İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
ÇOCUK NÖROLOJİ BİLİM DALI

OTİZMİ OLAN WEST SENDROMLU ÇOCUKLARDA PET BULGULARI

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DOÇ. DR. CENGİZ DİLBER

DANIŞMAN
PROF DR MİNE ÇALIŞKAN

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
ÇOCUK NÖROLOJİ BİLİM DALI

İSTANBUL, 2010

016659

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
ÇOCUK NÖROLOJİ BİLİM DALI

OTİZMİ OLAN WEST SENDROMLU ÇOCUKLARDA PET BULGULARI

İ.Ü. [illegible] Dok. D. Bşk.
Dem. No: 46940
Sıra. No:

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DOÇ. DR. CENGİZ DİLBER

DANIŞMAN
PROF DR MİNE ÇALIŞKAN

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
ÇOCUK NÖROLOJİ BİLİM DALI

İSTANBUL, 2010

ÖNSÖZ

Eğitim hayatımın en önemli kısmını oluşturan yan dal eğitimi aldığım İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalına başlamamda ve üst düzey bir eğitim almamda büyük emeği olan başta saygı değer hocam Prof Dr Meral Özmen'e,

Eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan bilgi ve deneyimleri ile her zaman yanımızda olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mine Çalışkan'a,

Saygıdeğer hocam Prof Dr Nur Aydınlı'ya,

Yan dal eğitim sürem boyunca sürekli birlikte çalıştığım ve çok şeyler öğrendiğim, bütün ustalar gibi çok az da olsa bir şeyler sakladığını düşündüğüm, değerli arkadaşım ve hocam Doç Dr Burak Tatlı'ya,

Tez çalışmam sırasında büyük yardımlarını ve desteklerini gördüğüm Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı Öğretim üyesi Prof Dr Kerim Sönmezoğlu'na, nükleer Tıp Ana Bilim Dalı asistanı Dr Serap Nişli ve teknisyenlerine,

Tez Çalışmamın Çocuk Psikiyatrisi bölümünü yöneten ve her aşamada büyük desteğini gördüğüm Ana Bilim Dalı başkanı Prof Dr Nahit Motavallı Mukaddes ve asistanlarına,

Katkılarından dolayı başta sayın İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eski Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Türkan Ertuğrul, yeni Başkan Prof Dr Ömer Devecioğlu, tüm pediatri hocalarına, asistanlarına, EEG teknisyenlerimize, psikolog ve fizyoterapistlerimize,

Beni yetiştiren aileme, üç yıl boyunca yollarımı gözleyen eşim Sermin, çocuklarım Emirhan ve Aslı Zeynep'e teşekkür ederim.

Şubat 2010,

İSTANBUL

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ..... İ

İÇİNDEKİLER ..... İİ

ŞEKİL LİSTESİ ..... Vİ

TABLO LİSTESİ ..... Vİİ

KISALTMALAR ..... Vİİİ

ÖZET ..... İX

SUMMARRY ..... Xİ

1 GİRİŞ VE AMAÇ 1

2 GENEL BİLGİLER 3

2.1 TarihselGelişim 3

2.2 İnsidansı 4

2.3 Etiyoloji 4

2.3.1 Kriptojenik West Sendromu 5

2.3.2 Semptomatik West Sendromu 5

2.4 Fizyopatoloji 7

2.5 Klinik 10

2.5.1 Fleksör spazmlar 11

2.5.2 Ekstansör spazmlar 11

2.5.3 Mikst tip spazmlar 11

2.6 Psikomotor Gelişme 12

2.7 EEG Bulguları 12

2.7.1 İnteriktal paternler 12

2.7.1.1 Hipsaritmi 12

2.7.1.1.1 Artmış İnterhemisferik Senkronizasyonla birlikte Hipsaritmi 14

2.7.1.1.2 Asimetrik Hipsaritmi 14

2.7.1.1.3 Anormal Boşalımlara Neden olan Fokal Odaklı Hipsaritmi 15

2.7.1.1.4 Voltaj Supresyonu ile birlikte Olan Hipsaritmi 16

2.7.1.1.5 Küçük Keskin ve Diken Aktivite İle Olan Hipsaritmi 17

2.7.1.2 Diğer İnteriktal Paternler....18
2.7.2 İktal Paternler....18
2.8 Uyarılmış Potansiyeller....20
2.9.1 EtiyolojikTanı....21
2.9.1.1 Hasta Hikayesi....21
2.9.1.2 Fizik ve Nörolojik Muayene....21
2.9.1.3 Metabolik Çalışma....22
2.10 Kraniyal Görüntüleme Bulguları....22
2.11 Ayırıcı Tanı....23
2.11.1 Selim İnfantil Spazm....23
2.11.2 Erken Miyoklonik Ensefalopati....23
2.11.3 Erken İnfantil Epileptik Ensefalopati (Ohtahara sendromu)....24
2.11.4 Selim İnfantil Miyoklonik Epilepsi....24
2.11.5 Ağır İnfantil Miyoklonik Epilepsi....24
2.12 Tedavi....25
2.12.1 ACTH ve Kortikosteroidler....26
2.12. 2 Vigabatrin....27
2.12. 3 Valproik Asit (VPA)....28
2.12. 4 Benzodiazepinler....28
2.12. 4 B6 Vitamini (Piriodoksin fosfat)....29
2.12.6 Yeni Antiepileptik ilaçlar....30
2.12.6.1 Zonisamide....30
2.12.6.2 Topiramat....30
2.12.6.3 Lamotrigin....30
2.12. 7 Cerrahi Tedavi....30
2.12. 8 Gammaglobülin....31
2.12. 9 Tiroksin salgılatıcı hormon (TRH)....31
2.12. 10 Ketojenik Diyet....32
2.13 Prognoz....32
2.14 Otizm....33
2.14.1 Otistik Bozukluk Epidemiyolojisi....34
2.14.2 Etiyoloji ve Patogenez....35
2.14.3 Tanı ve Klinik Özellikler....35

2.14.3.1 Bebeklik Dönemi (0–1 yaş arası) 36
2.14.3.2 2-3 Yaş Dönemi 36
2.14.3.3 Okul Öncesi (4-5 Yaş)Dönem 37
2.14.3.4 Okul Çağı 37
2.14.3.5 Ergenlik ve Erişkinlik Dönemi 39
2.14.4 Ayırıcı Tanı 42
2.14.5 Tedavi Yaklaşımları 43
2.14.5.1 Sosyal Beceri Eğitimi 44
2.14.5.2 Uygulamalı Davranış Analizi 44
2.14.5.3 Konuşma ve Dil Terapisi 44
2.14.5.4 Diğer Tedaviler 44
2.14.5.5 İlaç Tedavisi 45
2.14.6 Gidiş ve Prognoz 44
2.15 Epilepsi ve Otizm 45
2.16 Otizm Davranış Kontrol Listesi 46
2.17 Çocukluk Otizmi Değerlendirme Ölçeği 48
2.18 Fonksiyonel Beyin Görüntülemesi 48
3 GEREÇ VE YÖNTEM 50
4 BULGULAR 53
4.1 Hastaların özellikleri 54
4.1.1 Olguların Kronolojik Yaşları 53
4.1.3 Nöbetlerin Başlama Yaşı 53
4.1.4 Takip Süresi 53
4.1.5 Kullanılan İlaç Sayısı 53
4.1.6 Otizmle Etiyolojik Sınıflama Arasındaki İlişki 54
4.1.7 Otizmle Zekâ Seviyesi Arasındaki İlişki 55
4.1.8 Etiyolojik Sınıflama İle Zekâ Arasındaki İlişki 55
4.1.9 Epileptik Nöbetle Otizm Arasındaki İlişki 56
4.1.10 Etiyolojik Tanı İle Nöbetler Arasındaki İlişki 57
4.1.11 Nöbetlerle Kullanılan İlaç Sayısı Arasındaki İlişki 58
4.2 PET Bulguları 58
4.2.1 Temporal Tutulumla Otizm Arasındaki İlişki 59

4.2.2 Frontal Lob Tutulumuyla Otizm Arasındaki İlişki.....60

4.2.3 Paryetal Lob Tutulumu İle Otizm Arasındaki İlişki.....60

4.2.4 Oksipital Lob Tutulumu İle Otizm Arasındaki İlişki.....61

4.3 Kranial MRG Bulguları.....61

5 TARTIŞMA VE SONUÇ 64

KAYNAKLAR 71

EKLER 89

ÖZGEÇMİŞ 92

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. 23 aylık bir süt çocuğunda hipsaritmik dijital EEG kayıdı.....13

Şekil 2. 22 aylık süt çocuğunda artmış interhemisferik senkronizasyonla birlikte hipsaritminin dijital kaydı.....14

Şekil 3. 13 aylık süt çocuğunda asimetrik hipsaritmi dijital EEG kaydı.....15

Şekil 4. İki varyantı gösteren dijital hipsaritmi kaydı: suppression burst ve anormal aktivite gösteren fokus.....16

Şekil 5. Üç aylık süt çocuğunda hipsaritminin suppression-burst variantının dijital kaydı.....17

Şekil 6. 15 aylık çocukta yüksek voltajlı yavaş dalga aktivitesi ile diken ve keskin dalga aktivitesinden oluşan dijital hipsaritmi kaydı.....18

Şekil 7. İnfantil spazmla birlikte olan iktal EEG değişikliklerinin dijital kaydı. Voltaj supresyonu peryodu hızlı aktivite ile birlikteliği.....20

Şekil 8 On dört nolu hastaya ait PET'de bilateral temporo-paryeto-oksipital (temporal ağırlıklı) metabolizma azalması.....61

Şekil 9. Sekiz nolu hastanın PET çalışmasında frontal lobda yaygın ve ciddi hipometabolik aktivite, anterior paryetal, temporal ve cingulat gyrusta metabolizma azalması.....62

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1 Olguların cinsiyete göre dağılımı 54
Tablo 4.2 Hastaların kullandığı ilaç sayısı ve yüzdesi.....55
Tablo 4.3 PET yapılan hastaların etiyolojiye ve otizm tanısına göre dağılımı.....56
Tablo 4.4 Zekâ düzeyi ve otizm arasındaki ilişki.....56
Tablo 4.5 West sendromunun etiyolojik sınıflaması ve zeka seviyesi arasındaki ilişki.....57
Tablo 4.6:Epileptiknöbetlerle otizm arasındaki ilişki.....57
Tablo 4.7 Epileptik nöbetlerle West sendromunun etiyolojik sınıflaması arasındaki ilişki.....58
Tablo 4.8:_Kullanılan ilaç sayısı ile epileptik nöbetler arasındaki ilişki.....58
Tablo 4.9 Temporal lob tutulumu ile otizm arasındaki ilişki.....59
Tablo 4.10 Frontal tutulum ile otizm arasındaki ilişki.....60
Tablo 4.11 Paryetal tutulumla otizm arasındaki ilişki.....61
Tablo 4.12 Otizmi olan ve olmayan West sendromlu hastaların klinik, EEG ve PET özellikleri.....63

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
BBT	: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
ÇODÖ	: Çocukluk Çağı Otizm Değerlendirme Ölçeği
EEG	: Elektroensefalografi
FDG	: fluoro-d- glukoz
fMRG	: Fonksiyonel Magnetik Rezonans Görüntüleme
GABA	: Gamma Amino Bütirik Asit
İLAE	: İnternational League Against Epilepsy
LGS	: Lennox- Gastaut Sendromu
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
PET	: Positron Emission Bilgisayarlı Tomografi
REM	: Rapid Eye Movement
SPECT	: Single Photon Emission Computed Tomography
ODKL	: Otizm Davranış Kontrol Listesi
TRH	: Tiroksin Releasing Hormon
TS	: Tübero Skleroz
VEP	: Vizüel Uyarılmış Potansiyel
VPA	: Valproat
Vit B6	: B6 Vitamini
WS	: West Sendromu

ÖZET

West sendromu; spazmlar, psikomotor gerilik, EEG'de hipsaritmi bulguları ile tanımlanan, süt çocukluğu dönemine özgü ciddi bir epileptik sendromdur. WS hastaların büyük bir kısmında ağır mental gerilik, otizm, davranış bozuklukları ve diğer tür epilepsiler gelişir. Bu çalışmada uzun süreli takip edilen otizmi olan West sendromlu hastalardaki Positron Emission Tomografi (PET) bulgularını değerlendirmek amacıyla planlandı.

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'na başvuran 90 WS olgusu alınarak dosyaları geriye dönük olarak incelenerek Otizm Davranış Kontrol Listesi (ODKL) uygulandı. ODKL'den 45 ve üzeri puan alan 23 hastaya Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) uygulandı ve 21'inde otizm saptandı. Otistik West sendromlu hastadan PET yapılmış 15'inin ve otistik olmayan West sendromlu 9 hastanın PET'leri geriye dönük olarak değerlendirildi.

PET yapılan West Sendromlu hastaların yaşları 3-16 yıl arasında, ortalama 7.79±4.09 yaş arasında değişmekteydi. Hastaların takip süresi ise 2-16 yıl arasında ortalama 7.08±3.97 yıl arasında idi. Hastalarımız temporal metabolik aktivite azalması açısından değerlendirildiğinde 15 otistik hastanın 13'ünde (% 86.7) temporal metabolik aktivitede belirgin azalma vardı.. Temporal lob tutulumu ile otizm gelişimi arasında kuvvetli bir bağlantı saptandı ($p<0.001$). Otizmi olan 15 hastanın 9'unda (% 60) PET'de frontal bölgede metabolik aktivitede azalma saptandı. Frontal lob tutulumu ile otizm gelişimi arasında istatiksel olarak da anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.004$). Otistik hastaların 7'sinde (% 46.7) PET'de paryetal belirgin metabolik aktivitede azalma vardı. Otistik grup ile otistik olmayan grup arasında paryetal metabolizma azalması açısından fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p= 0.022$). Otistik 15 hastanın 13'ünde (% 87) orta-ağır zeka geriliği vardı. Otizmi olmayan hastalardan 6'sında (%67) orta derece, 3'ünde (%33) hafif derece zeka geriliği vardı. Otizmin varlığı ağır derecede zeka geriliğinin olma oranını önemli derecede yükseltmişti ($p= 0.048$). Semptomatik ve kriptojenik West sendromlu hastalarda otizm olup olmaması yönünden aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p= 0.009$).

Sonuç olarak otizm gelişmesinde temporal lobun çok önemli olduğunu, ancak temporal bölge tutulumu olmadan da otizmin gelişebileceğini gördük. Temporal bölgeye ek olarak frontal ve paryetal bölge lezyonları ve bağlantılarının otizm gelişiminde çok önemli olduğunu düşünmekteyiz. Hastalarımızda temporal, frontal ve paryetal bölgelerin tutulması hastalarımızın uzun süreli takiplerine, mental retardasyonlarına ve nöbetlerinin kısmen devam etmesine bağlı olabilir. Çocuklardaki sık ve kontrol altına alınamayan konvülziyonlar kortikal glikoz metabolizmasında azalma olan kortikal alanların artmasına neden olur. İleriye dönük, uzun süreli görüntüleme çalışmaları kronik konvülzyonların kortikal glikoz metabolizması üzerine olan etkilerini daha iyi belirleyebilir.

SUMMARY

West syndrome is a serious epileptic syndrome specific to the newborn period chracterised by spasms, psychomotor retardation, and hypsarythmia findings on EEG. Severe mental retardation, behavioral abnormalities and other types of epilepsies are associated with most of WS patients. This study was planned in order to evaluate Positron Emission Tomography (PET) findings of children with autistic WS.

Ninety children with WS followed up at the Pediatric Neurology Unit, Department of Pediatrics, İstanbul University Faculty of Medicine were included in the study. Medical profiles of these patients were examined from the patient archives of the unit retrospectively. Autism Behaviour Checklist (ABC) was applied to 90 patients in this group. Childhood Autism Rating Scale (CARS) was performed to 23 patients who collected 45 or more points from ABC. Autism was detected in 21 patients. PET results of 15 patients with autistic WS and 9 patients with non-autistic WS were evaluated retrospectively.

The ages of patients with WS to whom PET was performed were between 3-16 years (mean±SD : 7.79±4.09). The follow-up period of patients changed between 2-16 years (mean±SD : 7.08±3.97). When the patients were evaluated from the aspect of decrease in temporal metabolic activity, 13 of 15 patients (86.7%) had significant decrease in temporal metabolic activity. High level of correlation was detected between temporal lobe involvement and autism ($p<0.001$). A decrease in metabolic activity in the frontal region was detected in PET in 9 patients out of 15 (60%) with autism. Additionally, a statistically significant correlation was detected between frontal lobe involvement and autism ($p=0.004$). Marked decrease was found in parietal metabolic activity in PET in 7 of autistic patients (46.7%). The difference between autistic and non-autistic group was statistically significant from the point of decrease in parietal metabolic activity ($p= 0.022$). Moderate to severe mental retardation was observed in 13 (87%) of 15 autistic patients. In non-autistic patients, moderate mental retardation was observed in 6 (67%) and mild mental retardation was detected in 3 (33%). The existence of autism significantly elevated the rate of severe mental retardation ($p= 0.048$). The difference between symptomatic and cryptogenic WS patients from the aspect of existence of autism was statistically significant ($p= 0.009$).

The number of studies in which the effects of epilepsy on cortical glucose metabolism were investigated in children were very limited as well as there is no long-term study on that subject. As a result of our study, marked increase was detected in temporal cortical hypometabolic areas in FDG-PET in the long-term follow-up of patients with WS who experienced persistent or increased frequency of epilepsy. A strong correlation was demonstrated between the existence of hypometabolism in temporal region in PET and the development of autism.

In conclusion, it is seen that temporal lobe is very important in the development of autism, however autism may also develop even without the involvement of temporal region. We suggest that associations and lesions of both frontal and parietal regions in addition to temporal region are very important in the development of autism. The involvement of temporal, frontal and parietal regions in our patients may be due to long-term follow-up, mental retardation and relative persistence of the seizures of these patients. Frequent and uncontrollable convulsions in children lead to an increase in cortical areas with a lower level of cortical glucose metabolism. Prospective, long-term imaging studies may better detect the effects of chronic convulsions on cortical glucose metabolism.

1 GİRİŞ VE AMAÇ

WS, infantil spazmların eşlik ettiği süt çocukluğu dönemine özgü bir epileptik ensefalopatidir. İnfantil spazmlar, psikomotor gerilik ve EEG'de hipsaritmi bulgusu "WS" olarak adlandırılmaktadır. İnfantil spazm birçok sebebe bağlı olarak süt çocuğu beyninin yaşa özgü cevabı olduğunu düşünmek doğrudur (1). Bu kavram infantil spazmın doğal seyri ile uyumludur. Tedaviyle spazmlar durabilir veya diğer nöbet tiplerine dönebilir (2). Hastaların %80-90'ında mental retardasyon, %50 veya daha fazla epilepsi gelişir. Bu da aileler için çok büyük ekonomik ve emosyonel yıkıma neden olur.

Otizm, ilk olarak çocuk psikiyatristi Leo Kanner tarafından, yaşamın erken dönemlerinde başlayan ve yaşam boyu süren sosyal ilişkiler, iletişim, davranış ve bilişsel gelişimde gecikmeye neden olan, stereotipik hareketlerin eşlik ettiği, genetik olarak heterojen, gelişimsel bir bozukluk olarak tanımlanır. Ortaya çıkan sendromun şiddeti ve problem davranışların bir araya gelme şekli her çocukta farklıdır (3,4).

Çocukluk Çağı Otizm Değerlendirme Ölçeği (ÇODÖ) (CARS, Childhood Autism Rating Scale) ve Otizm Davranış Kontrol Listesi (ODKL) (Autism Behaviour Checklist) otizmli çocuklarda sırasıyla belirti şiddetini tespit etme ve taramalarda kullanılabilen ölçeklerdir. Bu iki test ülkemizde de kullanılmaktadır. Her otistik olguda zekâ testi, konuşma düzeyinin değerlendirilmesi ve işlev düzeyini değerlendirmek için adaptif fonksiyon testlerinin yapılması gerekir. Sonuçta tanı için altın standart, iyi bir klinik muayenedir (5-10).

WS'lu hastalarda da takipleri sırasında otizm spektrumlu hastalıklar görülebilir. Özellikle epileptik nöbetleri uzun süren ve mental retarde olan hastalara bu daha belirgindir.

Epilepsi tanı ve tedavisindeki primer görüntüleme yöntemi MRG olsa da, fonksiyonel nörogörüntüleme yöntemleri tamamlayıcı ve çok değerli bilgiler sağlar. Çocuklardaki ilaca dirençli epilepsilerde ve otizmde en sık kullanılan fonksiyonel nörogörüntüleme yöntemleri positron emission bilgisayarlı tomografi (PET) ve single photon emission computed tomography (SPECT)'dır (10). Literatür taramasında otizm ile yapılan çalışma sayısı çok artmasına karşın otistik West sendromu (WS) hastalarda PET bulgularını araştıran çalışma sayısı kısıtlıdır (11).

Bu çalışmanın amacı Çocuk Nöroloji polikliniğinde WS tanısı alan olgularda otistik bulguların saptanması, ODKL ve daha sonra da ÇÖDO ile otizmi saptanan olgularda PET bulgularını değerlendirilmesidir.

2 GENEL BİLGİLER

WS, infantil spazmların eşlik ettiği süt çocukluğu dönemine özgü bir epileptik ensefalopatidir. İnfantil spazmlar, psikomotor gerilik ve EEG'de hipsaritmi bulgusu "WS" olarak adlandırılmaktadır. Sendrom literatürde selam nöbetleri, fleksiyon spazmları, Jackknife nöbetleri, masif myoklonik jerkler, infantil myoklonik nöbetler ve hipsaritmi olarak da anılmaktadır. Bu sendrom, çocukluk yaş grubunda ortaya çıkan epilepsiler içinde % 4-10 sıklıkta görülür ve ilk yaşta ortaya çıkan epilepsilerin ise % 25'ini oluşturur (12-15).

WS'u Uluslararası Epilepsi Savaş Derneği (International League Against Epilepsy, İLAE) tarafından 2001'de epilepsi sınıflandırılmasında epileptik ensefalopatilerin alt grubunda yer almaktadır (16,17).

2.1 Tarihsel Gelişim

İnfantil spazmların anlaşılmasında birçok önemli tarihi gelişme olmuştur:

İlk kez 1841 yılında İngiliz Dr. William West tarafından tanımlanmıştır. Dr West doğumda bir sorunu olmayan ve 4 aya kadar normal gelişim gösteren, 4 aylıktan sonra psikomotor gelişimi duran oğlunda infantil spazmı tariflemiştir. Birkaç saniye aralıklarla, arka arkaya 10–20 veya daha fazla atımlar halinde devam eden, iki üç dakikadan daha fazla sürmeyen, günde 2–3 veya daha fazla kez tekrarlayan, başının öne düşmesi, ayaklarını büküp karnına doğru çekme ve bağırma ile seyreden nöbetler gözlemlemiştir. Dr West, Lancet'te yayınlanan makalesinde başlangıç şeklini, tipik spazmları ve bunların psikomotor gerilikle ilişkisini tariflemiştir (18).

1952 yılında Gibbs & Gibbs (19), infantil spazmla birlikte olan interiktal EEG paternini tanımlamışlardır. Tüm kortikal bölgede görülen, yüksek amplitüdlü, rasgele serpiştirilmiş yavaş dalga ve dikenlerin oluşturduğu karmaşık EEG bulgusunu 'Hipsaritmi' olarak adlandırmışlardır. Bu dikenlerin süresi ve yeri değişiklikler göstermekte, korteksin bir bölgesinde yoğunlaşan dikenler bir kaç saniye sonra başka bir bölgede ortaya çıkmakta veya bir arada odaklar şeklinde görülebilmektedir. Nadiren yaygın olan fakat asla ritmik tekrarlama göstermeyen bu diken dalgalar, düzenli organizasyon göstermemektedir. Bu karmaşık durum bütün olarak kortikal voltaj ve düzeninin bozukluğunu göstermektedir (14,19).

1958'de Sorel ve Dusaucy-Bauloye (20) WS tedavisinde ilk büyük buluşu gerçekleştirmişlerdir. Adrenokortikotropik hormon (ACTH) tedavisi alan WS'lu hastalarda spazmların ve EEG'lerin düzeldiğini gözlemlemişler; 5–10 Ü/gün dozunda ACTH tedavisi uygulamalarıyla spazmların azaldığı veya durduğu, hastaların büyük çoğunluğunda EEG'de hipsaritmi bulgusunun kısmen veya tamamen düzeldiği gösterilmiş ve tedavide en önemli gelişme yaşanmıştır. Bu tarihten sonra ACTH ve kortikosteroidlerin etkinliği hakkında birçok makale yayınlanmıştır.

1970'de uzun süreli poligrafik-video EEG monitörizasyonunun kullanılması hastalığın klinik bulgularının daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Ayrıca bu teknik, tedavinin konvülziyon sıklığı ve EEG üzerine olan etkilerini objektif değerlendirme imkânı sağlamıştır.

1970–1980'lerde bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT), MRG ve PET'in tanı yöntemi olarak kullanılması, bu hastalıkla birlikte görülen beyin anomalilerinin tanınmasına neden olmuştur. Bu bilgiler hastaların semptomatik veya kriptojenik olarak sınıflandırılması yanında mümkün olan patofizyolojik mekanizmaların anlaşılmasına yardımcı olmuştur (21).

2.2 İnsidansı

İlk yaşta görülen epilepsilerin % 25'ini oluşturan WS'nun insidansı, bin canlı doğumda 0.05–0,6 arasında değişmekte, olup ortalama bin canlı doğumda 0.31'dir (1/3225 canlı doğum) (22,23). On yaş ve önceki çocuklarda prevalans bin canlı doğumda 0.15–0.2 olarak rapor edilmiştir (24-26). Erkeklerde, kızlardan biraz daha sık görülür. Erkekler tüm vakaların % 60'ını oluşturur. WS'nun ailesel olması yönündeki bilgiler sınırlıdır. Bu çocukların ailelerinde % 0–7 oranında WS , % 0–33 oranında da ailede herhangi bir epilepsi türü bildirilmiştir (27,28). Tekrarlama riskinin kardeşler arasında % 0.15, birinci derecede akrabalar arasında % 0.7 olduğu tahmin edilmektedir (29). Bunun yanında altta yatan genetik kökenli nörolojik sendromlara bağlı familyal infantil spazm olguları bildirilmiştir (30,31). WS'nun ülkemizdeki insidansı bilinmemektedir.

2.3 Etiyoloji

Semptomatik olarak sınıflandırılmış WS vakalarının yüzdesi son yıllarda etiyolojik faktörlerin belirlenmesiyle artmıştır. 1980'li yılların başlarında çoğu çalışma

hastaların %45-60'ında semptomatik etiyolojiyi belirlemiştir (32-34). Son yıllarda yapılan çalışmalar hastaların %70-80'ini semptomatik grup içine almıştır (25,35,36). Buna son yıllarda tanı testlerinde özellikle görüntüleme yöntemlerindeki duyarlılığın artması neden olmuştur. BT ile karşılaştırıldığında MRG WS'lu hastalarda fokal lezyonları belirlemede daha yüksek duyarlılığa sahiptir (37). WS'lu seçilmiş bir hasta grubunda PET değerlendirmesiyle ile semptomatik grubun oranı % 30'dan % 95'e çıkmıştır (11). Olgular; öykü, psikomotor gelişme, nörolojik muayene ve laboratuar bulgularına göre kriptojenik ve semptomatik olmak üzere iki gruba ayrılır.

2.3.1 Kriptojenik West Sendromu

Saptanabilen bir nedeni olmayan, spazmlar başlamadan önce psikomotor gelişimi normal olan, nörolojik muayenesinde patoloji saptanmayan, laboratuar ve nöroradyolojik bulguları normal olan olgular kriptojenik grup olarak tanımlanır (38-40). Kriptojenik veya idiopatik WS'lu hastalar toplam WS vakalarının nispeten düşük bir oranını oluştururlar (41).

Daha önceleri kriptojenik vakaların oranı % 40 olarak bildirilirken, nöroradyolojik tetkiklerin gelişmesi, SPECT ve PET'in kullanılması ile bu oran % 6–13 'lere inmiştir. Tüm tetkikler normal olup, SPECT veya PET 'de hipoperfüzyon veya hipometabolizma alanları görülen, bu alanlardan alınan biyopsilerde mikrodisplazi saptanan hastalar bildirilmiştir (11,37, 42,43).

2.3.2 Semptomatik West Sendromu

Etiyolojisi saptanan, spazmların başlamasından önce de psikomotor gelişimi geri olan, laboratuar ve nöroradyolojik değerlendirmede patolojik bulgu saptanan olgular semptomatik grup olarak tanımlanır (14).

Hastanın etkilendiği dönemlere göre nedenler prenatal, perinatal ve postnatal olmak üzere üçe ayrılır. Yapılan çalışmalarda prenatal nedenler en sık etiyolojik neden olarak belirlenmiştir. Semptomatik vakaların %50'si bu gruptadır (32,33). Perinatal nedenler etiyolojide önemli bir yer tutmaktadır (41).

Prenatal Nedenler

Hastanın intrauterin dönemde etkilendiği nedenleri içermektedir:

İntrauterin enfeksiyonlar: TORCH (toksoplazma, rubella, sitomegalovirus, herpes simpleks) grubu enfeksiyonların, özellikle sitomegalovirüs ve toksoplazmanın WS'na neden olduğu bildirilmiştir (44,45).

Kromozom anomalileri: Trizomi 21, trizomi 18, 7q dublikasyonu, parsiyel 2p trizomi, 18q dublikasyonu gibi kromozom anomalileri WS'na neden olabilir (46,47).

Nörokütan displaziler: Tübero skleroz, nörofibromatozis, Sturge-Weber sendromu, lineer nevus sendromu, hipomelanozis İto bunlar arasında sayılabilir. Tübero skleroz bunlar arasında en sık gözlenenidir. WS vakalarında depigmente lekeler, retinal fakomalar dikkatle aranmalıdır (13,48, 49).

Metabolik nedenler: Fenilketonüri sık rastlanan bir metabolik nedendi. Ancak yeni doğan tarama testleri ile sıklığı azalmaktadır. Nonketotik hiperglisinemi, histidinemi, hiperornitinemi, sitrulinemi, Leigh's hastalığı, pridoksin bağımlılığı, Lowe sendromu, Alper's hastalığı, glutarik asidüri tip 2 diğer metabolik nedenler arasında sayılabilir (12, 50,51).

Gelişimsel serebral anomaliler: WS'nun etiyolojisinden % 18–21 oranında gelişimsel serebral anomalilerin sorumlu olduğu, ileri görüntüleme yöntemleri ve otopsi bulgularıyla bu oranın % 30–35'e kadar yükselebileceği bildirilmektedir (16,25,37,52, 53). Bunlar:

-Nöronal migrasyon anomalileri
  Lissensefali (pakigri, agri)
  Heterotopi
  Şizensefali
  Hemimegalensefali
-Korpus kallozum agenezisi (Aicardi sendromu)
-Holoprozensefali
-Konjenital hidrosefali
-Kortikal displazi: Mikrodisplaziler tedaviye dirençli konvülziyonları nedeniyle epilepsi cerrahisi uygulanmış hastaların çıkarılmış doku örneklerinin patolojik

incelemelerinde de rapor edilmeye başlanmıştır. Hatta bunlardan bir kısmı kriptojenik WS olarak izlenmiş olgulardır. Günümüzde 3 Tesla sistemine sahip MRG teknikleri sayesinde kortikal displazi gibi hastalıkların teşhisi daha kolaylıkla konabilmektedir.

