. evrede olmak üzere toplam 6 olguda sentral dikenler ve/veya multipl dikenler saptandı. Bu ilk EEG incelemeleri döneminde II. evrede olup sentral dikenler izlenen 5 olgudan 2'inde TA yeterli, 3'ünde yetersiz bulundu. İlk EEG'de sentral dikenleri olan III. evredeki olguda ise TA yetersizdi.

İlk EEG'si yapıldığında II. evrede olan bir olguda sentral dikenler yoktu. Bu olgunun IV. evredeki EEG'sinde, her iki fronto-sentral bölgelerde multipl diken-yavaş dalgalar ile aynı bölgelerde 3.5-4 Hz frekansında yavaş dalga dizileri saptandı. Aynı olgunun farklı iki dönemdeki bu EEG'lerinde TA yetersizdi.

İzlem süresinde evre II'den evre III'e geçen 4 olguda sentral dikenlerin devam ettiği görüldü. Bu olguların 2'sinde ayrıca seyrek jeneralize epileptiform deşarjlar izlendi.

Rett sendromunun kesin tanısı günümüzde genetik olarak mutasyonun gösterilmesi ile konulmaktadır. Ancak klinisyenlerin genetik incelemeye yönlendirecekleri olguların seçimi için bu hastalığın tanı kriterlerini ve klinik evrelemesini iyi bilmeleri gerekmektedir. Destekleyici tanı kriterleri arasında, bu olgularda %50-90 sıklığında görülen epileptik nöbetler ile hastalığın evrelerine göre değişen EEG anormallikleri de sayılmaktadır. RS'lu olgularda nöbetlerin varlığı veya yokluğundan bağımsız olarak ortaya çıkan EEG bulgularının saptanması, değerlendirilmesi amacıyla elektrografik takiplerin yapılmasının hem klinik pratikte yardımcı olacağı, hem de bilimsel veri birikimi açısından katkıda bulunacağı kanısındayız.

ABSTRACT

Ayta, Semih. Electrophysiological Characteristics in Patients with Rett Syndrome. Istanbul University The Institute of Medical Sciences. İstanbul. 2006.

Key Words: Rett Syndrome, Pervasive Developmental Disorder, EEG, Electroencephalography, Epileptiform Activity

This study aims to search the EEG findings of twelve (12) patients clinically and genetically diagnosed to have Rett syndrome (RS) and to evaluate these results under the scope of latest literature data.

The ages of these 12 female patients with the diagnosis of RS ranged between 3 years 1 month and 16 years 8 months, the average age was calculated to be 7 years 1 month.

The first signs of the syndrome develop between the 2nd-24th months, the average being 15 months; and the children first apply to the neurology outpatient clinics at the age of 1.8- 16.6 yrs, the average age being 4.5 yrs.

Epileptic seizures were present in 9 of the 12 cases (%75). Among these 9 patients, 6 had generalized convulsions, 2 of them additionally had absence seizures and one of them had generalized convulsions along with myoclonic seizures. All of these cases with the history of convulsions were on treatment with AEDs.

The systemic, neurologic and psychiatric examinations and evaluations of these 12 cases matched with the classical diagnostic criteria of RS in females.

Gesell and Denver development tests applied to these 12 patients showed that these cases were severely retarded in terms of language, socialization and motor areas.

The routine blood and urine analysis of our patients were all within normal limits, screening for inborn errors of metabolism were all negative.

The cranial MR results of these 12 cases were all normal apart from one with the variation of cavum septum pellucidum.

When the first EEG recordings were obtained, 10 of these cases were evaluated to be stage II, and the remaining 2 patients were stage III.

The first EEG recordings of 5 patients were found to be normal, the background activity (BA) was appropriate of age. 4 of these patients were stage II and just one of them was stage III.

The remaining 6 patients found to have abnormalities in their first EEG recordings presented with central spikes and/or multiple spikes. Five of these patients were stage II, and just one of them was stage III. Among the stage II patients with central spikes, 2 had appropriate BA and 3 had inappropriate BA of age. The only stage III patient with central spikes had inappropriate BA of age.

One of these patients was a stage II patient with no central spikes at the time of first EEG recording. The EEG was repeated when the patient was at stage IV, both fronto-central areas showed multiple spikes, slow waves and the same areas showed 3.5-4 Hz frequency slow wave patterns. Both of the EEG's obtained showed inadequate background although recorded at different stages of the same patient.

During the observation period, 4 cases proceeded from stage II to stage III, and the central spikes continued to be present. In addition, two of these cases seldomly had generalized epileptiform changes.

The definite diagnosis of Rett syndrome can be reached only when the genetic mutation is shown. However, the clinicians need to be aware of the diagnostic criteria and the staging of this syndrome in order to accurately choose the right patient to undergo genetic work-up. The supporting diagnostic criteria is the frequency (%50-90) of epileptic seizures in these patients and EEG abnormalities showing variations according to the stage of the syndrome. EEG recordings should be obtained in RS patients in spite of the absence or presence of seizures. The EEG follow-up will be helpful for the clinical management of these patients as well as making an important contribution for the gathering of scientific information.

GİRİŞ

Rett sendromu özellikle kız çocuklarında görülen, mikrosefali, kognitif yıkım, alıcı/ ifade edici dil yeteneği ve amaçlı el hareketlerinin kaybı ile giden ilerleyici bir hastalıktır (1,2). Çocuk nörolojisinin temel kaynaklarında ‘dejeneratif hastalıklar’ içinde (3,4), psikiyatrik sınıflamalarda ise yaygın gelişimsel bozukluklar (YGB, pervasive developmental disorders = PDD) başlığı altında incelenmektedir (5,6).

Klinik açıdan dört evresi olan bu hastalığın etiolojisine yönelik olarak önceki yıllarda pek çok nöropatolojik, nörokimyasal çalışmalar ile morfometrik beyin görüntüleme araştırmaları yapılmıştır (7,8,9,10). 1999 yılında Xq28 bölgesindeki metil-CpG bağlayıcı protein 2’yi kodlayan (MeCP2) gende mutasyonların gösterilmesi ile genetik temeli netleşmiştir (11,12). Rett sendromlu olgularda hastalığın evrelerine göre değişmekle birlikte epileptik nöbetlerin ve EEG’de epileptiform aktivitelerin görülme oranı çok yüksektir (13,14,15).

AMAÇ

Bu çalışma İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Birimi polikliniğine doğrudan başvuran veya Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde görülen Rett sendromu tanısı düşünülmüş çocuk ve ergenlerde gerçekleştirilmiştir. Tüm olgular nörolojik ve psikiyatrik yönden ayrıntılı anamnez ve muayene ile değerlendirilmiş, gelişimsel testler uygulanmış, en az bir kez uyku EEG’leri çekilmiş, kraniyal MR görüntülemeleri yapılmış, bir kısmına doğumsal metabolik hastalık tarama testleri gibi ileri incelemeler gerçekleştirilmiştir. Elde edilen klinik ve özellikle elektrografik bulguların belgelenmesi, varsa aralarındaki ilişkilerin gösterilmesi ve literatür bilgileri ışığında sonuçların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Rett sendromu (RS) ilk kez 1966'da Andreas Rett tarafından tanımlanmış (1), esas olarak 1983'de Hagberg ve arkadaşlarının 35 kız çocuğunda otizm, demans, ataksi ve amaçlı el hareketlerinin kaybını içeren klinik tabloyu anlattıkları yayınları (2) ile tıp çevrelerinin dikkatini çekmiştir. Hagberg ve Witt-Engerström 1986'da yaşla birlikte değişen bozukluklar için bir evreleme sistemi önermişler (16), Moser ve Trevathan'ın da içinde oldukları Rett Sendromu Tanı Kriterleri Çalışma Grubu'nca 1988'de ayrıntılı kriterler belirlenmiş ve klinik evreleme yapılmıştır (17). Hagberg ve arkadaşları 1994 yılında hastalığın klasik formu dışındaki varyantlarını tanımlayan tanı özelliklerini, 2002'de ise güncelleştirilmiş tanı kriterlerini yayınlamışlardır (18,19). Ayrıca RS DSM-IV (APA, 1994) ve ICD-10 (WHO, 1992)'da yaygın gelişimsel bozukluklar (YGB) başlığı altında sınıflanmıştır (5,6). YGB bir şemsiye kavramdır; bu başlık altında bazı yönleriyle farklı olmakla birlikte, temel olarak birbirine benzeyen otizmle ilişkili değişik bozukluklar vardır (Tablo 1) (5).

Tablo 1: YGB başlığı altındaki hastalıklar

1. Tipik otizm
2. Rett sendromu
3. Asperger sendromu
4. Çocukluğun dezintegratif bozukluğu
5. Başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk (YGB-BTA, pervasive developmental disorder not otherwise specified = PDD-NOS, atipik otizmi de içerir)

RS prevalansı değişik çalışmalarda, canlı doğan kız çocuklarında 1/10bin-22bin olarak belirtilmekle birlikte ortalama değerin 1/10bin-15bin olduğu kabul edilmektedir (18,20,21). Esas olarak kız çocuklarında görülen bir hastalık olup çok az sayıda erkek olgu bildirilmiştir (22,23,24).

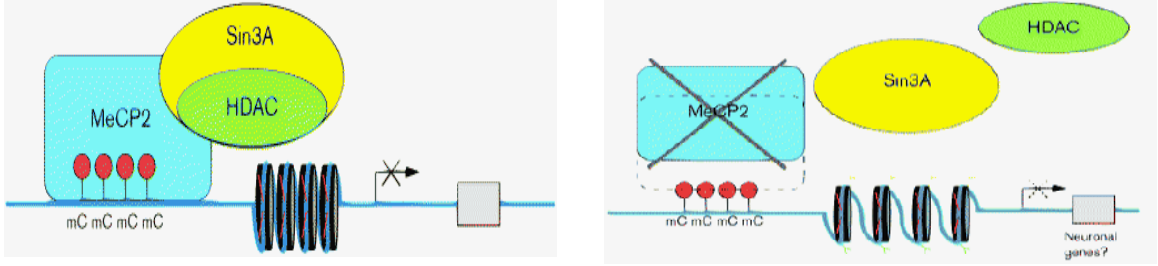
Rett Sendromu'nda Genetik

Bu sendrom X'e bağı baskın geçişli, nörogelişimsel bir hastalıktır. Olguların %99'u sporadiktir; yeni, 'de novo' mutasyonlardan kaynaklandığı düşünülmektedir (25,26). Az sayıda ailesel olguda yapılan genetik haritalama çalışmaları ile önce Xq28 bölgesine lokalize edilmiş (27,28), 1999 yılında bu bölgedeki metil CpG-bağlayıcı proteini (MECP2) kodlayan gende mutasyon bulunmuştur (11,12). Monozigotik ikizler arasında konkordans var, ancak dizigotikler arasında yoktur; ayrıca anneden kız çocuğuna geçiş olabildiği de bildirilmiştir (29,30).