Diğer: Maternal toksemi ve diyabet ile birlikte intrauterin gelişme geriliği, ilk trimesterdeki kanamalar, ablasyo plasenta, dolaşım bozukluğu sonucu oluşan multikistik ensefalomalazi, porensefali, hidranensefali, düşük doğum ağırlığı, prematürite WS'na neden olabilir (12,26, 54).

Perinatal Nedenler

Bu grupta doğum eylemi sırasında veya doğumdan sonraki ilk 7 günde gelişen nedenler görülmektedir (26,54,55).

Perinatal dönemdeki hipoksi-iskemi

Neonatal hipoglisemi

İntrakraniyal kanamalar

İnfeksiyonlar

Postnatal Nedenler

Bu grupta doğumun ilk haftasından sonra gelişen faktörler yer alır: (44,56,57)

Hipoksik-iskemik nedenler: Kardiyak arrest, akut dehidratasyon.

İnfeksiyöz nedenler: Pürülan menenjit, ensefalit, beyin absesi.

Hemoraji ve travmatik nedenler: Subdural hematom, subaraknoid kanama.

Metabolik ve toksik nedenler: Neonatal hipoglisemi, kurşun ve lityum toksisitesi, etiyolojisi bilinmeyen dejeneratif hastalıklar (Polidistrofi, sudanofilik lökodistrofi), progresif ensephalopati, hipsaritmi and optik atrofi (PEHO sendromu).

Diğer: Kernikterus, teofilin, ketotifen. (57)

Bunların dışında nedeni bilinmeyen ancak spazmlar başlamadan önce psikomotor gelişimi geri olan, nörolojik bulgular ve/veya mikrosefali saptanan hastalar da semptomatik WS olarak sınıflandırılır (12,13,39).

WS hastaları arasında hipoksik-iskemik olaylar en sık gözlenen nedendir (13,39).

2.4 Fizyopatoloji

İnfantil spazm farklı genetik, teratojenik, perinatal ve postnatal etiyolojik faktörlerle bağlı olarak ortaya çıkar. Süt çocuklarında sadece santral sinir sisteminin matürasyonu döneminde ortaya çıkan infantil spazmın, etiyolojisi çok farklı olsa da

sonuçta ortak bir yola ihtiyaç vardır. Hastalığın patofizyolojisi ve psikomotor geriliğin nedeni tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Fakat hastalığın patofizyolojisi hakkında ileri sürülen hipotezler vardır. İnfantil spazmın gelişiminde öne sürülen mekanizmalar: otoimmun veya beyin sapı disfonksiyonu (58), gelişimsel duraklama (59) ve kortikal mikrodisplazidir (60).

Son yıllarda MRG'nin rezolüsyonundaki artış infantil spazmlı çocukların nispeten daha büyük bir kısmında yapısal malformasyonların gösterilmesine neden olmuştur.

Epileptik spazmların ve hipsaritmik EEG paterninin orijininin beyin sapı olduğu belirtilmiştir (61-65). Uzun süreli video-monitorü ile infantil spazmın patofizyolojik modeli tanımlanmıştır. Burada uyku siklusunu kontrol eden beyin sapı bölgelerinin bazı monoaminerjik veya kolinerjik kısımlarının disfonksiyonunun EEG değişiklikleri ve spazmların oluşmasından sorumlu olabileceği belirtilmiştir (58,61). Bu modele uygun olarak, spinal refleks aktiviteyi kontrol eden beyin sapının inen yollarındaki fazik karışıklık klinik spazmlara neden olabileceği, bu hastalarda görülen hipsaritmik EEG paterni ve bilişsel fonksiyonlardaki bozulmanın beyin sapında oluşan aktivitenin çıkan yollarla serebral kortekse yayılması sonucunda ortaya çıkacağı belirtilmektedir. Farklı araştırıcılarda monoaminerjik nörotransmitter sistemindeki disfonksiyonu epileptik spazmların başlamasından sorumlu olabileceğini önermiştir (66-71). Kortikosteroidler ve ACTH'nın santral seratoninerjik aktiviteyi suprese etmesi, beyin sapı hipotezi ile uyumlu olduğu rapor edilmiştir (68,72). Buna rağmen, beyin sapı uyku sistemi birçok farklı alandan uyarı aldığından, bu model kritik beyin sapı bölümlerinin uzak alanlardan da etkilenebileceği ihtimalini dışlamaz (58). Birkaç yıl sonra Chugani ve arkadaşları bu hipotezi biraz daha geliştirmişlerdir. PET çalışması temelinde infantil spazma neden olan beyin sapı disfonksiyonunun, beyin sapı (raphe nukleusu) ve fokal veya diffüz kortikal anormallik arasındaki anormal fonksiyonel etkileşime bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Bu hipoteze uygun olarak, kortikal anormallik beyin sapı üzerine güç kullanarak zararlı etki yapar. Elektriksel boşalımlar kaudal ve rostral olarak yayılarak spazmlara ve hipsaritmik EEG paternine neden olur. Ayrıca parsiyel nöbetlerle infantil spazmın bir arada görülmesi bu hipotezi destekleyen bir delildir. Primer kortikal lezyonlar subkortikal yapılarla etkileşerek infantil spazma neden olur. Bu modele göre korteksinde lokalize lezyonu olan infantil spazmlı hastaların fokal kortikal lezyonlarının rezeksiyonundan sonra EEG'nin düzelebileceği ve konvülzyonların kesilebileceğini belirtmektedir (43,73,74). Dulac ve arkadaşları da spazmların subkortikal yapılardan

kaynaklandığını belirtmişlerdir (75). Bu grup anormal kortikal aktivite ile bazal ganglia gibi subkortikal yapıların fonksiyonel olarak afferent uyarılarının kesilmesi epileptik spazmlarla sonuçlandığını fakat hipsaritmik EEG paterninin direk olarak kortikal disfonksiyonu gösterdiğini hipotez etmişlerdir. Kortikal-subkortikal etkileşim aynı zamanda değişik araştırıcılar tarafından da rapor edilmiştir (75-77)

Diğer bir major hipotez de infantil spazmların immunolojik sistemdeki bir bozukluğun sonucu olduğu yönündedir (58,78,79). Her ne kadar hastalardaki bulgular infantil spazmlı hastalarda anormal immun fonksiyonu işaret etse de, bu hastalığa neden olan direkt immunolojik defektin delilleri belirlenememiştir.

Diğer bir hipotez de kortikotropik salgılatıcı hormonun (KRH) infantil spazmda önemli bir rol oynadığıdır (1,80,81). Bu modele uygun olarak erken süt çocukluğu dönemindeki stres veya yaralanmalar aşırı oranda KRH salınmasına neden olur. Aşırı miktarda KRH reseptörlerinin varlığında (süt çocukluğu dönemi), beyin sapı yollarında infantil spazmla sonuçlanacak epileptojenik bir değişikliğe neden olur. ACTH ve kortikosteroidlerin tedavideki yararı KRH'un baskılanmasına sekonder olacağı yönündedir. Oysa süt çocukluğu dönemindeki rodentlerin beyin sapı içine KRH enjeksiyonu konvülzyon yapmadığı gibi, iktal davranışlar ve EEG özellikleri insanlarda görüldüğü gibi değildir (81). Buna ilave olarak infantil spazmlı hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) KRH seviyesi artmamıştır (82). Hatta bu hastaların KRH kompetetif agonisti ile tedavi edilmesi spazm sıklığını ve EEG paternini önemli ölçüde değiştirmez (83).

Bu hastalığın fizyopatolojisinde ilave mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlardan biri de normal gelişimsel süreçte gecikme veya yetersizlik infantil spazmlarla sonuçlanacağıdır (58). Bu tez ACTH ve kortikosteroidlerin immatür hayvanlarda normal gelişimi hızlandırdığı tezine dayanmaktadır (72,84–87).

Satoh ve ark. (63) yaptığı otopsi çalışmalarında belirlenen beyin sapı bulgularında tegmentumun küçük oluşu yanında nöronal kayıp, WS vakalarında bildirilen santral tegmental traktta ve çevresindeki süngerimsi değişikliklerinin ve periakuaduktal glial nedbenin nöbetler sırasında oluşan hipoksik durumun sonucu olduğu yorumunu getirmiştir.

Jellinger'in (53) yaptığı 50 vakalık otopsi çalışmasında % 33 embriyofetal, % 69 ise peri ve postnatal lezyonlar bulunmuştur. WS'li hastalarda saptanan lezyonların çeşitli olması hastalığın fizyopatolojisinin açıklanmasında güçlük yaratmaktadır.

WS'de HLA DRW 52 antijeni artan bir sıklıkla bulunmaktadır. Bu immünolojik mekanizmanın patofizyolojiye katkıda bulunabileceğini düşündürmüştür (88).

2.5 Klinik

Yukarıda anlatıldığı gibi hastalık genellikle (%90) ilk yıl içinde başlar, altıncı ayda pik yapar. İnfantil spazm zaman sınırlaması olan bir durumdur. Tedavi edilmese bile 3–4 yıl sonra kesilir (89). Hormon tedavisi almayan hastalarda başlangıçtan sonraki bir yılda %25 oranında spontan remisyon bildirilmiştir (2). Semptomatik grupta hastalığın başlangıç yaşı daha erkendir (9 ,13,14).

Bireysel spazmlarda kas aktivitesi iki fazdan oluşur. Başlangıç fazik komponent, genellikle 2 saniyeden kısa sürer. İkinci faz 10 saniye kadar sürer, daha az yoğun ve şiddeti baştan sona aynıdır. Bazı spazmlarda tonik ikinci faz bulunmaz.

Spazmlar boyun, gövde ve ekstremite kaslarının ani, yaygın, bilateral ve simetrik kasılmaları şeklindedir (90). Video EEG analizi kullanarak spazmlar, konvülzyon sırasında kas tutulum şekli ve postüre bağlı olarak; fleksör, ekstansör ve mikst fleksö-ekstansör tip olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Spazmların yoğunluğu bütün kas gruplarının masif kontraksiyonundan (bu klasik jackknifing'e neden olur) oküler kaslar, abdominal recti veya trapezi gibi izole kaslarda minimal kontraksiyona kadar değişik olabilir. İzole spazmlar gözle fark edilmeyebilir (91). Yapılan çalışmalarda bu hastaların çoğunda birden fazla spazm tipi gösterilmiştir (92,93). Spazmlar her ne kadar izole olabilirse de sıklıkla küme şeklinde olur. Vakaların % 47-84'ünde küme şeklinde spazmlar bildirilmiştir (92-96). Kelawey ve arkadaşları (92) tarafından rapor edilen seride her kümede spazmların sayısı 2 ile 138 arasında değişebileceği ve dakikadaki maksimum spazm sıklığı 15 olarak belirlenmiştir. Küme içindeki spazmların yoğunluğu başlangıçta fazladır, sonra giderek azalır.

Asimetrik spazmlar genellikle fokal beyin lezyonu olan semptomatik hastalarda görülür. Karın ve boyun kaslarının izole kasılmaları hafif gövde hareketi ve başın öne doğru düşmesine neden olabilir. Akinezi ile birlikte arrest fenomeni ve azalmış cevap verme spazmlardan sonra görülebildiği gibi, bağımsız olarak ikinci nöbet türü olarak da görülebilir. Spazmlarla birlikte ayrıca anormal göz hareketleri (deviasyon, nistagmus, göz açma ve kapama), otonomik değişiklikler (kalp hızı değişiklikleri, siyanoz, solukluk, terleme, flaşing), vokalizasyon bozuklukları (ağlama, gülme, homurdanma),

solunum hızı değişiklileri, hıçkırık, gülümseme, çiğneme, ağız-dil hareketleri ve parsiyel konvülzyonlar görülebilir.

2.5.1 Fleksör spazmlar

En tipik olanıdır. Baş, gövde ve ekstremite fleksörlerinin ani kasılması ile ortaya çıkar. Bu sırada baş gövdeye doğru eğilir, kollar kucaklama hareketine benzer şekilde öne kavuşur ve ayaklar hızla karına doğru çekilir. Kasılmaların yoğunluğu, tutulan kas gruplarına göre hastadan hastaya farklılık gösterir. Örneğin, sadece üst ekstremitede üst kuşak kaslar tutulmuşsa sadece omuzlarda hafif silkinme ve addüksiyon görülebilir.

2.5.2 Ekstansör spazmlar

En az rastlanır. Boyun ve gövdenin ani ekstansiyonu, kolların ve bacakların abdüksiyonu görülür.

2.5.3 Mikst tip spazmlar

En sık görülen tiptir. Boynun ve kolların fleksiyonu, bacakların ekstansiyonu veya kolların ekstansiyonu bacakların fleksiyonu ile seyreden spazmlardır (92).

Spazm tiplerinden biri baskın ise veya tek tip spazm görülüyorsa semptomatik etiyoloji düşünülmelidir.

Spazmların yoğunluğu ve katılan kas gruplarının sayısı değişik hastalarda veya aynı hastada bile değişiklikler gösterebilir. Spazmlar bazen sadece hafif bir baş düşmesi veya omuz silkme hareketi şeklinde görülebilir, bazen de hareketler o kadar hafif olur ki görülemez, ancak poligrafik kayıtlarda saptanabilir (97,98).

Nadiren WS'lu olgularda status tablosunun da görülebileceği bildirilmiştir. Spazmlar genellikle uykuya dalma, uyanma anında veya uykunun sonunda daha çok görülürler. REM uykusunda hiç gözlenmezler. Ancak bu hastalarda REM uykusu azalmış, genelde uyku alışkanlıkları değişmiştir. İşitsel uyarı, kucağa alma, beslenme veya yüksek sesler spazmları uyarmaz, bu özellikleri ile süt çocuğu ve küçük çocuklarda görülen miyoklonik fenomenlerden ayrılırlar (12,99).

Diğer tip epileptik nöbetler spazmlarla aynı anda, spazmlardan önce veya sonra birlikte görülebilir. Atonik veya tonik ataklar, miyoklonik, parsiyel motor nöbetler, nadiren de atipik absans tipi nöbetler WS'na eşlik edebilir.

Spazmların karakteri, büyüme ile birlikte değişiklik gösterir. Spazmlar genellikle 1–2 yaştan sonra görülmezler. Spazmların yıllarca sürmesi nadirdir. Covan ve Hudson'un çalışmasında nöbetler olguların % 50'sinde 3 yaşında, % 90'nda 5 yaşında kaybolmuştur (100).

Hastaların %50-60'nda fokal ve yaygın tonik, klonik, miyoklonik nöbetler gelişir. WS'lu olguların % 23–61'ı Lennox-Gastaut sendromuna (LGS) dönüşür (91,101, 102).

2.6 Psikomotor Gelişme

Gelişme geriliği spazmların başlamasından önce mevcut olabilir. Sıklıkla mental gelişmede duraklama saptanır. Bunun oranını Riikonen (103) % 68, Kelleway (104) % 85 olarak bulmuşlardır. Nörolojik bozukluklar da sıklıkla beraberdir. Kriptojenik olguların bile % 20'sinde hafif nörolojik bozukluklar saptanmıştır (12).

Spazmlardan önce normal olan çocuklarda; davranışlarda gerileme, gülümsemede kaybolma, apatik ve hipotonik hal alma ve çevreye karşı ilgisinde azalma saptanır. Aile körlükten bile şüphe edebilir. Bu davranışsal değişikler spazmlardan önce görülebilirse de sıklıkla hipsaritmik bir EEG bozukluğu ile birliktedir. İnfantil spazmların başlangıcından önce gelişimi normal olan hastalarda spazmların başlamasıyla mental ve motor durumda belirgin gerileme saptanır. Spazmların durmasıyla hastaların psikomotor gelişiminde hafif bir ilerleme saptanabilir. Fakat mental fonksiyonların eski haline gelmesi spazmların kesilmesinden sonra bir kaç hafta gecikebilir (34,102,105,106).

Mental gelişmenin prognozunu; etiyoloji, önceden nörolojik bulguların varlığı, başlangıç yaşı ve tedaviye başlama zamanı gibi faktörler etkilemektedir.

2.7 EEG Bulguları

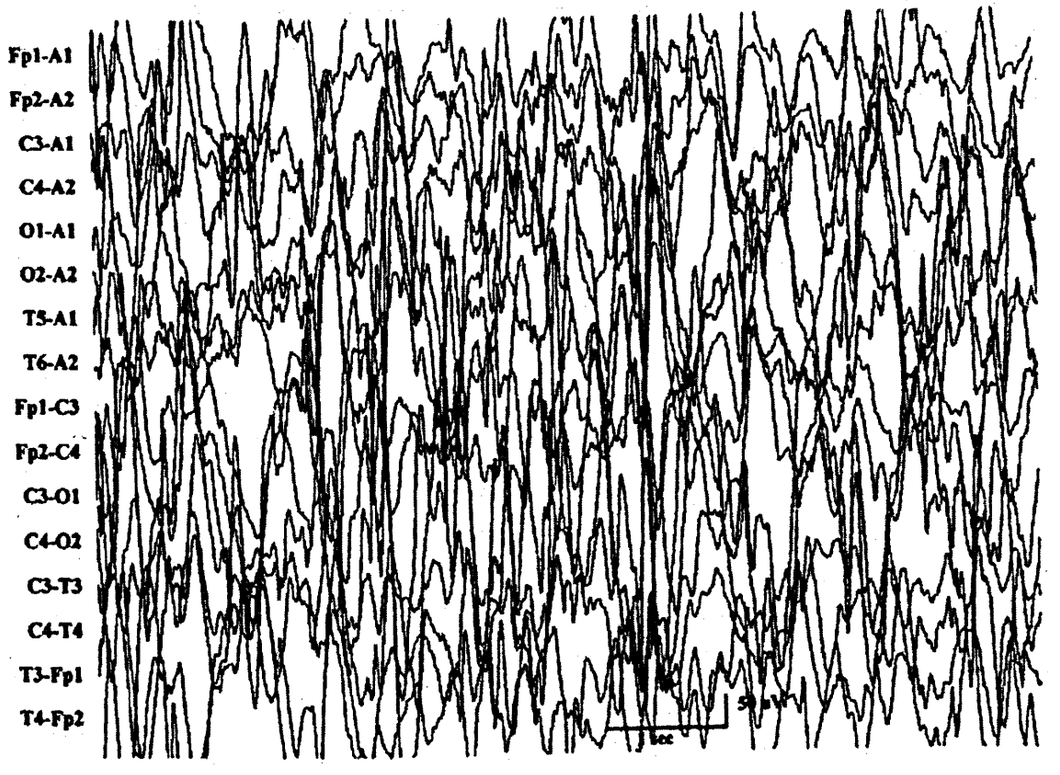
2.7.1 İnteriktal Paternler

2.7.1.1 Hipsaritmi

1950'li yıllarda birkaç araştırıcı infantil spazmla birlikte olan EEG özelliklerini tanımlamışlardır (19,107-110). Gibbs ve Gibbs 1952 (19) yılında bu hastalıkla sıklıkla birlikte olan interiktal EEG paternini tanımlamak için hipsaritmi terimini kullanmışlardır (Şekil 1). Onlar hipsaritmiyi şöyle tanımlamışlardır: ' bütün kortikal alanlarda rastgele serpiştirilmiş yüksek amplitüdlü yavaş dalgalar ve dikenler. Bu

dikenlerin süreleri ve lokalizasyonları anlık olarak değişir. Zaman zaman fokal olarak görülebilirler ve birkaç saniye sonra birden çok odaktan kaynaklandığı görülebilir. Bazen diken dalgalar generalize olabilir, fakat asla petit mal veya petit mal varyantı boşalımlarla karışabilen ritmik organize ve ritmik tekrarlayıcı pattern görülmez. EEG anormalliği uyanık durumdakine benzer olarak uyku kayıtlarında da genellikle devamlıdır'.

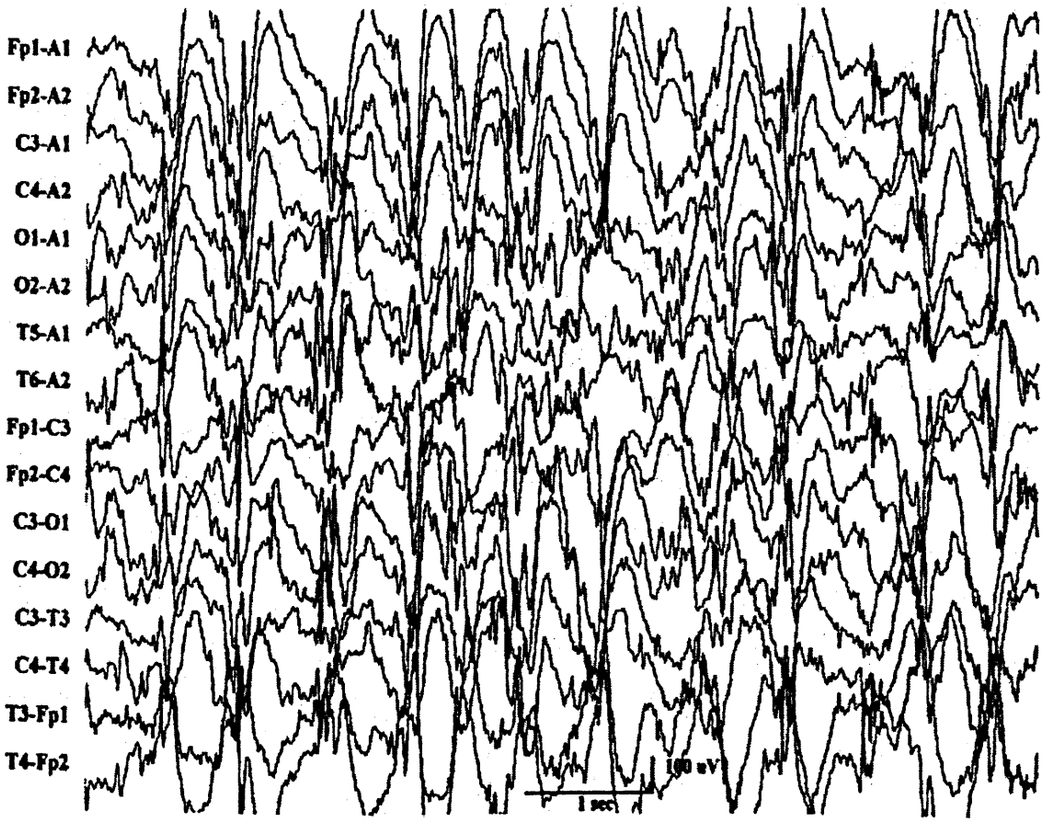
Bu tipik paternin %7-75 arasında görüldüğü rapor edilmiştir (28,111-116). Birçok diğer hastada orijinal olarak tanımlananın yanında varyasyonlar ve modifikasyonlar görülebilir. Hrachovy ve arkadaşları (21) infantil spazmlı 67 hastada çok sayıda 24 saatlik video-EEG monitorizasyonu çalışması gözden geçirmişler. Orijinal olarak tarif edilen gibi 5 modifikasyon veya varyasyon tariflemişlerdir. Bunlar günümüzde hipsaritmi varyantları olarak bilinmektedir ve modifiye terimi ile adlandırılırlar.



Şekil 1. 23 aylık süt çocuğunda hipsaritmik dijital EEGkayıdı

2.7.1.1.1 **Artmış İnterhemisferik Senkronizasyonla birlikte Hipsaritmi**

Bu varyantta, multifokal diken ve keskin dalga aktivitesi ve yaygın asenkron yavaş dalga aktivitesi ileri derecede interhemisferik senkroni veya simetri gösteren aktivite ile karışmış veya yer değiştirmiştir (Şekil 2). Bu paternin devamlı olması gerekmez. Kayıt zamanı senkronize aktivite olabilir, diğer zamanlar klasik hipsaritmi ile uyumlu olabilir. Aynı zamanda hastalık aylar veya yıllarca devam ederse, değişik derecelerde zemin aktivitesi senkronizasyonu görülebilir. Bu özellikle LGS'na ilerleyen hastalar için doğrudur.



Şekil 2. 22 aylık süt çocuğunda artmış interhemisferik senkronizasyonla birlikte hipsaritminin dijital kaydı

2.7.1.1.2 **Asimetrik Hipsaritmi**

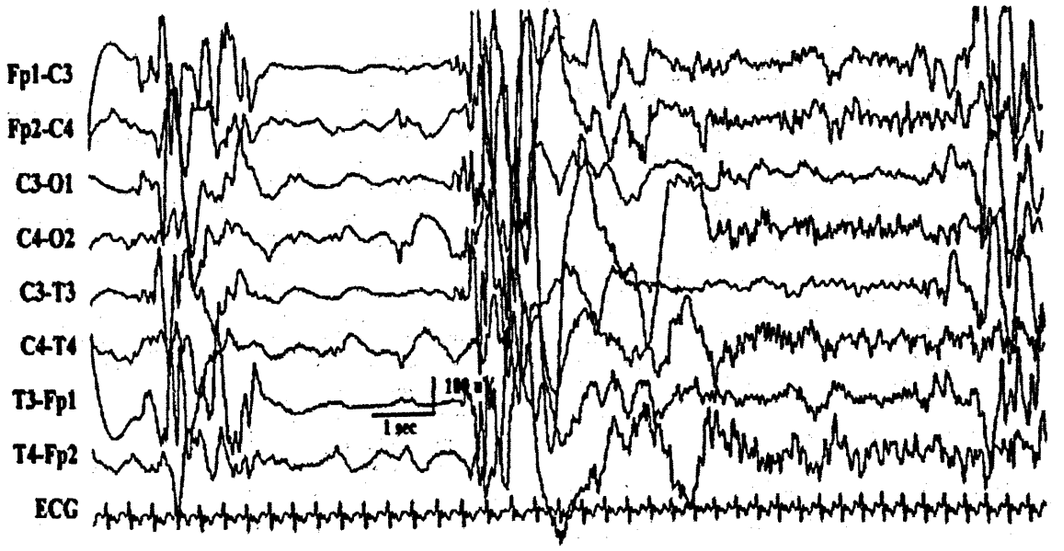
Bu pattern hemihipsaritmi veya unilateral hipsaritmi olarak adlandırılır. Hemisferler arasında amplitüd asimetrisi ile karakterizedir (Şekil 3). Asimetrik

hipsaritmi sıklıkla beyinin yapısal anormallikleri ile birliktedir. Bunun yanında hipsaritmik aktivite normal veya anormal hemisfer üzerinde görülebilir.

Şekil 3. 13 aylık süt çocuğunda asimetrik hipsaritmi dijital EEG kaydı

2.7.1.1.3 **Anormal Boşalımlara Neden olan Fokal Odaklı Hipsaritmi**

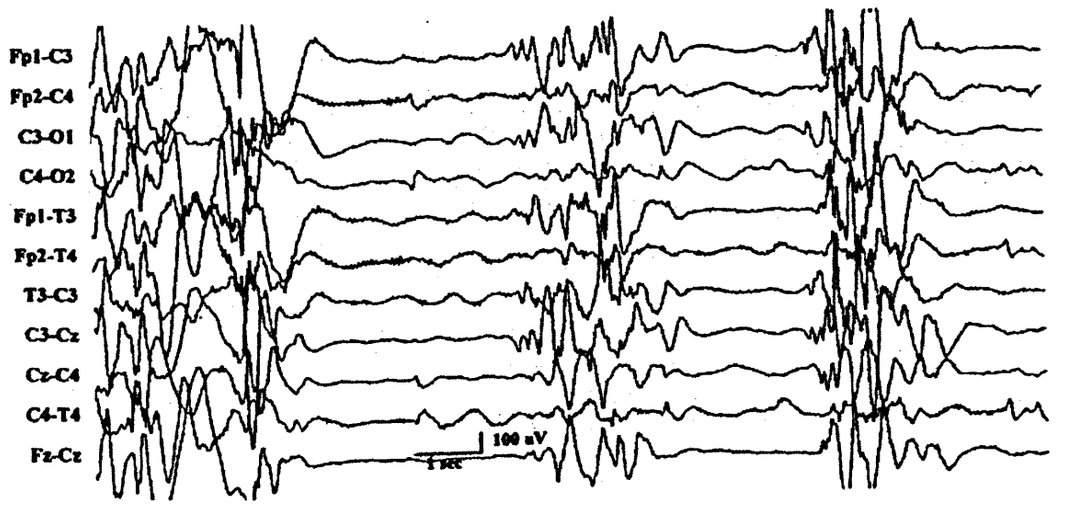
Bu varyantta, tipik hipsaritmik zemin üzerine fokal diken veya keskin dalga aktivitesinin eklenmiştir ve bazı durumlarda da fokal elekriksel deşarjlar görülebilir (Şekil 4). Bu fokal odak iyi bir tedaviden sonra veya hipsaritmik paternin spontan kaybolmasından sonrada devam etmeye meyillidir.



Şekil 4. İki varyantı gösteren dijital hipsaritmi kaydı: suppresyon burst ve anormal aktivite gösteren fokus

2.7.1.1.4 **Voltaj Supresyonu ile birlikte Olan Hipsaritmi**

Bu varyant 2 saniyeden 10 saniyeye kadar süren, generalize, bölgesel veya lokalize voltaj supresyon epizotları ile kesilen hipsaritmik patern ile karakterizedir. Bu dönemler en yaygın olarak non REM uyku sırasında görülür. Ayrıca voltaj supresyon dönemleri uyanıklıkta ve yavaş dalgalı uyku sırasında devamlı olarak görülebilir. Hipsaritminin 'börst supresyon varyantı' olarak adlandırılır (Şekil 4 ve 5). Voltaj supresyon dönemleri aynı zamanda infantil spazmın iktal döneminde de görülebilir.



Şekil 5. Üç aylık süt çocuğunda hipsaritminin suppression-burst variantının dijital kaydı

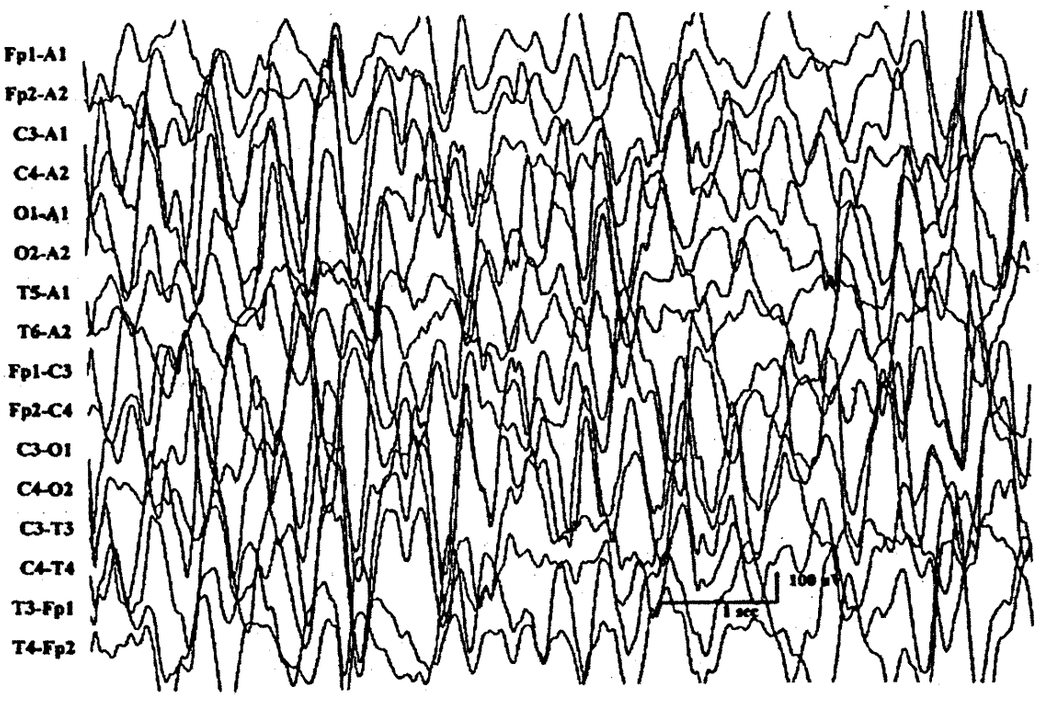
2.7.1.1.5 **Küçük Keskin ve Diken Aktivite İle Olan Hipsaritmi**

Nadir bir varyanttır. Diken/keskin dalga komponenti olmayan veya küçük diken/keskin dalga komponenti ile birlikte yüksek voltajlı asenkron ve eşzaman yavaş aktiviteden oluşur (Şekil 6).

Alva-Moncayo ve arkadaşları bu sınıflandırmayı doğrulamışlardır ve 100 vakada bunların görülme sıklığını belirtmişlerdir. Artmış interhemisferik senkronizasyonla birlikte hipsaritmi en sık olarak görülmüştür (%35). Anormal boşalımlara neden olan fokal odaklı hipsaritmi %26, asimetrik hipsaritmi %12, voltaj supresyonu ile birlikte olan hipsaritmi %11, küçük keskin ve diken aktivite ile olan hipsaritmi %7 oranında rapor edilmiştir (111).

Bu varyasyonlara ilave olarak hipsaritmik paternde gün içinde uyku ile ilişkili olarak geçici değişikliler görülür. Non-REM uykuda zemin aktivitesinin voltajı tipik olarak artar, multifokal keskin ve diken dalga aktivitesi gruplarına yatkınlık olur ve bunlar periyodik olarak tekrarlar (41,61). Yukarıda belirtildiği gibi supresyon veya elektrodekremental dönemler sıklıkla nonREM uykuda olur. Diğer yandan genellikle hipsaritmik patern REM uykusunda tam olarak yoktur veya azalır. NonREM uykudan uyanınca tipik olarak amplitüdde azalma veya tam olarak hipsaritmik paternin kaybı görülebilir. Bu birkaç saniye veya dakika sürebilir. Hipsaritmi ayrıca spazm kümeleri sırasında kaybolabilir (21). Spazm kesildikten sonra hipsaritmi geriye döner.

Klinik spazmlarda olduğu gibi, hipsaritmi karakteristik olarak yaş arttıkça kaybolur. Livingstone ve arkadaşları (117) 5 yaşa kadar hastaların %94'ünde, 7 yaşına kadar hastaların %100'ünde hipsaritminin kaybolduğunu bildirmişlerdir. Nadiren daha büyük çocuklarda hipsaritmi görülebilir, bunların gelişimsel durumları 1-2 yaş civarındadır. Hipsaritmi kaybolduğu zaman birçok patern görülebilir. Bunlar; diffüz yavaşlama, fokal veya multifokal diken veya keskin dalgalar, monoritmik zemin aktivitesi, fokal yavaşlama, asimetrik zemin aktivitesi ve diffüz yüksek voltajlı hızlı aktivitedir (22). Bu paternler değişik kombinasyonlarla görülebilir. Nadiren de EEG normal olabilir.



Şekil 6. 15 aylık çocukta yüksek voltajlı yavaş dalga aktivitesi ile diken ve keskin dalga aktivitesinden oluşan dijital hipsaritmi kaydı

2.7.1.2 Diğer İnteriktal Paternler

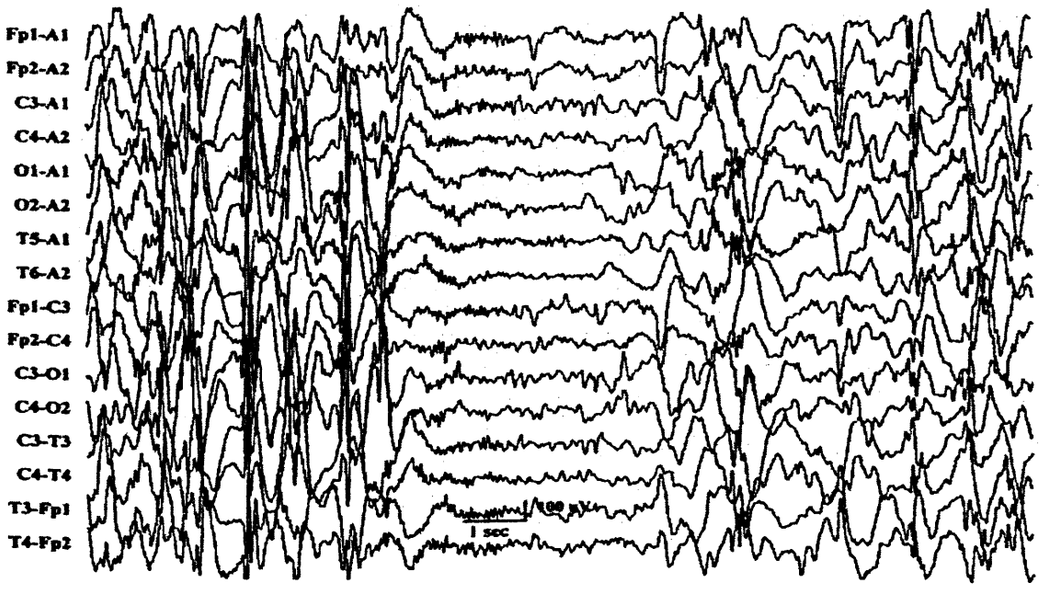
Her ne kadar hipsaritmi ve onun varyantları infantil spazmla sıklıkla görülen EEG paternleri ise de diğer interiktal paternler de görülebilir. Bunlar fokal veya multifokal diken ve keskin dalgalar, anormal yavaş veya hızlı ritimler, diffüz yavaşlama, fokal yavaşlama, fokal depresyon, paroksismal yavaş veya hızlı börstler, bir yavaş diken ve dalga paterni veya devamlı spindling görülebilir. Bu paternler tek olarak görülebildiği gibi değişik kombinasyonlar da görülebilir. Nadiren EEG normal olabilir, fakat muhtemel hastalığın seyri sırasında bir dönemde hipsaritmi olduğu düşünülür.

2.7.2 İktal Paternler

Kellawey ve arkadaşları 1979 yılında infantil spazmlı 24 hastada 24 saatlik video EEG monitörizasyonu ile 5 042 nöbetin iktal paternini analiz etmişlerdir. On bir farklı iktal patern saptamışlardır: (1) yüksek voltaj, frontal-dominant, jeneralize yavaş dalga geçişleri ve bunu izleyen voltaj supresyonu; (2) jeneralize keskin ve yavaş dalga kompleksi; (3) jeneralize keskin ve yavaş dalga kompleksini izleyen voltaj supresyonu; (4) sadece voltaj supresyonu peryodu; (5) jeneralize yavaş transient; (6) voltaj

supresyonu periyodu üzerine eklenmiş hızlı aktivite; (7) jeneralize yavaş dalga geçişlerini izleyen voltaj supresyonu üzerine eklenmiş hızlı aktivite periyodu; (8) ritmik yavaş aktivite ile birlikte attenuation (9) yalnızca hızlı aktivite; (10) keskin ve yavaş dalga kompleksini izleyen voltaj supresyonu üzerine eklenmiş hızlı aktivite; (11) voltaj supresyonu üzerine eklenmiş hızlı aktiviteyi izleyen ritmik yavaş aktivite. En yaygın görülen pattern voltaj supresyonu dönemleridir (elekrtodekrementel epizotlar) (şekil 7). İktal olayların süresi 0.5 saniyeden 106 saniyeye kadar değişmektedir. Uzun dönemler arrest fenomeni ile birliktedir. Spesifik iktal EEG paterni ile spesifik klinik olaylar arasında yakın bir korelasyon yoktur. Klinik spazmların yokluğunda bile jeneralize voltaj düşüklüğü görülebilir (91, 92, 98,118,119).

Video EEG monitörizasyonu yapılan 42 hastalık çalışmada, değişik tip iktal EEG paternleri ile altta yatan nedenler (semptomatik veya kriptojenik), takip eden nöbet kontrolü ve prognoz arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (120). Buna rağmen interiktal EEG paternlerinde olduğu gibi, asimetrik iktal paternler fokal veya lateralize olmuş yapısal beyin lezyonlarını gösterebilir (96,121). Lezyon tarafında belirtilen en önemli EEG paterni yüksek amplitüdlü hızlı aktivite ve/veya daha belirgin voltaj supresyonudur. Asimetrik iktal paterni olan hastalarda sıklıkla asimetrik spazmlar olur.



Şekil 7. İnfantil spazmla birlikte olan iktal EEG değişikliklerinin dijital kaydı. Voltaj supresyonu peryodu hızlı aktivite ile birlikteliği

2.8 Uyarılmış Potansiyeller

Görsel uyarılmış potansiyellere yanıt vakaların yarısında hipsaritmi süresince alınmaz veya anormaldir. Bu anormallikler hastalık sırasındaki fonksiyonel amarozla birliktedir ve tedavi ile düzelir. Miyazaki ve ark.'rı somatosensoryel uyarılmış potansiyellerin % 70, işitsel uyarılmış potansiyellerin % 50 bozulduğunu saptamışlar ve bu sonuçları beyin sapı tutulumu ile açıklamışlardır. Bir başka çalışmada Jambaque ve ark.'rı vakalarında görsel uyarılmış potansiyellerle beraber SPECT uygulayarak parieto-oksipital bölgede perfüzyonda değişiklik geliştiğini, bu nedenle kognitif fonksiyonların bozulduğunu göstermişlerdir. (122-124).

2.9 Tanı

Her ne kadar infantil spazmın epileptojenik mekanizması iyi anlaşılmamışsa da %70 vakada etiyolojik tanıya ulaşılmıştır (19,125). Etiyolojik tanıya ulaşılması tedavi sonuçlarını önemli derecede etkiler. Bazen nöbetler çok sinsi olduğundan dolayı tanı düşünülmeyebilir.

İnfantil spazm tanısına götüren üç önemli faktör vardır. İlk faktör yaştır. İnfantil spazm gelişen sinir sisteminin hastalığıdır. Spazmlar tipik olarak hayatın ilk yılında en yaygın olarak da 4–8 ay arasında başlar (91). Bazen neonatal dönemde başladığı gibi nadiren de geç çocukluk döneminde başlayabilir (126).

İkinci faktör semiyolojidir. Boyun, gövde ve ekstremitelerin 1–2 saniye süren küme şeklindeki fleksiyon jerkleri tipiktir. Alt ve üst ekstremitede ekstansiyon veya her ikisi bir arada olabilir. Bazen nöbetler kısa süreli baş düşmeleri şeklinde çok belirsiz olabilir (Blitz- Nick- Krapfe veya hafif boyun spazmı adını alır) ve sıklıkla Moro refleksi veya basit startl refleksi olarak yanlış teşhis edilebilir. Her ne kadar spazmlar tek jerk şeklinde olabilirse de küme şeklinde daha yaygındır ve sıklıkla uyku sonrası veya sabah uyanınca görülür (91).

Üçüncü belirleyici faktör ayırt edici EEG bulgularıdır. Gibs ve ark.'rı karakteristik EEG bulgularını tanımladığı 1950 yılına kadar WS epileptik hastalık olarak tanımlanmamıştır (19). Ayrıntılı bilgi sayfa 12'de anlatılmıştır.

2.9.1 Etiyolojik Tanı

Etiyolojik tanı spesifik tedavi başlama açısından önemlidir. Bu da uzun süreli gelişim sonuçlarını olumlu etkileyebilir. İnfantil spazmlı bazı çocuklar erken teşhis edilip doğru tedavi uygulanırsa normal bir hayat yaşayabilirler. Spesifik tedavi gerektiren durumlardan bazıları: pridoksin bağımlı nöbetler pridoksin ile tedavi edilir ve fokal kortikal displazi ise cerrahi olarak tedavi edilir. Etiyolojik tanının belirlenmesinin diğer önemli sonucu da bazı hastalıklar genetik orijinlidir ve çocuklarda tekrarlayabilir. Tekrarlamayı önlemek için genetik danışma önemlidir.

Bazı durumlarda etiyolojik tanı belirlenemez, bunlar kriptojenik grubu oluşturur. Etiyolojisi belirlenen semptomatik grup hastaların %70'den fazlasını oluşturur. Etiyolojide belirlenen faktörler; (i) Santral sinir sistemi enfeksiyonları, bunlar prenatal (transplasental enfeksiyonlar), perinatal (herpes simpleks enfeksiyonu) veya postnatal (menenjit, ensefalit) olabilir; (ii) beyin gelişimsel anomalileri (lizensefali, fokal kortikal displazi, hemimegaensefali); (iii) nörokütanöz sendromlar (tuberoskleroz, nörofibromatöz ve inkontinentia pigmenti; (iv) hipoksik iskemik esefalopati; (v) kromozomal ve genetik anomaliler (Down sendromu, Miller-Dicker sendromu ve ARX mutasyonu; (vi) nadiren metabolik hastalıklar. Metabolik hastalıklar hastaların çok düşük bir yüzdesini oluşturur, ancak bu ülkemiz için geçerli olmayabilir. Metabolik çalışmalar ve spesifik gen veya kromozomal çalışmalar çok pahalı çalışmalar olduğu için başlangıç testleri ile etiyolojisi belirlenemeyen hastalarda yapılmalıdır.

2.9.1.1 Hasta Hikâyesi

Çoğu nörolojik hastalıkta olduğu gibi hasta hikâyesi tanıda önemlidir. İnfantil spazma neden olan birçok hastalık olsada ikisi özellikle önemlidir: (i) hipoksik iskemik ensefalopati öyküsü (perinatal hipoksik iskemik ensefalopati, postkardiak arrest) ve (ii) santral sinir sistemi enfeksiyonları. Öykü alınırken bunlara özellikle dikkat edilmelidir.

2.9.1.2 Fizik ve Nörolojik Muayene

Çoğu etiyolojik tanı nörolojik muayene ile konulur. Hastaların çoğu gelişimsel olarak geridir ve serebral palsileri vardır (127). Deri muayenesi özellikle neurokütanöz hastalıklar için önemlidir. En yaygın nörokütanöz hastalık tubero skleroz'dur ve karakteristik beyaz lekelere sahiptir (39). Dismorfik özellikler Down sendromu ve Miller-Dieker sendromunu düşündürmelidir.

2.9.1.3 Metabolik çalışma

Eğer muayene ve görüntüleme yöntemleri tanıyı göstermezse, hemen metabolik çalışma yapılmalıdır. Genetik ve metabolik elliden fazla hastalık infantil spazma neden olabilir (128). Pridoksin bağımlılığına bağlı nöbetleri göstermek için ilk adım olarak 100 mg pridoksin intravenöz olarak uygulanmalıdır. Eğer etkisiz olursa rutin kan testleri istenmelidir. Özellikle anyon gap, idrar organik asitleri, serum amino asitleri, laktat, piruvat ve amonyak bakılmalıdır. Beyin omurilik sıvısında glukoz, aminoasit (özellikle hiperglisinemi sadece beyin omurilik sıvısında saptanabildiğinden dolayı glisin) ve enfeksiyon işaretlerine bakılmalıdır (129). Hikâye, EEG, MRG ve metabolik testler sonunda etiyoloji belirlenemezse hasta kriptojenik WS olarak adlandırılır.

2.10 Kraniyal Görüntüleme Bulguları

WS'nun etiyolojisini belirleyebilmek için BBT, MRG, SPECT ve PET kullanılmaktadır. Bir çalışmada BBT'de % 27 serebral atrofi, % 23 ventriküler genişleme ve % 11 oranında ensefalomalazi saptanmış, % 26 olguda normal sonuç bildirilmiştir. BBT'si normal saptanan hastalar MRG ile tekrar değerlendirildiğinde miyelinizasyonda gecikme, hipokampal bölgede sinyal değişikliği gibi bulgular tespit edilmiştir. Çalışmanın devamında MRG ile WS'lu hastalar değerlendirildiğinde % 32 malformasyon, % 25 serebral atrofi ve % 20 oranında miyelinizasyonda gecikme saptanmıştır. BBT'de görüntülenemeyen anomaliler ve özellikle de fokal displaziler MRG ile gösterilebilmektedir (16,37,130).

MRG'de görüntülenemeyen displazi alanları PET ile hipometabolizma alanları olarak gösterilebilir. Bu alanlarda histolojik anormallik olup olmadığı ve bu alanların tüm korteksi kaplayıp kaplamadığı hipometabolik zonda elektrokortikografi ile yavaş dalga aktivitesinin gösterilmesiyle sağlanabilmektedir (43,37).

WS tanısında kullanılan diğer bir yöntem SPECT'dir. SPECT, fokal kan akımının değerlendirilmesi için bir araç olarak kullanılmaktadır. Düşük kan akımlı alanların, WS ile ve onu takiben görülen nöropsikolojik bozukluklarla bağlantılı olduğu ileri sürülmüştür. Oksipital hipometabolizma, görsel algı kusuru ile birlikte pariyetotemporal hipermetabolizma, konuşma bozuklukları ve fronto-oksipital düşük akım, otistik davranışlarla bağlantılı olabilir. Bu bilgiler diğer çalışmalarla doğrulanmayı beklemektedir (131).

2.11 Ayırıcı Tanı

İnfant ve erken çocukluk döneminde infantil spazmı çoğu epileptik sendromdan ayırmak zor olabilir. Bu sendromlardan üçü: erken infantil epileptik ensefalopati (EIEE), erken myoklonik ensefalopati (EME) ve LGS'dir. Bunlar farklı yaşlarda ortaya çıkan farklı klinik tablolarla ortak patofizyolojik bir temeli paylaşırlar. Diğer sendromlar ortak patofizyolojik temele sahip olmasalar da klinik olarak spazmlarla karışırlar. Bunlar benign infantil myoklonik epilepsisi, şiddetli infantil myoklonik epilepsi ve myoklonik astatik epilepsidir.

WS'nun süt çocukluğu döneminde gözlenen bazı epilepsi türleri ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bu hastalıkların ayrıcı tanısında karmaşıklığa neden olan durumlardan biri bu hastalıklardan birinden diğerine geçiş olmasıdır. Mesela yaşayan EİEE hastalarının %71'i infantil spazma dönüşüm gösterir. Bunların da bir kısmı daha sonra LGS'ye döner (132-134). İnfantil spazmlı hastaların ortalama %17'si LGS'ye döner (22).

2.11.1 Selim İnfantil Spazm

İlk kez Lombroso ve Fejerman tarafından tanımlanmıştır. İktal semptomlar tipik spazmlara benzemesine rağmen psikomotor geriliğin olmaması ve spazm esnasında EEG'nin normal olması, tedavi verilmeden semptomların düzelmesi ile ayırıcı tanısı yapılır. Bu bir epileptik hastalık tablosu değildir (12, 13,135).

2.11.2 Erken Miyoklonik Ensefalopati

İlk 3 aydan önce, çoğunlukla da ilk 10 gün içinde başlayan fokal ve/veya multifokal miyokloniler, epileptik spazmlar, supresyon-burst EEG paterni, şiddetli nörolojik bozulma, mental retardasyon ve yüksek ölüm oranı ile seyreden bir ensefalopatidir (135).

Erken myoklonik ensefalopatiyi (EME) erken infantil epileptik ensefalopati (EİEE) ve infantil spazmdan ayıran en önemli özellik nöbet tipidir. EİEE ve infantil spazm asıl olarak epileptik spazmlarla birliktedir. EME'li hastalarda ise nöbet tipi myoklonilerdir. Fakat EME'nin sonraki dönemlerinde de spazmlar olabilir. EME'li hastalarda süpreyon-burst paterni EIEE' dekinden daha az süreyle görülür. EME sıklıkla kriptojeniktir ve metabolik hastalıklarla birliktedir (135).

Fokal veya yaygın diğer tür konvülziyonlar sıktır fakat tonik spazmlar görülmez. Psikomotor gelişim durur. EEG'de 1–3 saniye süren yüksek amplitüdlü yavaş-keskin ve diken dalgalardan oluşan bürstlerden sonra 3–10 saniye süren baskılanma fazı gözlenir. Bu periyodik aktivite uyku ve uyanık durumda değişmez ve bu yönü ile hipsaritmiden ayırt edilir. Etiyolojide sıklıkla doğumsal metabolik bozukluklar (örneğin: propiyonik asidemi, nonketotik hiperglisinemi, metilmalonik asidemi gibi) sorumlu olup, çoğunlukla 4–5 aylarda WS'na dönüşür (134).

2.11.3 Erken İnfantil Epileptik Ensefalopati (Ohtahara sendromu)

Hayatın ilk birkaç ayı içinde başlayan epileptik spazmlar, supresyon börst EEG paterni, gelişim geriliği ve yüksek mortalite oranı ile karakterizedir (132). Erken infantil epileptik ensefalopati ile infantil spazm arasındaki en önemli fark, erken infantil epileptik ensefalopatide uyku ve uyanıklıkta sürekli süpresyon burst paterni vardır. İnfantil spazmda ise hipsaritmi paterni vardır. Buna rağmen infantil spazm hastalarında hipsaritminin supresyon burst varyantı görülebilir. Erken infantil epileptik ensefalopatideki spazlar uyku ya da uyanık olabilirler. İnfantil spazmdaki iktal olaylar genellikle uyanık olurlar (133,134). EİEE sıklıkla yapısal beyin anormallikleri ve zedelenmeye neden olan durumlarla birliktedir.

2.11.4 Selim İnfantil Miyoklonik Epilepsi

Birinci veya ikinci yaşta başlar. Kısa süreli, yaygın miyoklonilerle seyreder. Ailede sıklılıkla epilepsi hikâyesi vardır. EEG'de erken uyku döneminde yaygın kısa diken dalga bulgusu görülür. Nöbetler uygun tedaviye iyi yanıt verir. Psikomotor gelişim normaldir. Başka tür nöbetler görülmez. Tedaviye geç başlanan hastalarda mental gelişim bozulabilir (12-14).

2.11.5 Ağır İnfantil Miyoklonik Epilepsi

Ağır myoklonik epilepsi (AME) süt çocuğunda ateşle, ateşsiz gelen jeneralize veya unilateral klonik konvülziyonlarla başlayan, 1 yaşından sonra ortaya çıkan dirençli miyokloniler, atipik absans, parsiyel nöbetler, gelişimsel gecikme ve kognitif bozulma ile seyreden bir epileptik sendromdur. Başlama yaşı 2.-9. aylar arasındadır, yaygın ve yoğun miyokloniler görülür. EEG'de kısa börstler halinde diken dalga bulgusu görülür.

Prognozu kötüdür, nöbetler tedaviye dirençlidir. İkinci yılda psikomotor gelişim duraklar, ataksi, piramidal bulgular gelişir (12-14).

2.12 Tedavi

Tedavi planında iki soruya cevap önemlidir. Birincisi spesifik tedavi yapılacak etiyolojik tanı var mı? İkincisi normal veya daha iyi gelişim için potansiyel var mı? Tedavi başlamadan önce uzun süreli gelişim hedefi tanımlanmalıdır. Aslında tedavideki primer hedef spazmların kesilmesi ve EEG'nin düzelmesidir. Etkisiz ilaçlarla uzun süreli tedaviden kaçınılmalıdır. Eğer çocuk bir ilaca cevap vermediyse o ilaç hemen kesilmeli, yeni bir ilaç başlanmalıdır.

Eğer spazmlar tam olarak kontrol edilemezse çocuğun gelişimi iyi olmaz. (136). Ne yazık ki çoğu hasta için tek hedef nöbetlerin durdurulması ya da azaltılmasıdır. Çünkü altta yatan hastalık normal gelişimi engeller (lizensefali, şiddetli beyin hasarına neden olan hipoksik iskemik ensefalopati). Bunun yanı sıra nöbet kontrolü anne baba hayatını da olumlu yönde etkiler.

Tedaviye cevap olup olmadığını belirlemenin en iyi yolu uzun süreli video EEG monitörizasyonudur. Video EEG monitorizasyonu yapılamayan durumlarda rutin EEG veya hastanın anne- baba gözlemlerinden bilgi alınmalıdır. Spazm kaybolması ve rutin EEG'de (uyku EEG'si dâhil) hipsaritmi paterninin kaybolması tedaviye cevap alındığı anlamına gelir. Eğer relaps olursa tedavi protokolü tekrar başlanmalıdır. Başlanacak ilaç daha önce cevap alınan ilaç olmalıdır.

Medikal tedavi seçenekleri infantil spazmlarda diğer nöbet tiplerindekinden biraz farklıdır. Kesin etkili olduğu bilinen ilaçlar: ACTH, oral kortizon, valproik asit ve vigabatrin'dir. Fenobarbital, karbamazepin ve fenitoin nadiren etkilidir. Bunun yanında yeni antiepileptik ilaçlar, intravenöz immunglobulin ve ketojenik diyet etkili olabilir. Lokalize beyin anormalliği olan çocuklarda eğer medikal tedavi etkisiz kalırsa kortikal rezeksiyon önerilir (136). Medikal tedaviye cevap alınmayan çok az sayıdaki hasta grubu fokal kortikal rezeksiyon veya hemisferektomiden fayda görebilir. Hangi hastanın medikal veya cerrahi tedaviye cevap vereceğini belirlemek önceden mümkün değildir. Farklı protokollerde verilen ilaçlar aşağı yukarı aynı olmasına karşın, doz ve süre değişiktir. Ortak nokta tedavinin mümkün olduğu kadar erken yapılmasıdır. WS tedavisinde kullanılan ilaçlar şunlardır:

2.12.1 ACTH ve Kortikosteroidler

1958'de Sorel ACTH tedavisini ilk kez denenmesi ve olumlu sonuç alınması bu hastalığın tedavisinde önemli bir adım olmuştur (20). Yedi hastaya ACTH uygulamış, hastalardan dördü kısa süre içinde cevap verirken, hastalardan sadece biri hiç cevap vermemiştir (12,13,58). Elli yıldır kullanıma rağmen ACTH dozu ve kullanım süresi üzerinde görüş birliği yoktur. Doz 0.2 IU/kg/gün (137) ile 150 IU/m^2 (138) arasında değişmektedir. ACTH tedavisinde doğal veya sentetik ACTH preparatları kullanılmakta, en fazla sentetik depo formu uygulanmaktadır. Bazı yazarlar yüksek doz ACTH, bazıları ise ilacın serebral kortekste atrofi yapabileceği endişesi ile düşük doz ACTH tedavisini tercih ederler. Çok düşük doz ile yapılan çalışmalarda genellikle sentetik ACTH kullanılmıştır. Bunlardaki doz doğal ürünlerdeki dozun 1/40'ı kadardır. Yaygın olarak kullanılan ACTH dozu 40 IU/gün'dür. Riikonen gözden geçirdiği 7 çalışmada 150 IU/gün dozunda kullanılan ACTH'nın 40 IU/gün dozunda kullanılana göre daha etkili olduğu konusunda karara varamamıştır (106). ACTH'ya uzun süreli cevap oranı %53–91 olarak rapor edilmiştir. Sıklıkla tercih edilen doz 40 IU/gündür. 1–2 hafta süreyle başlanıp cevap alınamazsa 60 IU/gün veya 80 IU/gün dozuna çıkılır. Eğer ACTH spazmları tam olarak kontrol ederse ve EEG'de hipsaritmi tamamen düzelirse, ACTH 1–4 ay içinde azaltılarak kesilir. Eğer ACTH etkili değilse azaltılır, kesilir veya başka bir ilaç denenir.

ACTH'nın yan etkileri fazladır. Çocukların çoğunda obesite ve irritabilite gelişir. Arteriyel hipertansiyon, elektrolit dengesizliği, posterior kapsülde katarakt, gastrik ülser, büyüme retardasyonu, kardiyomyopati ve immun baskılanma gibi daha ciddi yan etkiler de görülebilir. Snead ve ark. 150 IU/m^2/gün doğal ACTH ile % 93 tam yanıt oranı bildirmişlerdir (138). Yapılan bir çalışmada ise 160 IU/gün dozunda ACTH kullanılan hastalarda % 43 oranında ciddi yan etki bulunmuştur (139). Fakat bu oran daha düşük doz kullananlarda daha düşüktür. Olabildiğince en düşük etkili dozda ve en kısa sürede ilaç kullanımı mortalite ve morbiditeyi belirgin derecede azaltılır. ACTH alan hastaların proton pompa inhibitörleri ile kullanılmaları gastrointestinal sistem kanama riskini azaltır. Hastalar arteriyel hipertansiyon ve elektrolit imbalansı yönünden düzenli olarak kontrol edilmelidir.

ACTH'nın etki mekanizması hakkında literatürde çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür. Putac ve ark.'ı 39 aminoasitli bir peptid olan ACTH'nın serebral kan akımını ve beyin ödemini azalttığını, beyin glikozunu arttırdığını saptanmışlar.

Riikonen ve ark.'rı ise serebral protein sentezini düşük dozda stimüle eden ACTH'nın yüksek dozda RNA'yı azalttığını; böylelikle beyinde birçok enzimin aktivitesini arttığını bildirmişlerdir (140,141).

Tedavi süresi de merkezlere göre değişir, dört haftadan altı aya kadar değişen sürelerde uygulanmaktadır.

2–10 mg/kg/gün arasında değişen dozlarda prednizolon ya da 5–120 mg/kg/gün dozlarda hidrokortizon oral yolla kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda cevap açısından ACTH'nın prednizolona göre daha yüksek oranda remisyon sağladığı gözlenmiştir (33,59).

Mortalite ACTH tedavisinde % 5 civarındadır ve genellikle enfeksiyonlara bağlıdır.

2.12. 2 Vigabatrin

Yeni antiepileptiklerden olan vigabatrin gamma vinil GABA yapısındadır. 1991 yılında Chiron ve arkadaşları vigabatrinin infantil spazmda belirgin derecede etkili olduğunu göstermiştir. Tedaviye dirençli 68 hastanın tedavisine vigabatrin eklenmiş. 29 hastada (%43) tam iyileşme sağlanmıştır. Tuberosklerozlu 14 hastanın 12'sinde tam nöbet kontolü sağlandığını rapor etmişlerdir (142). Çok sayıda çalışma da bunu desteklemiştir. Vigabatrin tubero sklerozlu hastalarda gelişimsel sonuçları da düzelttiği belirtilmiştir (143). Vigevano ve arkadaşları yeni tanı konulmuş infantil spazmlı hastalarda yaptıkları bir çalışmada 10 IU/gün ACTH ile 100–150 mg/gün dozunda uygulanan vigabatrin tedavilerini karşılaştırmışlardır. Vigabatrin tedavi grubundaki 23 hastadan 11'i tedaviye cevap vermiş, biri daha sonra tekrarlamıştır. ACTH grubundaki hastaların 19'undan 14'ü tedaviye cevap vermiş, daha sonra 6'sı tekrarlamıştır. Tekrarlamalar hesaba katıldığında uzun süreli cevap oranı iki grupta benzer olduğu görülmüştür (144). Perinatal hipoksik iskemik ensefalopatili hastalarda ACTH'nın daha etkili olduğu gözlenmiştir.