MECP2 geninin anlatımı hemen hemen tüm dokularda, ancak en çok beyin dokusundadır. Genin kodlayan bölgelerindeki mutasyonlar hastaların yaklaşık %80'inde tanımlanmaktadır. Geri kalan %20'sinde genin kodlamayan, ancak anlatımını kontrol eden bölgelerindeki mutasyonların hastalığa neden olabileceği düşünülmektedir. Kadınlarda iki X kromozomundan birinin etkinsizleştirilmesi 'X-kromozom inaktivasyonu' adını almaktadır. Erkeklerde hastalığın daha ağır fenotiplerle seyretmesi (ağır yenidoğan ensefalopatisi ile bebeklikte ölüm gibi) ve zorunlu taşıyıcı kadınlarda rast gele olmayan X-inaktivasyon paterni, geçişin X'e bağı ve baskın (dominant) olduğunu kanıtlamaktadır. Taşıyıcı kadınlarda güçlü ve kayık (skewed) X-inaktivasyon paterni izlenmesi hastalığa neden olan bozuk aleli taşıyan X kromozomunun etkinsiz hale getirildiğini göstermektedir (26). Fenotipin seyrini mutasyonun tipi ve yeri belirlese de esas olarak dokulardaki X-inaktivasyon paterninin bu seyri etkilediği bilinmektedir (31,32,33).

MECP2 proteini DNA metilasyonu ile transkripsiyonel represyon arasında bir moleküler hat oluşturmaktadır. MECP2 proteini kromatine ve memeli genomunda seçici olarak CpG adalarında 5-metil-sitozine bağlanır. Bir metil-sitozin bağlanma bölgesi (MBD- 85 aminoasitlik), bir transkripsiyon durdurma bölgesi (TRD-104 aa'lik) ve iki nükleer lokalizasyon sinyali (NLS) vardır. TRD histon deasetilaz (HDAC) ve transkripsiyonel korepresör Sin3A'ya bağlanır. Kromatine bağlanan MECP2 ve transkripsiyon reseptör kompleksi arasındaki bağlantı kromatinin yapısındaki histon proteinlerinin deasetilasyonuna neden olur. Deasetile olan histonlar DNA'ya iyice yapışır ve transkripsiyon faktörlerinin dolayısı ile RNA polimerazın DNA'ya bağlanmasını engellerler. Böylece transkripsiyon (genden

RNA sentezlenmesi-gen anlatımı) ve protein oluşumu -bir kaç mekanizmanın daha katılımı ile- engellenmiş olur. Mutasyona uğramış MECP2 transkripsiyonel represör görevini yapamaz (Şekil 1 ve 2) (26). Bu durum santral sinir sisteminin gelişimi için önemli olan bir grup genin uygun olmayan ekspresyonu ile sonuçlanır (26, 34).



Şekil 1 ve 2: MeCP2'nin mutasyonu ile ortaya çıkan değişiklikler.

Rett Sendromu'nda Klinik Belirtiler ve Evreleme

Klasik RS için tanı kriterleri tablo 2'de gösterilmiştir (17). Bu çocuklarda doğum öncesi ve doğumdan hemen sonrası büyüme ve gelişme normaldir. Baş çevresi doğumda normal iken 3-6 aylar arasında gelişmede duraklama olur, baş büyümesi yavaşlar. Sonrasında gerileme, otistik davranışlar, stereotipik el hareketleri görülür. Altı ile 18 aylar arasında hipotoni, göz temasında azalma, oyunlara ve çevreye ilgi göstermeme başlar. Baş çevresinde küçüklük, 3 yaş sonrası vücut ağırlığında azalma ile birlikte büyümede gerileme/duraklama, ergenlik dönemi sonunda kısa boyluluğa neden olur. Bu hastalıkta belirtilerin yaşla değiştiği, özünde kötüleşmenin devam ettiği 4 klinik evre vardır (Tablo 3) (17). RS'nda yaşam süresi kısalmıştır; bununla birlikte hastalar büyüme ve zihinsel açıdan gerilemeye, hareketsizliğe, solunumsal sorunlara (hiperventilasyon ve apne epizodları), mide-barsak fonksiyon bozukluklarına (peristalsizm, ösofajial atoni, kabızlık vb), spastisite ve eklem kontraktürlerine ve diğer hayatı tehdit eden komplikasyonlara (senkoplar veya kalp ileti defektlerinden kaynaklanan aritmiler) rağmen ergenlik hatta erişkinlik dönemlerine dek yaşayabilirler (35).

Tablo 2: Tanı kriterleri

Gerekli Kriterler

Normal prenatal ve perinatal periyod

İlk 6 ayda normal psikomotor gelişme

Doğumda normal baş çevresi -> 5ay-4 yaş arasında azalma

Edinilmiş amaca yönelik el becerilerinin kaybı (6-30 aylar arasında)

İfade edici/alıcı dilde ağır bozulma

Ağır psikomotor retardasyon

Stereotipik el hareketleri (burma, sıkma, çırpma, ovalama, ağza götürme)

1-4 yaşlar arasında yürüyüş apraksisi, gövdede apraksi/ataksi

Destekleyici Kriterler

Solunum disfonksiyonu:

Uyanıklıkta periyodik apne

Aralıklı hiperventilasyon

Nefes tutma epizodları

EEG anormallikleri:

Temel aktivitede yavaşlama

Epileptiform deşarjlar (klinik nöbet var ya da yok)

Nöbetler

Spastisite -sıklıkla kas atrofisi ve distoni eşlik eder-

Periferik vazomotor bozukluklar

Skolyoz

Büyüme geriliği

Hipotrofik küçük ayaklar

Dışlayıcı Kriterler

İntrauterin gelişme geriliği

Organomegali veya depo hastalıklarının diğer belirtileri

Retinopati veya optik atrofi

Doğumda mikrosefali

Perinatal beyin hasarı

Metabolik veya diğer ilerleyici nörolojik hastalık varlığı

Ağır enfeksiyon veya kafa travmasına bağlı edinilmiş nörolojik hastalıklar

Tablo 3: Klinik evreler

- Evre I. Erken başlangıçlı duraklama dönemi (6-18 aylar arasında başlar):
Gelişme ve baş çevresindeki büyümede duraklama
Oyuna ilgide azalma
Hipotoni
- Evre II. Hızlı yıkım dönemi (1-3 yaşlar arasında başlar, haftalar-aylar sürer):
Gelişmede hızlı gerileme
Amaçlı el kullanımı ve ifade edici dil yeteneği kaybı
Orta hatta stereotipik el hareketleri (burma, vurma, çırpma, ağza götürme)
Otistik belirtiler
Nöbetler ve/veya EEG anormallikleri
Uyku bozukluğu
Kendine zarar verici davranışlar (parmak-kol ısırma, yüze vurma)
- Evre III. Görece durağan (psödostasyonier) dönem (2-10 yaşlar arasında başlar, aylar-yıllar sürer):
Nöbetler ve tipik el hareketleri (devam eder)
Ağır mental gerilik
Otistik belirtilerde azalma
Belirgin ataksi, apraksi
Hiperventilasyon, soluk tutma, hava yutma
Uyanıkta apne epizodları
Bruksizm
Spastisite ve erken skolyoz
- Evre IV. Geç motor bozulma dönemi (başlangıç 10 yaşından sonra, süre yıllar):
Konuşmanın tama yakın kaybı
Üst ve alt motor nöron bulguları
İlerleyici skolyoz, kas atrofisi ve rijidite
Mobilizasyonda azalma
Ayakta trofik bozukluklar
Nöbetler seyrek
Göz kontağında artma

Rett Sendromu'nda Atipik Formlar

Bu hastalıkta atipik formlar veya varyantlar sıktır (Tablo 4) (19). Varyantlardan biri baştan itibaren gelişimi yavaş, ancak amaçlı el hareketleri korunan ve/veya stereotipleri olmayan kız çocuklarını içermektedir. Diğer bir form erken dönemde infantil spazm şeklinde nöbetleri başlayan, daha sonra RS'nun tipik belirtileri gelişen kızları içermektedir. Bir diğer varyant başlangıçtaki normal gelişim dönemini göstermeyen, hatta baş çevresi doğumda küçük olan, olasılıkla konjenital

olguları kapsamaktadır. Hafif form [formes frustes] terimi erken dönemde normal gelişimi olan, 2-3 yaşta iken gerileme izlenen, gelişim basamaklarındaki sapmaları daha az belirgin, tüm anormallikleri göstermeyen, klinik gidişi daha uzun olgular için kullanılmaktadır (36). ‘RS benzeri’ belirtileri olan az sayıda erkek olguda gelişimde gerileme, amaca yönelik parmak ve el hareketleri kaybı, otistik benzeri davranışlar, yürüme yeteneği kaybı, ilerleyici skolyoz ve nöbetler gözlenmiştir (21, 37).

Tablo 4: RS varyantları

I. Klasik RS (kız)

Alt tipler: nöbetlerin erken başladığı

II. Atipik RS (kız)

1. ‘Formes fruste’
2. Çocukluğun geç döneminde regresyon
3. Konuşmanın korunduğu
4. Konjenital
5. Diğerleri

III. Erkek RS

RS’nda özgül genotip-fenotip ilişkisi kurmak güçtür; çünkü X’e bağlı baskın geçişli bu hastalığın fenotipik ekspresyonuna X-inaktivasyonu paternleri de katılmaktadır (32,38). Diğer yandan infantil spazm şeklindeki epileptik nöbetleri erken başlayan olgularda CDKL5 geninde (cyclin dependent kinase-like gene 5) mutasyonların saptandığını yeni yayınlarda bildirilmiştir (39).

Varyantların giderek daha çok tanınmasının yanı sıra, RS için klinik tanı kriterlerini tümüyle karşılayan çocukların ancak %80’inde MECP2 mutasyonları saptanabilmesi, RS’lu olmayan bireylerde MECP2 mutasyonları bulunabilmesi nedeniyle ilk tanımlananlara bağlı kalınarak klasik form ve atipik formlar için tanı kriterleri yeniden düzenlenmiştir (Tablo 5 ve 6) (19).

Tablo 5: Klasik RS için yeniden düzenlenen tanı kriterleri

Gerekli Olanlar

1. Normal prenatal ve perinatal öykü
2. İlk 6 ayda büyük oranda normal psikomotor gelişme veya doğumdan itibaren gerileme
3. Doğumda normal baş çevresi
4. Çoğunda postnatal dönemde baş çevresinde azalma
5. Edinilmiş amaca yönelik el becerilerinin kaybı (6-30 aylar)
6. Stereotipik el hareketleri (burma, sıkma, çırpma, ovalama, ağza götürme)
7. İletişim zorluğu, öğrenilmiş kelimelerin kaybı, sosyal çekilme, kognitif bozukluk
8. Bozulmuş (dispraksik) veya yetersiz yürüyüş 'locomotion'

Destekleyici Olanlar

1. Uyanıklıkta solunum problemleri (hiperventilasyon, soluk tutma, havanın veya salyanın zorlu ekspulsiyonu, hava yutma)
2. Bruksizm
3. Erken bebeklikten itibaren bozulmuş uyku paterni
4. Kas atrofisi ve distoniye giden anormal kas tonusu
5. Periferik vazomotor bozukluklar
6. Çocukluk dönemi boyunca ilerleyen skolyoz/kifoz
7. Büyüme geriliği
8. Hipotrofik, küçük ve soğuk ayaklar, küçük, ince eller

Bu kriterlerin arasında nöbetler ve EEG anormallikleri bulunmamaktadır; oysa RS'nda bu klinik ve elektrografik sorunlar sık görülmektedir. Dışlayıcı kriterler içinden doğumda mikrosefali ve intrauterin gelişme geriliği çıkarılmış, katarakt varlığı ise eklenmiştir.

Varyantları tanımlayan kriterlerden yaş ve cinsiyet çıkarılmış, 6 ana kriterin en az 3'ü, 11 destekleyici kriterin en az 5'i var olmalı kuralı getirilmiştir (19).