Vigabatrin çocuklarda genellikle iyi tölere edilir. İlacın GABA seviyesini artırmasına bağlı hipotoni, sommolons ve insomnia gibi yan etkileri olabilir (142). Vigabatrinin kullanımını kısıtlayan en önemli yan etkisi görme alanını daraltmasıdır. Görme kaybı çok sinsi gelişir ve görülmesi için 10 yıldan uzun süreye ihtiyaç vardır (145). İnfantil spazmın yıkıcı sonuçları göz önüne alındığında görme alanındaki daralma gibi yan etkiler kabul edilebilir yan etkilerdir (146). Pediatrik epileptologlara

göre infantil spazmlı hastalarda (bu tubero skleroz ve başka sebeplere bağlı olabilir) vigabatrinin seçkin bir ilaç olduğu düşünülmektedir.

2.12. 3 Valproik Asit (VPA)

Kimyasal adı di-N-propylacetate,2-propylpentonoate olan VPA'nın sodyum ve magnezyum tuzları kullanılır. GABA'yı yıkan enzim alfa ketoglutarat aminotransferaz ve süksinil semi aldehit dehidrogenazı inhibe ederek GABA düzeyinin artmasına neden olur. Ayrıca GABA'nın nöron ve glia hücrelerinden geri alımını azaltır.

Bachman (147) 1982 'de 20–60 mg/kg/gün dozlarındaki VPA'ya yanıt oranını % 40 bulmuştur. Bu dozlarda kullanılan VPA'nın yan etkileri olarak uyku hali, bulantı-kusma, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma gözlemlemiştir. Siemens (148) VPA'yı 40–100 mg/kg/gün dozunda kullanarak, 4. haftada % 50, 3. ayda % 66 hastada tam yanıt almış, ancak karaciğer ve trombositler üzerine toksik etkilerin çok arttığını saptamıştır.

Prats ve ark.'rı 1991'de (149) 100–300 mg/kg/gün gibi çok yüksek doz VPA kullanılması ile 3 hafta içinde nöbetlerde tam durma oranını % 79 olarak bulmuşlardır. Fakat yüksek doz VPA kullanımında trombositopeni, uyuklama ve kusma en ciddi yan etkiler olarak saptanmıştır.

Çocuklarda önerilen dozu 20mg/kg/gün ile 100 mg/kg/gün arasında değişir (147-150). Her ne kadar bildiriliş karaciğer yetmezliği vakası olmasa da iki yaş altındaki çocuklarda kullanımı risklidir (151). Özellikle 2 yaş altındaki infantil spazmlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

2.12. 4 Benzodiazepinler

En erken uygulanan nonsteroid tedavilerden biri benzodiazepinlerdir, fakat çok etkili değildirler. Klonozepam ve nitrazepamın etkili olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında nitrazepamın oral sekresyonlarda artma ve yüksek oranda aspirasyon pnömonisi riski vardır. Hatta bir seride ölümler bildirilmiştir. Rintahaka ve ark.'rı nitrazepamla %3.98/yıl oranında mortalite bildirmişlerdir. İlaç kesilen hastalarda bu oran %0.26 olarak rapor edilmiştir. Bu da nitrazepam ve diğer benzodizepinlerin yüksek oranda aspirasyon pnömonisi ve mortalite riski taşıdığını gösterir ve dikkatli kullanılması gerekir (147).

WS'da özellikle nitrazepam, klonazepam, lorazepam denenmiş ve % 30 oranında olumlu yanıt alınmıştır. Yan etkiler olarak tonusta azalma, uykuya eğilim ve sekresyonlarda artış olarak özetlenebilir (12,13).

2.12. 4 B6 Vitamini (Piriodoksin fosfat)

B6 konusundaki araştırmalar, ilk kez Vitamin B6 bağımlı epilepsinin 1954'de tarif edilmesiyle başlamıştır.

Vitamin B6 tirozin, arginin, L-dopa, glutamik asit, 5-hidroksitriptofan gibi aminoasitlerin dekarboksilasyonundan sorumludur. SSS'deki bazı nöronlarda glutamik asidin dekarboksilasyonu sonucu GABA oluşmaktadır. Pridoksin fosfat eksikliğinde GABA oluşamadığından konvülziyonlar görülebilmektedir.

Piridoksin (vitamin B6) bağımlılığı infantil spazmın nadir sebeplerinden biridir. Hikâye, fizik muayene ve MRG yapıldıktan sonra tanı konulamazsa 100 mg piridoksin intravenöz uygulanmalıdır (152). EEG hemen düzelirse pridoksin bağımlılığı düşünülmelidir. Piridoksin bağımlılığına bağlı nöbeti olmayan bazı hastalarda kronik yüksek doz oral piridoksin tedavisi etkili olabilir (153). Çoğu pediatrik nörolog tarafından yüksek doz pridoksin tedavisi ilk başlangıç tedavisi olarak düşünülmektedir (41). Yaklaşık olarak %15 hasta bu tedaviye cevap verir. Tedavideki bu cevap oranı ACTH ve vigabatrine göre çok düşük olmasına rağmen tedavideki ilk tercih edilme nedeni güvenirliliğinin yüksek olmasıdır. İştahsızlık, irritabilite ve kusma gibi yan etkileri vardır. Diğer ilaçlara başlamadan önce 1–2 hafta süreyle 100–400 mg denenebilir.

Ohtsuka (154) 30–400 mg/gün vitamin B6 ile % 12, Pietz (153) 100–300 mg/kg/gün gibi çok yüksek doz vitamin B6 ile % 29 oranında nöbetlerde tam durma saptamışlardır. Çok yüksek doz kullanımında hemorajik gastrit, apati, karaciğer enzimlerinde yükselme gibi ciddi yan etkiler görülmüştür.

Ito'nun (155) çalışmasında 20–50 mg/kg/gün vitamin B6 ile birlikte 30–60 mg/kg/gün VPA tedavisi ile olgularda % 75 oranında tam cevap alınmış ve WS tedavisinde bu protokol önerilmiştir.

2.12.6 Yeni Antiepileptik ilaçlar

2.12.6.1 Zonisamide

İnfantil spazm tedavisinde etkili olduğu görülmüştür. Fakat bu konuda günümüze kadar yapılmış kontrollü ve karşılaştırmalı çalışma yoktur. Glauser hastaların 1/3'ünde etkili olduğunu belirtmiştir (156). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada 8–32 mg/mg/kg/gün dozunda zonisamidle 25 hastanın 5'inde 1-2 hafta içinde tam klinik ve elektrografik cevap alındığı gösterilmiştir (157). Zonisamid genellikle iyi tölere edilen bir ilaçtır. Kontrollü çalışmalarda %30 veya daha fazla etki gösterilirse zonisamid ilk tercih edilecek ilaçlardan biri olacaktır.

2.12.6.2 Topiramat

Glauser ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tedaviye dirençli 11 hastanın 4'ünde etkili olduğunu göstermiştir (158). Mikaelof ve arkadaşları infantil spazmlı hastalarda %43 oranında konvülzyonları azalttığı fakat %29 oranında daha kötüleştirdiği ve hiçbir hastada nöbetlerin durmadığı belirtilmiştir (159).

2.12.6.3 Lamotrigine

Henüz yapılmış prospektif kontrollü çalışma yoktur. Vigabatrin ve ACTH'ya cevap vermeyen 3 hastada lamotrigin tedavisine cevap alındığı bildirilmiştir (160). Önerilen doz 6–10 mg/kg/gündür. En önemli yan etkisi döküntülerdir. Bu da dozun arttırılma hızına bağlıdır. Minimum tedavi edici doza iki ay içinde ulaşılması önerilir.

2.12. 7 Cerrahi Tedavi

Sonuçta ilaçsız tedavi seçeneği kortikal rezeksiyondur. Kortikal displazi, porensefalik kist veya tubero skleroz olduğu bilinen hastalarda ACTH ve vigabatrin veya her ikisi etkisiz ise cerrahi tedavi düşünülmelidir. Yıllar önceye kadar infantil spazm jeneralize epilepsi olarak düşünülürdü. Daha sonra jeneralize yerine fokal kortikal anormalliğe bağlı olduğu saptandı. Bu fokal alanın kaldırılması nöbetlerin kontrol edilmesine neden olmuş ve gelişimsel sonuçları da düzeltmiştir. Kortikal rezeksiyon yapılan hastaların çoğunda cerrahi için değerlendirmeden önce fokal kortikal anormalliğin delilleri vardı (161). Bu hastalarda cerrahi aylar veya yıllar geçmeden düşünülmelidir. Cerrahi için uygun adayları seçme, infantil spazm vakalarında yaygın

EEG bozukluğunun olmasından dolayı, diğer epilepsilere göre zordur. Hikâye dikkatli bir şekilde alınmalı, infantil spazmdan önce veya infantil spazma eşlik eden fokal nöbet olup olmadığı belirlenmelidir. Hastanın MRG'da fokal kortikal bulgular ve bununla uyuşan fokal EEG bulguları lokalize kortikal defekti düşündürür.

Kallosotomi ve fokal lezyonların çıkarılması tedaviye dirençli vakalarda denenmiştir. Chugani ve ark.'rı (162) cerrahi tedaviden sonra antiepileptiklerle 1–3 yıl izledikleri olgularında tam yanıt oranını % 65 olarak bulduklarını, vakaların psikomotor gelişiminde de oldukça düzelme olduğunu bildirmişlerdir. Kallosotomi sonrası spazmların tek taraflı olmaya başladığını, fokal lezyonları olanlarda ise rezeksiyondan sonra klinik ve EEG bulgularında düzelme oranlarını yüksek olarak gözlemişlerdir (161).

2.12. 8 Gammaglobülin

Yüksek doz intravenöz immunoglobulin epileptik hastalıkların bir kısmında etkili olduğu bildirilmiştir. Her ne kadar bilgiler sınırlı olsa da intravenöz immunoglobulin diğer medikal tedavilere cevap vermeyen hastalarda bir tedavi seçeneğidir. Etki şekli, doz ve tedavi süresi kesin bilinmemektedir. Dozu 100–200 mg/kg/doz 2–3 haftada veya 400 mg/kg/gün beş gün süreyle uygulanabilir.

Gammaglobülin tedavisi otoimmün patogenez varlığı düşünülerek, intravenöz yolla uygulanmış, değişik araştırmacılar tarafından etkinliği farklı bulunmuştur. Ariizumi ve ark.'rı (163) kriptojenik WS'lu 6 vakanın tümünde, semptomatik WS'lu 5 hastanın sadece birinde yanıt aldıklarını bildirmişlerdir. Echenne'nin (164) çalışmasında ise 400 mg/kg dozunda haftada 5 gün ve 6 hafta süreyle intravenöz gammaglobülin tedavisi ile 23 WS'lu olgunun 3'ünde nöbetlerde kısmi düzelme sağlandığı bildirilmiştir.

2.12. 9 Tiroksin salgılatıcı hormon (TRH)

1987'de Matsumato (165) tarafından TRH denenmiş. TRH'nın hipotalamik bölgede nörotransmitter fonksiyonunu arttırdığı düşünülmüştür. Fakat çok pahalı olan bu tedavinin sonuçları diğer tedavilerden pek farklı olmadığı için pratikte kullanılmamaktadır.

2.12. 10 Ketojenik Diyet

Ketojenik diyet uzun yıllardır kullanılan bir tedavi yöntemidir. Fakat son yıllarda popüler olmaya başlamıştır. Son zamanlarda yayınlanan 40 hastalık iki retrospektif çalışmada, tedaviye dirençli olan hastalarda diyetle % 20–35 oranında spazmlar kontrol edilmiştir (166). Geçmiş yıllarda bir yaş altı çocukların ketozisi başarıp başaramayacağı ve sürdürüp sürdüremeyeceği konusunda şüpheler vardı. Son yayınlarda küçük çocukların da diyeti başardığı ve fayda gördüğü belirtilmektedir. Çocukların çoğu diyeti tölere etmektedir fakat renal taş, gastrit, hiperlipidemi ve gastroözefagial reflü gibi yan etkileri vardır.

Ketojenik diyet yüksek oranda yağ, az miktarda karbonhidrat ve protein ile sınırlı miktarda sıvı içerir. Bu diyet vücutta keton cisimlerinin artmasına yani ketozise neden olur. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte ketozisin, spazm ataklarının sıklığını azalttığı tespit edilmiştir. Son yıllarda özellikle vigabatrin ve steroid dirençli vakalarda alternatif tedavi olarak bildirilmektedir (166).

2.13 Prognoz

Nörolojik prognozu belirleyen en önemli faktör altta yatan etiyolojidir. İnfantil spazmın erken teşhisi ve uygun tedaviye erken başlama prognoz açısından önemlidir. Tedaviye rağmen prognoz kötüdür (33,34,105,106). Tüm hastaların %5-12'si normal mental ve motor gelişime sahiptir. Hastaların %50'sinde motor bozukluk, %70-80'inde mental retardasyon vardır (179). Kriptojenik infantil spazmlı hastalarda mental retardasyon gelişme oranı %30–50 iken semptomatik infantil spazmlı hastalarda %80–95 oranında rapor edilmiştir (25, 106,125). Her ne kadar çoğu tedavi yöntemleri infantil spazmın akut seyrini değiştirebilirse de (spazmlar durması, EEG'nin düzelmesi) bu hastaların mental/gelişimsel sonuçlarını tedavilerin etkilediği konusunda kesin deliller yoktur. Takipte değerlendirme için standart bir zaman olmadığı gibi mental ve/veya gelişimsel durumun test edilmesinde standart testler kullanılmamıştır (22). Nöbetlerin başlamasından sonraki bir ay içinde başvuran WS'lu çocuklarda nöbet kontrolü daha iyidir. Aynı zamanda erken tedavi başlanan ve tam nöbet kontrolü sağlanan hastalarda gelişimin iyi olduğu görülmüştür. Otuz yedi kriptojenik WS'lu hastada yapılan bir çalışmada, tedaviye başlama zamanı 1 aydan erken olan hastalarda kognitif fonksiyonlar %100 oranında normal bulunmuştur (33,36,105,106).

Mortalite oranı % 31'ler civarında bildirilirken yıllar içinde düşmüş, 1988'de Glaze (47) tarafından % 5 oranında rapor edilmiştir. Genellikle tedavi sırasında gelişen enfeksiyonlar nedeniyle olmaktadır (12,13,106).

WS'lu hastaların % 50-60'ında diğer tip epilepsiler gelişir. Lennox-Gastaut sendromu (LGS), multifokal veya sekonder yaygın epilepsiler en sık gözlenenlerdir (106).

WS'da prognozu etkileyen en önemli faktörler: WS'nun kriptojenik veya semptomatik olması, semptomatik WS'nun etiyolojisi, tedaviye başlama zamanı, tedavinin doğru planlanmasıdır (12,13).

İyi prognoz kriterleri:

1) Kriptojenik grup
2) Relaps olmaması
3) Klasik hipsaritmi paterni
4) Başlangıç yaşının büyük olması
5) Tedavisiz dönemlerin kısa olması
6) Başka tür nöbet olmaması
7) Başlangıçta anormal nörolojik bulgu olmaması
8) Kriptojenik grupta erken tedaviye başlanması (1 aydan önce)
9) Akut dönemdeki spazm sürelerinin kısa oluşu

Kötü prognoz kriterleri:

1) Semptomatik grup
2) Diğer tür nöbetlerin varlığı
3) Anormal nörolojik bulgu
4) Spazmların başlama yaşının 3 aydan küçük olması
5) Semptomatik grupta etiyoloji (gelişimsel serebral anomali, hipoglisemi gibi)

2.14 Otizm

Otistik bozukluk çocukluk çağı nöropsikiyatrik bozukluklarından biridir. Belirtileri hayatın ilk üç yılında başlar. Etkileşim, iletişim alnında belirgin gecikme ve sapmalar ve kısıtlı ilgi alanıyla karakterize bir bozukluktur. (167). Ayrıca sosyal

etkileşimde yaygın gerilik, verbal ve nonverbal ilişki kurmada bozukluk ve ilgi ve aktivitelerin stereotipik paterni eşlik eder (4).

İlk kez Leo Kanner 1943 yılında 11 olguda infantil otizm tanımlamıştır. Hastalarda ilişki kurma güçlüğü, ekolali, zamirlerin tersten söylenmesi, tekrarlayıcı ve amaçsız davranışlar ve değişime direnç bildirilmiştir (168). Psikiyatri sınıflama sistemleri içinde ilk kez 1980'de DSM-III'te yerini almıştır. Bu sınıflama sistemi, tanı için 6 ölçütün (2'si sosyal yetersizlikle ilgili, ikisi dil ile ilgili, biri başlangıç yaşı ve en sonunda psikolojik bozukluktan ayırt etmek için pozitif psikotik bozukluğun olmaması) gerektiğini belirtmiştir. Klinik tablonun 30 aydan önce başlamasının tanı için şart olduğu vurgulanmıştı. DSM-III-R'de ölçütlerde başlangıç yaş sınırı belirtilmemiş, 16 ölçüt (3 temel alanda) belirtilerek, o ölçütlerden 8'inin varlığı halinde tanı konulabileceği belirtilmiştir. Ayrıca dil bozukluğu yerine iletişimsel bozukluk terimi kullanılmıştır. DSM-IV ise 3 temel alan, sosyal etkileşimde bariz yetersizlik, iletişimde bariz yetersizlik ve tekrarlayıcı ilgi alanı ile uğraş başlıkları altında 12 belirti sıralanmıştır. ICD-10'da ise DSM-IV'e yakın ölçütler söz konusudur (169).

1980 öncesinde Amerikan Psikiyatri Birliği'nin sınıflandırmasında yaygın gelişimsel bozukluklar çocukluk şizofrenisinin bir alt tipi olarak sınıflandırılmaktaydı. Amerikan Psikiyatri Birliği, 1994 yılında yaygın gelişimsel bozuklukları 5 bozukluktan oluşan bir grup olarak sınıflandırmıştır (4). Bunlar:

1. Otistik Bozukluk
2. Rett Sendromu
3. Çocukluğun Dezintegratif Bozukluğu
4. Asperger Bozukluğu
5. Başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluklardır.

2.14.1 Otistik Bozukluk Epidemiyolojisi

Otizm ve ilişkili durumların prevalansını belirlemek amacıyla 1985 yılından önce yapılan çalışmalarda, 18 yaş altı çocuklarda bu oran 0.4–0.5/1000 olarak bulunmuştur (170-172). ABD'de 1990'larda ASD prevalansı için yapılan çalışmalarda oran 2–7/1000 olarak belirlenmiştir. Bu oran 1980'lerde bulunan 0.1–0.4/1000 oranından 10 kat fazladır (173).

Otizm sıklık 40 yıl önceye göre 20–100 kat arttığı belirtilmiştir. Burada hastalığın gerçek insidansında bir artıştan ziyade hastalığın farklı klinik özellikleri hakkındaki bilgilerin artmasıyla hastalığın daha fazla tanınmasına bağlanmaktadır (174,175). Otizm spektrum hastalıkların 10000'de 0.4–70 oranında görüldüğü bildirilmiştir (176,177). Bu olguların %20-40'ı otistik bozukluğu olanlardır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise otizm spektrumlu hastalıklar 1/86 (178), 1/150–166 oranında, otizm ise 1/257–500 (178-180) oranında bildirilmektedir. İdiopatik otizm erkeklerde kızlardan 23 kat fazla iken, medikal hastalıkların eşlik ettiği otistik durumlar erkeklerde kızlardan 1.7 kat fazla görülmektedir (174). Türkiye'de sıklığı konusunda yapılmış herhangi bir çalışma yoktur.

2.14.2 Etiyoloji ve Patogenez

Otistik hastalarda korteks gelişiminde bozukluklar saptanmıştır. Hipokampus, amigdala, anterior singulat, serebellumda gelişim bozukluğu ve anormal nöronların varlığı, korpus kallusum boyutunda değişiklikler ve kortikal ve subkortikal bölgeler arası hacim farklılığı bağlantı problemlerine yol açmaktadır. Bu gibi özelliklerin otizmin nöro-biyolojik temelini oluşturduğu kabul görmüştür (4).

Otizmin monozigot ikizlerdeki yüksek konkordans ve hastalığın kardeşler arasında ortaya çıkma riskinin fazlalığı; hastalığın etiyolojisindeki kalıtımsal etkenlerin önemini ortaya koymuştur. 15. (15q11-q13), 7. (7q) ve 2.(2q) kromozomlarındaki patolojiler son zamanlarda genom taramalarında kalıtım varsayımını desteklemektedir (181).

Olguların %25–37' sinde tıbbi bir durum eşlik etmektedir. Organik-nörolojik-biyolojik anormallikler; nörolojik sorunları olanlarda, özellikle konjenital rubella, fenilketonuri, tübero skleroz ve Rett sendromunda otistik bozukluk ve otistik semptomlar gözlenebilmektedir (182-184).

2.14.3 Tanı ve Klinik Özellikler

Günümüzde, otizmin prenatal başlangıçlı olduğu kabul edilse de tanı konabilmesi ancak 30–36. aylarda olabilmektedir. Birçok otistik çocuğun anne ve babası, gelişim basamakları açısından çocuklarında iki yaş hatta daha öncesinde anormallikler veya gecikmeler tanımlamaktadır. 0–2 yaşı kapsayan bebeklik dönemi ve daha sonra otizmin en belirginleştiği 2–5 yaş dönemine ait otizmin klinik özellikleri ayrı ayrı değerlendirilebilir (168,185).

2.14.3.1 Bebeklik Dönemi (0–1 yaş arası)

Bu döneme ait belirtiler sıklıkla ailelerin geriye dönük değerlendirmesi, ileriye dönük vaka takipleri ve video kayıtları ile belirlenir. Bu dönemdeki çocuklarda göz teması azdır, gülümseme ve seslenmeye sosyal cevap kısıtlıdır. Yalnız kalmaktan mutlu olurlar, yabancı korkusu yoktur, kucağa alınınca mutlu olmazlar, motor taklit gelişmemiştir, görsel uyaranlara daha az bakarlar ve duyusal cevapları tuhaftır. İsimleri çağrılınca bakmazlar, bu da diğer gelişimsel bozuklukların ayırıcı tanısında önemlidir (186-189). Dil becerileri açısından değerlendirildiğinde; 6 aylıkken beklenen agulama, 9 aylıkken hecelemeler yok ya da seyrektir. Bazen boğazdan garip ses çıkarmalar bildirilmiştir. Preverbal otistikler diğer preverballere göre daha az düzgün hecelerle ses çıkarma, boğazdan ses çıkarma, hırlama, dil şaklatma ve ses titremesi gösterirler. Bir yaşındayken beklenen anlamlı kelimeler bu çocukların büyük çoğunluğunda görülmemektedir. Ayrıca bu çocuklarda meme emmede ve kucakta durmada sorun, hipotoni, motor performans problemleri, garip ağız açma, gibi bulgular da belirlenmiştir. Bu yaş grubunda sterotipiler tam olarak oturmamıştır. Fakat bazı takıntılı davranışlar ve bazı obsesif eğilimler aileler tarafından gözlendiği belirtilmektedir (174).

2.14.3.2 2-3 Yaş Dönemi

En sık başvuru yaşıdır. Başvuruya sebep olan en sık şikâyet ise konuşmada gecikmedir. Bazı olgularda başvuru nedeni ise kazanılmış olan becerilerde gerilemedir. Hastaların %60-70'i baştan itibaren etkilenirken, çok az bir kısmında normal yaşıtlarına benzer işlevleri olup, 2 yaşa doğru gerileme ve beceri kaybı söz konusudur. Bu yaşta iki sosyal alanda problem saptanmıştır. Hem diadik ilişkiler (kucağa alınmak için kolları açmak, göz ilişkisi vs), hem de triadik ilişkilerde (ortak dikkat) sorun vardır (190). Bu yaş grubunda kısıtlı taklit, yalnızlığı tercih etme, başkalarına bakmama, sosyal gülümseme ve kısıtlı yüz ifadesi, boş gülme, ismine bakmama, çevreden izole görünmek, erişkinlerin ilgisini çekmede isteksizlik, başka çocuklar gibi oynamama, seslenince bakmama, bakış anormalliği gibi belirtiler bildirilmiştir. Yaşıtlara ilgi yok veya zayıftır, 2 yaşta beklenen yaşa uygun oyun oynama, basit taklide dayalı beceriler (bay bay, öpücük, saklambaç), 3 yaşta beklenen yaşıtla karşılıklı oyun kurma ve yürütebilme söz konusu değildir. Basit kurallı ve kısa senaryolu oyunlar henüz başlamamıştır. Adaptif fonksiyonları zekâ düzeyi eşit grupla kıyaslandığında, düşük ve değişkendir. Sosyal boyutta düşük puan almaktadırlar; yani bilişsel becerileri sosyal

beceriye dönüşmemektedir. Bağlanma konusunda anne-babadan yakınlık beklediği, fakat ait olma davranışı olmadığı belirtilmiştir (191).

Dil gelişimi çoğunlukla yaşıtlarından geridir. İki yaşındaki çocukta beklenen iki kelimelik cümle kurma, komutları anlama, yaşına uygun kelime dağarcığına sahip olma, bu çocuklarda geridir. Parmak ucunda yürüme, dönme, sallanma, el çırpma, kol çırpma özellikle işlev düzeyi iyi olmayanlarda sıktır. Dönen nesneler, elektronik eşyalar, araba plakaları ve gazetelerdeki logolar gibi işlevsel olmayan nesnelere karşı ilgi fazladır. Oyuncaklar da işlevsel olarak kullanılmaz.

2.14.3.3 Okul Öncesi (4-5 yaş) Dönemi

Bütün belirtiler bu yaş grubunda görülebilir. Yaşıtlarından farklıdırlar, kısıtlı jest mimikler, başkaları ile ilişkiye girmede isteksizlik, yaşıt arama ve yaşıtla ilişki kurmada zorluk vardır. Yaşıtlarının hayali oyun oynama kapasitesi yüksekken, çeşitli yetişkin rollerini (evcilik, doktorculuk, ögretmencilik) oynarken bu çocuklarda henüz basit taklide dayalı oyunlarda bile başarısız oldukları gözlenir. Empati yetenekleri geridir, karşı tarafın ne hissettiğini ve karmaşık duygulanımları anlamakta yetersizdirler. Vakaların 1/3'ünde kısman dil gelişimi mevcuttur. Cümleleri kısa, tekrarlayıcı konuşmalar, söylenenleri tekrarlamalar (ekolali) ve monoton ses tonu vardır. Konuşamayan çocuklar ise garip sesler çıkarır. Motor sterotipiler sıktır, oyuncak dizme, oyuncakların belli parçaları ile oynama vardır (174).

2.14.3.4 Okul Çağı

Okul çağı zorluklarla doludur. Bu dönem daha fazla sosyal beceri gerektiren bir dönemdir. Değişime dirençlidirler dış dünyanın bu çocuklardan beklentileri yüksek olduğundan ortamda zorlanırlar. Bazıları yaşıtları ile ilişki kurmaya başlarlar. Sosyal becerileri açısından bu çocuklar 3 gruba ayrılır (174).

1. Soğuk Mesafeli grup: Klasik otistikler, çekingendirler, kendisi sosyal ilişki başlatmaz, zamanlarının çoğunu sterotipilerle geçirir, sosyal ilişkiye cevapsızdırlar. Arkadaşlık kuramazlar, jest mimiklerde kısıtlılık vardır. Dikkatlerini yönlendirmek zordur. Bazen sağırlar gibi davranırlar.

2. Pasif grup: Sosyal etkileşimden aktif biçimde kaçmazlar, ancak katılmaya da hevessizdirler. Başkalarının yaklaşmasına izin verir, ancak uygun yanıt vermezler. Fonksiyonlar birinci gruptan iyidir. Birinci gruptaki hastalar bu gruba geçebilir.
3. Aktif ancak değişik grup: Bu grup işlev düzeyi iyi olan grup ya da Asperger tanısı alan gruptur. Genelde başkaları ile aktif ilişki kurar ancak ilişki biçimleri tuhaftır. Sık tekrarlayıcı sorular sorar, uygunsuz dokunmaları vardır. Garip postür sergilerler. Farklı olduklarının farkındadırlar. Yaşıtları ile bir arada olma çabaları vardır Ancak beceriksizlik ve tuhaflıkları nedeniyle küçümsenmeye maruz kalırlar. Bunu fark ettiklerinde hüzün ve depresif belirtiler gelişir. Bir kısmı sosyal kısıtlılık nedeni ile dışlanmışlığı tam algılayamayabilir. Bu grubun bağlanma kapasitesi güçlüdür, sadece bağlanmanın bilişsel yönleri eksiktir.

Otistik çocuklarda sosyal beceriler her zaman yaşla artmaz. Pek çok çalışmada kronolojik yaş ile sosyal adaptif davranışlar arasında bağlantı bulunmasına rağmen, bu becerilerin bazen regresyon bazen de plato çizmesi söz konusu olabilir. Genelde sosyal beceriler zekâ düzeyi (IQ) ile bağlantılıdır. Mental retarde olanlarda bu yaşta sosyal becerilerde gerileme olabilir.

Yapılan laboratuar çalışmaları bu çocukların duyguları tanıma, anlama ya da ifade etmede normallerden bariz farklılığını ortaya koyamamıştır. Doğal ortamda yani okul ve diğer sosyal ortamlarda yaşıt ilişkisinde güçlüklerin varlığı, büyük oranda bu çocukların arkadaşının hissedişlerini anlamadaki güçlüğü ile ilgilidir (189).

Bu dönemde oyunlar önemlidir. Ortak dikkat gelişmemişse karşılıklı oyun geliştiremezler. Bu dönemde hayali oyuna katılmaya başlarlar, ancak her zaman normal yaşıtlarından geridirler. Dolayısıyla hem anne-baba hem de eğitimciler aktif bir biçimde bu çocukların oyuna katılması, oyun başlatmasını ve yürütmesini desteklemelidirler.

Dil ve iletişim becerileri açısından bakıldığında, pek çok otistik çocuğun hala bu yaşta dil becerisi zayıftır. Ayrıca sözel olmayan iletişimsel becerileri de kısıtlıdır. Beş yaş öncesi dil gelişimi başlayanlarda durum daha iyidir, ancak yine de pragmatik dil bozuktur. Ani ve geç ekolali sıktır, zamirlerin ters söylenmesi, tonlama problemleri, tekrarlayıcı konuşmalar sıktır (189).

Ağır retarde çocuklarda motor sterotipiler devam etmekte, daha iyi işlevlilerde azalmaktadır. Yerini daha karışık ritüellere, dar ilgi alanlarına (hava durumu, coğrafya, reklamlar, adresler, markalar) bırakmıştır.