Tablo 6: Varyantlar için gözden geçirilmiş kriterler

Ana kriterler

1. El becerilerinin azalması veya kaybolması
2. Hece tekrarlı 'babble' (dede, mama vb gibi) konuşmanın azalması ya da kaybı
3. Ellerde stereotipik monoton hareketler
4. İletişim yeteneklerinin azalması ya da kaybı
5. Birinci yaştan itibaren baş çevresinde azalma
6. RS'nun klinik profili: regresyon dönemi sonrası karşılıklı ilişkide kısmi düzelme, yavaş nöromotor gerileme

Tablo 6: Varyantlar için gözden geçirilmiş kriterler (devamı)

Destekleyici kriterler

1. Solunum düzensizlikleri
2. Hava yutma
3. Bruksizm
4. Anormal yürüyüş
5. Skolyoz/kifoz
6. Alt ekstremitelerde amyotrofi
7. Mor renkli, genellikle küçük ayaklar
8. Gece bağırma/ırmalarını içeren uyku bozuklukları
9. Gülme/bağırma atakları
10. Ağrıya yanıtın sınırlı olması
12. Yoğun göz kontağı

Rett Sendromu'nda Nöropatoloji

Otopsilerde akciğerler ve böbrek üstü bezleri dışında tüm organların ağırlıkları düşüktür. Beyin ağırlığı -yaşça uygun kontrollerle karşılaştırıldığında- beklenen değerlerin %66-88'i düzeyinde bulunmaktadır (7). Makroskopik olarak frontal ve temporal bölgelerde atrofi, korpus kallozum boyutlarında %30'a ulaşan küçülme, bazı beyinlerde substantia nigra'da solukluk, serebellumun bütününde atrofi gözlenir (8).

Histopatolojide nöronların sayıları normaldir, fakat boyutlarında yaygın olarak azalma vardır. Serebral korteks, hipokampus, amigdala, talamus ve bazal ganglionlarda nöron topluluğu yoğunluğunda artış saptanır (40). Bazı çalışmalarda frontal ve temporal kortekste -esas olarak geniş piramidal hücreleri tutan, II. ve III. tabakalarda daha belirgin- nöron sayısında azalma bildirilmiştir (41). Frontal ve inferior temporal kortekste, III. ve V. piramidal hücre tabakasında dentritlerin dallanması azalmıştır. Bu bulgularla RS'na neden olan etkenin neokortikal olgunlaşmanın erken dönemlerinde patolojiyi başlatıyor olabileceği, maturasyondaki gecikmenin bu tabakalara talamik girdinin yeniden organize olduğu doğumdan iki yaşa dek olan dönemde gerçekleştiği, azalmış dentritik dallanma ile sinaptik girdininde azaldığı düşünülmekte/sorgulanmaktadır (42). Miyelinde değişiklik, ventrikül genişlemesi, malformasyon yoktur. Gelişmemiş veya kötü gelişmiş bölgeler veya sistemlerde bir seçicilik sezilmekte,

‘neurotransmitter’lerdeki değişikliklerde de özgülük olduğu görölmektedir. Sonuç olarak, Rett sendromundaki patolojik sürecin basit bir gelişimsel duraklamayı değil, beyin gelişiminin kritik bir döneminde, özgül beyin bölgelerinde seçici değişiklikleri içerdii vurgulanmaktadır (42). Ayrıca medulla spinalisin üst kısmının daha belirgin etkilendiği, kortikospinal traktusta dejenerasyon, gliosis, ön boynuz hücrelerinde ve arka kök ganglionlarındaki nöronlarda azalma, spinoserebellar traktusta miyelin azalması ile gliosis saptanmıştır.

‘Neurotransmitter’lerdeki değişikliklere bakıldığında asetilkolin için kolinasetil-transferazda ve vesiküler depo bölgelerinde belirgin, nikotinik reseptörlerde ise hafifçe azalma olduğu, muskarinik-1 reseptörlerde ise değişiklik olmadığı saptanmıştır. BOS’ta dopamin, homovanilik asid, D2 reseptörlerinde çeşitli değişiklikler izlenmiş, beyin dopamin, homovanilik asid, D1 reseptörleri düzeyleri aynı kalmıştır. Serotonin ve 5-hidroksiindolasetik asid BOS’da değişik düzeylerde, beyinde her ikisi hafifçe düşük bulunmuştur. Glutamatın BOS’ta arttığı, NMDA-tipi reseptörlerin normal düzeyde olduğu, BOS’ta ‘substance P’, beta feniletilamin, NGF’ün belirgin olarak azaldığı belirtilmiştir. Opioidlere bakıldığında beta endorfinin BOS’ta arttığı, beyindeki düzeyinin değişken olduğu, Mu reseptörlerinin ise normal düzeyini koruduğu bildirilmiştir (9).

Rett Sendromu’nda Nörogörüntüleme

Rutin kraniyal MR incelemeleri küçük yaştaki olgularda genellikle normal olmakla birlikte, her iki serebral hemisferde yavaşça ilerleyen serebral atrofi ve bu bulguyla orantısız biçimde kaudat nukleus hacminde azalma görülebilir (8). Volümetrik MR çalışmalarında özellikle frontal ve temporal bölgeler ile orta beyin ve serebellumda olmak üzere gri ve ak madde hacminde genel bir azalma gösterilmiştir (10). Proton MR spektroskopisi incelemelerinde ak ve gri maddede, özellikle frontal ve pariyetal loblar ile insuler korteksi içerecek şekilde n-asetil aspartat (NAA) düzeyleri düşük bulunmuş, bunun da nöronal ve dentritik dallanmanın boyutları ile nöronların fonksiyonlarında azalmayı yansıttığı belirtilmiştir. Artmış kolin konsantrasyonlarının gliosisden kaynaklanabileceği, mitokondrial hastalığa

işaret etmediği, spektroskopik değişiklikler ile klinik durum arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (43,44).

SPECT (single photon emission computed tomography) çalışmaları prefrontal ve temporopariyetal bölgelerde hipoperfüzyonu göstermiş, bu sonuçların RS'nda erken başlangıç ile kan akımındaki azalmanın şiddeti arasındaki ilişkiyi gösterdiği düşünülmüştür (45). PET (positron emission tomography) incelemeleri ile kaudat nukleus ve putamende fluorodopa 'uptake'inde %13 civarında azalma, aynı bölgelerde dopamin taşıyıcı (DAT) proteinde belirgin düşüş, putamende postsinaptik D2 reseptörlerinde düşük veya düşük-normal yoğunluk saptanmıştır (46).

Rett Sendromu ve Epileptik Nöbetler

RS'lu kızlarda epileptik nöbetlerin %50-90 oranında görüldüğü ve bu sendromda antiepileptik ilaçların (AEİ) sıkça kullanıldığı belirtilmektedir (2,13,47,48). Nöbetler II. evrede ortaya çıkarlar, III. evrede sık görülürler, son evrede ise nöbet sayısı azalır. Jeneralize tonik-klonik ve kompleks parsiyel nöbetler daha sık görülmektedir (2,50). Bir çalışmada fokal elektrografik nöbet deşajlarına fokal klonik aktivite, baş/göz deviasyonu ve/veya apnelerin eşlik ettiği bildirilmiştir. Aynı literatürde jeneralize elektrografik nöbetlerin ya absans epizodları ile birlikte olan frontal ritmik hızlı aktiviteler ya da infantil spazm benzeri fleksör spazmların eşlik ettiği voltaj azalması dönemleri şeklinde izlendiği belirtilmiştir (3,13).

RS'lu olgular davranışsal çeşitlilik açısından zengin bir repertuara sahiptirler. Nefes tutma veya hiperventilasyon epizodları, bazen devamlı olabilen stereotipik el hareketleri, aktivitede absans benzeri ani durmanın eşlik ettiği boş-sabit bakmalar, uygun olmayan gülmeler, distoni vd motor anormallikler gibi davranış değişiklikleri hasta yakınları tarafından nöbet belirtileri olarak yorumlanabilmektedir. Bazen de gerçek nöbetler tanın(a)mamaktadır (14,50). Bu nedenlerle video-EEG incelemeleri -standart EEG çekimlerine göre- daha çok önem kazanmaktadır. Solunum ritminin değiştiği epizodlarda (nefes tutma, hiperventilasyon gibi) veya tekrarlayıcı el hareketleri sırasında EEG trasesinde epileptiform deşarjların saptanmadığı bildirilmiştir (15).

Rett Sendromu'nda EEG Bulguları

Bu sendroma özgü paternler olmamakla birlikte hastalığın evrelerine göre değişen EEG anormallikleri tanımlanmıştır (13,15). Evre I'de olguların EEG'leri tipik olarak normal ya da uykuda normal, uyanıklıkta hafif yavaşlama şeklindedir. Süreç içinde hastalık II. evreye doğru ilerledikçe oksipital baskın ritimler ve temel aktivitede (TA) yavaşlama, uykuda en çok sentral bölgelerde fokal diken veya keskin-yavaş dalgalar görülmeye başlar. Evre II'de önceleri TA'de hafif yavaşlama, bu evrenin daha geç dönemlerinde oksipital baskın ritimlerin kaybolması ile TA'de hafif-orta düzeyde yavaşlama olur, uykuda NREM'in fazik elemanları (verteks keskinleri ve uyku içcikleri) azdır ya da yoktur. Yine bu evrede NREM'de sentral ve temporal bölgelerde fokal diken veya keskin-yavaş dalgalar ile önce uykuda, sonra uyanıklıkta jeneralize diken-yavaş dalga, multipl diken-yavaş dalga deşarjları izlenir. Evre III. de EEG'deki kötüleşme devam eder. Uyanıklıkta TA'de orta düzeyde yavaşlama olur; NREM'in fazik elemanları ya çok kötü tanınır ya da yoktur. Uyanıklık ve uykuda, fokal ve multifokal diken veya keskin-yavaş dalgalar ile çoğunlukla uykuda jeneralize yavaş diken-yavaş dalga aktiviteleri görülür. Bir çalışmada bu dönemde 5 yaş 2 aylık bir çocukta NREM'de hipsaritmik patern saptandığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada 5 ve 6.5 yaşlarında iki çocukta ise uyanıklıkta sadece TA'de hafif yavaşlama olduğu, NREM'de fazik elemanların izlendiği, uykuda diken ve keskin-yavaş dalgaların olmadığı veya çok ender izlendiği, multifokal dikenlerin ve jeneralize epileptik aktivitelerin görülmediği belirtilmiştir (15). Çoğu olgunun yürüyemez hale geldiği ve belirgin psikomotor gerilik gösterdiği IV. evrede oksipital baskın ritimler kaybolmuştur, teta ve delta frekansında dalgalardan oluşan yaygın yavaşlama vardır. NREM'de uyku içcikleri ve verteks keskinleri gözlenmez. Fokal ve multifokal diken veya keskin-yavaş dalgalar, jeneralize yavaş diken-yavaş dalga aktiviteleri hem uyanıklıkta hem de uykuda görülür. Bununla birlikte bir kaç olguda IV. evrenin bazı bölümlerinde TA'deki yavaşlamanın daha az belirgin olduğu, oksipital baskın ritimler ile NREM'in fazik elemanlarının yeniden görüldüğü, uyanıklık ve uykuda herhangi bir epileptiform anormalliğin izlenmediği de belirtilmiştir (13,15).

Hastalığın kronik döneminde yapılan EEG’lerde monoton teta ritmi (MTR) olarak adlandırılan, 5-7 Hz frekansında ve 30-150 mikrovolt amplitüd gösteren bir ritmik aktivite görülebildiği bildirilmiştir. MTR erken kronik dönemde iki taraflı sentral bölgelerde, daha sonraları ise daha jeneralize olarak izlenmekte, ritmisitesi ve devamlılığı artmaktadır. Esas olarak uyanıklıkta görüldüğü, göz açma ve kapamadan etkilenmediği belirtilmiştir (51,52). EEG’de daha az izlenen paternler arasında IV. evre gibi geç bir dönemde görüldüğü bildirilen, uyku ve uyanıklıkta düşük votajlı TA ile karışık halde psödoperiyodik olarak ortaya çıkan ve yüksek amplitüdlü delta dalgalarından oluşan düzensiz, iki taraflı boşalmalar da sayılmaktadır. Bu elektrografik paternlerin bir dakika içinde 12-15 kez tekrarlayabildiği, ancak aralarındaki sürenin aynı kayıd içinde farklı olabildiği, net periyodisite göstermediği belirtilmiştir. Bazen bu boşalmaların ardından TA’de görece bir baskılanma izlenmektedir (15,53).

Bir kaç çalışmada EEG’lerinde spontan sentral dikenleri olan olgularda, ellere veya ayaklara küçük vuruşlarla karşı hemisfer üzerinde deşarjların uyarılması denenmiş, ortaya çıkan dikenlerin basit, stereotipik ve iki fazlı oldukları belirtilmiştir. Karşı hemisferde diken oluşuyorsa o hasta ‘dokunmaya duyarlı’ (tactile sensitive) olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda hızlı yıkım dönemi olan II. evrede, kortekse ulaşan ancak hastalıktan etkilenmiş olan götürücü ‘afferent’ yolların EEG’de diken aktivitesi şeklinde anormal bir yanıtı neden olabileceği yorumu yapılmıştır (49). Başka bir çalışmada bu tip bir duyarlılığın klinik gidişi etkilediğine dair bulgu olmadığı belirtilmiş (54), bir başka araştırmada ise bu paternin epilepsi başlamadan önce önemli bir EEG bulgusu olabileceği vurgulanmıştır (55).

RS’lu 4 olgunun EEG’lerindeki paroksizmal aktivitelerin, özellikle sentral bölgelerdeki deşarjların pasif parmak hareketleri ile baskılanması veya artmasının gösterildiği bir çalışmada, bu tip yanıtların RS tanısı almış çocukların çoğunluğunda ortaya çıkmadığı belirtilmiştir (56).

OLGULAR VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Birimi polikliniğine doğrudan başvuran veya Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde görülen, RS tanısı düşünülmüş 12 kız çocuğu alınmıştır. Olgular nörolojik ve psikiyatrik yönden ayrıntılı anamnez ve muayene ile değerlendirilmiş, Gesell veya Denver gelişimsel testleri uygulanmıştır. En az bir kez uyku EEG'leri çekilmiş, ayırıcı tanı açısından tümünde rutin kan ve idrar incelemeleri, doğumsal metabolik hastalık tarama testleri ve kraniyal MR görüntüleme tetkikleri gerçekleştirilmiştir.

Klinik Değerlendirmeler

Psikiyatrik muayenede sosyal ilişkiler, sözel ve sözel olmayan iletişim, ilgi ve aktiviteleri kapsayan kognitif ve davranışsal değerlendirme yapılmıştır.

Sistemik muayenede baş çevresi ölçülmüş, deformite, dismorfizm ve organomegali olup olmadığına bakılmıştır. RS'lu çocuklarda klasik nörolojik muayene yapmak çok zor olmakla birlikte, bu çalışmada çocuklar duruş, denge, yürüyüş, ekstremitelerin kullanımı, varsa stereotipik hareketler açısından gözlenmiş, kraniyal alan, tonus, derin tendon refleksleri (DTR) ve taban cildi refleksi (TCR) değerlendirilmeye çalışılmıştır.

Klinik değerlendirmeler ile tüm olguların kızlarda görülen klasik RS tanı kriterlerini karşıladıkları saptanmıştır (17,19).

Diğer İncelemeler

Deneyimli psikologlarca uygulanan Gesell veya Denver gelişim testleri ile olguların dil ve motor gelişimleri, kişisel-sosyal gelişim düzeyleri değerlendirilmiştir. Bu testlerin türkçe çevirileri yapılmış, geçerlik ve güvenirlikleri gösterilmiş ve farklı çalışmalarda kullanılmışlardır (57,58,59).

Olguların tümüne rutin hematoloji, biyokimya ve idrar incelemeleri ile İTF Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı laboratuvarında uygulanan doğumsal metabolik hastalık (DMH) tarama testleri yapılmıştır. DMH tarama testleri ile

aşağıda bir kısmı sayılan pek çok metabolik hastalığın taranması olası olmaktadır: fenilketonüri, tirozinemi, ‘maple syrup urine’ hastalığı, homosistinüri, hiperglisinemi, üre siklusu defektleri, metil malonik asidemi, multipl karboksilaz eksikliği.

RS’lu çocuklarda sedasyon uygulamadan kraniyal görüntüleme yapabilme olasılığı olmadığı için olguların standart kraniyal MR incelemeleri bu olanağın sağlandığı farklı merkezlerde gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmaya alınan 12 kız olgunun genetik incelemeleri, Boğaziçi Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü laboratuvarlarında bir başka çalışma kapsamında gerçekleştirilmiş ve tüm olgularda MeCP2 mutasyonu gösterilerek genetik tanıları doğrulanmıştır (11,12).

Elektroensefalografi incelemeleri İTF Nöroloji Anabilim Dalı Elektrodiagnostik Nöroloji Bilim Dalı EEG laboratuvarında tüm olgularda bir kez veya izlem süresince bir kaç kez, en az 30 dakikalık uyku süresini içerecek şekilde dijital EEG cihazı (Medelec DG Compact 32 ve Profile; Vickers Medical, Surrey, İngiltere) kullanılarak yapılmıştır. Kayıt elektrodları saçlı deriye uluslararası 10-20 sistemine göre yerleştirilmiş ve bu sisteme göre aşağıdaki EEG noktalarından yararlanılmıştır:

Sağ hemisfer için: Fp2, F4, F8, T4, T6, P4, O2

Sol hemisfer için: Fp1, F3, F7, T3, T5, P3, O1

Orta hat için: Fz, Cz, Pz, Oz

İncelemeler sırasında EEG cihazının frekans filtreleri 0.5-70 Hz, kayıt hızı 30 mm/sn olarak seçilmiştir. Kayıt için 16-22 EEG kanalı kullanılmış, bu bölümün sonunda gösterilen montajların tümü uygulanmıştır.

EEG incelemeleri spontan gelişen veya oral kloral hidrat verilerek sağlanan uykuda yapılmıştır. Tüm EEG’ler deneyimli nöroloji uzmanlarınca görsel olarak epileptiform ve epileptiform olmayan paroksizmal aktiviteler ile temel aktivite açısından ayrıntılı biçimde değerlendirilmiştir. Fokal ya da multifokal diken, diken-yavaş dalga, keskin-yavaş dalga, keskin dalga ve/veya jeneralize diken-yavaş dalga paroksizmleri yerleşik bilgilere uygun olarak epileptiform aktiviteler başlığında

toplanmıştır (60). Fokal ya da jeneralize yavaş dalga paroksizmleri epileptiform olmayan aktiviteler şeklinde değerlendirilmiş, ayrıca psödoperiyodik delta boşalımaları ve monoritmik teta aktivitesi de dikkate alınmıştır. Uykuda NREM'in [Non-REM, uykunun hızlı göz hareketlerinin (REM) olduğu dönemleri dışında kalan, yüzeysel (I. ve II. evre) ve derin uykuyu (III. ve IV. evre) kapsayan bölümleri] fazik elemanları olan verteks keskinleri, uyku içcikleri ve K kompleksleri bol miktarda ise temel aktivite (TA) iyi, bu üç eleman yeterli miktarda veya bazıları eksik olarak izlenmiş ise yeterli olarak yorumlanmıştır. 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. Dört yaşına dek tetalar daha fazla olabilir, 5-6 yaşlar arasında yaklaşık eşit orandadırlar, daha sonraki yıllarda alfa aktivitesi belirgin hale gelir. (60).

EEG incelemelerinde kullanılan montajlar:

1. Montaj	2. Montaj	3. Montaj	4. Montaj
Fp1-F3	O1-T5	F7-Fp1	Fp1-F3
F3-C3	T5-T3	Fp1-Fp2	F3-C3
C3-P3	T3-F7	Fp2-F8	C3-P3
P3-O1	F7-Fp1	F7-F3	P3-O1
Fp2-F4	Fp1-Fp2	F3-Fz	O1-T5
F4-C4	Fp2-F8	Fz-F4	T5-T3
C4-P4	F8-T4	F4-F8	T3-F7
P4-O2	T4-T6	T3-C3	F7-Fp1
Fp1-F7	T6-O2	C3-Cz	Fp2-F4
F7-T3	O2-Oz	Cz-C4	F4-C4
T3-T5	Oz-O1	C4-T4	C4-P4
T5-O1	F3-C3	T5-P3	P4-O2
Fp2-F8	C3-P3	P3-Pz	O2-T6
F8-T4	Fz-Cz	Pz-P4	T6-T4
T4-T6	Cz-Pz	P4-T6	T4-F8
T6-O2	F4-C4	T5-O1	F8-Fp2
	C4-P4	O1-O2	Fz-Av
		O2-T6	Cz-Av
			Pz-Av

BULGULAR

Demografik Özellikler

Çalışmaya alınan RS tanılı 12 kız olgunun yaşları 3 yıl 1 ay-16 yıl 8 ay arasında değişmektedir. Ortalama yaş 7 yıl 1 ay bulunmuştur.

Olgularda belirtilerin başlama yaşı 2-24 ay (ortalama 15 ay), çocuk nörolojisine polikliniğimize başvuru yaşları ise 1.8-16.6 yıl (ortalama 4.5 yıl) olarak saptanmıştır.

Öykü Özellikleri

Epileptik nöbetler 9 (%75) olgunun öyküsünde vardı, 3 (%25) olguda yoktu. Bu olguların 6'sında jeneralize konvülsiyonlar, 2'sinde ek olarak absanslar, 1'inde jeneralize konvülsiyonlar ve miyokloniler tanımlanmıştı. Antiepileptik ilaç olarak 4'ü valproik asid, 3'ü karbamazepin kullanıyor, 1'i valproik asid ve klonazepam, bir olgu ise valproik asid, klonazepam ve karbamazepini birlikte alıyordu.

Muayene Özellikleri

Sistemik, nörolojik, psikiyatrik muayene ve değerlendirmeler ile tüm olguların kızlarda görülen klasik RS tanı kriterlerini karşıladığı saptandı (Tablo 2) (17,19).

Gelişim Testleri

Deneyimli psikologlarca uygulanan bu testlerin (Gesell gelişim testi, Denver gelişim tarama envanteri) sonuçları, takvim yaşı ile çocukta saptanan dil, sosyalizasyon, motor alanlardaki gelişim yaşı oranına bakılarak, her bir alan için ayrı ayrı değerlendirildi. Sonuçlar olguların belirtilen alanlarda ağır düzeyde geri olduklarını gösterdi.

Rutin ve İleri İncelemeler

Tüm olguların rutin kan ve idrar incelemeleri normal sınırlar içinde, doğumsal metabolik hastalık (DMH) tarama testleri normal bulundu.