Okula uyuma gelince, okul döneminde bu çocuklar çok fazla akademik ve sosyal uyum sorunları ile baş etmek durumundadırlar. Bu çocukların hepsinin (retardasyonun eşlik ettiği ve etmediği) normal gelişenlerden farklı uyum ve öğrenme süreci olduğu unutulmamalıdır. Henüz bu çocukların öğrenme süreçlerin nörobiyolojik temelleri bilinmemektedir. Ancak buna rağmen, geçmişe oranla bu çocuklar daha fazla başarı ve uyum göstermektedir.

Bu yaş grubunda diğer sorun birlikte olan psikiyatrik bozuklukların sık görülmesidir. Bu sorunlar hem okul başarısını, hem de sosyal uyumunu zedelemektedir. Bu sebeple bu yaş grubunun psikiyatrik değerlendirmesinde özellikle dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), obsesif kompulsif bozukluk (OKB), tikler, duygu durum bozuklukları iyi değerlendirilmelidir (192).

2.14.3.5 Ergenlik ve Erişkinlik Dönemi

Bu yaş dilimi aslında diğer yaş dilimlerine oranla daha az bilinen bir yaş grubudur. Bunun en önemli sebebi, bu grupla çalışan çocuk psikiyatrlarına genç ergen ya da erişkin bireyler başvurmaması, başvurdukları yetişkin psikiyatrlarının bu alanda yeterli ilgi ve donanıma sahip olmamasıdır. Pek çok genç tıp talebesi ve genç asistan, otistik çocuklarla görüşmemizde bu çocukların nasıl bir yetişkin olabileceğini sormaktadırlar. Yapılan çalışmalarda çocukluk çağında otizm tanısı alanların bir kısmında ergenlikte gelişmeler, az bir kısmında gerileme ve bozulmalar bildirilmiştir. Piven 38 iyi IQ'lu otistiğin evebeyni ile olan görüşmelere dayanarak, olguların %82'sinin iletişim ve sosyal becerilerde ve %55 tekrarlayıcı davranışlarda ergenlik-erişkinlik çağında ilerleme olduğunu bildirmiştir (193). Ancak bazı çalışmalar, bu bireylerin %12-22'sinde ergenlik çağında bilişsel ve davranışsal açıdan bozulma gösterdiklerini bildirmişlerdir (194). Pek çok araştırmacı bu bozulmaların muhtemel epilepsi nöbetleri ve başka medikal sebeplerle olabileceğini vurgulasa da, epilepsi ya da benzeri durumlar olmadan bozulma gösteren ergenler de bildirilmiştir.

Bu yaş grubunda bozulma olmasa bile anlamlı düzeyde davranışsal sorunlar, özellikle değişime direnç, öfke nöbetleri, kendini ve başkalarını yaralama ve uygunsuz cinsel davranışlar söz konusudur. Bu davranışlar özellikle uzun boylu, ağır kilolu ergenlerde daha çok sorun oluşturmaktadır.

Howlin ve arkadaşları, 19 iyi zekâlı otistik bireyin evebeynleri ile yaptıkları görüşmeden bunların %17'sinde ciddi otistik belirtiler, %56'sında belli düzeyde otistik

davranışlar ve %11 minimal problemler bildirilmiştir. Howlin zekâsı normal olan otistik bireylerin bile erişkinlikte birbirinden çok farklılık gösterdiğini bildirmiştir(195).

Dil ve iletişim alanını inceleyen çalışmalarda, Kobayashi bu bireylerin %16'sında iyi kelime hazinesi ve iletişim becerileri, %31'inde dil becerileri olduğu ancak tuhaflıklar olduğu, %32'sinin anlayabilmelerine rağmen sözel iletişime giremedikleri, %9'unda ekolali, %12'sinin vokalizasyonlarının bile anlamsızlığını bildirmiştir (196). Seltzer'in 405 kişi ile yaptığı çalışmada, bu bireylerde sözel ve sözel olamayan iletişimde düzelme olduğu yönündedir. Hatta 4-5 yaşları arasında 3 kelimelik cümle kuramayanların %62'sinin bu yaşta konuşabildiği ve grubun tümü içinde %70'inin, 3 kelimelik cümlelerle konuştuğu yönündedir. Bu çalışmanın sonuçları değerlendirilirken, bu 405 kişiden çocukken hepsi otistik tanısı olan ancak son değerlendirmede sadece %54'ünün otistik bozukluk tanısı aldığı unutulmamalıdır. Dolayısı ile bu çalışmada bildirilen konuşabilen birey sayısı, yetişkinlikte otizm tanısı alıp konuşabilenleri tam temsil etmemektedir. Ancak yine de bu ve benzeri çalışmalar, "5 yaştan sonra konuşmanın başlamasının zor olacağına" dair klasik bilginin geçerliliğini sorgulamaktadır (197).

Bu yaş grubunda adaptif davranışlar ve öz bakım becerilerini inceleyen çalışmalar bu alanda da kısmi gelişmeler, hatta normal IQ'luların bile %50'sinde öz bakımda bağımsız olduğu belirtilmektedir. Akademik beceriler açısından bakıldığında, son dekadlarda daha fazla okul ve normal eğitim sistemine kaynaşma şansı olduğundan, beklenilenden daha iyi akademik başarılar bildirilmektedir. Eskiden bu bireylerin sadece temel matematiksel işlem ve okuma becerisi kazanabilecekleri söylenirken, bugün iyi fonksiyonlu bireylerde üniversite ve üstü eğitimler bildirilmektedir (193).

Mesleki açıdan, daha fazla iş olanakları söz konusudur, eskiden sadece basit, mekanik işler söz konusu iken, bugün bu astronomi profesörü, matematikçi gibi üst konumlarda çalıştıkları bilinmektedir. Mesleki başarılarının iyi olması için işin yeteneklerine uygun, yapılandırılmış çevrede olması ve bu bireylerin beklenmedik uyarana maruz kalmamalarıdır (193).

Az sayıda bu tanıyı alan bireyin evlenip uzun süreli ilişki kurdukları bilinmektedir. Cinsellik, ergenlik çağının önemli sorunlarından biridir. Özellikle toplulukta masturbasyon yapmak önemli sıkıntılara yol açmaktadır. Özel davranışçı teknikler, bilgilendirme yardımcı olur.

DSM-IV' de otistik bozukluğun tanı ölçütleri şunlardır:

A. En az birisi (1)'inci maddeden ve birer tanesi (2) ve (3)'üncü maddelerden olmak üzere (1), (2) ve (3)'üncü maddelerden toplam 6 (ya da daha fazla) maddenin bulunması:

(1) Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı ile kendini gösteren toplumsal (sosyal) etkileşimde niteliksel bozulma:

(a) Toplumsal etkileşim sağlamak için yapılan el-kol hareketleri, alınan vücut konumu, takınılan yüz ifadesi, göz göze gelme gibi birçok sözel olmayan davranışta belirgin bir bozulmanın olması.

(b) Yaşıtlarıyla gelişimsel düzeyine uygun ilişkiler geliştirememe.

(c) Diğer insanlarla eğlenme, ilgilerini ya da başarılarını kendiliğinden paylaşma arayışı içinde olmama (örneğin, ilgilendiği nesneleri göstermeme, getirmeme ya da belirtmeme).

(d) Toplumsal ya da duygusal karşılıklar vermeme.

(2) Aşağıdakilerden en az birinin varlığı ile kendini gösteren iletişimde niteliksel bozulma:

(a) Konuşulan dilin gelişiminde gecikme olması ya da hiç gelişmemiş olması (el, kol ya da yüz hareketleri gibi iletişim yolları ile bunun yerini tutma girişimi eşlik etmemektedir).

(b) Konuşması yeterli olan kişilerde, başkaları ile söyleşiyi başlatma ya da sürdürmede belirgin bir bozukluğun olması.

(c) Basmakalıp ya da yineleyici ya da özel bir dil kullanma.

(d) Gelişim düzeyine uygun çeşitli imgesel ya da toplumsal taklitlere dayalı oyunları kendiliğinden oynamama.

(3) Aşağıdakilerden en az birinin varlığı ile kendini gösteren davranış, ilgi ve etkinliklerde sınırlı, basmakalıp ve yineleyici örüntülerin olması:

(a) İlgilenme düzeyi ya da üzerinde odaklanma açısından olağan dışı bir ya da birden fazla basmakalıp ya da sınırlı ilgi örüntüsü çerçevesinde kapanıp kalma.

(b) Özgül, işlevsel olmayan, alışageldiği üzere yapılan gündelik işlere ya da törensel davranış biçimlerine hiç esneklik göstermeksizin sıkı sıkıya uyma.

(c) Basmakalıp ve yineleyici motor hareketler (örneğin, parmak şaklatma, el çırpma ya da burma ya da karmaşık tüm vücut hareketleri).

(d) Eşyaların parçaları ile sürekli uğraşıp durma.

(B) Aşağıdaki alanların en az birinde, 3 yaşından önce gecikmelerin ya da olağan dışı bir işlevselliğin olması:

(1) Toplumsal etkileşim.

(2) Toplumsal iletişimde kullanılan dil.

(3) Sembolik ya da imgesel oyun.

(C) Bu bozukluğun Rett sendromu ya da çocukluğun dezintegratif bozukluğu ile daha iyi açıklanamaz olması.

2.14.4 Ayırıcı Tanı

Dil bozuklukları, mental retardasyon, tepkisel bağlanma bozukluğu, görme ve işitme engelliler, çok erken başlangıçlı şizofreni, selektif mutizm, Landau-Kleffner sendromu, otizm spektrum bozuklukları, Rett sendromu, çocukluk çağı dezentegratif bozukluğu, Asperger bozukluğu ve atipik otizm ya da başka türlü adlandırılamayan yaygın gelişimsel bozukluk ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklardır.

Küçük yaşta (1-3 yaş) algılayıcı dil problemi olanlarda otistikler gibi yetersizlikler ve tekrarlayıcı hareketler görülebilir. Ancak bu yaşlarda bile işaret etme ve geleneksel jest-mimik kullanımın açısından otistiklerden daha iyi oldukları tespit edilmiştir. Yaş ilerledikçe (3-4 yaş) tekrarlayıcı davranışlar azalmakta ve sosyal becerileri artmaktadır. Dolayısıyla bu grup otistiklerden, sözel olmayan iletişim ve sosyal becerileri ile ayrılmaktadırlar.

Otistiklerin büyük çoğunluğunda mental retardasyon olması, ayrıca ağır seyreden mental retardelerde sosyal becerilerde yetersizlik ve tekrarlayıcı davranışların sık görülmesi ayırıcı tanıyı zorlaştırmaktadır. İlk bir yaşta otistiklerin diğer gelişimsel bozukluklardan en önemli farkı ismi çağrılınca bakmasıdır. Üç yaşında otistikler ve mental retardelerin en önemli farkı, otistiklerin çevreden izole görünmeleri, erişkinlerin dikkatini çekmede isteksiz görünmeleri, başka çocuklar gibi oynamamaları, boş bakışların olması ve sese garip duyarlılıklarıdır (4). Eğer bir birey bilişsel becerileri (IQ)

altında sosyal beceri sergiliyorsa bu mental retardasyondan ziyade otizmle ilgili değerlendirilir.

2.14.5 Tedavi Yaklaşımları

Otizmin aktif tedavisi olmadığından, klinisyenler bireyin işlev düzeyi ve problemli alanlarına uygun müdahale ve tedavi programı geliştirip çocuğun ve ailenin baş etmelerine aktif katkıda bulunmak zorundadırlar.

Tedavisi olmayan bir durum için, genelde sayısız tedavi yöntemi üretilir. Otizm gibi ağır bir klinik tanı söz konusu olduğunda aile çok zor durumda kalır ve sıklıkla alternatif tedavilere başvurur. Otizmde tam etkinliği tespit edilmiş, bütün olgularda işe yarayan tek tip tedavi yoktur. Ancak bireylerin özellikleri ve işlev düzeylerine göre iyi yapılandırılmış eğitsel programlar yararlıdır. Çok erken yaşlarda başlanan programlarla sosyal becerileri, dil ve iletişimsel becerileri artırmak ve davranış bozukluklarını azaltmak hedeflenmelidir.

2.14.5.1 Sosyal Beceri Eğitimi

Otizmdeki temel yetersizliklerden biri sosyal alanda olduğu için, bu alanda çalışma yapılmadan tedavide başarılı olunamaz. Örnek teşkil etmek, rehberlik, rol değişimi bu amaçla kullanılan tekniklerden birkaçıdır. Seanslar dışında anne –babanın ciddi ve aktif katılımı önemlidir.

2.14.5.2 Uygulamalı Davranış Analizi

Bu yaklaşım özellikle uyumsuz davranışı ortaya çıkaran ve sonuçlarının fonksiyonel analizini yaparak davranışları değiştirmeyi hedeflemektedir.

2.14.5.3 Konuşma ve Dil Terapisi

Dil becerisi için öncelikle çocuğun hangi iletişimsel becerilere sahip olduğunu tespit etmek gerekir. Prelinguistik dönemde özellikle çocuğun dikkatini çekebilmek ve anlamasını artırmak hedeflenir. Özellikle ortak dikkatin oturması, çocuğun dikkatinin insanlar ve nesneler arası koordine olabilmesi, göz işaretini, işaretleşmeyi takip etmesi gerekmektedir. İletişim becerilerini arttırmak için didaktik veya öğretmenin yönlendirdiği davranışçı teknikler, natürilistik yaklaşım (doğal ortamda), üçüncü yaklaşım ise gelişimsel ya da pragmatik konuşmadan ziyade fonksiyonel iletişim

üzerinde duran yaklaşım şekilleri vardır. Ayrıca bilgisayar temelli programlarla kelime sayısı ve konuşmayı artırmayı hedefleyen programlar vardır (198).

2.14.5.4 Diğer tedaviler

Sosyal beceri edinme ve iletişimsel becerileri edinme programları temel olmakla birlikte bu çocukların motor becerileri, öz bakım becerileri zor olduğundan bu alanlarda da eğitsel programlar düzenlenmelidir.

2.14.5.5 İlaç Tedavisi

Bu çocuklarda davranışsal sorunlar, sosyal duyarsızlık, sterotipik davranışlar, öfke, uyku bozuklukları psikofarmakolojik tedavinin hedefidir. Çeşitli davranışsal sorunlar için atipik antipsikotik ilaçlar kullanılır. Bu ilaçların ekstrapiramidal yan etkilerinin olmaması ve stereotipiler üzerine olumlu etkisi nedeniyle sık kullanılırlar.

Risperidon: Bu grup içinde en sık kullanılan ilaçtır. Yapılan çalışmalarda otizme eşlik eden öfke nöbetleri, irritabilite, hareketlilik, stereotipilerde etkinliği bildirilmiştir. En önemli yan etkileri kilo artışı, geçici ve hafif düzeyde sersemlik, titreme, yorgunluk ve prolaktin düzeyinde artıştır. 3.5–4 yaş üzerinde güvenle kullanılabileceği rapor edilmiştir. Önerilen dozu 0.01–0.1 mg/kg'dır.

Ayrıca olanzapin, ketiapin, ziprosidon, aripiprazol gibi atipik antipisikotikler, antidepresanlar (en sık klomipramin), seratonin geri emilim inhibitörleri (fluksetin, flavoksamin, sertralin, sitalopram, mirtazapin, venlafaksin), psikositümülanlar (metilfenidat) tedavide kullanılmıştır. Ayrıca naltrekson ve sekretin gibi duygu durum düzenleyici ilaçlar da tedavide kullanılmıştır (174).

2.14.6 Gidiş ve Prognoz

Uzun sureli takiplerde sosyal yetersizliklere rağmen belirtilerde kısmi gelişmeler bildirilmektedir. Ancak erişkin yaştaki otistiklerin 2/3'ü kendine bakamaz, ancak %5-17'si bağımsız hayat sürdürebilir. Ancak 5 yaş öncesi dil gelişimi iyi olan, erken başlayan dil eğitim programı ve IQ'nun 70'in üzerinde olması prognozun iyi olacağını gösterir. IQ'su 50–60 altında olan grup mutlaka bağımlı hayat sürdüren grup içindedir. IQ'su normal olup ancak dil gelişimi iyi olmayan grup hayatını ancak bakım evlerinde sürdürebilmektedir. Hem dil gelişimi 5 yaş öncesi başlayan, hem de IQ'su normal

olanlarda ise %50 bağımsız hayat sürdürme şansı vardır (21). IQ'su 70'in üzerinde olan 45 kişinin takibi ve çok boyutlu değerlendirilmesinde, üçte biri çok iyi, %22'si orta ve %44'ü kötü prognozlu olduğu bildirilmiştir. Ayrıca IQ'su 100 olanların IQ'su 70 olanlardan iyi olmadığını belirtmişlerdir (195).

Sonuç olarak otistik bozukluk hayat boyu süren, henüz etiyolojisi aydınlatılamamış, dolayısıyla radikal tedavisi henüz olmayan bir bozukluktur. Otizm ve diğer gelişimsel bozukluklar bireyi psikiyatrik bozukluk geliştirmeye karşı korumamaktadır. Tam tersi olarak diğer merkezi sinir sistemini etkileyen bozukluklar için yatkınlıklar artmaktadır.

2.15 Epilepsi ve Otizm

Epilepsi ve otizm arasındaki neden-sonuç ilişkisi uzun süredir araştırılmaktadır. Epilepsisi olan hangi hastada otizm gelişeceği konusunda yetersiz veriler bulunmaktadır. Son çalışmalarda epilepsili çocukların üçte birinde otistik bozukluk riski olduğu belirtilmektedir (184). Erken miyoklonik ensefalopati, Ohtahara sendromu, WS, Dravet sendromu, LGS, Landau-Kleffner sendromu gibi epileptik ensefalopatilerin, bilişsel fonksiyonlarda, dil ve davranış gelişiminde gerileme ya da yavaşlamaya neden olduğu bilinmektedir. Bu gerileme 2 yaş ve altında başlayan epilepside daha ciddi olmaktadır. Tuchman (184) 2006 yılında otizm ve epilepsi yazısında özellikle epileptik ensefalopatilere değinmiştir. Bu çalışmada otistik ve epilepsisi olan çocukların ciddi bilişsel bozukluk, motor gerilik, ciddi dil bozukluklarına sahip olduklarını öne sürmüştür. Bunlar epilepsi ve otizm için ortak risk faktörü olarak ortaya çıkmıştır.

Bazı nöbetlerin otizmde sık rastlandığı fark edilmiştir. Bunlar; (199)

- Genellikle hayatın ilk yılı içinde başlayan yüksek oranda psikomotor gerilik ile birlikte seyreden WS tanımında otizm sıklığı için nedenler mevcuttur. Daha ayrıntılı ele alınırsa, WS'da gözlenen hipsaritmi tablosu insanlarla ilişki kurmayı kısıtlar, posterior kortikal alanların disfonksiyonu, görsel problemlere neden olur ve duygusal gelişimi önler; sonuçta da otistik bozukluklara yol açabilir.
- Temporal loblarda tümör ya da gelişimsel patolojilerin neden olduğu kompleks parsiyel nöbetler: Şifa ile sonuçlanan başarılı ameliyatlardan sonra bazı hastalarda otistik bozuklukların geliştiği bilinmektedir.
-Uyku EEG'sinde devamlı diken-dalga ile seyreden frontal kökenli parsiyel nöbetler.

Aşan İ. ve ark.'rı yaptığı bir çalışmada (200) Tübero sklerozda otizm sıklığını % 35.3 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada otizm olan grupta, olmayan gruba göre infantil spazm belirgin oranda fazla görülmüş, ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tübero skleroz; epilepsi ve otizm için önemli bir model teşkil etmektedir. Uzun yıllar temporal lobdaki tuberlerin otizme neden olduğu düşünülmüştür. Artık son yıllarda bu bölgedeki fokal epileptik aktivitenin de otizm ile ilişki olabileceği düşünülmektedir (199).

Chugani ve ark.'rı (11) PET ile yaptıkları bir araştırmada 110 WS'lu hastanın 18'inde temporal loblarda metobalizmada yavaşlama tespit etmişlerdir. Bu hastaların ortalama 3 yıllık izleminde 14'ünde otistik bozukluk saptanmıştır.

Özgün bir EEG bulgusu olmamasına karşın, otistik çocukların %17-60'ı çeşitli EEG anormallikleri gösterirler. Bulgular sıklıkla frontal, temporal, paryeto-temporal, sentro-temporal bölgelerde gözlenir. Kayaalp L. ve ark.'rı(201) otistik olan ve olmayan WS'lu hastaların video-EEG'lerini ve yaşlarını karşılaştırmışlar. 214 WS'lu hastayı incelemişler; 6 yaşından büyük olan ve ODKL ve DSM-IV kriterlerine uyan 14 otistik hasta ve aynı yaşta ardışık olarak seçtikleri 14 otistik olmayan OS'lu hastayı çalışmaya almışlardır. Tedavilerinde B6 vitamini, VPA, klonazepam, vigabatrin, ACTH tek başına ve/veya birlikte kullanılmıştır. Hastaların % 60'ının kriptojenik WS olduğu saptanmıştır. Semptomatik grupta olanların ise perinatal hipoksik iskemik ensefalopati, herpes simpleks ensefalopatisi, dismorfik bulgulara sahip olduğu görülmüş, % 86 oranında ilk bir yaşta saptanan hipsaritmi tablosu otistik hastalarda daha fazla gözlenmiştir. 28 hasta ile yapılan bu çalışma hipsaritminin ileri yaşlarda sebat etmesi ve frontal bölgelerde baskın olan diken-dalga bulgularının otizm gelişmesine yol açtığını düşündürmüştür. Hipsaritminin bilişsel fonksiyon ve davranış yetilerinde kalıcı hasar verdiği sonucuna varılmıştır.

2.16 Otizm Davranış Kontrol Listesi

Otizm davranış kontrol listesi (ODKL), otizmli çocuklarda görülen davranış problemlerini belirlemeye yönelik bir testtir (Ek A). ODKL, 57 maddeden oluşan, sonuçları "var" veya "yok" tarzında işaretlenen bir ölçektir. Çocuğu en iyi tanımlayan ifadenin karşısındaki sayı daire içine alınır, ifade çocuğu tanımlamıyorsa boş bırakılır. ODKL otizm tarama listesi, duyusal (9), ilişki kurma (12), beden ve nesne kullanımı (12), dil becerileri (13), sosyal ve öz bakım becerileri (11) olmak üzere toplam beş alt

ölçekten oluşan 57 maddelik bir değerlendirme aracıdır. Puanlama 0–158 arası yapılmakta olup, 54–67 aralığındaki bireylerin bir bölümünde otizme özgü yaygın özelliklerin bulunabileceği ya da bu kişilerin yüksek işlevli olabilecekleri belirtilerek daha ayrıntılı inceleme yapılması gerekmekte, 68 ve üzeri yüksek olasılıklı otizm düşündürmektedir.

Krug ve ark. (202) tarafından geliştirilen ölçek pek çok ülkede otizmde tarama ve eğitimin değerlendirilmesi için sık başvurulan ölçekler arasındadır. Ölçeğin kesme puanı olarak, örneklemden elde edilen ortalama puanın (X=77) yarım standart sapma altı olan 68'i kullanılmıştır. 68 ve üzerinde puan alanların %90'ının otizm tanısı almış olduğu, 53 altı puan alanların %95'inin ise otizm tanısı almadığı ve bu puanın altında kalan bireylerin yüksek olasılıkla otizm tanısı alamayacakları belirtilmiştir. 54–67 aralığındaki bireylerin bir bölümünde otizme özgü yaygın özelliklerin bulunabileceği ya da bu kişilerin yüksek işlevli olabilecekleri belirtilerek daha ayrıntılı inceleme yapılması önerilmiştir. Bazı çalışmalarda ölçeğin kesme puanının çok yüksek olduğu belirtilmiştir.

ODKL'nin başka ölçeklerle karşılaştırıldığı, güvenirliğiyle ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır (5-7,203). ODKL tarama testi olarak birçok araştırmada kullanılmıştır. Sonuç olarak ölçeğin; otistik bozukluğun taranması, eğitimin planlanması ve değerlendirilmesi gibi konularda hem klinisyenlerin hem de eğitimcilerin kullanabileceği bir araç olduğu kabul edilmiştir.

ODKL'nin Türkiye için uygun bir tarama aracı olduğu Yılmaz T. ve ark. (8) tarafından 2007'de gösterilmiştir. ODKL'yi Türkçeye uyarlayarak ülkemiz için geçerliğini, güvenirliğini ve kesme puanının saptandığı bu çalışmada, otizmde yaygın olarak görülen pek çok belirti zekâ geriliğinde de gözlendiği için, bu grup da araştırmaya dâhil edilmiştir. ODKL'nin 5 alt ölçek ve toplam puanının otizmi ve zekâ geriliği olan bireyleri birbirinden ayırt edip etmediğini görmek amacıyla, 3 farklı yaş grubu (3–6, 7–10 ve 11 ve üstü) için ayrı ayrı değerlendirilmiştir. 57 davranış tanımından 53'nün otizm ve zekâ geriliği gruplarını ayırt ettiği görülmüştür. Bulgular, ODKL'nin tüm yaşlarda, hatta tanı koymada daha çok sorunun yaşandığı küçük yaş grupları da dâhil olmak üzere 3–15 yaşları arasındaki çocuklarda geçerli bir değerlendirme yaptığını göstermektedir. Sonuç olarak, elde edilen tüm geçerlik ve güvenirlik verileri ODKL'nin Türkiye için uygun bir tarama aracı olduğunu göstermektedir. Kolay ve kısa sürede uygulanabilir olması, gelişimin farklı alanlarını

değerlendirebilmesi, geçerli ve güvenilir bir değerlendirme aracı olması ODKL'nin otizm konusunda yapılacak araştırmalarda da tercih edilebileceğini düşündürmüştür.

ODKL'nin en önemli avantajlarından biri, hem öğretmenlerden hem de ebeveynlerden bilgi almayı olanaklı kılan kolay uygulanabilir bir araç olmasıdır (205). Krug ve arkadaşlarının önerdiği 68 değeri alındığında, elde edilen özgüllük değerinin (0.86) yüksek, ancak duyarlılık değerinin (0.60) düşük olduğu bulunmuştur. Yayınlarda 68'in çok yüksek bir kesme puanı olduğu belirtilmektedir (9,204-207). Wadden ve ark'rı (206) 44'ü, Marteleto ve Pedromonico (207) ise kesme puanı olarak 49'u önermişlerdir. Kesme puanlarında gözlenen bu farklılıklar, ölçeğin uygulandığı kültürün özelliklerinden kaynaklanıyor olabilir. Zira konuyla ilgili çalışmalar değişik ülkelerde (Kanada, İtalya, Brezilya, ABD) yürütülmüştür. ODKL 'nin maddeleri farklı kültürlerdeki kişiler tarafından farklı yorumlanmış olabilir. Ayrıca çalışmalarda otizm grubunun belirlenmesinin değişik biçimlerde yapılması ve örneklem seçilirken özgün bir standardın belirlenmemiş olması da bu farklılığa neden olmuş olabilir (205, 207).

2.17 Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ)

(Childhood Autism Rating Scale, CARS)

ÇODÖ otizm tanısında ve otistik bozukluğu olan çocuğun, diğer gelişimsel bozukluğu olan çocuklardan ayrılmasında yaygın olarak kullanılmaktadır (208). Ölçek aile ile görüşme ve çocuğun gözlemlenmesi sonucunda elde edilen bilgiler temel alınarak doldurulmaktadır. Değerlendiricinin gözlem yapmadan önce 15 maddenin tanımını ve puanlamasını çok iyi bilmesi gerekmektedir. Ölçek ayrı birer alt ölçek görünümünde olan 15 maddeden oluşmakta, ölçeğin doldurulmasıyla çocukta otizmin derecesi belirlenebilmektedir. Ölçekte yer alan maddeler kişilerle ilişki, taklit, duygusal tepkiler, bedenin kullanımı, nesne kullanımı, değişikliğe uyum, görsel tepki, dinleme tepkisi, tat, koku ve dokunmanın kullanılması, korku/sinirlilik, sözel iletişim, sözel olmayan iletişim, etkinlik düzeyi, bilişsel tepkilerin düzeyi ve genel izlenimler başlıkları altında toplanmaktadır. Her madde 1 ile 4 arasında yarım derecelik puanlama ile derecelendirilmektedir.

ÇODÖ'nin otistik bozukluğu olan çocukların zekâ geriliği, gelişimsel geriliği ya da başka türlü adlandırılamayan yaygın gelişimsel bozukluğu olan çocuklardan ayırt edilmesinde özgüllük ve duyarlılığının yüksek olduğu gösterilmiştir (209,210). Ölçeğin ülkemizde geçerlik ve güvenirlik çalışması Sucuoğlu ve arkadaşları (211) tarafından

yapılmış ve 14. madde hariç madde toplam korelasyonunun 0.60 ile 0.91 arasında değiştiği, madde analizi ile 14. madde hariç tüm maddelerin hafif/ağır derecede otizmi olan çocukları ayırt ettiği, ölçeğin iç tutarlılık katsayısının 0.86 olduğu bulunmuştur.

2.18 Fonksiyonel Beyin Görüntülemesi

Epilepsi tanı ve tedavisindeki primer görüntüleme yöntemi MRG olsa da, fonksiyonel nörogörüntüleme yöntemleri tamamlayıcı ve çok değerli bilgiler sağlar. Çocuklardaki ilaca dirençli epilepsilerde ve otizmde en sık kullanılan fonksiyonel nörogörüntüleme yöntemleri positron emission bilgisayarlı tomografi (PET) ve single photon emission bilgisayarlı tomografi (SPECT)'dir.

PET ile beyin ya da diğer organlardaki metabolik ürünlerin bölgesel tutulumu veya affinitesi ölçülür. Epilepside en sık kullanılan 2-deoxy–2-[18F] fluoro-d- glikoz (FDG)'dır dır. Absolü ve nispi beyin glikoz kullanımının oranını veren görüntüyü sağlar (). Ayrıca işaretlenmiş izotoplarla nörotransmitterlein sentezi, taşınması ve reseptörlere bağlanması PET ile gösterilebilir. Bunlardan epilepside en sık kullanılanı GABA A reseptörlerine bağlanan [11C]flumazenil'dir. Ayrıca alfa-[11C]metil-l-triptofan kullanılır (212).

PET, SPECT ve fMRG gibi fonksiyonel beyin görüntüleme teknikleri epileptik ve otistik çocuklarda beyin fonksiyonlarının çalışılmasına olanak sağlamıştır. PET ve SPECT gibi noninvazif teknikler serebral glikoz metabolizmasının ve serebral kan akışının doğru bir şekilde ölçülmesini sağlar. Fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmaları spesifik beyin hastalıklarını belirlemede çeşitli şekillerde kullanılmıştır. Ölçümler istirahat halinde veya spesifik duyusal, motor ve kognitif performans sırasında yapılabilir.