Kraniyal MR görüntülemeleri de -bir olgudaki kavum septum pelusidum varyasyonu dışında- normaldi.

EEG İncelemeleri

Tüm EEG'ler, hastaların klinik tabloları (kooperasyon kurulamaması ve çoğunda istemsiz hareketler) nedeniyle uyku sırasında gerçekleştirildi. Saptanan bulgular tablo 7'de toplu olarak gösterilmiştir.

İlk EEG çekimleri yapıldığı sırada 10 olgunun II. evrede, 2 olgunun III. evrede olduğu saptandı.

İlk EEG'ler 5 olguda normal sınırlar içinde bulundu (belirgin epileptiform veya epileptiform olmayan anormallikler görülmemiştir); temel aktiviteleri (TA) yeterli (birinde yeterli düzeyin alt sınırında) idi. Bu 5 olgunun 4'ü II. evrede, biri III. evredeydi.

Başlangıç EEG'leri sırasında 5'i II., biri III. evrede olmak üzere toplam 6 olguda sentral dikenler ve/veya multipl dikenler saptandı (Şekil 3) . Dikenler 2 olguda sadece sentral, diğer 4 olguda sentro-temporal bölgelerde izlendi. Hastalığın III. evresindeki olguda ayrıca psödoperiyodik delta boşalımları, frontal bölgelerde 10-15 saniye süren, 3-3.5 Hz frekansında yavaş dalga dizileri ve yine frontal bölgelerde 3-4 saniye süreli alfa benzeri aktivite görüldü (Şekil 4 ve 5). Bu ilk EEG incelemeleri döneminde II. evrede olup sentral dikenler izlenen 5 olgudan 2'inde TA yeterli, 3'ünde yetersiz bulundu. İlk EEG'de sentral dikenleri olan III. evredeki olguda ise TA yetersizdi.

İlk EEG'si yapıldığında II. evrede olan bir olguda sentral dikenler yoktu, ancak psödoperiyodik delta boşalımları ve aslında bir uyanıklık paterni olan alfa dalgaları benzeri aktivite izlendi (Şekil 6). Bu olgunun IV. evredeki EEG'sinde, her iki fronto-sentral bölgelerde multipl diken-yavaş dalgalar ile aynı bölgelerde yaklaşık 30 saniye süren, 3.5-4 Hz frekansında yavaş dalga dizileri saptandı (Şekil 7 ve 8). Aynı olgunun farklı iki dönemdeki bu EEG'lerinde TA yetersizdi.

İzlem süresinde evre II'den evre III'e geçen 4 olguda sentral dikenlerin devam ettiği görüldü (Şekil 9). Bu olguların 2'sinde ayrıca seyrek jeneralize epileptiform deşarjlar izlendi.

Tablo 7: Tüm olguların EEG sonuçları

Hasta	EEG sırasındaki yaş	Klinik evre	Sentral dikenler	Psödoperiyodik delta boşalmaları	Monoritmik teta aktivitesi	Ritmik jen. dikenler	Diğer	NL/ NSİ	TA	Nöbet öyküsü	AEİ
AE	3 yaş 2 ay	II	+						yeterli		
YB	8 yaş	III	+	+	+		alfa benzeri aktivite		yetersiz	+	VPA
EB	2 yaş 6 ay	II	+						yetersiz	+	VPA,
	3 yaş 3 ay	II	+						yetersiz		CBZ,CZP
	8 yaş 2 ay	III	+						yetersiz		
	8 yaş 10 ay	III	+		+ ender		ender baskılanma dönemleri		yetersiz		
YA	3 yaş 7 ay	II		+			alfa benzeri aktv.		yetersiz	+	VPA,
	8 yaş 8 ay	IV	+		+				yetersiz		CZP
İA	2 yaş 1 ay	II	+						ydas		
	2 yaş 8 ay	II	+						ydas		
	4 yaş 7 ay	III	+						yetersiz	+	CBZ
	5 yaş 7 ay	III	+						yetersiz		

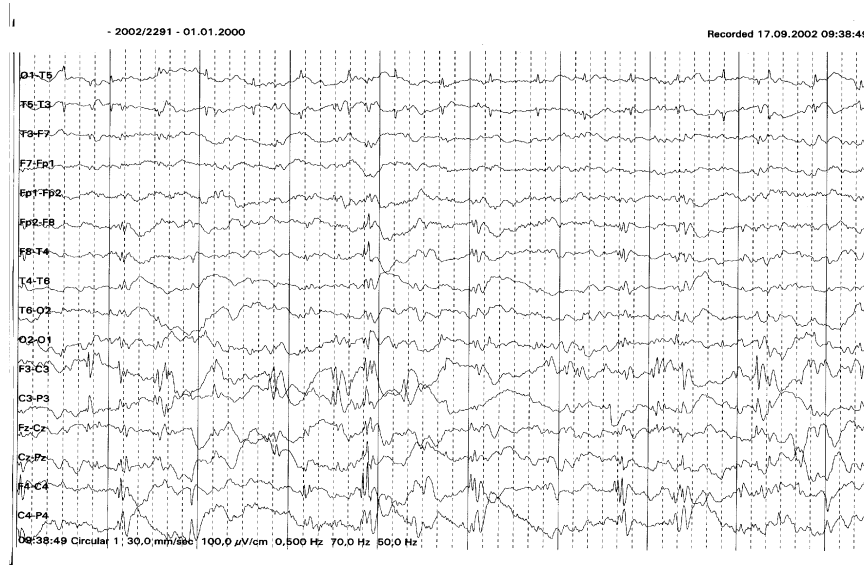
NL: normal, NSİ: normal sınırlar içinde, ydas:yeterli düzeyin alt sınırında, AEİ: antiepileptik ilaç, VPA: valproik asid, CBZ: karbamazepin, CZP: klonazepam

Tablo 7: Tüm olguların EEG sonuçları (devamı)

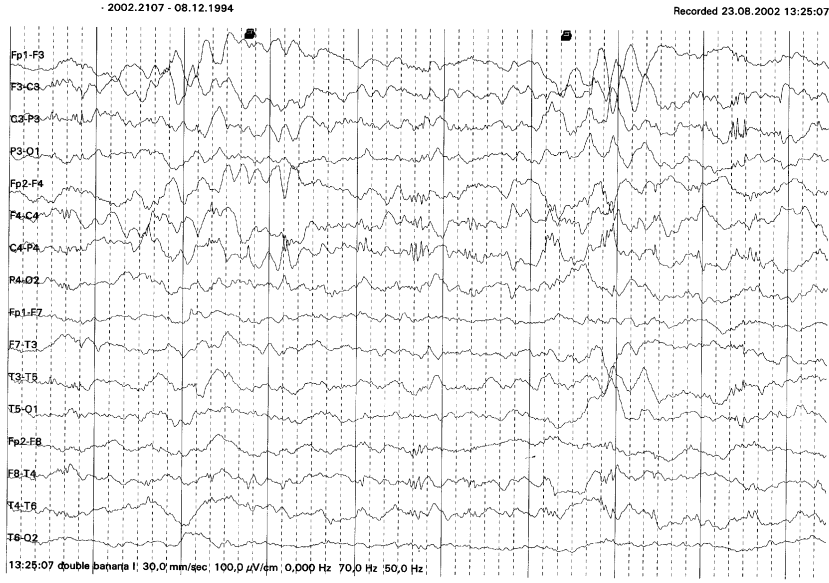
Hasta	EEG sırasındaki yaş	Klinik evre	Sentral dikenler	Psödoperiyodik delta boşalımaları	Monoritmik teta aktivitesi	Ritmik jen. dikenler	Diğer	NL/ NSİ	TA	Nöbet öyküsü	AEİ
EC	3 yaş	II	+	+					yetersiz		
	5 yaş 4 ay	III	+			+ ender			yetersiz	+	CBZ
DA	1 yaş 20 ay	II	+						yetersiz	+	VPA
	3 yaş 2 ay	II	+			+ bazen			yetersiz		
	5 yaş	III	+			+ bazen			yetersiz		
AÇ	3 yaş 8 ay	II						NSİ	yeterli	+	VPA
NT	16 yaş 9 ay	III						NSİ	ydas	+	VPA
MP	3 yaş 8 ay	II						NSİ	yeterli	+	
GNT	2 yaş 8 ay	II						NSİ	yeterli	+	CBZ
RY	4 yaş 2 ay	II						NSİ	yeterli		
	6 yaş 2 ay	II						NSİ	yeterli		

NL: normal, NSİ: normal sınırlar içinde, ydas: yeterli düzeyin alt sınırında, AEİ: antiepileptik ilaç, VPA: valproik asid, CBZ: karbamazepin

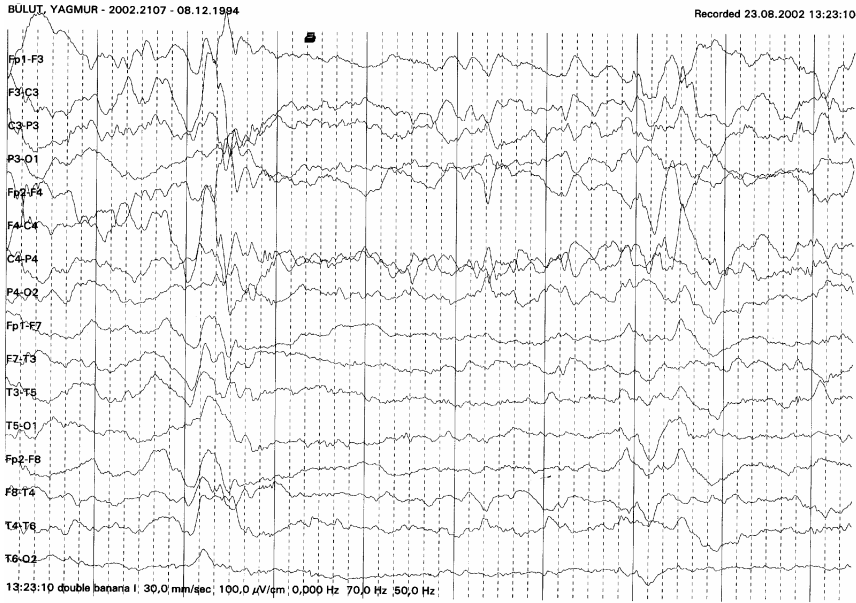
EEG çekimleri sırasında hastalığın II. evresindeki iki olguya taktil uyaran (ön kola küçük vuruşlar şeklinde) uygulandı. Birinde sağ veya sol ön kola taktil uyaran uygulanması sırasında, eş zamanlı olarak EEG’de sağ temporal bölgede (T4 elektrod pozisyonunda) keskin dalgalar izlendi. Diğer olguda taktil uyaran sırasında benzeri bir aktivite ortaya çıkmadı. Bu olguda EEG’deki sentral dikenlerin işaret parmağının pasif hareketi ile bir kaç kez baskılandığı görüldü, ancak bu dikenler bazen spontan olarak da kayboluyorlardı.