Özellikle lezyon saptanan ve saptanmayan nonlezyonel fokal epilepsilerde PET çalışması ile tanı ve tedavide önemli aşamalar kaydedilmiştir. EEG'de saptanan fokal iktal veya interiktal anormallikler çoğunlukla PET odağıyla uyuşur. Yine WS hastalarda MRG spazmın nedenini göstermede yetersiz kalırsa ve epileptik nöbetler tedaviye dirençli ise PET ile glikoz metabolizması araştırılmalıdır. FDG PET'de fokal kortikal metabolizma azalmasının gösterilmesi dirençli infantil spazmlı hastaların cerrahi olarak tedavi edilmesine olanak sağlar (212). Ancak kriptojenik infantil spazmlı hastaların %65'i PET'de birden fazla alanda kortikal hipometabolizma gösterir. Bu durum da cerrahi için problem oluşturabilir.

3 GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 1995–2007 yılları arası İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'na başvuran 165' i erkek 102'si kız 267 WS olgusu alındı. Hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Tanı; olguların yaşları, ailelerin nöbeti tanımlaması ve/veya muayene sırasında nöbetin gözlenmesi, EEG'de hipsaritmi bulgusunun görülmesi ile kondu. EEG'ler Çocuk Nörolojisi Bilim Dalında bulunan Micromed 18 kanallı dijital video EEG aleti, uluslararası 18–20 elektrot sistemi ile çekildi. EEG'ler Çocuk Nörolojisi Bilim Dalındaki öğretim üyeleri tarafından değerlendirildi.

İlk başvurularda olguların yaş, cinsiyet, başvuru yaşı, izlem süresi, prenatal, natal ve postnatal öyküleri, psikomotor gelişim basamakları, fizik ve nörolojik muayeneleri, spazm şekilleri, laboratuar bulguları ve kraniyal görüntülemeleri incelendi. Laboratuar incelemelerinden metabolik hastalıklar selektif tarama testleri (tandem ms profili, ince tabaka kromatografi ile idrar organik asitleri, biotinidaz tarama testi, idrarda demir-3-klorür, nitrozanaftol, siyanid nitroprussid, gümüş nitroprussid, dinitrofenil hidrazin, fast blue B testleri), biyokimyasal incelemeler (tiroid hormonları, serum amonyak ve laktat düzeyleri ve..) yapıldı. Kranial görüntüleme yöntemlerinden biri veya ikisi uygulandı. BT ve MRG gibi incelemeler çeşitli merkezlerde yapıldı. Olguların psikomotor gelişimi 6 yaştan küçüklerde Denver II tarama testi ile değerlendirildi. Altı yaştan büyük çocukların zekâ düzeyi IQ'ları ölçülerek belirlendi.

WS alt grupları 1991 İLAE sınıflamasına göre belirlendi. Spazmlar başlamadan önce psikomotor gelişim normal olan, baş çevresi persentilleri normal sınırlar içinde kalan, nörolojik muayeneleri, laboratuar incelemeleri ve radyolojik değerlendirmeleri normal olan hastalar kriptojenik WS grubuna alındı. Bunların dışındakiler ise semptomatik WS grubunu oluşturdu.

Tedavide kullanılan ilaçlar ve tedaviye yanıtları incelendi. Tedaviye yanıt ailelerin spazmlara ilişkin verdikleri bilgiler ve çekilen EEG'ler ile değerlendirildi. Spazmların durması ve EEG'de hipsaritminin kaybolması tam yanıt olarak değerlendirildi. Spazmlarda %50 azalma ve EEG'de kısmen düzelme (diken ve keskin dalgalarda azalma) kısmi yanıt olarak değerlendirildi.

Retrospektif incelenen 267 olgunun 43'ünün öldüğü anlaşıldı. 224 olgudan ulaşılabilen ve polikliniğe gelen, 3 yaştan büyük olan toplam 90 olguya ailelerden onay

alındıktan sonra ODKL uygulandı (Ek A). Bu olguların anne ve/veya babasına aynı kişi (yardımcı araştırmacı) tarafından 57 madde soruldu. ODKL otizm tarama listesi, duyusal (9), ilişki kurma (12), beden ve nesne kullanımı (12), dil becerileri (13), sosyal ve öz bakım becerileri (11) olmak üzere toplam beş alt ölçekten oluşan 57 maddelik bir değerlendirme aracıdır. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan ise 159'dur. Bu çalışmada ODKL için kesme değeri 45 olarak belirlendi. Kırkbeş (45) ve üzeri puan alan 23 hastaya Çocuk Psikiyatri polikliniğinde ikinci bir test olan Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) (Childhood Autism Rating Scale, CARS) uygulandı.

ÇODÖ otizm tanısında ve otistik bozukluğu olan çocuğun, diğer gelişimsel bozukluğu olan çocuklardan ayrılmasında yaygın olarak kullanılan bir testtir. ÇODÖ'dan 30 ve üzerinde puan alan çocukların yüksek olasılıkla otistik bozukluğu olduğu düşünülmektedir. 30-36.5 puan arası hafif-orta şiddette otizmi, 37-60 puan arası ise ağır şiddette otizmi göstermektedir. ÇODÖ uygulanan 23 çocuğun 21'i 30 ve üzeri puan almış, 2 hasta 30 puanın altında puan aldığı için otizm düşünülmemiştir.

Yirmi bir hastanın 17'sine PET yapıldı. PET'i olan hastalardan 2'sinin PET kalitesi iyi olmadığından çalışmadan çıkarıldı. Böylelikle otizmi olan WS'lu ve PET yapılmış 15 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. ODKL ve ÇODÖ testlerinden sonra otistik olmadığına karar verilen, eski WS'lu hastalardan PET'i olan 9 tanesi kontrol grubuna alındı.

PET yapılmış tüm hastaların enjeksiyon öncesinde kan şekeri düzeyleri düzeyleri kontrol edilmişti. Karanlık ve sessiz odalarda dinlenmeye alınan hastalara intravenöz yolla 0.15 mCi (148-488 MBq) dozda ^{18}F-FDG uygulamasından 50 dakika (57-78 dakika) sonra hastalar çekime alınmıştır. Çekime alınmadan 20 dakika önce, tüm hastalara, 75 mg/kg dozunda kloral hidrat, oral yolla uygulanarak sedasyon sağlanmıştır. PET çekimi uyku sırasında gerçekleşmiş ve hastaların bu sürede vital bulguları, göz ve beden-baş hareketleri gözlemlenmiştir. kısa süre önce nöbet geçiren hastalar çekime alınmamıştır. altı kesitli çok dedektörlü BT sistemleri ile birleştirilmiş, yüksek çözünürlüklü PET tarayıcıda (Siemens Biograph 6 HI-REZ LSO PET/CT, İllinois, USA) 128X128 matrix, FWHM 2mm olmak üzere 6 iterative, 8 subsets rekonstrüksiyon algoritması ile iteratif yöntemle yeniden görüntü oluşturulması metodu kullanıldı. Ayrıca foton azalımının düzeltilmesi için BT imajlarından yararlanıldı. BT imajları 240 mAS, 3mm kesitlerle alındı. PET görüntüleri görsel olarak bu konuda

tecrübesi olan 2 nükleer tıp uzmanı tarafından hastaların klinik tanıları ve MR bulguları bilinmeden değerlendirildi. PET anormallikleri iki ve daha fazla kesitte ve iki ve daha fazla girusta izlenen FDG tutulum azalması varlığında dikkate alındı. Bu azalım kabaca tanımlanan bölgenin kontrlateraline göre %15'e kadar minimal, %15-30 arası hafifçe, %30-50 arası orta ve %50 den daha fazla ise şiddetli olarak değerlendirildi. Saptanan PET bulguları, 3D-SSP yazılımı ile de ayrıca karşılaştırılarak doğrulandı.

ODKL ve ÇODÖ testleri ile otizm olduğu saptanan hastaların ve kontrol hastalarının verileri ile PET bulguları bilgisayarda SPSS 13.0 for Windows paket programında incelendi. Sürekli verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama±standart sapma, medyan (min; maks), kategorik veriler ise yüzde ifadelerle verildi. Verilerin karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için normal dağılışlı olanlarda Student t-testi, Normal dağılışlı olmayanlarda Mann-Whitney-U testi kullanıldı, kategorik değişkenlerle ilgili testler için Ki-kare testi ve beklenen değeri 5 küçük olan tablolarda da Fisher'in kesin olasılık testi kullanıldı. İstatistik testlerde anlamlılık düzeyi olarak $p<0.05$ değeri kullanıldı.

Etik kurul onayı: İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı Yerel Etik Kurul onayı (proje no: 2008/ 2456) alınmıştır.

4 BULGULAR

4.1 Hastaların Özellikleri

4.1.1 Olguların Kronolojik Yaşları

Toplam olarak 24 WS olan hastaya PET yapılmıştı. Bu hastaların yaşları 3-16 yaş arasında, ortalama 7.8±4 yaş arasında değişmekteydi

4.1.2 Cins Dağılımı

Bu hastaların 15'i (%62.5) erkek, 9'u (32.5) kızdı. Erkek olan hastaların 9'u, Kız hastaların 6'sı otizm tanısı almıştı (Tablo 4.1). Cinsiyet açısından otistik olanlarla olmayanlar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (Fisher's Exact Testi, p= 1.000).

Tablo 4.1 Olguların cinsiyete göre dağılımı

		Otizm		Toplam
		Var	Yok	
Cinsiyet	Erkek n (%)	9 (60)	6 66,7	15 (62,5)
	Kız n (%)	6 (40)	3 (33,3)	9 (37,5)
Toplam n (%)		15 (60)	9 (40)	24 (100)

4.1.3 Nöbetlerin Başlama Yaşı

WS'lu hastalarda epileptik nöbet başlama yaşı 1-330 gün arasında ortalama 133.2±110.65 gün arasında değişmekteydi.

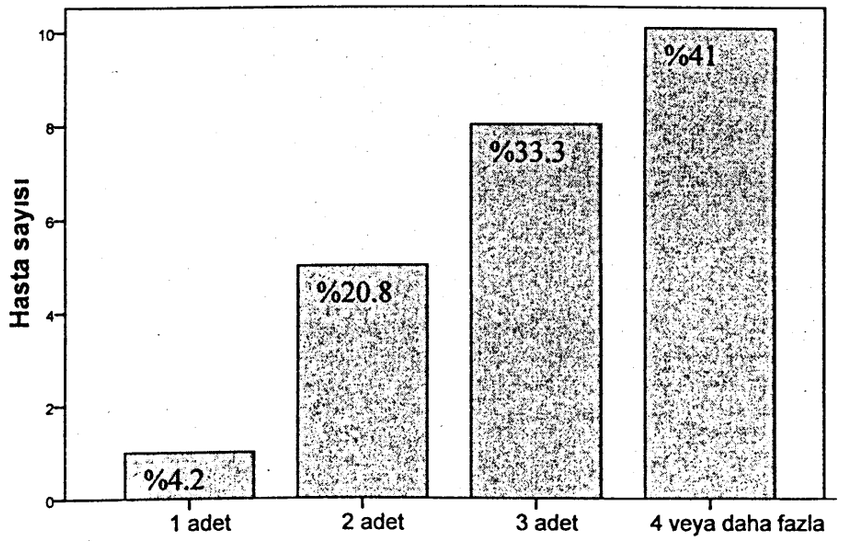
4.1.4 Takip Süresi

Hastaların takip süresi ise 2-16 yıl arasında ortalama 7.08±4 yıl arasında değişmekteydi.

4.1.5 Kullanılan İlaç Sayısı

Bir hasta tek çeşit, beş hasta 2 çeşit, sekiz hasta 3 çeşit, 10 hasta 4 veya daha fazla ilaç kullanmıştı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Hastaların kullandığı ilaç sayısı ve yüzdesi



4.1.6 Otizmle Etiyolojik Sınıflama Arasındaki İlişki

WS Sendromlu hastalar otizmin olup olmamasına ve etiyolojik tanılarına göre sınıflandırıldılar. Hastaların 12'si semptomatik ve 12'si de kriptojenik WS grubundaydı. Semptomatik olanların 11'inde, kriptojenik WS olanların 4'ünde otizm vardı. Semptomatik ve kriptojenik WS'lu hastalarda otizm olup olmaması yönünden aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Fisher's Exact Testi, p= 0.009) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 PET yapılan hastaların etiyolojiye ve otizm tanısına göre dağılımı

		Otizm		
		Var	Yok	Toplam
Tanı	Semptomatik West n (%)	11 (73,3)	1 (11.1)	12 (50)
	Kriptojenik West n (%)	4 (33,3)	8 (88.9)	12 (50)
Toplam n		15	9	24

4.1.7 Otizmle Zekâ Seviyesi Arasındaki İlişki

Hastalar zekâ seviyeleri ve otizm varlığına göre sınıflandırıldı. Otistik 15 hastanın 7'sinde (%46.7) ağır zekâ geriliği vardı. Otizmi olmayan hastalardan 6'sında orta derece, 3'ünde hafif derece zekâ geriliği vardı. Ağır derecede zekâ geriliği olan hastalarda otizmin olup olmaması açısından aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Pearson Chi-Square, p= 0.048) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4 Zekâ düzeyi ve otizm arasındaki ilişki

		Otizm		Toplam
		Var	Yok	
Zekâ Düzeyi	Hafif n (%)	2 (13.3)	3 (33.3)	5 (20)
	Orta n (%)	6 (40)	6 (66.7)	12 (50)
	Ağır n (%)	7 (46.7)	0 (,0)	7 (29,2)
Toplam n (%)		15 (62,5)	9 (37,5)	24 (100)

4.1.8 Etiyolojik Sınıflama İle Zekâ Arasındaki İlişki

Yine semptomatik WS'lu 12 hastanın 10'unda orta ve ağır, kriptojenik WS'lu 12 hastanın 8'inde orta derece zekâ geriliği vardı. Kriptojenik ve Semptomatik WS'lu hastalar zekâ seviyeleri açısından karşılaştırıldığında, ağır zekâ geriliği görülme açısından fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Pearson Chi-Square, p=0.078) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5 WS'nun etiyolojik sınıflaması ve zekâ seviyesi arasındaki ilişki

		Tanı		Toplam
		Semptomatik west	Kriptojenik west	
Zekâ Düzeyi	Hafif n (%)	2 (40)	3 (60)	5 (20,8)
	Orta n (%)	4 (33,3)	8 (66,7)	12 (50)
	Ağır n (%)	6 (85,7)	1 (14,3)	7 (29,2)
Toplam		12	12	24

4.1.9 Epileptik Nöbetle Otizm Arasındaki İlişki

Otizmi olan 15 WS Sendromlu hastanın 10'unda (%66.7) epileptik nöbetler devam ediyordu, 5'inde (%33.3) durmuştu. Otistik olmayan 9 hastanın 5'inde (%55.6) nöbetler devam ediyordu, 4'ünde (%44.4) nöbetler durmuştu. Otizmle nöbet devam edip etmemesi arasındaki ilişki istatiksel olarak anlamlı değildi (p=0.678) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6 Epileptik nöbetlerle otizm arasındaki ilişki

		Otizm		Toplam
		Var	Yok	
Nöbet	Devam ediyor n (%)	10 (66,7)	5 (55.6)	15 (62,5)
	Durmuş n (%)	5 (33.3)	4 (44,4)	9 (37,5)
Toplam		15	9	24

4.1.10 Etiyolojik Tanı İle Nöbetler Arasındaki İlişki

Semptomatik WS'lu 12 hastanın 10'unda (%83.3) epilepsi nöbetleri devam ediyordu, iki (%16.7) hastada ise nöbetler durmuştu. Kriptojenik WS'lu 12 hastanın 5'inde (%41.7) nöbetler devam ediyordu, 7'sinde (%58.3) nöbetler durmuştu (Tablo 4.7). Semptomatik WS'u ile kriptojenik WS'u arasında nöbet devam edip etmeme yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Fisher's Exact Testi, p=0.089).

Tablo 4.7 Epileptik nöbetlerle West sendromunun etiyolojik sınıflaması arasındaki ilişki

		Tanı		Toplam
		Semptomatik West	Kriptojenik West	
Nöbet	Devam ediyor n (%)	10 (83.3)	5 (41.7)	15 (62,5)
	Durmuş n (%)	2 (16.7)	7 (58.3)	9 (37,5)
Toplam		12 (50)	12 (50)	24 (100)

4.1.11 Nöbetlerle Kullanılan İlaç Sayısı Arasındaki İlişki

WS'lu hastalarımızdan 10'u dört veya daha fazla, 8'i üç, 5'i iki ve biri bir çeşit ilaç kullanmıştı. Dört veya daha fazla ilaç alan 10 hastanın 8'inde nöbetler devam etmekteydi. Üç ilaç alan 8 hastanın 3'ünde nöbetler devam ediyordu. Tüm hastaların %40'ı dört veya daha fazla ilaç kullanmıştı. Kullanılan ilaç sayısı ile epileptik nöbetlerin devam edip etmemesi arasındaki ilişki istatiksel olarak anlamlı değildi (Pearson Chi-Square, p=0.256) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8 Kullanılan ilaç sayısı ile epileptik nöbetler arasındaki ilişki

		Kullanılan İlaç Sayısı				Toplam
		1 adet	2 adet	3 adet	4 veya daha fazla	
Nöbet	Devam ediyor n (%)	1 (6,7)	3 (20)	3 (20)	8 (53,3)	15 (62,5)
	Durmuş n (%)	0 (,0)	2 (22,2)	5 (55,6)	2 (22,2)	9 (37,5)
Toplam		1 (4,2)	5 (20,8)	8 (33,3)	10 (41,7)	24 (100)

4.2 PET Bulguları

4.2.1 Temporal Tutulumla Otizm Arasındaki İlişki

Hastalarımız temporal metabolik aktivite azalması açısından değerlendirildiğinde 15 otistik hastanın 13'ünde (% 86.7) temporal metabolik aktivitede belirgin azalma varken, 2 (%13.3) hastada temporal metabolik aktivite normaldi. Otizmi olmayan hastaların 8'inde hafif derecede temporal metabolizma azalması vardı, birinde temporal metabolik aktivite normaldi. Temporal lob tutulumu ile otizm gelişimi arasında kuvvetli bir bağlantı saptandı ($p<0.001$). Şiddetli temporal tutulumu olan 13 (%86.7) hastanın tümünde otizm gelişmişti. Hafif tutulumu olan 7 (%29) hastada ise otizm yoktu. Yine otistik olan 2 hastada temporal tutulum yoktu (Tablo 4.9).

Tablo 4.9 Temporal lob tutulumu ile otizm arasındaki ilişki

		Otizm		
		Var	Yok	Toplam
Temporal Tutulum	Yok n (%)	2 (50)	2 (50)	4 (16,7)
	Hafif n (%)	0 ,0	7 100	7 (29,2)
	Şiddetli n (%)	13 (100)	0 (,0)	13 (54,2)
Toplam		15 (60)	9 (40)	24 (100)

Bilateral temporal metabolik aktivite azalması açısından hastalar değerlendirildiğinde 15 otistik hastanın 10'unda (%66.7) bilateral temporal tutulum saptandı, 5'inde (%33.3) yoktu. Otizmi olmayan grupta (9 hasta) ise hiçbir hastada bilateral temporal tutulum yoktu. Otistik ve otistik olmayan gruplar arasında bilateral temporal tutulum açısından fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Fisher's Exact Testi, $p=0.002$). On dört nolu hastamıza ait PET'de bilateral temporo-paryeto-oksipital (temporal ağırlıklı) metabolizma azalması görülmektedir (Şekil 8).

Sol temporal lob metabolik aktivite azalması açısından hastalar değerlendirildiğinde 15 otistik hastanın sadece 2'sinde (% 13.3) sol temporal metabolik aktivite azalması vardı. Hastaların 13'ünde (% 86.7) sol temporal lob metabolik aktivitesi normaldi. Otistik olmayan hastaların hiçbirinde sol temporal lob tutulumu yoktu. Otistik olan grup ile otistik olmayan grup arasında sol temporal lob tutulumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Fisher's Exact Test, $p=0.511$).

Sağ temporal lob tutulumu açısından bulgular sol lob ile aynıydı. Otistik hastaların sadece 2'sinde sağ temporal lob tutulumu vardı.

4.2.2 Frontal Lob Tutulumuyla Otizm Arasındaki İlişki

Otizmi olan 15 hastanın 9'unda (% 60) PET'de frontal bölgede metabolik aktivitede azalma saptanırken, 6'sında (% 40) frontal metabolizma azalması yoktu. Frontal lob tutulumu ile otizm gelişimi arasında kuvvetli bir ilişki saptandı. Bu ilişki istatiksel olarak da anlamlıydı (p=0.004). Şiddetli frontal tutulumu olan 9 hastanın tümünde otizm vardı. Yine 6 hastada da frontal tutulum olmadan otizm gelişmişti (Tablo 4.10). Sekiz nolu hastanın PET çalışmasında frontal lobda yaygın ve ciddi hipometabolik aktivite, Şekil 9'da görülmektedir.

Tablo 4.10 Frontal tutulum ile otizm arasındaki ilişki

		Otizm		Total
		Var	Yok	Var
Frontal tutulum	Var n (%)	9 (60)	3 (33,3)	12 (50)
	Yok n (%)	6 (40)	6 (66,7)	12 (50)
	Total n (%)	15 (60)	9 (40)	24 (100)

Otistik hastaların 7'sinde (% 46.7) PET'de bilateral frontal belirgin metabolik aktivitede azalma varken, 8'inde (%53.7) metabolik aktivite azalması yoktu. Otistik olmayan hastaların hiçbirinde bilateral frontal metabolik aktivite azalması yoktu. Otistik grup ile otistik olmayan grup arasında bilateral frontal metabolizma azalması açısından fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Fisher's Exact testi, p= 0.022) (Tablo). Ayrıca bir hastada ve 2 hastada sol frontal tutulum vardı.

4.2.3 Paryetal Lob Tutulumu İle Otizm Arasındaki İlişki

Otistik hastaların 7'sinde (% 46.7) PET'de paryetal belirgin metabolik aktivitede azalma varken, 8'inde paryetal metabolik aktivite azalması yoktu. Otistik olmayan hastaların hiçbirinde paryetal metabolik aktivite azalması yoktu. Otistik grup

ile otistik olmayan grup arasında paryetal metabolizma azalması açısından fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Fisher's Exact testi, p= 0.022) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11 Paryetal tutulumla otizm arasındaki ilişki

		Otizm		Total
		Var	Yok	Var
Paryetal Tutulum	Var n (%)	7 (46,7)	0 (,0)	7 (29,2)
	Yok n (%)	8 (53,3)	9 (100)	17 (70,8)
	Total n (%)	15 (60)	9 (40)	24 (100)

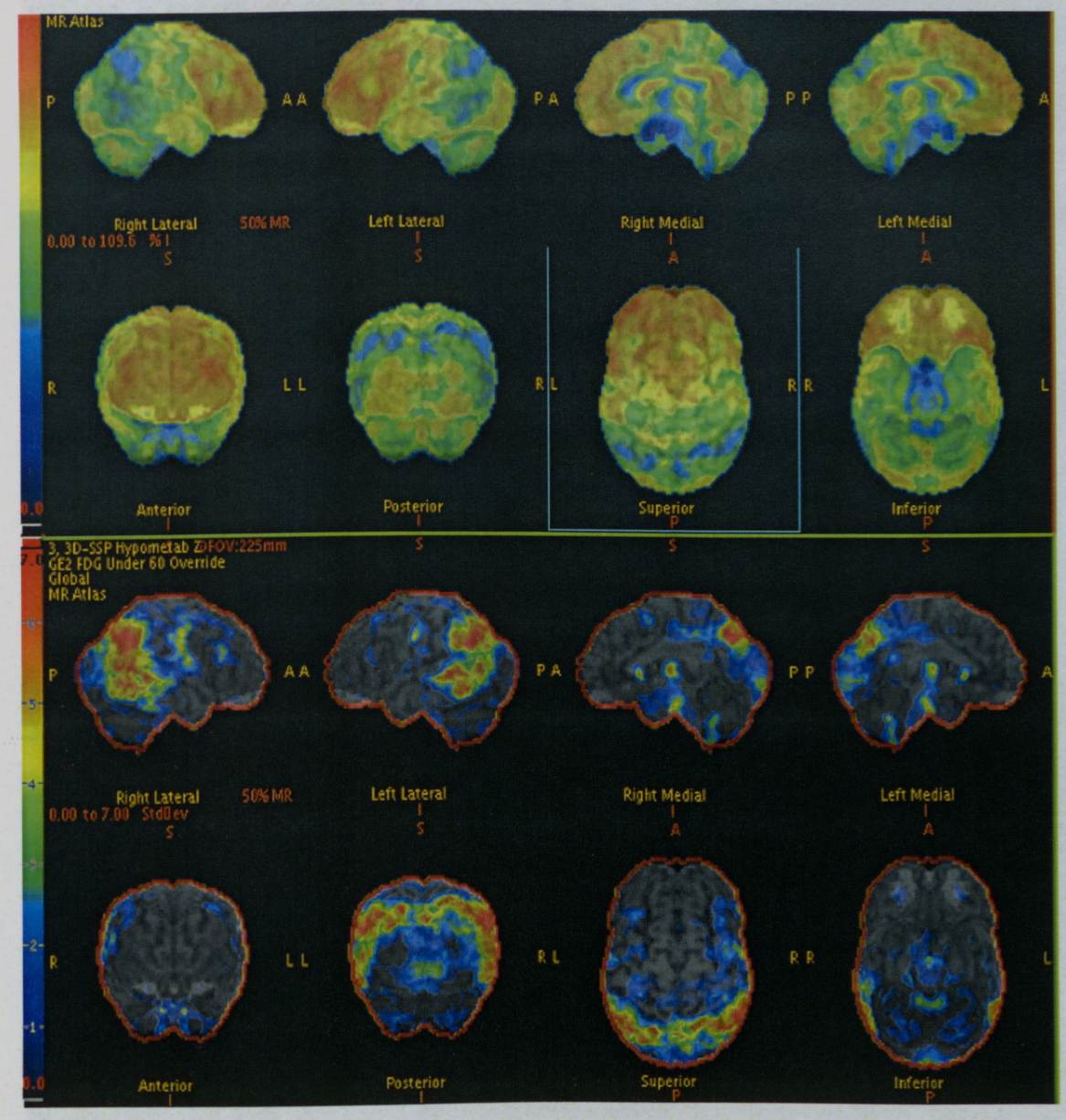
Otistik hastaların 5'sinde (% 33.3) PET'de bilateral paryetal belirgin metabolik aktivitede azalma varken, 10'unda bilateral paryetal metabolik aktivite azalması yoktu. Otistik olmayan hastaların hiçbirinde bilateral paryetal metabolik aktivite azalması yoktu. Otistik grup ile otistik olmayan grup arasında bilateral paryetal metabolizma azalması açısından fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Fisher's Exact testi, p= 0.118).

4.2.4 Oksipital Lob Tutulumu İle Otizm Arasındaki İlişki

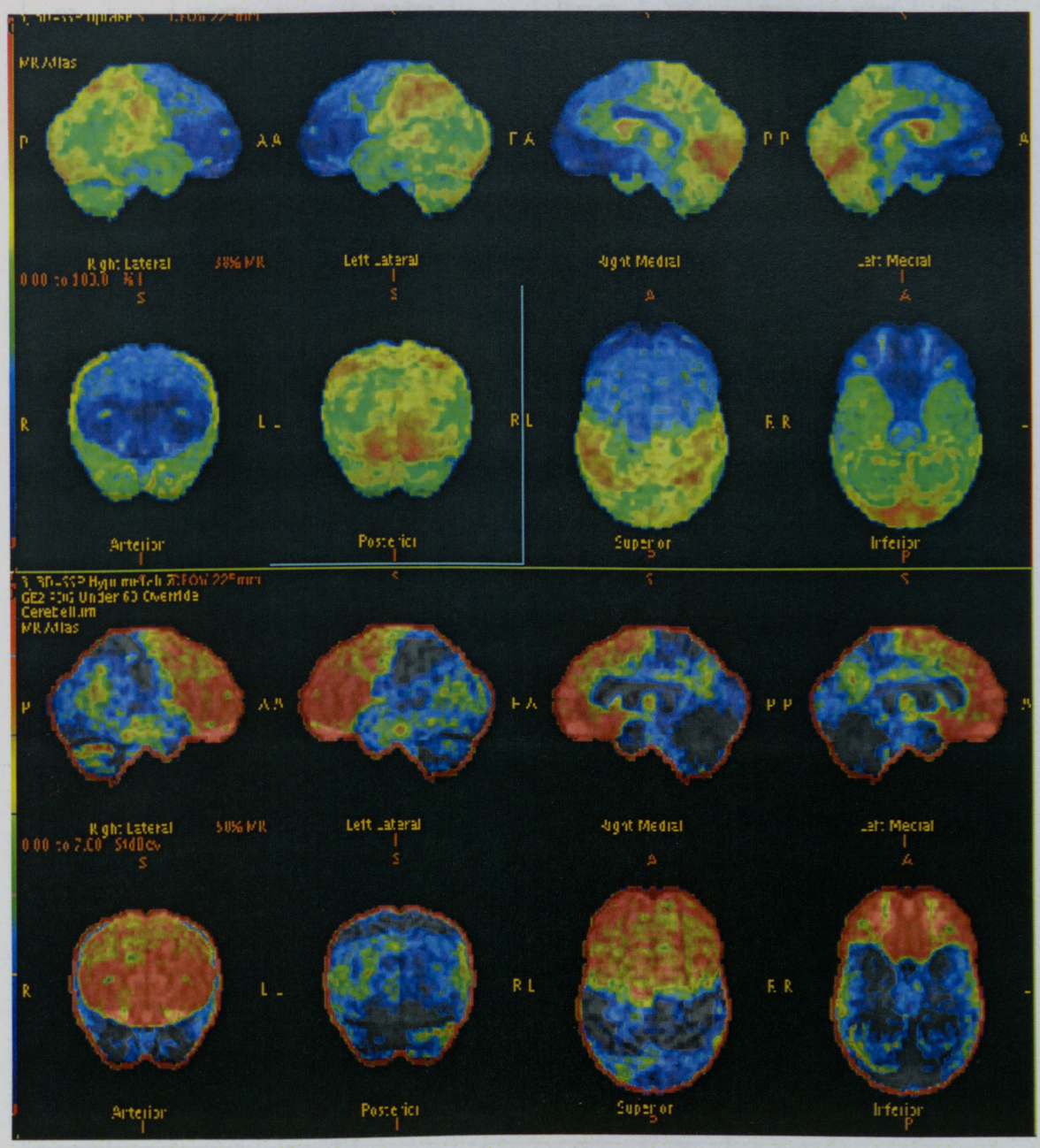
Otizmi olan 15 hastanın 3'ünde (% 20) oksipital lob tutulumu vardı, 12'sinde (%80) yoktu. Oksipital lob tutulumu ile otizm gelişimi arasındaki ilişki istatiksel olarak anlamlı değildi (Fisher's Exact Test, p=0.266). Hastaların tüm klinik özellikleri Tablo 12'de verilmiştir.

4.3 Kranial MRG Bulguları

Otizmi olmayan WS 9 hastanın kranial MRG'leri normaldi. Otizmi olan 15 hastanın 4'ünde kranial MRG normal, 3'ünde PVL, 3'sinde kortikal atrofi, 2'sinde periventriküler ak maddede azalma, 1 hastada hipoksi bulguları, 1 hastada ensefalit sekeli bulguları ve 1 hastada da ventriküler genişleme saptandı. Hastalarımızda MRG'de yapısal lezyonlar (bir hastada lizensefali tip 2, bir hastada sol frontal makrokistik lezyon) PET'de hipometabolik alanlar olarak görüldü. PET'de belirlenen hipometabolik lezyonlar (fonksiyonel çalışma olduğundan dolayı) kranial MRG'de belirlenemedi.



Şekil 8 On dört nolu hastaya ait PET'de bilateral temporo-paryeto-oksipital (temporal ağırlıklı) metabolizma azalması görülmektedir



Şekil 9. Sekiz nolu hastanın PET çalışmasında frontal lobda yaygın ve ciddi hipometabolik aktivite, anterior paryetal, temporal ve cingulat gyrusta metabolizma azalması. Posterior paryetaller ve oksipitaller kısmen korunmuş

Tablo 4.12 Olguların klinik, EEG ve PET karakteristikleri.

Hasta no	Cins	Spazm başlama yaşı (gün)	otizm	PET yapılma yaşı (yıl)	IQ	Nöbet Durumu	Son EEG durumu	PET Lezyonu	Takip süresi (yıl)	Kullanılan ilaç sayısı
1	E	240	Var	8	Orta	Yok	P	B-T	8	4
2	K	150	Var	12	Hafif	Yok	P	B-T	12	3
3	K	210	Var	4	Ağır	Yok	P	B-T-P	4	3
4	E	270	Var	12	Ağır	Var	P	B-F-T-O	12	4
5	K	1	Var	3	Hafif	Var	N	B-3. VÇ	2	2
6	E	120	Var	6	Orta	Var	P	SL-T	6	3
7	E	60	Var	3	Orta	Yok	N	B-F-T-P	3	3
8	K	240	Var	16	Ağır	Var	P	B-F-T-P	16	4
9	E	150	Var	4	Orta	Yok	P	B-T,S-F	4	4
10	E	180	Var	6	Ağır	Var	P	S-T, B- F-O	6	4
11	E	1	Var	13	Ağır	Var	P	B-F-P-T	7	2
12	K	330	Var	7	Orta	Var	P	SL-F, S-P	7	4
13	E	2	Var	11	Ağır	Var	P	B-F-T	11	4
14	E	240	Var	14	Orta	Var	P	B-T-P-O	14	4
15	K	10	Var	10	Ağır	Var	P	B-F, S-T-P	10	2
16	K	60	Yok	5	Hafif	Yok	P	H-B-T	5	3
17	E	180	Yok	11	Hafif	Yok	N	H-B-T	3	2
18	K	30	Yok	6	Orta	Var	P	H-B-T	5	4
19	E	150	Yok	14	Hafif	Yok	N	H-B-T	13	3
20	E	330	Yok	4	Orta	Var	N	N	4	1
21	E	1	Yok	4	Orta	Var	P	H-B-T	4	3
22	E	210	Yok	5	Orta	Yok	N	H-B-T	5	2
23	K	30	Yok	5	Orta	Var	P	H-B-T	5	4
24	E	2	Yok	4	Orta	Var	P	H-SL-T	4	3

B:bilateral, F:frontal, T:temporal, P:paryetal, O:oksipital, H:hafif, S:sağ, SL:sol, VÇ: ventrikül çevresi, PET:positron emission tomografi, N:normal, P: patolojik

5 TARTIŞMA VE SONUÇ

İnfantil spazmla otizm arasındaki ilişki ilk kez 1971 yılında Taft ve Cohen tarafından tanımlanmıştır (213). Daha sonra Wong (126) tarafından da doğrulanmıştır. Riikonen ve Amnell (214) 1960-1976 yılları arasında Finlandiya'da üç ana çocuk hastanesinde takip edilen 192 infantil spazmlı hastanın %12.5'ünde otizm geliştiğini rapor etmiştir. Sidenvall ve ark'rı tarafından İsveç'te 57 infantil spazmlı hastada yapılan çalışmada ise %9 oranında otizm saptanmıştır (25). Saemundsen ve ark.'rı tarafından İzlanda'da yapılan bir çalışmada, 1981-1998 yılları arasında WS tanısı alan 17 hastada otizm spektrumlu hastalıklar oranı %35.3 olarak bulunmuştur. Ancak sadece mental yaşı 24 ay ve üzerindeki hastalar çalışmaya alındığı zaman bu oran %17.6 olarak rapor edilmiş (182). Bunun da daha önceki çalışmalarda bildirilen oranlara (% 9 ve %12.5) yakın olduğunu bildirmişlerdir (24,214). Bu oranın genel popülasyondaki genç yaş grubunda rapor edilen orandan (%0.6) (215) çok yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Biz de hastalarımızdan 90'ına ODKL uyguladık. Yirmi üç hasta kesme puanı olarak kabul ettiğimiz 45'in üzerinde puan aldı. Bu hastalara uygulanan ÇÖDO'dan sonra 23 hastanın 21'inde (%23.3) otizm saptadık. Biz de İzlanda'da yapılan çalışmadaki gibi mental yaşı 24 aydan düşük olan hastaları çalışmaya almadığımız zaman bu oranı %18.8 olarak bulduk. Bu oran İzlanda'da yapılan çalışmayla paralellik göstermektedir. Bizim çalışmamızdaki oranın diğer iki çalışmadan yüksek olmasının sebebi de hastaların uzun süreli takibine bağlı olabilir.

Çoğu epidemiyolojik çalışmalarla bağlantılı olarak, otizmin bir organik serebral disfonksiyon sonucu olduğu düşünülmektedir. Hastaların %70'inde mental retardasyon (IQ<70) ve %33'ünde konvülziyon vardır (216). Kardeşlerdeki tekrarlama riski %3-5 (genel popülasyondan 75 kez fazla) ve erkeklerde daha sık (E/K, 3/1) olması genetik yatkınlığı düşündürür (4). Çalışmamızda otizmi olan WS'lu hastalarda E/K oranını 1.6/1 olarak saptadık. Cinsiyet açısından otistik olanlarla olmayanlar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.

Otizmi olan WS'lu hastaların uzun süreli takipleri konusunda yapılmış çok sayıda çalışma yoktur. Bu konuda yapılan en uzun süreli çalışma Chugani ve ark.'rının 1996 yılında yaptığı çalışmadır. İnfantil spazmlı hastaların uzun süreli takip sonuçlarını belirlemek için yapılan bu prospektif çalışmada hastalar 10 ay ile 10 yıl 5 ay arasında (ortalama 3y 11ay±2y 4ay) takip edilmiştir. Olguların, yaşları ise 3y ile 12y 5 ay

arasında (ortalama 6y 3ay ±2y 6ay) değişmekteydi (11). Çalışmamızda PET yapılan WS'lu hastaların yaşları 3-16 yaş arasında, ortalama 7.8±4 yaş, takip süresi ise 2-16 yıl (ortalama 7.08±4 yıl) arasındaydı. Literatür incelendiğinde otizmi olan WS'lu hastaların en uzun süre takip edildiği çalışmanın kendi çalışmamız olduğunu görmekteyiz.

Semptomatik WS'lu hastalar kriptojenik olanlara göre klinikleri daha ağır seyreden hasta grubunu oluştururlar, tedaviye daha dirençlidirler ve zekâları daha fazla etkilenir. Dolayısıyla bu hasta grubunda otizm görülme oranı kriptojeniklere göre daha yüksektir (11). Semptomatik WS olan 12 hastamızın 11'inde (%91.7) ve kriptojenik WS olan 12 hastanın 4'ünde (%33.3) otizm gelişmişti. Semptomatik ve kriptojenik WS'lu hastalarımızda otizm olup olmaması yönünden aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Bunun nedeni semptomatik WS'lu hastalarda mental retardasyon oranı daha yüksek olması olabilir.

Mental retardasyonlu hastalarda daha önce yapılan bir çalışmada, IQ≤ 50 olan bireylerde pervaziv gelişimsel bozukluk görülme oranı (%26.1), IQ'su 50-70 arasında olan bireylerden belirgin derecede yüksek bulunmuştur (217). Saemundsen ve ark.'nın çalışmasında da 11 mental retarde WS'lu hastanın 5'inde otizm bulunmuştur (182). Düzeltilmiş Otizm Tanısal Görüşme (Autism Diagnostic Interview-Revised, ADI-R) kılavuzunda otizmin tanısı için gerekli olan kriterlerin 2 yaşından önce ortaya çıkmadığından dolayı, mental yaşı 24 aydan büyük olan çocuklarda otizm için değerlendirme yapmanın uygun olacağı belirtilmektedir (218). ICD-10 ve DSM-IV sınıflandırma şemasının otizmin tanısındaki bu sorunları çözmediği belirtilmiştir (174). Bizim hastalarımızda da mental retardasyon ile otizm gelişimi arasındaki istatiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. Ağır derecede mental retardasyonu olan 7 hastamızın hepsinde (%100) otizm tanısı doğrulandı.

Serebral disfonksiyonun epidemiyolojik delillerine rağmen, beyin görüntülemesinde kullanılan ilk jenerasyon çalışmalar, uyumlu lokalize neokortikal beyin disfonksiyonunu göstermede yetersiz kalmıştır. Yapısal nörogörüntüleme çalışmaları (BT ve MRG) otistik erişkinlerde ve büyük otistik çocuklarda serebral korteks, ventriküler sistem ve serebellum gibi değişik anatomik yerlerde anormallikler göstermiştir (219).

PET, SPECT ve fMRG gibi fonksiyonel beyin görüntüleme teknikleri epileptik ve otistik çocuklarda beyin fonksiyonlarının çalışılmasına olanak sağlamıştır. PET ve SPECT gibi noninvaziv teknikler serebral glikoz metabolizmasının ve serebral kan

akışının doğru bir şekilde ölçülmesini sağlar. Ölçümler istirahat halinde veya spesifik duyusal, motor ve kognitif performans sırasında yapılabilir.

Uzun süreli görüntüleme çalışmaları tedaviye dirençli epilepsilerin nedenini ve altında yatan mekanizmaları açıklamakta önemli aşamalar kaydetmiştir (220). Tedaviye dirençli 15 fokal epilepsili (lezyonu olmayan) hastada ortalama 19 (7-44) ay aralarla yapılan iki FDG-PET çalışmasındaki bulgular karşılaştırılmış; devam eden veya artmış nöbet sıklığı olan hastalarda ikinci FDG-PET'de hipometabolik kortikal alanlarda artma saptanmıştır. Epileptik nöbet sıklığı birinci ve ikinci FDG-PET arasında azalan hastalarda ise kortikal hipometabolik alanda azalma saptanmıştır. Buna bağlı olarak PET'deki kortikal glikoz hipometabolizmasının yaygınlığının epileptik nöbet sıklığına bağlı olarak dinamik değişikliklere uğradığını belirtmişlerdir (221). PET çalışmaları epileptik odakta görülen interiktal hipometabolik aktivitenin, epileptik nöbetlerin kontrol altına girmesinden sonra bazen normale döndüğünü göstermiştir. Bu durum özellikle parsiyel epilepsili (222) ve WS'lu hastalarda rapor edilmiştir (223- 225).

Otistik çocuklardaki ilk PET çalışması 1987'de De Volder ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (226). Fakat sonuçları erişkin kontrollerle karşılaştırmışlar; sonuçta beyin glikoz metabolizmasını normal bulmuşlardır. Zilbovicius ve Chiron tarafından otistik çocuklarda yapılan SPECT çalışmalarında lokalize kortikal beyin disfonksiyonu belirlenememiştir (227,228). Nörolojik hastalıklarla birlikte olan sekonder otizm vakalarında bazı çalışmalarda fonksiyonel anormallikler bildirilmiştir. Epilepsili otistik çocuklarda SPECT ile birlikte fronto-temporal ve temporo-paryetal hipoperfüzyon saptanmıştır (229,230). Ohnishi ve ark.'rı 23 otizmi olan hasta ile 26 kontrol grubundaki çocukta SPECT incelemesinde bitemporal (bilateral superior temporal giyrusta lokalize olan) ve sol frontal bölgede belirgin derecede hipoperfüzyon saptamışlardır (231). Erman ve ark.'rı tarafından 1997 yılında yapılan bir çalışmada 11 yüksek ve 11 düşük fonksiyonlu otizmi olan ilkokul çocuğunda SPECT bulguları karşılaştırılmış. İki grup arasında frontal ve paryetal bölgelerde kan akış hızının asimetrik değerlerinde farklılık saptanmıştır (232). Kaya ve ark.'nın SPECT çalışmasında 18 otizmi olan çocuk ve yaşları uygun 11 normal çocuk karşılaştırılmış; otistik çocuklarda frontal, fronto-temporal, temporal ve temporo-oksipital kısımlarda azalmış kan akımı gösterilmiştir (233). Yine Özdemir ve ark.'nın 2004 yılında yaşları 6-12 yıl arasında değişen 6 otistik çocukta yaptığı SPECT çalışmasında bilateral medial

temporal ve prefrontal kısımlarda kan akımında azalma saptamışlar. Risperidon tedavisinden sonra prefrontal bölgedeki kan akımının arttığını belirtmişlerdir (234).

Birbirinden bağımsız olarak 2000 yılında, istirahat halinde yapılan farklı iki fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmasında, otistik çocuklarda belirgin bilateral temporal hipoperfüzyon saptanmıştır (231,235). Bu çalışmalarda yüksek rezolüsyonlu fonksiyonel görüntüleme tekniği ve voksel tabanlı tüm beyin analizi (Statistical Parametric Mapping yazılım) kullanılmıştır (236). Bu çalışmalarda otizmi olan hastalar ve kontrol grupları yaş ve gelişimsel skorlar açısından eşleştirilmiş. İdiopatik mental retardasyonlu hastalar kontrol grubunu oluşturmuştur, dolayısıyla bulguların mental retardasyondan etkilenmeyeceğini belirtmişlerdir. Biz de çalışmamızda kontrol grubu olarak otizmi olmayan, PET yapılmış dokuz WS'lu hastayı aldık. Hastalar klinik özellikler açısından değerlendirildiğinde çalışma grubu ve kontrol grubu arasındaki en önemli kısıtlayıcı durum mental retardasyondu. Ağır derecede zekâ geriliğinin varlığı otizmin olma oranını önemli derecede yükseltmiştir. PET yapılmış otizmi olmayan kontrol grubundaki hastalardan hiçbirinde ağır derecede mental retardasyon yoktu. Çalışma grubunda ağır mental retardasyonun olması otizm tanısı oranını artırmış olabilir.

Zilbovicius ve ark.'rı (235) 21 otizmi olan ve otizmi olmayan 10 kontrol grubundaki çocuktaki PET çalışmasında her iki temporal bölgelerin superior temporal giyrus ve sağ superior temporal sulkusta belirgin hipoperfüzyon saptamışlardır. Çalışmada 21 çocuğun 16'sında (%77) belirgin temporal hipoperfüzyon saptanmıştır. Bunların 4'ü tek taraflı, 12'si iki taraflı olduğu rapor edilmiştir. Zilbovicius ve ark. 12 otizmi olan hastada ilave olarak yaptıkları çalışmada da benzer sonuçlar bulmuşlardır (235). Otistik çocukların üç bağımsız grubunda bitemporal hipoperfüzyon gösterilmiştir ve primer otizmli okul çağı çocuklarında serebral korteksin lokalize disfonksiyonu için ilk sağlam delilleri sağlamışlardır (231,235). PET'in klinik kullanıma girmesiyle tedaviye dirençli infantil spazmlı çocukların tanı ve tedavisinde önemli bir aşama kaydedilmiştir. Kriptojenik WS tanısı alan hastaların yapılan PET'lerinde fokal kortikal bölgelerde glikoz kullanımında artma veya azalma olduğu gösterilmiş ve bu hastaların aslında semptomatik WS olduğu belirtilmiştir (37). Dirençli nöbetleri olan ve PET'de, EEG lokalizasyonu ile uyumlu, tek bir bölgede anormal glikoz kullanımı olan hastaların, PET odağının cerrahi olarak kaldırılması, nöbet kontrolünü sağladığı gibi birlikte olan gelişme geriliğini tam veya kısmen geri döndürebilir. Rezekte edilen

dokuların nöropatolojik muayenesi, daha önce şüphelenilmeyen epileptik bölgenin kortikal displazi alanı olduğunu göstermiştir (43,161). Chugani ve arkadaşları tarafından cerrahi tedavi için değerlendirilen 110 infantil spazmlı hastadan 18'inde PET'de bilateral temporal hipometabolizma saptanmış, dört hasta takipten çıkmış, kalan 14 hastanın 10'unda otistik bozukluk belirlenmiştir. WS'lu çocuklarda erken bilateral temporal hipometabolizma sonradan otizm benzeri hastalıkların ortaya çıkmasında önemli bir neden olarak belirtilmiştir (11).

Çalışmamızda WS'lu 15 otistik hastanın 13'ünde (%86.7) temporal metabolik aktivitede belirgin azalma vardı. Otistik olan 2 hastada ise temporal tutulum yoktu. Temporal tutulumu olan 13 hastanın 10'unda (%76.9) tutulum bilateraldi. Bu oran Chugani'nin 1996 yılında bildirdiği %71.4 oranına yakın bir orandır (11). Biz de çalışmamızda temporal metabolizma azalması ve otizm gelişimi arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki saptadık. Şiddetli temporal tutulumu olan 13 (%86.7) hastanın tümünde otizm gelişmişti. Burada otizmin gelişiminde temporal metabolik aktivitedeki azalmanın çok önemli olduğunu fakat şart olmadığını gördük. Daha önce belirttiğimiz gibi otizmi olan iki hastamızda da temporal tutulum yoktu. Bizim hastalarımızda %86.7 gibi yüksek oranda temporal tutulum saptanması hastalardaki epileptik nöbetlerin devam etmesi, mental retardasyonun olması ve takip süresinin uzun olmasına bağlı olabilir. Fakat bu hastalarda neden temporal bölgenin daha fazla etkilendiği belirlenemedi.

Temporal bölge disfonksiyonu otizmde gözlenen algı, emosyonel ve kognitif defisit gibi klinik semptomların hemen hemen hepsiyle uyuşan benzer semptomlara neden olur. Bu gibi birleştirici bölgeler büyük oranda frontal ve paryetal lob ile limbik ve duyusal sistemle bağlantı yapar (237,238). Örneğin işitme korteksinin disfonksiyonu otistik çocukların sıklıkla sağır olarak yanlış tanı aldıklarını ve ilişki kurmada zorluk çektiklerini açıklayabilir (220).

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar otizmin farklı kortikal bölgelerde fonksiyon bozukluğu ile birlikte olan bir hastalıktan ziyade kortikal ağın bir hastalığı olduğunu öne sürmüştür (239,240). Otizmde, bu ağ anormalliği farklı kortikal bölgeler arasında yetersiz fonksiyonel bağlantı olarak ortaya çıkar. Her ne kadar bölgesel bir kortikal anormallikte o bölgenin iş performansında bozulma beklenirken, kortikal bölgelerin yetersiz bağlantısı muhtemelen iş bütünlüğünün bozulmasına neden olduğu belirtilmiştir.

Primer otizmli hastalarda bilateral temporal hipoperfüzyon bulguları, nörolojik hastalıklı çocuklardaki otistik davranışların ve temporal lob disfonksiyonu arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Herpes simpleks ensefaliti ve epilepsi gibi klinik temporal lob patolojilerinde otistik davranışlar rapor edilmiştir. İlave olarak nörogörüntüleme çalışmaları temporal lob anormallikleri ve sekonder otizm arasında bağlantı olduğunu göstermiştir. Yine MRG'da temporal lob tuberi belirlenen tubero sklerozlu çocuklarda büyük oranda otizm birlikteliği vardır (241).

Bizim çalışmamızda da en yüksek oranda temporal lob tutulum saptamakla birlikte, otizmi olan 15 hastanın 9'unda (%60) yapılan PET'de frontal glikoz metabolik aktivitesinde azalma vardı. Frontal tutulumu olan 9 hastanın 7'sinde (%77.7) tutulum bilateraldi. Yine frontal glikoz metabolik aktivitesindeki azalma ile otizm gelişme riski arasındaki bağlantı istatistiksel olarak anlamlıydı. Otistik olan infantil spazmlı hastaların 7'sinde (% 46.7) paryetal glikoz metabolik aktivitesinde azalma vardı. Otistik grup ile otistik olmayan grup arasında paryetal metabolizma azalması açısından fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Bu hastaları 5'inde (%33.3) tutulum bilateraldi. Otistik grup ile otistik olmayan grup arasında bilateral paryetal metabolizma azalması açısından fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

Daha önce yapılan çalışmalarda bilateral anormallikler rapor edilmesine rağmen Meresse ve ark.'rı tarafından 2005 yılında yapılan bir çalışmada 45 otizmi olan çocuğun istirahat halindeki serebral kan akımları ve klinik profilleri arasındaki ilişki araştırılmış. Sol superior temporal girusda serebral kan akımı azalması ile otizm gelişimi arasında anlamlı derecede kuvvetli bir ilişki saptanmıştır (242). Dominant hemisferdeki superior temporal lob dil fonksiyonlarını (243), göz, ağız, eller ve vücut hareketlerinden oluşan biyolojik hareketlerin sosyal olarak algılanmasını sağlar (244). Superior temporal sulkus sosyal beynin anahtar komponenti olduğu düşünülmektedir ve hafıza ile ilgili teorilere dâhil edilmektedir (245). Meressenin yaptığı çalışmada bulduğu sonuçların otistik sosyal bozulma ile uyumlu olduğunu, ayrıca otizmde sürekli olarak tanımlanmış anormal ses ayırt etme özelliği, diğerlerinin mental durumlarını anlama ve tanımlamada zorluk, karşılaşıldığında kötü göz teması ve göz bakışıyla idrak etmede gerilik, gibi bulguların benzeyebileceğini belirtmiştir. Yine motor taklit de superior temporal sulkusta yerleştiği ve ayna nöron sistemindeki gelişimsel bir anormallik otizme neden olabileceği ileri sürülmüştür (242). Superiyor temporal sulkusun disfonksiyonu otizmin emosyonel ve kognitif komponentlerini açıklayabilir, bu multimodal birleştirici kısımlar

büyük oranda fronto-paryetal ve limbik kısımlarla bağlantılıdır. Özet olarak söylemek gerekirse, temporal lob işitme ve görme duyusu ile sinir sistemine giren sayısız çevresel uyarıların işlem gördüğü bir merkezdir. Temporal lob aynı zamanda etrafımızdaki dünyaya anlam veren deneyimleri şekillendiren nöronal aktivitenin yapısal paterni içinde bu işaretlerin işlem görmesi için de kritik öneme sahiptir (246).

Çalışmamızın sonucunda biz de temporal lobun otizm gelişiminde çok önemli olduğunu düşünmekteyiz. Özellikle bilateral temporal tutulumu olan hastalarda otizm gelişme oranı yüksekti. Otizm gelişmiş hastalarımızda FDG-PET'de sadece sol superior temporal girus tutulumu olan yoktu. Sonuçlarımız tek başına tüm fizyopatolojik olaylardan sol süperior temporal gyrusun sorumlu olduğunu desteklememektedir. Hatta FDG-PET'de temporal tutulum olmadan iki hastada da otizmin gelişebildiğini saptadık. Temporal bölgeye ek olarak frontal ve paryetal bölge lezyonları ve bağlantılarının otizm gelişiminde çok önemli olduğunu düşünmekteyiz. Hastalarımızda temporal, frontal ve paryetal bölgelerin tutulması hastalarımızın uzun süreli takiplerine, mental retardasyonlarına ve nöbetlerinin kısmen devam etmesine bağlı olabilir. Çocuklardaki sık ve kontrol altına alınamayan konvülziyonlar kortikal glikoz metabolizmasında azalma olan kortikal alanların artmasına neden olur. İleriye dönük, uzun süreli görüntüleme çalışmaları kronik konvülzyonların kortikal glikoz metabolizması üzerine olan etkilerini daha iyi belirleyebilir.

Son yıllarda otizm ile yapılan çalışma sayısı çok artmış olmasına karşın WS-Otizm ilişkisini araştıran çalışma sayısı çok azdır. Bu konuda daha fazla çalışma yapılarak otizmdeki etiyolojik etkenlerin daha iyi tanımlanması, etiyolojik etkenlere dayalı daha işlevsel tanı sistemlerinin oluşmasına, hastalığın önlenmesine yönelik önemli katkılar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1- Brunson KL, Avishai-Eliner S, Baram TZ. ACTH Treatment of İnfantile Spasm: Mechanism of its effects in modulation of neuronal excitability. Int Rev Neurobiol, 2002, 49, 185.

2- Hrachovy RA, Glaze DG, Frost JD. A retrospective study of spontaneous remission and long-term outcome in patients with infantile spasms, Epilepsia,1991, 32, 212-214.

3- Deonna T., Roulet E. Autistic spectrum disorder: Evaluating a possible contributing or causal role of epilepsy, Epilepsia, 2006, 47, 79-82.

4- Rapin İ. Autism, N Engl J Med, 1997, 337, 97–104.

5- Bildt A, Sytema S, Ketelaars C, Kraijer D, Volkmar F, Minderaa R. Measuring pervasive developmental disorders in children and adolescents with mental retardation: a comparison of two screening instruments used in a study of the total mentally retarded population from a designated area, J Autism Dev Disord, 2003, 33(6), 595-605.

6- Eaves RC, Milner B. The criterion- related validity of the Childhood Autism Rating Scale and the Autism Behaviour Checklist, J Abnorm Child Psychol, 1993, 21, 481-491.

7- Rellini E, Tortolani D, Trillo S. Childhood Autism Rating Scale (CARS) and Autism Behavior Checklist correspondence and conflicts with DSM-IV criteria in diagnosis of autism, J Autism Dev Disord, 2004, 34, 703-708.

8- Yılmaz T, Tekinsav S, Aydın A, Sorias O. Otizm Davranış Kontrol Listesinin Geçerlilik ve Güvenirliliğnin İncelenmesi, Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi, 2007, 14 (1).

9- Volkmar FR, Cicchetti DV, Dykens E. An evaluation of the Autism Behaviour Checklist, J Autism Dev Disord, 1988, 18, 81- 97.

10- Wadden NP, Bryson SE, Rodger RS. A closer look at the Autism Behaviour Checklist: Discriminant validity and factor structure, J Autism Dev Disord, 1991, 21, 529–541.

11- Chugani HT, Da Silva E, Chugani DC. Infantile spasms: III. Prognostic implications of bitemporal hypometabolism on positron emission tomography, Ann Neurol, 1996, 39(5), 643-9.

12- Aicardi J. Infantile Spasms and Related Syndromes. In: Aicardi J(ed). Epilepsy in Children, 3 nd ed. 2004, pp. 14–38.

13- Dulac O, Tuxhorn I. Infantile spasms and West syndrome. In: Roger J, Bureau, Dravet C et al (eds), Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence, 3 nd ed. London, John Libbey& Company Ltd, 2002, pp.47–63.

14- Baram ZT. Myoclonus, Myoclonic Seizures, and Infantile Spasms. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM. Pediatric Neurology: Principles and Practice. 4 nd ed. Missouri, Mosby Company, 2006, pp.1063–1078.

15- Apak S. West Sendromu. İn: Apak S. Pediatrik Epileptoloji ve Antikonvülzif İlaç Tedavisi. İstanbul, Sanal Matbaacılık, 1986, 246–278.

16- Aydınlı N, Çalışkan M, Özmen M, Apak S. Classification of epilepsies and epileptic syndromes in a child neurology unit, Brain Dev, 1996, 18, 192-196.

17- Engel J. A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology, Epilepsia, 2001, 42(6), 796–803.

18- Baram TZ. Myoclonus, Myoclonic Seizures and Infantile Spasms. In:Pediatric neurology: principles & practice. Ed by Keneth F. Swaiman, Stephan Aswal, Donna M Ferriero,4. ed. Philadelphia: Elsevier, 2006, pp.1066-1077.

19- Gibbs FA, Gibbs EL. (1952): Atlas of electroencephalography, Epilepsy, Vol II. Cambridge, Mossaehussets, Addison-Wesley Publishing Co.

20- Sorel L, Dusaucy-Bauloye A. (1958): Findings in 21 cases of Gibbs' hypsarrhythmia, spectacular effectiveness of ACTH, Acta Neurol Psychiatr Belg, 58 (2),130–41.

21- Hrachovy RA. Frost JD. Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhytmia (infantile spasms /West syndrome), J Clin Neurophysiol, 2003,2, 408–25.

22- Frost JD Jr, Hrachovy RA. Infantile spasms. Boston: Kluwer Academic Publishers, 2003.

23- van den Berg BJ, Yerushalmy J. Studies on convulsive disorders in young children, I: Incidence of febrile and non-febrile convulsions by age and other factors, Pediatr Res, 1969, 3, 298—304.

24- Lerman P, Kivity S. The efficacy of corticotropin in primary infantile spasms, J Pediatr, 1982, 101(2), 294-6.

25- Sidenvall R, Eeg-Olofsson O. Epidemiology of infantile spasms in Sweden, Epilepsia,1995, 36(6), 572-4.

26- Riikonen R. Decreasing perinatal mortality: unchanged infantile spasm morbidity, Dev Med Child Neurol, 1995, 37(3), 232-8.

27- Liou HH, Oon PC, Lin HC, Wang PJ, Chen TH. Risk factors associated with infantile spasms: a hospital-based case-control study in Taiwan. Epilepsy Res, 2001, 47, 91-8.

28- Druckman R, Chao D. Massive spasms in infancy and childhood, Epilepsia, 1955, 4, 61-72.

29- Fleiszar KA., Daniel WL., Imrey PB. Genetic study of infantile spasms with hypsarrhythmia, Epilepsia, 1977, 18,55–62.

30- Howitz P. Infantile spasms in siblings, Dan Med Bull, 1980, 27: 272—4.

31- Sugai K, Fukuyama Y, Yasuda K, et al. Clinical and pedigree study on familial cases of West syndrome in Japan, Brain Dev, 2001, 23, 558—64.

32- Kurokawa T, Goya N, Fukuyama Y, Suzuki M, Seki T, Ohtahara S. West syndrome and Lennox-Gastaut syndrome: a survey of natural history, Pediatrics, 1980, 65: 81-8.

33- Lombroso CT. A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations. Epilepsia, 1983, 24, 135—58.

34- Matsumoto A., Watanabe K. West syndrome: etiological and prognostic aspects, Brain Dev, 1998, 20 (1), 1-8. Review.

35- Rantala H, Putkonen T. Occurrence, outcome, and prognostic factors of infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome, Epilepsia,1999, 40, 286—9.

36- Koo B, Hwang PA, Logan WJ. Infantile spasms: outcome and prognostic factors of cryptogenic and symptomatic groups, Neurology, 1993, 43(11), 2322-7.

37- Bogaert PV., Chiron C., Adamsbaum C, et al. Value of magnetic resonance imaging in West syndrome of unknown etiology, Epilepsia, 1993, 34(4),701-706.

38- Vigevano F., Fusco L., Cusmai R., Claps D., Ricci S., Milani L. The idiopathic form of West syndrome, Epilepsia,1993,34, 743-746.

39- Ohtahara S., Ohtsuka Y., Yamatogi Y., Oka E., Yoshinaga H., Sato M. Prenatal etiologies of West syndrome, Epilepsia, 1993, 34, 716-722.