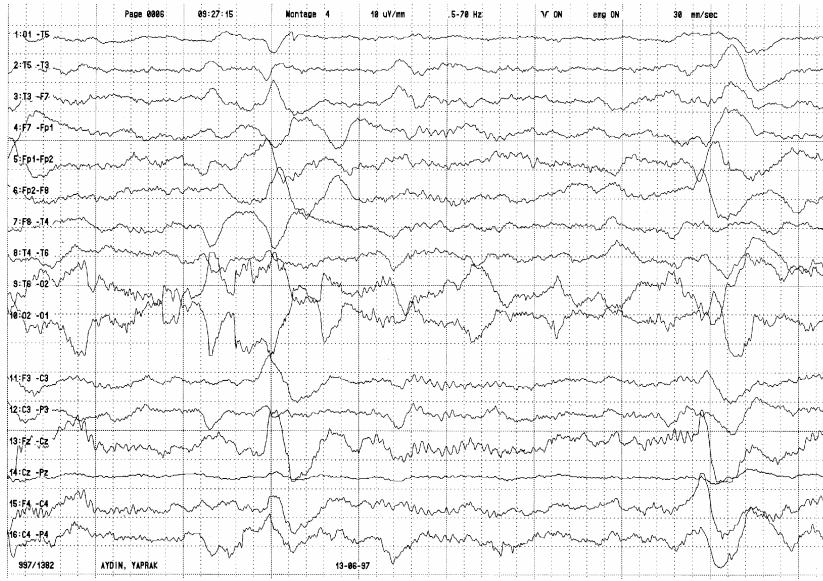
Şekil 3. İA, 2 yaş 8 aylık, klinik olarak II. evrede ve henüz nöbetleri yokken yapılan uyku EEG’si: her iki sentral bölgede (C3 ve C4 elektrod pozisyonlarında faz karşılaşması), genellikle birbirinden bağımsız diken-yavaş dalga, multipl diken-yavaş dalgalar.



Şekil 4: YB, 8 yaş, klinik olarak III. evrede, nöbet öyküsü var. Uyku EEG'sinde her iki sentral bölgede multipl dikenler.



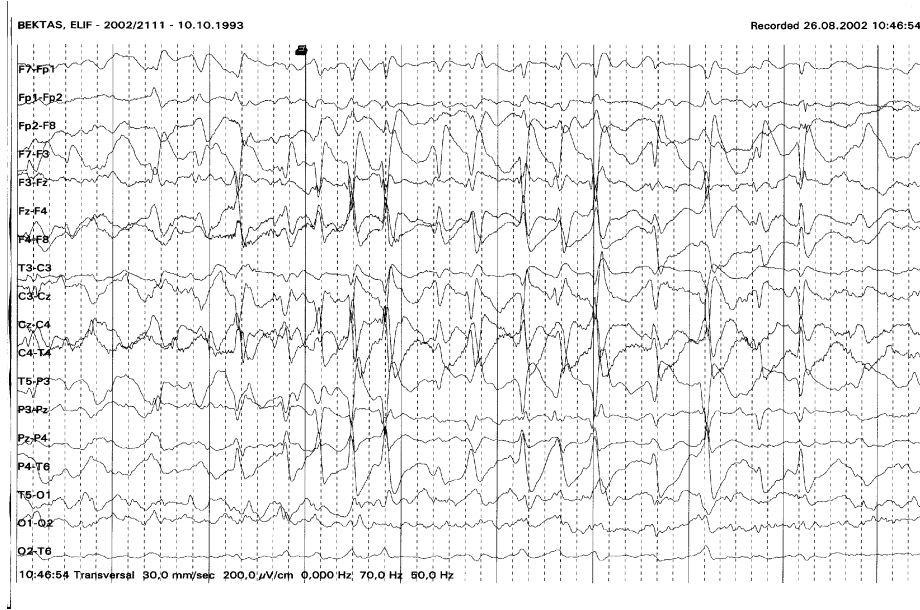
Şekil 5: Aynı olguda, aynı inceleme sırasında psödoperiyodik delta boşalımları.



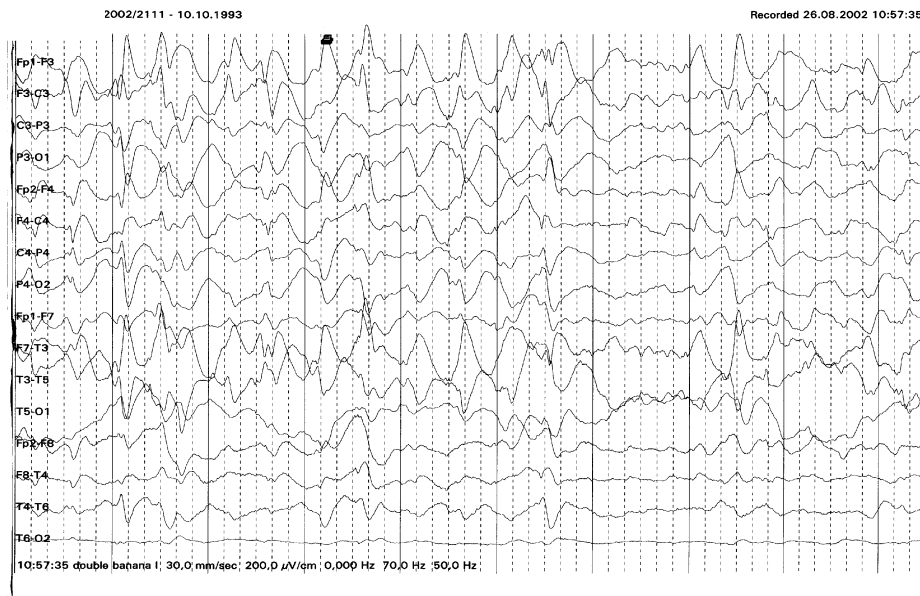
Şekil 6: YA, 3 yaş 7 ay, klinik olarak II. evrede, nöbet öyküsü var. Bu uyku EEG'sinde sentral dikenler yok, psödoperiyodik delta boşalımları ve alfa benzeri aktivite izleniyor.

Şekil 7 ve 8 (aşağıda): Aynı olgu, 8yaş 8 aylık ve IV. evrede iken yapılan uyku EEG'sinde her iki fronto-sentral bölgelerde multipl dikenler ve yaklaşık 30 saniye süren, 3.5-4 Hz yavaş dalga dizileri.





Şekil 9: EB, 8 yaş 10 ay, klinik olarak III. evrede. Altı aydır jeneralize konvülsif nöbetlerin olmadığı, arada miyoklonilerin görüldüğü dönemdeki uyku EEG'sinde fronto-sentro-parietal bölgelerde, neredeyse devamlı, yüksek amplitüdlü diken-yavaş dalgalar.



Şekil 10: Aynı Olgunun aynı EEG'sinde her iki hemisferde bir kaç kez izlenen baskılanma dönemlerinden birisi.

TARTIŞMA

Rett sendromu özellikle kız çocuklarında görülen, mikrosefali, kognitif yıkım, alıcı/ifade edici dil yeteneği ve amaçlı el hareketlerinin kaybı ile giden ilerleyici, nörogelişimsel bir hastalıktır (1,2). Etiyolojisine yönelik olarak önceki yıllarda pek çok nöropatolojik, nörokimyasal çalışmalar ile morfometrik beyin görüntüleme araştırmaları yapılmıştır (7,8,9,10). Xq28 bölgesindeki metil-CpG bağlayıcı protein 2'yi kodlayan (MeCP2) gende mutasyonların 1999 yılında gösterilmesi ile genetik temeli netleşmiştir (11,12).

Rett Sendromu Tanı Kriterleri Çalışma Grubu'nca 1988 yılında bu hastalığın ayrıntılı tanı kriterleri belirlenmiş ve klinik olarak dört döneme ayrılan evrelemesi yapılmıştır (17). Kesin tanısı MeCP2 genindeki mutasyonun gösterilmesi ile konulmaktadır. Klinisyenlerin genetik incelemeye gönderilecek olguların seçimi için tanı kriterlerini ve klinik evrelemeyi iyi bilmeleri gerekmektedir. Ayrıca, giderek daha çok tanınan varyantları olduğu, RS tanı kriterlerini tümüyle karşılayan çocukların ancak %80'inde MECP2 mutasyonları saptanabildiği ve RS'lu olmayan bireylerde MECP2 mutasyonları bulunabildiği de göz önünde tutulmalıdır (19).

Bu çalışmaya alınan RS tanılı 12 kız olgunun yaşları 3 yıl 1ay-16 yıl 8 ay arasında, ortalama yaş 7 yıl 1 ay bulunmuştur. Tümü kız çocuğu olan olguların genetik incelemeleri başka bir çalışmanın kapsamında gerçekleştirilmiş ve hepsinde MeCP2 mutasyonunun pozitif olduğu gösterilmiştir.

Tanı için destekleyici kriterler arasında belirtilen epilepsi nöbetlerinin RS'lu olgularda %50-90 oranında görüldüğü ve bu sendromda AEİ'ların sıkça kullanıldığı bilinmektedir (2,13,47,48,61). Bizim çalışmamızda epileptik nöbet öyküsü 9 (%75) olguda vardı; bu oran diğer serilerde belirtilen değerler içindedir. Nöbet öyküsü olan 9 olgudan 6'sında jeneralize konvülsiyonlar, 2'sinde ek olarak absanslar, 1'inde jeneralize konvülsiyonlar ve miyokloniler tanımlandı. Antiepileptik ilaç olarak 4'ü valproik asid, 3'ü karbamazepin kullanıyor, 1'i valproik asid ve klonazepam, 1 olgu ise valproik asid, klonazepam ve karbamazepini birlikte

alıyordu. Büyük seriler olmamakla birlikte, epileptik nöbetleri olan RS'lu olgularda tedavinin, bu sendromu olmayan epileptik bireylerdekinden farklılık göstermediği belirtilmektedir (13).

RS'lu olgular davranışsal açıdan büyük çeşitlilik gösterirler. Nefes tutma veya hiperventilasyon epizodları, bazen devamlı olabilen stereotipik el hareketleri, aktivitede absans benzeri ani durmanın eşlik ettiği boş-sabit bakmalar gibi davranış değişiklikleri hasta yakınları tarafından nöbet olarak yorumlanabilmektedir. Solunum ritminin değiştiği epizodlarda (nefes tutma, hiperventilasyon gibi) veya tekrarlayıcı el hareketleri sırasında EEG trasesinde epileptiform deşarjların saptanmadığı bildirilmiştir (15). Bu nedenlerle çalışmamıza benzer araştırmaların video-EEG incelemeleri ile gerçekleştirilmesi onları daha önemli kılacaktır (14,15,50).

RS için özgül EEG paternleri olmamakla birlikte, bu hastalıkta klinik evrelere göre değişen elektrografik anormallikler tanımlanmıştır (13,15). Nöbetlerin varlığı veya yokluğundan bağımsız olarak ortaya çıkan EEG bulguları 1988'de belirlenen destekleyici tanı kriterleri arasında yer almaktadır (17). Evre I'de olguların EEG'lerinin tipik olarak normal ya da uykuda normal olduğu, uyanıklıkta hafif yavaşlama görülebildiği bilinmektedir (13,15). Bu çalışmaya alınan olgular içinde birinci evrede polikliniklerimize başvurmuş olgu yoktu.

Evre II'de önceleri TA'de hafif yavaşlama, bu evrenin daha geç dönemlerinde oksipital bölgelerdeki alfa dalgalarının kaybolmaya başlaması ile TA'de hafif-orta düzeyde yavaşlama olur, uykuda NREM'in fazik elemanları azdır ya da yoktur. Yine bu evrede NREM'de sentral ve temporal bölgelerde fokal diken veya keskin-yavaş dalgalar ile önce uykuda, sonra uyanıklıkta jeneralize diken-yavaş dalga deşarjları izlenir (13,15). İlk EEG'leri sırasında 5'i II., biri III. evrede olmak üzere toplam 6 olgumuzda sentral dikenler ve/veya multipl dikenler saptandı. Dikenler 2 olguda sadece sentral, diğer 4 olguda sentro-temporal bölgelerde gözlemlendi. EEG incelemelerinin yapıldığı zaman diliminde II. evrede olup sentral dikenler izlenen 5 olgudan 2'inde TA yeterli, 3'ünde yetersiz bulundu. İlk EEG'de sentral dikenleri

olan III. evredeki olguda ise TA yetersizdi. Bu bulgular diğer serilerde belirtilen sentral dikenlerin II. evrede ortaya çıktığı ve bu evrede TA'de yavaşlamanın gözlendiği bilgileriyle uyumluydu (13,15,53).

Evre III'de EEG'deki kötüleşme devam eder. Uyanıklıkta TA'de orta düzeyde yavaşlama olur; NREM'in fazık elemanları ya çok zor seçilir ya da yoktur. Uyanıklık ve uykuda, fokal ve mültifokal diken veya keskin-yavaş dalgalar ile çoğunlukla uykuda jeneralize yavaş diken-yavaş dalga aktiviteleri görülür (13,15,53). Çalışmamızda izlem süresi içinde evre II'den evre III'e geçen 4 olguda sentral dikenlerin devam ettiği görüldü. Bu olguların 2'sinde yine uykuda seyrek jeneralize epileptiform deşarjlar da izlendi. Küçük de olsa çalışma grubumuzdaki bu veriler (sentral dikenlerin III. evrede devam etmesi ve uykuda jeneralize deşarjların görülmeye başlaması) yukarıda belirtilen diğer araştırmalardaki bulgularla benzerlik gösteriyordu.

RS'lu olguların belirgin psikomotor gerilik gösterdiği IV. evrede, EEG'lerde oksipital baskın ritimler (alfa dalgaları) kaybolmuştur, teta ve delta frekansında dalgalardan oluşan yaygın yavaşlama vardır. NREM'de uyku içcikleri ve verteks keskinleri gözlenmez. Fokal ve mültifokal diken veya keskin-yavaş dalgalar, jeneralize yavaş diken-yavaş dalga aktiviteleri hem uyanıklıkta hem de uykuda görülür. Bununla birlikte bir kaç olguda IV. evrenin bazı bölümlerinde EEG'lerin normal sınırlar içinde değerlendirildiği (TA'deki yavaşlamanın daha az belirgin olduğu), uyanıklık ve uykuda herhangi bir epileptiform anormalliğin izlenmediği de belirtilmiştir (13,15).

Hastalığın kronik döneminde yapılan EEG'lerde monoton teta ritmi (MTR) olarak isimlendirilen, 5-7 Hz frekansında ritmik bir aktivite görülebildiği, bu aktivitenin erken kronik dönemde iki taraflı sentral bölgelerde, daha sonraları ise daha jeneralize olarak izlendiği belirtilmiştir (51,52). Ayrıca IV. evre gibi geç bir dönemde, uyku ile uyanıklıkta düşük voltajlı TA ile karışık halde psödoperiyodik olarak ortaya çıkan ve yüksek amplitüdlü delta dalgalarından oluşan düzensiz, iki taraflı boşalımının da görülebildiği bildirilmiştir. Bazen bu boşalımının ardından

TA'de görece bir baskılanma izlenmektedir (15,53). Bizim çalışmamızda sentral dikenleri olan, sırasıyla II. ve III. evredeki iki olguda psödoperiyodik delta boşalımları görüldü. Bu olgulardan hastalığın III. evresinde olanda ayrıca frontal bölgelerde 10-15 saniye süren, 3-3.5 Hz frekansında yavaş dalga dizileri ile yine frontal bölgelerde 3-4 saniye süreli ve -uyanıklıkta, gözler kapalı iken oksipital bölgelerde izlenen- alfa dalgalarını andıran bir aktivite görüldü. İlk EEG'si yapıldığında II. evrede olan başka bir olguda sentral dikenler yoktu, ancak psödoperiyodik delta boşalımları ve yine alfa dalgaları benzeri bir aktivite izlendi. Bu olgunun IV. evredeki EEG'sinde, her iki fronto-sentral bölgelerde mültipl diken-yavaş dalgalar ile aynı bölgelerde yaklaşık 30 saniye süren, 3.5-4 Hz frekansında yavaş dalga dizileri saptandı. Sentral dikenleri olan III. evredeki bir başka olguda, EEG çekimi süresince psödoperiyodik boşalımlar olmaksızın bir kaç kez baskılanma dönemleri görüldü. Bu baskılanma dönemleri sırasında hastada belirgin davranışsal farklılık gözlenmemekle birlikte, bu olgularda video çekimi ile eş zamanlı EEG incelemelerinin gerekli olduğu kanısına varıldı.

Bir kaç çalışmada EEG'lerinde spontan sentral dikenleri olan olgularda, ellere küçük vuruşlarla karşı hemisfer üzerinde deşarjların uyarılmasının denendiği, ortaya çıkan dikenlerin basit, stereotipik ve iki fazlı oldukları belirtilmiştir. Karşı hemisferde diken oluşuyorsa o hasta 'dokunmaya duyarlı' olarak nitelendirilmiştir (49,62). Çalışmamızda EEG çekimleri sırasında hastalığın II. evresindeki iki olguya taktıl uyaran (ön kola küçük vuruşlar şeklinde) uygulandı. Birinde sağ veya sol ön kola taktıl uyaran uygulanması sırasında, eş zamanlı olarak EEG'de sağ temporal bölgede keskin dalgalar izlendi. Diğer olguda taktıl uyaran sırasında, karşı ya da aynı hemisfer bölgelerinde benzeri bir aktivite gözlenmedi. Bu olguda EEG'deki sentral dikenlerin işaret parmağının pasif hareketi ile bir kaç kez baskılandığı görüldü, ancak bu dikenler bazen spontan olarak da kayboluyorlardı. Taktıl uyaranla karşı hemisferde dikenlerin ortaya çıktığının gösterildiği çalışmalarda hızlı yıkım dönemi olan II. evrede, kortekse ulaşan ancak hastalıktan etkilenmiş olan götürücü 'afferent' yolların EEG'de diken aktivitesi şeklinde anormal bir yanıtı neden olabileceği yorumu yapılmıştır (49,61). Başka bir

Çalışmada bu tip bir duyarlılığın klinik gidişı etkilediğine dair bulgu olmadığı belirtilmiş (54), bir diğer makalede bu tip yanıtların RS tanısı almış çocukların oğunluğuunda ortaya çıkmadığı vurgulanmıştır (56).

Tümü klinik olarak tanı kriterlerini karşılayan, ayrıca MeCP2 mutasyonları gösterilerek tanıları doğrulanmış 12 kız olguyu kapsayan çalışmamızda, 5 olgunun ilk EEG’leri ise normal sınırlar içinde bulundu. İncelemelerin yapıldığı sırada olguların 4’ünün II. evrede, birinin III. evrede olmasına -ve bütün EEG’lerin aynı laboratuvarda aynı kişilerce değerlendirilmesine- rağmen bu olguların elektroensefalografilerinde epileptiform olan veya olmayan anormalliklerin saptanmamış olması ilgi çekici olarak yorumlanabilir. Bazı çalışmalarda ikinci ve III. evrede değil de, IV. evredeki bir kaç olguda EEG’lerin normal sınırlar içinde olduğu, uyanıklık ve uykuda herhangi bir epileptiform anormalliğin saptanmadığı bildirilmiştir (13,15). Dördüncü evredeki çoğu olguda ağır psikomotor sorunlar ve EEG’lerde TA bozukluğu ile birlikte yoğun epileptik aktiviteler görülürken, bir kısmında TA’nin yeterli kalması, epileptiform anormalliklerin izlenmemesi merak uyandırıcı ve yeni çalışmalar için araştırılmaya değer bir konu gibi gözükmektedir.

KAYNAKLAR

1. Rett A. Über ein eigenartiges hirnatrophisches Syndrom bei hyperammonämie in Kindesalter. Wien Klin Wochenschr 1966;116:723-726.
2. Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Ramos O. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. Ann Neurol. 1983;14:471-479.
3. Menkes JH. Heredodegenerative Diseases. In: Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL, eds. Child Neurology, seventh edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2006;3:163-226.
4. Swaiman KF, Dyken PR. Degenerative Diseases Primarily of Gray Matter. In: Swaiman KF, ed. Pediatric Neurology, Principles and Practice, second edition. Mosby, St. Louis, 2004;55:1019-1042.
5. Amerikan Psikiyatri Birliği (APA): Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV). Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 1994'den çeviren Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1995:78-85.
6. Dünya Sağlık Örgütü (WHO): ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması. Dünya Sağlık Örgütü, Cenevre, 1992'den çeviri, Editörler: Öztürk MO, Uluğ B, Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını, Ankara, 1993:238-245.
7. Jellinger K, Armstrong D, Zoghbi HY, Percy AK. Neuropathology of Rett syndrome. Acta Neuropathol (Berl). 1988;76:142-158.
8. Reiss AL, Faruque F, Naidu S, et al. Neuroanatomy of Rett syndrome: a volumetric imaging study. Ann Neurol. 1993;34:227-234.
9. Wenk GL. Rett syndrome: neurobiological changes underlying specific symptoms. Prog Neurobiol. 1997;51:383-391.
10. Subramaniam B, Naidu S, Reiss AL. Neuroanatomy in Rett syndrome: cerebral cortex and posterior fossa. Neurology. 1997;48:399-407.
11. Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. Nat Genet. 1999;23:185-188.

12. Wan M, Lee SS, Zhang X, et al. Rett syndrome and beyond: recurrent spontaneous and familial MECP2 mutations at CpG hotspots. *Am J Hum Genet.* 1999;65:1520-1529.
13. Glaze DG, Schultz RJ, Frost JD. Rett syndrome: characterization of seizures versus non-seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998;106:79-83.
14. Glaze DG, Frost JD Jr, Zoghbi HY, Percy AK. Rett's syndrome: characterization of respiratory patterns and sleep. *Ann Neurol.* 1987;21:377-382.
15. Glaze DG, Frost JD Jr, Zoghbi HY, Percy AK. Rett's syndrome. Correlation of electroencephalographic characteristics with clinical staging. *Arch Neurol.* 1987;44:1053-1056.
16. Hagberg B, Witt-Engerstrom I. Rett syndrome: a suggested staging system for describing impairment profile with increasing age towards adolescence. *Am J Med Genet Suppl.* 1986;1:47-59.
17. Diagnostic criteria for Rett syndrome. The Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group. [Çalışmacıların ismi belirtilmemiş] *Ann Neurol.* 1988;23:425-428.
18. Hagberg BA, Skjeldal OH. Rett variants: a suggested model for inclusion criteria. *Pediatr Neurol.* 1994;11:5-11.
19. Hagberg B, Hanefeld F, Percy A, Skjeldal O. An update on clinically applicable diagnostic criteria in Rett syndrome. Comments to Rett Syndrome Clinical Criteria Consensus Panel Satellite to European Paediatric Neurology Society Meeting, Baden Baden, Germany, 11 September 2001. *Eur J Paediatr Neurol.* 2002;6:293-297.
20. Hagberg B, Witt-Engerstrom I. Rett syndrome: epidemiology and nosology --progress in knowledge 1986-- a conference communication. *Brain Dev.* 1987;9:451-457.
21. Jellinger KA. Rett Syndrome – an update, *J Neural Transm.* 2003;110:681-701.
22. Coleman M. Is classical Rett syndrome ever present in males? *Brain Dev.* 1990;12:31-32.

23. Philippart M. The Rett syndrome in males. *Brain Dev.* 1990;12:33-36.
24. Christen HJ, Hanefeld F. Male Rett variant. *Neuropediatrics.* 1995;26:81-82.
25. Zoghbi H. Genetic aspects of Rett syndrome. *J Child Neurol.* 1988; 3 Suppl:S76-78.
26. Van den Veyver IB, Zoghbi HY. Mutations in the gene encoding methyl-CpG-binding protein 2 cause Rett syndrome. *Brain Dev.* 2001; 23 Suppl 1:S147-151.
27. Ellison KA, Fill CP, Terwilliger J, et al. Examination of X chromosome markers in Rett syndrome: exclusion mapping with a novel variation on multilocus linkage analysis. *Am J Hum Genet.* 1992;50:278-287.
28. Sirianni N, Naidu S, Pereira J, et al. Rett syndrome: confirmation of X-linked dominant inheritance, and localization of the gene to Xq28. *Am J Hum Genet.* 1998;63:1552-1558.
29. Naidu S, Kitt CA, Wong DF, et al. Research on Rett syndrome: strategy and preliminary results. *J Child Neurol.* 1988;3 Suppl:S78-86.
30. Engerstrom IW, Forslund M. Mother and daughter with Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 1992;34:1022-1023.
31. Amir RE, Van den Veyver IB, Schultz R, Malicki DM, et al. Influence of mutation type and X chromosome inactivation on Rett syndrome phenotypes. *Ann Neurol.* 2000;47:670-679.
32. Bienvenu T, Carrie A, de Roux N, et al. MECP2 mutations account for most cases of typical forms of Rett syndrome. *Hum Mol Genet.* 2000;9: 1377-1384.
33. Zappella M, Meloni I, Longo I, et al. Preserved speech variants of the Rett syndrome: molecular and clinical analysis. *Am J Med Genet.* 2001;104: 14-22.
34. Dunn HG. Importance of Rett syndrome in child neurology. *Brain Dev.* 2001;23 Suppl 1:S38-43.
35. Sekul EA, Percy AK. Rett syndrome; clinical features, genetic considerations, and the search for a biological marker. *Curr Neurol.* 1992;12:173-200.

36. Percy AK. Rett syndrome: clinical correlates of the newly discovered gene. *Brain Dev.* 2001;23 Suppl 1:S202-205.
37. Armstrong J, Pineda M, Aibar E, et al. Classic Rett syndrome in a boy as a result of somatic mosaicism for a MECP2 mutation. *Ann Neurol.* 2001;50:692.
38. Schanen C, Houwink EJ, Dorrani N, et al. Phenotypic manifestations of MECP2 mutations in classical and atypical Rett syndrome. *Am J Med Genet A.* 2004;126:129-140.
39. Scala E, Ariani F, Mari F, et al. CDKL5/STK9 is mutated in Rett syndrome variant with infantile spasms. *J Med Genet.* 2005;42:103-107.
40. Bauman ML, Kemper TL, Arin DM. Pervasive neuroanatomic abnormalities of the brain in three cases of Rett's syndrome. *Neurology* 1995;45: 1581-1586.
41. Belichenko PV, Oldfors A, Hagberg B, Dahlstrom A. Rett syndrome: 3-D confocal microscopy of cortical pyramidal dendrites and afferents. *Neuroreport.* 1994;5:1509-1513.
42. Armstrong DD. Rett syndrome neuropathology review 2000. *Brain Dev.* 2001;23 Suppl 1:S72-76.
43. Gokcay A, Kitis O, Ekmekci O, Karasoy H, Sener RN. Proton MR spectroscopy in Rett syndrome. *Comput Med Imaging Graph.* 2002;26: 271-275.
44. Naidu S, Kaufmann WE, Abrams MT, et al. Neuroimaging studies in Rett syndrome. *Brain Dev.* 2001;23 Suppl 1:S62-71.
45. Lappalainen R, Liewendahl K, Sainio K, et al. Brain perfusion SPECT and EEG findings in Rett syndrome. *Acta Neurol Scand.* 1997;95:44-50.
46. Dunn HG, Stoessl AJ, Ho HH, et al. Rett syndrome: investigation of nine patients, including PET scan. *Can J Neurol Sci.* 2002;29:345-357.
47. Hagberg B. Rett syndrome: Swedish approach to analysis of prevalence and cause. *Brain Dev.* 1985;7:276-280.
48. Witt Engerstrom I. Age-related occurrence of signs and symptoms in the Rett syndrome. *Brain Dev.* 1992;14 Suppl:S11-20.

49. Robertson R, Langill L, Wong PK, Ho HH. Rett syndrome: EEG presentation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1988;70:388-395.
50. Kerr AM. Early clinical signs in the Rett disorder. *Neuropediatrics*. 1995;26:67-71.
51. Ishizaki A, Inoue Y, Sasaki H, Fukuyama Y. Longitudinal observation of electroencephalograms in the Rett syndrome. *Brain Dev*. 1989;11:407-412.
52. Niedermeyer E, Naidu SB, Plate C. Unusual EEG theta rhythms over central region in Rett syndrome: considerations of the underlying dysfunction. *Clin Electroencephalogr*. 1997;28:36-43.
53. Hagne I, Witt-Engerstrom I, Hagberg B. EEG development in Rett syndrome. A study of 30 cases. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1989;72:1-6.
54. Wong PKH, Gregory D. Rolandic spikes and tactile sensitivity in children. *Can J Neurol Sci*. 1986;13:190.
55. de Marco P, Tassinari CA. Extreme somatosensory evoked potential (ESEP): an EEG sign forecasting the possible occurrence of seizures in children. *Epilepsia*. 1981;22:569-75.
56. Niedermeyer E, Naidu S. Further EEG observations in children with the Rett syndrome. *Brain Dev*. 1990;12:53-54.
57. Anlar B, Yalaz K. Denver II Gelişimsel Tarama Testi, Türk Çocuklarına Uyarlanması ve Standardizasyonu. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bölümü.
58. Cansever G. Klinik Psikolojide Değerlendirme Yöntemleri. Boğaziçi Üniversitesi, İdari Bilimler Fakültesi, İstanbul, 1982:230.
59. Aydoğmuş K, Gürkanlar K, Ezik Z. Zeka geriliği düzeyleri ile sosyo-ekonomik koşullar arasındaki ilişki konusunda bir çalışma. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 1977;(1-2):39-44.
60. Fish BJ. The normal EEG from premature age to the age 19 years. In: Spehlmann's EEG Premier, second edition. Elsevier, Amsterdam, 1991;10:175-211.

61. Tuchman RF, Rapin I. Epilepsy in autism. *Lancet Neurology*. 2002;1: 352- 358.
62. Robb SA, Harden A, Boyd SG. Rett syndrome: an EEG study in 52 girls. *Neuropediatrics*. 1989;20:192-195.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Semih	Soyadı	Ayta
Doğ.Yeri	İnegöl	Doğ.Tar.	25.09.1963
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	11593889644
Email	senayta@superonline.com	Tel	532 6272463

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Uzmanlık	Haydarpaşa Numune Hastanesi	1997
Lisans	İst.Üniv.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	1986
lise	Bursa Erkek Lisesi	1980

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Nöroloji Uzmanı	Beykoz Devlet Hastanesi	2005-2006
2.	Yan Dal Uzmanlık Öğrencisi	İst.Üniv. İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji ABD	2002-2004
3.	Nöroloji Uzmanı	Beykoz Devlet Hastanesi	1998-2001

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	İyi	İyi	68	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	48.676	51.979	55.282
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Power Point	İyi
Excel	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Ulusal Yayınlar:

1. Ersan H., Ayta S., İnce B., Aksu S., Tireli H., Erken BT’de hiperdens orta serebral arter belirtisinin önemi, Haydarpaşa Numune Hastanesi Tıp Dergisi, 1995; 35(2): s73-76.
2. Ersan H., Ayta S., Solakoğlu N., Erenoğlu N.Y., Bir intermediate sendrom (organofosfat intoksikasyonu) olgusu, Haydarpaşa Numune Hastanesi Tıp Dergisi, 1996; 36(2):s133-135.
3. Karlıkaya G., Ayta S., Yüksel G., Tireli H., Atipik bir GBS olgusu, 32.Ulusal Nöroloji Kongresi Kitabı, 1996; s576-580.

Ulusal ve Uluslararası Konuşmalar:

1. Ayta S., Çocukluk çağında beyin tümörleri, 17.Nöroloji Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu, 16-18 Mayıs 2002, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi 1933 Üniversite Reform Amfisi, İstanbul
2. Ayta S., Rett bozukluğu, Gelişimsel Nöropsikiyatri Toplantıları I, Otizm Sempozyumu, 29 Eylül-01Ekim 2003, Lütfi Kırdar Uluslararası Kongre ve Sergi Sarayı, İstanbul
3. Ayta S., Otizm ve Nörolojik yönleri, I.Uluslararası İzmir Özel Eğitim ve Otizm Sempozyumu, 28-30 Eylül 2005, Princess Otel, İzmir, s:21-24
4. Ayta S., Otistik Spektrum Bozukluğu Olan Çocuklarda Klinik ve Elektroensefalografi Bulguları, Brain & Development Course, 7-8 Eylül 2006, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Oditoryum, İstanbul
5. Ayta S., Rett Bozukluğu, Uluslararası Gelişimsel Nöropsikiyatri Toplantıları III, 12-14 Eylül 2006, Askeri Müze ve Kültür Sitesi, Harbiye, İstanbul

Ulusal Sözel Bildiriler

1. Ayta S., Baykan B., Gürses C., Gökyiğit A., Absanslı göz kapağı miyoklonisi sendromu: klinik ve EEG özellikleri, 36.Ulusal Nöroloji Kongresi, 2-5 Kasım 2000, Lütfi Kırdar Kongre Merkezi, İstanbul, s:20
2. Yapıcı Z., İsmihanoğlu B., Gürsoy G., Dinçer A., Ayta S., Eraksoy M., Pelizaeus-Merzbacher hastalığında klinik profil, VEP, MR ve MR-spektroskopi, 38.Ulusal Nöroloji Kongresi, 19-23 Ekim 2002, Mirage Park Resort Otel, Kemer, Antalya, s:58-59
3. Ayta S., Kılınçaslan A., Gürses C., Tolan Z., Akça Ş., Eraksoy M., Pür konuşma bozukluğu ile getirilen tek yumurta ikizleri: nörolojik olarak nereye dek incelemeli?, 2.Ulusal Dil ve Konuşma Bozuklukları Kongresi, 28-30 Mayıs 2004, Anadolu Üniversitesi, Dilkom, Eskişehir, s:25-26
4. Ayta S., Siz olsaydınız ne yapardınız? (gelişimsel dil bozukluğu, otizm ve Landau-Kleffner sendromu tanıli olgu sunumları ve bu bozuklukların ortak yönleri), 1.Ulusal ‘Cerebral Palsy’ ve Gelişimsel Bozukluklar Kongresi, 17-19 Kasım 2005, The Marmara Otel, İstanbul, s:81-94
5. Barış İ., Ayta S., Dizdärer G., Eraksoy M., Battaloğlu E., Rett sendromu hastalarında MECP2 geninin moleküler analizi, 41.Ulusal Nöroloji Kongresi, 5-10 Aralık 2005, Hilton Convention Centre, İstanbul, s:74

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Sinema, Fotoğraf, Edebiyat, Caz müziği.