40- Dulac O., Plouin P., Jambaque I. Predicting favorable outcome in idiopathic West syndrome, Epilepsia, 1993, 34, 747-756.

41- Watanabe K. West syndrome: etiological and prognostic aspects. Brain Dev, 1998, 20(1),1-8. Review.

42- Singer WD, Haller JS, Suiiivan LR, Wolpert S, Mills C, Rabe EF. The value of neuroradiology in infantile spasms, J Pediatr, 1982, 2, 47–50.

43- Chugani HT., Shields WD., Shewrnon DA et aL. Infantile spasms: I. PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment, Ann Neurol, 1990, 27, 406–413.

44- Riikonen R. Infantile spasms: Infectious disorders, Neuropediatrics, 1993, 24, 274-280.

45- Bale JF. Human cytomegalovirus infection and disorders of the nervous system, Arch Neşrol,1984, 41, 310-320.

46- Yamanouchi H, Imataka G, Nakagawa E, Nitta A, Suzuki N, Hirao J, Suzumura H, Watanabe H, Arisaka O, Eguchi M. An analysis of epilepsy with chromosomal abnormalities, Brain Dev, 2005, 27(5), 370-7.

47- Stafstrom CE., Konkol RJ. Infantile spasms in children with Down syndrome, Dev Med Child Neurol,1994, 36, 576-585.

48- Motte J., Billard C., Fejerman N et aLNeurofibromatosis type one and West syndrome: A relatively benign association, Epilepsia, 1993, 34 (4), 723-726.

49- Riikonen R., Simell O. Tuberous sclerosis and infantile spasms, Dev Med Child Neurol., 32, 203-209.

50- Duffner PK., Cohen ME. Infantile spasms associated with histidinemia, Neurology, 1975, 25, 195-197.

51- Zhongshu Z., Weiming Y., Yukio F., Cheng Z., Zhixing W. (2001): Clinical analysis of West syndrome associated with phenylketonuria, Brain Dev, Nov, 23(7), 552-7.

52- Vinters HV, De Rosa MJ, Farrel MA. Neuropathologic study of resected cerebral tissue from patients with infantile spasms, Epilepsia, 1993,34 (4), 772- 779.

53- Jellinger K. Neuropathological aspects of infantile spasms, Brain Dev, 1987, 9, 349-357.

54- Okumura A, Watanabe K. West syndrome: etiological and prognostic aspects. Brain Dev, 1998, 20 (1), 1-8. Review.

55- Cusmai R, Ricci S, Pinard JM, Plouin P, Fariello G, Dulac O. West syndrome due to perinatal insults, Epilepsia, 1993, 34, 738-742.

56- Shevell MI, Colangelo P, Treacy E, Polomeno RC, Rosenblatt B. Progressive encephalopathy with edema, hypsarrhythmia, and optic atrophy (PEHO syndrome), Pediatr Neurol, 1996, 15(4), 337-9.

57- Shields MD., Hicks EM., Macgregor DF, et aL. Infantile spasms associated with theophylline toxicity, Acta Pediatr, 1995, 84, 215-217.

58- Hrachovy RA, Frost JD. Infantile spasms, Pediatr Clin North Am,1989, 36, 311-330.

59- Riikonen R. Infantile spasms: some new theoretical aspects, Epilepsia,1983, 24, 159-168.

60- Vinters HV., De Rosa MJ., Farrel MA. Neuropathologic study of resected cerebral tissue from patients with infantile spasms, Epilepsia, 1993, 34 (4),772- 779.

61- Hrachovy RA, Frost lD, Kellaway P. Sleep characteristics in infantile spasms, Neurology, 1981, 31,688-694.

62- Morimatsu Y, Murofushi K, Handa T, Shinohara T, Shiraki H. Pathological studies of severe physically and mentally handicapped: with special reference to four cases of infantile spasms, Shinkei Kenkyu No Shimpo, 1972, 16: 465-70.

63- Satoh J, Mizutani T, Morimatsu Y. Neuropathology of the brainstem in age dependent epileptic encephalopathy "especially of cases with infantile spasms", Brain Dev, 1986, 8, 443-9.

64- Chugani HT, Shewmon DA, Sankar R, Chen BC, Phelps ME. Infantile spasms, II: Lenticular nuclei and brain stem activation on positron emission tomography, Ann Neurol, 1992, 31: 212-9.

65- Neville BG. The origin of infantile spasms: evidence from a case of hydranencephaly, Dev Med Child Neurol, 1972, 14, 644-7.

66- Coleman M. Infantile spasms associated with 5-hydroxytryptophan administration in patients with Down's syndrome, Neurology,1971, 21: 911-9.

67- Klawans H, Goetz C, Weiner WJ. 5-hydroxytryptophan-induced myoclonus in guinea pigs and the possible role of serotonin in infantile myoclonus. Neurology; 1973, 23: 1234—40.

68- Nausieda PA, Carvey MS, Braun A. Long-term suppression of central serotonergic activity by corticosteroids: a possible model of steroid-responsive myoclonic disorders, Neurology, 1982, 32: 772-5.

69- Ross DL, Anderson G, Shaywitz B. Changes in monoamine metabolites in CSF during ACTH treatment of infantile spasms, Neurology, 1983, 33 (suppl 2): 75.

70- Silverstein F., Johnston MV. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in patients with infantile spasms, Neurology, 1984, 34, 102-105.

71- Yamamoto H, Egawa B, Horiguchi K, Kaku A, Yamada K. Changes in CSF tryptophan metabolite levels in infantile spasms, No To Hattatsu, 1992, 24, 530-5.

72- Pranzatelli MR. In vivo and in vitro effects of adrenocorticotrophic hormone on serotonin receptors in neonatal rat brain, Dev Pharmacol Ther, 1989, 12, 49-56.

73- Uthman BM, Reid SA, Wilder BJ, Andriola MR, Beydoun AA. Outcome for West syndrome following surgical treatment, Epilepsia, 1991, 32, 668—71.

74- Wyllie E, Comair Y, Ruggieri P, Raja S, Prayson R. Epilepsy surgery in the setting of periventricular leukomalacia and focal cortical dysplasia, Neurology, 1996b, 46, 839-41.

75- Dulac O, Chiron C, Robain O, Plouin P, Jambaque II, Pinard JM. Infantile spasms: a pathophysiological hypothesis, Semin Pediatr Neurol, 1994, 1, 83-9.

76- Avanzini G, Panzica F, Franceschetti S. Brain maturational aspects relevant to pathophysiology of infantile spasms, Int Rev Neurobiol, 2002, 49, 353-65.

77- Lado FA, Moshe SL). Role of subcortical structures in the pathogenesis of infantile spasms: what are possible subcortical mediators? Int Rev Neurobiol,2002, 49: 115—40.

78- Mandel P, Schneider J. Sur le mode d'action l'ACTH dans l' EMIH. In: Gastaut H, Soulayrol R, Roger J, Pinsard N, eds. L' Encephalopathie myoclonique infantile avec hypsarythmie (syndrome de West), Paris: Masson & Cie, 1964, 177—89.

79- Martin F. Physiopathogenie. In: Gastaut H, Soulayrol R, Roger J, Pinsard N, eds. L' Encephalopathie myoclonique infantile avec hypsarythmie (syndrome de West). Paris: Masson & Cie,1964, 169-76.

80- Baram TZ. Pathophysiology of massive infantile spasms: perspective on the putative role of the brain adrenal axis, Ann Neurol, 1993, 33, 231-6.

81- Baram TZ, Hirsch E, Snead OC III, Schultz L. Corticotropin-releasing hormone-induced seizures in infant rats originate in the amygdala, Ann Neşrol, 1992b, 31, 488-94.

82- Baram TZ, Mitchell WG, Snead OC, Horton EJ, Saito M. Brain adrenal axis hormones are altered in the CSF of infants with massive infantile spasms, Neurology,1992, 42, 1171-1175.

83- Baram TZ, Mitchell WG, Brunson K, Haden E. Infantile spasms: hypothesis-driven therapy and pilot human infant experiments using corticotropin-releasing hormone receptor antagonists, Dev Neurosci,1999, 21 (3-5), 281-9.

84- Palo J, Savolainen H. The effect of high doses of synthetic ACTH on rat brain, Brain Res, 1974, 19, 70 (2), 313-20.

85- Ardeleanu A, Sterescu N. RNA and DNA synthesis in developing rat brain: hormonal influences, Psychoneuroendocrinology,1978, 3(1), 93-101.

86- Huttenlocher PR, Amemiya IM. Effects of adrenocortical steroids and of adrenocorticotrophic hormone on (Na+-K+)-ATPase in immature cerebral cortex, Pediatr Res,1978, 12(2), 104-7.

87- Doupe AJ, Landis SC, Patterson PH. Environmental influences in the development of neural crest derivatives: glucocorticoids, growth factors, and chromaffin cell plasticity, J Neurosci, 1985, 5(8), 2119-42.

88- Hrachovy RA., Pollack M et aL. Serologic HLA typing in infantile spasms Epilepsia, 1987, 613-617.

89- Trojaborg W, Plum P. Treatment of "hypsarhythmia" with ACTH. Acta Paediatr Scand, 1960, 49, 572—82.

90- Fusco L, Vigevano F. Ictal clinical electroencephalographic findings of spasms in West syndrome, Epilepsia, 1993, 34(4), 671-8.

91- Hrachovy RA., Frost JD. Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhytmia (infantile spasms /West syndrome), J Clin Neurophysiol, (2003): 2, 408-25.

92- Kellaway P., Hrachovy RA., Frost JD et aL. Precise characterization and quantification of infantile spasms, Ann Neurol, 1979, 6, 214-218.

93- King DW, Dyken PR, Spinks IL Jr, Murvin AJ. Infantile spasms: ictal phenomena, Pediatr Neşrol, 1985, 1(4),213-8.

94- Kurokawa T, Goya N, Fukuyama Y, Suzuki M, Seki T, Ohtahara S. West syndrome and Lennox-Gastaut syndrome: a survey of natural history, Pediatrics, 1980, 65(1), 81-8.

95- Plouin P, Jalin C, Dulac O, Chiron C. Ambulatory 24-hour EEG recording in epileptic infantile spasms, Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin, 1987 17(3),309-18.

96- Gaily E, Liukkonen E, Paetau R, Rekola R, Granstrom ML. Infantile spasms: diagnosis and assessment of treatment response by video-EEG, Dev Med Child Nerol, 2001, 43, 658—67.

97- Bobele GB., Bodensteiner JB. Infantile spasms, Neurol Clin, 1990, 8, 633-645.

98- Donat JF., Wright FS. Unusual variants of infantile spasms, J Child Neurol, 1991, 313-318.

99- Plouin P, Dulac O, Jalin C, Chiron C. Twenty-four-hour ambulatory EEG monitoring in infantile spasms, Epilepsia, 1993, 34(4), 686-91.

100- Mackay MT, Weiss SK, Adams-Webber T, Ashwal S, Stephens D, Ballaban-Gill K, Baram TZ, Duchowny M, Hirtz D, Pellock JM, Shields WD, Shinnar S, Wyllie E, Snead OC. 3rd; American Academy of Neurology; Child Neurology

Society. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society, Neurology, 2004, 25,62(10), 1668–81. Review.

101- Yamamoto N, Watanabe K. West syndrome: etiological and prognostic aspects, Brain Dev,1998, 20(1),1-8. Review.

102- Wong V. West syndrome: The University Hong Kong experience (1970-2000). Brain Dev,2001, 23 (7), 609-15.

103- Riikonen R. Infantile spasms. Modern practical aspects, Act Paediatr Scand, 1984, 73, 1-6.

104- Kellaway P., Frost JO., Hrachovy RA. Infantile Spasms. In:Morselli PL, Pippenger CE, Penry JK (eds)., Antiepileptic Drug Therapy in Pediatry, New York, Raven Press, 1983,115-136.

105- Jeavons PM., Bower BD., Dimitrakoudi M. Long-term prognosis of 150 cases of "West Syndrome", Epilepsia,1973, 14, 153-164.

106- Riikonen R. A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms, Neuropediatrics, 1982, 13, 14-23.

107- Gastaut H, Remond A. Etude electroencephalographique des myoclonies. Rev Nerol, 1952, 86, 596—609.

108- Kellaway P. Myoclonic phenomena in infants. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1952, 4, 243.

109- Lennox WG, Davis JP. Clinical correlates of the fast and the slow spike-wave electroencephalogram, Pediatrics, 1950, 5, 626—44.

110- Vazquez HJ, Turner M. Epilepsia en flexion generalizada, Arch Argent Pediatr, 1951, 35, 111—41.

111- Alva-Moncayo E, Diaz-Leal MC, Olmos-Garcia de Alba G. Electroencephalographic discoveries in children with infantile massive spasms in Mexico, Rev Neşrol, 2002, 34, 928-32.

112- Anandam R. Clinical and electroencephalographic study of infantile spasms, Indian J Pediatr, 1983, 50, 515—8.

113- Jacobi G, Neirich U. Symptomatology and electroencephalography of the "genuine" type of the West syndrome and its differential diagnosis from the other benign generalized epilepsies of infancy, Epilepsy Res Suppl, 1992, 6, 145-51.

114- Jeavons PM, Bower BD. Infantile spasms: a review of the literature and a study of 112 cases. London: Spastics Society and Heinemann, Clinics in Developmental Medicine, 1964, no. 15.

115- Kholin AA, Mukhin K, Petrukhin AS, Il'ina, ES. Electroencephalographic characteristics of West syndrome, Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2002, 102, 40-4.

116- Vacca G, de Falco FA, Natale S, del Guidice E, Romano A, Latte F, Bianchi L. EEG findings in West syndrome: a follow-up of 20 patients, Acta Neurol (Napoli), 1992, 14, 297-303.

117- Livingston S, Eisner V, Pauli L. Minor motor epilepsy: diagnosis, treatment, and prognosis, Pediatrics, 1958, 21, 916-28.

118- Acharya JN, Wyllie E, Luders HO, Kotagal P, Lancman M, Coelho M. Seizure symptomatology in infants with localization-related epilepsy, Neurology, 1997, 48: 189-96.

119- Donat JF, Wright FS. Simultaneous infantile spasms and partial seizures. J Child Neurol, 1991b, 6, 246-50.

120- Haga Y, Watanabe K. West syndrome: etiological and prognostic aspects, Brain Dev, 1998, 20(1), 1-8. Review

121- Donat JF, Lo WD. Asymmetric hypsarrhythmia and infantile spasms in West syndrome, J Child Nerol, 1994, 9, 290-6.

122- Miyazaki M., Hashimoto T., Tayama M., Kuroda Y. Brainstem involvement in infantile spasms: A study employing brainstem evoked potentials and magnetic resonance imaging, Neuropediatrics, 1993, 24, 126-130.

123- Wenzel D. Evoked potentials in infantile spasms, Brain Dev, 1987, 9, 365-368.

124- Jambaque' I, Chiron C, Dulac O, Raynaud C, Syrota P. Visual inattention in West syndrome: A neuropsychological and neurofunctional imaging study, Epilepsia, 1993, 34, 692-700.

125- Rantala H, Putkonen T. Occurrence, outcome and prognostic factors of infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome, Epilepsia, 1999,40, 287–289.

126- Wong M, Trevathan E. Infantile spasms, Pediatr Neurol, 2001, 24, 89–98.

127- Trevathan E, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M. The descriptive epidemiology of infantile spasms among Atlanta children, Epilepsia,1999, 40, 748–751.

128- Nordli DR, Jr, De Vivo DC. Classification of infantile seizures: Implications for identification and treatment of inborn errors of metabolism, J Child Neurol, 2002, 17,3S3–3S7.

129- Dalla Bernardina B, Aicardi J, Goutieres F, Plouin P. Glycine encephalopathy, Neuropadiatrie, 1979, 10, 209–225.

130- Konishi Y., Yasujima M., Kuriyama M et aL. Magnetic resonance imaging in infantile spasms: Effects of hormonal therapy, Epilepsia, 1992, 33(2), 304-309.

131- Chiron C, Raynaud C, Maziere B et aL. Changes in regional cerebral blood flow during brain maturation in children and adolescents, J Nucl Med, 1992, 33, 696-703.

132- Chakova L. On a rare form of epilepsy in infants: Ohtahara syndrome, Folia Med (Plovdiv), 1996, 38, 69-73.

133- Clarke M, Gill J, Noronha M, McKinlay I. Early infantile epileptic encephalopathy with suppression burst: Ohtahara syndrome, Dev Med Child Neurol, 1987, 29, 520-8.

134- Ohtahara S, Ohtsuka Y, Yamatogi Y. The West syndrome: developmental aspects, Acta Paediatr Jpn, 1987b, 29, 61-9.

135- Lombroso CT. Early myoclonic encephalopathy, early infantile epileptic encephalopathy, and benign and severe infantile myoclonic epilepsies: a critical review and personal contributions, J Clin Neurophysiol,1990,7, 380-408.

136- Shields WD. Infantile Spasms: Little Seizures, BIG Consequences, Epilepsy Curr, 2006, 6(3), 63–69.

137- Yanagaki S, Oguni H, Hayashi K, Imai K, Funatuka M, Tanaka T, Yanagaki M, Osawa M. A comparative study of high-dose and low-dose ACTH therapy for West syndrome, Brain Dev, 1999, 21,461–467.

138- Snead OC, 3rd, Benton JW, Jr, Hosey LC, Swann JW, Spink D, Martin D, Rej R. Treatment of infantile spasms with high-dose ACTH: Efficacy and plasma levels of ACTH and cortisol, Neurology, 1989, 39, 1027–1031.

139- Riikonen R, Donner M. Incidence and aetiology of infantile spasms from 1960 to 1976: A population study in Finland, Dev Med Child Neurol, 1979, 21,333–343.

140- Putac Y, Abe I. The effect of ACTH on cerebral blood flow in children with intractable epilepsy, Brain Dev, 1985, 7, 53-55.

141- Riikonen R. Cürrent knowledge of actions of ACTH and corticosteroids, Brain Dev, 1987, 9, 409–414.

142- Chiron C, Dulac O, Beaumont D, Palacios L, Pajot N, Mumford J. Therapeutic trial of vigabatrin in refractory infantile spasms, J Child Neurol,(suppl 2), 1991, S52–S59.

143- Jambaque I, Chiron C, et al. Mental and behavioural outcome of infantile epilepsy treated by vigabatrin in tuberous sclerosis patients, Epilepsy Res, 2000, 38:151–160.

144- Vigevano F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: A randomized, prospective study, Epilepsia,1997, 38,1270–1274.

145- Eke T, Talbot JF, Lawden MC. Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin, BMJ, 1997, 314, 180–181.

146- Shields WD, Sankar R. Vigabatrin. Semin Pediatr Neurol, 1997, 4,43–50.

147- Bachman DS. Use of valproic acid in treatment of infantile spasms. Arch Neurol, 1982, 39, 49-52.

148- Siemes H, Spohr HL, Michael T and Nau H. Therapy of infantile spasms with valproate: Results of a prospective study, Epilepsia,1988, 29(5), 553-560.

149- Prats JM., Garaizar C., Rua MJ. Infantile spasms treated with high doses of sodium valproate: Initial response and follow-up, Dev Med Child Neurol, 1991, 33, 617-625.

150- Pavone L, Incorpora G, La Rosa M, Li Volti S, Mollica F. Treatment of infantile spasms with sodium dipropylacetic acid, Dev Med Child Neurol,1981, 23, 454–461.

151- Bryant AE, 3rd, Dreifuss FE. Valproic acid hepatic fatalities. III. U.S. experience since 1986, Neurology,1996, 46,465–469.

152- Baxter P. Epidemiology of pyridoxine dependent and pyridoxine responsive seizures in the UK, Arch Dis Child, 1999, 81:431–433.

153- Pietz J, Benninger C, Schafer H, Sontheimer D, Mittermaier G, Rating D. Treatment of infantile spasms with high-dosage vitamin B6, Epilepsia, (1993): 34,757–763.

154- Ohtsuka Y, Matsuda M, Ogina T et al. Treatment of the West syndrome with high-dose pyridoxal phosphate, Brain Dev, 1987, 9, 418-421.

155- Ito M, Okuno T, Hattori H, Fujii T, Mikawa H. Vitamin B6 and Valproic acid in treatment of infantile spasms, Pediatr Neurol, 1991,7,91-96.

156- Glauser TA, Pellock JM. Zonisamide in pediatric epilepsy: Review of the Japanese experience, J Child Neurol, 2002,17, 87–96.

157- Suzuki Y. (2001): Zonisamide in West syndrome, Brain Dev,23, 658–661.

158- Glauser TA, Clark PO, McGee K. Long-term response to topiramate in patients with West syndrome, Epilepsia, 2000, 41(suppl 1),S91–S94.

159- Mikaeloff Y, de Saint Martin A, Mancini J, Peudenier S, Pedespan JM, Vallee L, Motte J, Bourgeois M, Arzimanoglou A, Dulac O, Chiron C. Topiramate: efficacy and tolerability in children according to epilepsy syndromes, Epilepsy Res, 2003, 53, 225–232.

160- Veggiotti P, CCRF. Treatment of infantile spasms with lamotrigine, Epilepsia, (995, 36 (suppl 13), S110.

161- Shields WD, Shewmon DA, Chugani HT, Peacock WJ. The role of surgery in the treatment of infantile spasms, J Epilepsy, 1990, 3(suppl), 321–324.

162- Chugani HT., Shewrnon A., Shields WD et al. Surgery for intractable infantile spasms: Neuroimaging perspectives, Epilepsia, 1993, 34(4), 754-771.

163- Ariizumi M., Baba K., Hibio S., Shiihara H., Michihiro N., Ogawa K., Okubo O. Immunoglobulin therapy in the West syndrome, Brain Dev, 1987, 9(4), 422-5.

164- Echenne B, Dulac O, Parayre-Chanez MJ et aL. Treatment of infantile spasms with intravenous gamma-globulins, Brain Dev, 1991, 13, 313-319.

165- Matsumoto A, Kumagai T, Takeuchi T, Miyazaki S, Watanabe K. West syndrome: etiological and prognostic aspects, Brain Dev,1998, 20(1),1-8. Review.

166- Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR, Vining EP, Freeman JM. Efficacy of the ketogenic diet for infantile spasms, Pediatrics, 2002, 109, 780–783.

167- Amerikan Psikiyatri Birliği. Psikiyatride hastalıkların tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı. Gözden geçirilmiş dördüncü baskı (DSM-IV-TR) E Köroğlu (2000'den çeviri) Ankara Hekimler Yayın Birliği), 2001.

168- Kanner L. Autistic disturbances of affective contact, Nervous Child,1943, 2, 217–250.

169- World Health Organization (WHO). The ICD-10 classification of Mental and Behavioral Disorders, Diagnostic Criteria for Research. WHO, Geneva, 1993.

170- Lotter V. Epidemiology of autistic conditions in young children: I. Prevalence. Social Psychiatry, 1967, 1,124--37.

171- Gillberg C, Steffenburg S, Schaumann H. Is autism more common now than ten years ago? Br J Psychiatry, 1991, 158,403-9.

172- Fombonne E. Is the prevalence of autism increasing? J Autism Dev Disord, 1996, 26:673--6.

173- Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2000 Principal Investigators. Prevalence of Autism Spectrum Disorders--

Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, Six Sites, United States, 2000.

174- Mukaddes NM. Otistik bozukluk. Çocukluk ve Ergen Psikiyatrisi Temel kitabı içinde, Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derneği Yayınları, Ankara,2008, 242-255.

175- Wing L, Potter D. The epidemiology of autistic spectrum disorders: is the prevalence rising? Ment Retard Dev Disabil Res Rev, 2002, 8(3), 151-61. Review.

176- Gillberg C, Coleman M. The biology of autistic syndromes. 3rd ed. London. Cambridge University Pres, 2000.

177- Honda H, Shimizu Y, Imai M, Nitto Y. Cumulative incidence of childhood autism: a total population study of better accuracy and precision, Dev Med Child Neurol, 2005, 47(1),10-8.

178- Baird G, Simonoff E, Pickles A, Chandler S, Loucas T, Meldrum D, Charman T. Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP), Lancet, 2006, 15,368(9531), 210-5.

179- Kuehn BM. CDC: autism spectrum disorders common, JAMA, 2007, 7,297(9), 940.

180- Yeargin-Allsopp M, Rice C, Karapurkar T, Doernberg N, Boyle C, Murphy C. Prevalence of autism in a US metropolitan area, JAMA, 2003,1, 289(1),49-55.

181- Pehlivatürk B., Bakklaoğlu B., Ünal F. Otistik bozukluk etiyolojisi: genetik etkenler , Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi, 2003,10(2).

182- Saemundsen E., Ludvingsson P., Rafnsson V. Autism spectrum disorders in children with a history of infantile spasms: a population-based study, J Child Neurol, 2007, 22(9),1102-7.

183- Gillberg C, Coleman M. Autism and medical disorders: a review of the literature. Dev Med Child Neurol, 1996, 38(3), 191-202.

184- Tuchman R., Rapin I. Epilepsy in autism, Lancet Neurol, 2002, 352-358.

185- Johnson CP., Myers SM. American Academy of Pediatrics Council on Children With Disabilities. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders, Pediatrics, 2007, 120(5),1183-215.

186- Rogers SJ, DiLalla DL. Age of symptom onset in young children with pervasive developmental disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1990, 29(6):863-72.

187- Dawson G, Osterling J, Meltzof AN, Kulh P. Case study of the devolopment of an infant with autism from birth to two years of age, J Appl Dev Psychol, 2000, 21,299-313.

188- Maestro S, Muratori F, Cavallaro MC, Pei F, Stern D, Golse B, Palacio-Espasa F. Attentional skills during the first 6 months of age in autism spectrum disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2002,41(10):1239-45.

189- 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(3), 213-24.

190- Wimpory DC, Hobson RP, Williams JM, Nash S. Are infants with autism socially engaged? A study of recent retrospective parental reports, J Autism Dev Disord, 2000, 30(6),525-36.

191- Waterhouse L, Fein D. Autism and the evolution of the human socials skills. Autism and Pevasive Devolopmental Disorders. Cambridge Monographs in Child and Adoloscent Psychiatry içinde, F Volkmar (ed) Cambridge University Pres, Cambridge, 1998, s242-267.

192- Ghaziuddin M. Mental Health Aspects of Autism and Asperger Syndrome, Jesica Kingsley Publisher, London, 2005.

193- Shea V, Mesibov GB. Adoloscent and Adult with Autism. Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders içinde, F Volkmar, R Paul, A Klin, D Cohen (eds) John Wiley &Sons, Inc s: 2005, 288-312.

194- Nordin V, Gilberg C. The long-term course of autistic disorders: update on follow-up studies, Acta Psychiatr Scand, 1998, 97(2),99-108.

195- Howlin P. Outcome in high-functioning adults with autism with and without early language delays: implications for the differentiation between autism and Asperger syndrome, J Autism Dev Disord, 2003, 33(1),3-13. Review.

196- Kobayashi R, Mutata T, Yoshinaga K. A Follow up Study of 201 Children With otism in Kyushi and Yamaguchi areas, Japan, J Autism Dev Disor, 1996, 22, 395-411.

197- Seltzer MM, Krauss MW, Shattuck PT, Orsmond G, Swe A, Lord C. The symptoms of autism spectrum disorders in adolescence and adulthood. J Autism Dev Disord,2003, 33(6):565-81.

198- Paul R, Sutherland D. Enhancing early language in children with autism spectrum disorder. Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders içinde, F Volkmar, R Paul, A Klin, D Cohen (eds) John Wiley &Sons, Inc s: 2005, 946-977.

199- Deonna T., Roulet E. Autistic spectrum disorder: Evaluating a possible contributing or causal role of epilepsy, Epilepsia, 2006, 47, 79-82.

200- Aşan İ.,Gökçay A., Türe S., Karasoy H. Tuberoskleroz Kompleksi ve Otizm, J Neurol Sciences, 2006, 312-17.

201- Kayaalp L., Dervent A., Saltık S., Uluduz D., Kayaalp İ., Demirbilek V., Ghaziuddin M.. EEG abnormalities in West syndrome: Correlation with the emergence of autistic features, Brain Dev, 2006, 29(6), 336-345.

202- Krug DA, Arick JR, Almond PJ. Autism screening instrument for educational planning - ASIEP 2, Pro-ed, Austin, 1993.

203- Miranda-Linne FM., Melin LA. A comparison of speaking and mute individuals with autism and autistic-like conditions on the Autism Behavior Checklist. J Autism Dev Disord, 1997, 27, 245-264.

204- Sevin JA., Matson JL., Coe DA. A comparison and evaluation of three commonly used autism scales, J Autism Dev Disord, 1991, 21, 417-432.

205- Eaves RC, Milner B. The criterion-related validity of the Childhood Autism Rating Scale and the Autism Behavior Checklist, J Abnorm Child Psychol, 1993,21(5):481-91.

206- Wadden NP, Bryson SE, Rodger RS. A closer look at the Autism Behavior Checklist: discriminant validity and factor structure. J Autism Dev Disord,1991, 21(4),529-41.

207- Marteleto MR, Pedromônico MR. Validity of Autism Behavior Checklist (ABC): preliminary study, Rev Bras Psiquiatr, 2005, 27(4), 295-301.

208- Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS), J Autism Dev Disord, 1980, 10(1), 91-103.

209- Perry A, Condillac RA, Freeman NL, Dunn-Geier J, Belair J. Multi-site study of the Childhood Autism Rating Scale (CARS) in five clinical groups of young children. J Autism Dev Disord, 2005, 35(5), 625-34.

210- Tachimori H, Osada H, Kurita H. Childhood autism rating scale--Tokyo version for screening pervasive developmental disorders. Psychiatry Clin Neurosci 2003, 57(1):113-8.

211- Sucuoğlu B, Öktem F, Akkök F ve ark. Otistik çocukların değerlendirilmesinde kullanılan ölçeklere ilişkin bir çalışma, Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi, 1996, 4, 116-121.

212- Sood S, Chugani HT. Functional neuroimaging in the preoperative evaluation of children with drug-resistant epilepsy, Childs Nerv Syst, 2006, 22(8), 810-20.

213- Taft LT, Cohen HJ. Hypsarrhythmia and infantile autism: a clinical report. J Autism Child Schizophr,1971, 1(3), 327-36.

214- Riikonen R, Amnell G. Psychiatric disorders in children with earlier infantile spasms. Dev Med Child Neşrol, 1981, 23(6):747-60.

215- Chakrabarti S, Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children: confirmation of high prevalence. Am J Psychiatry, 2005,162(6),1133-41.

216- Gilberg C, Coleman M. The Biology of autistic Syndromes, Mac-Keith Pres, London, 1992.

217- Steffenburg S, Gillberg C, Steffenburg U. Psychiatric disorders in children and adolescents with mental retardation and active epilepsy. Arch Neurol, 1996, 53(9):904-12.

218- Rutter M, Le Couter A. Autism Diagnostic Interview-Revised Manual. Los Angles: Western Psichologic Services;2003.

219- Boddaert N, Zilbovicius M. Functional neuroimaging and childhood autism, Pediatr Radiol, 2002, 32(1), 1-7.

220- Duncan JS. Seizure-induced neuronal injury: human data. Neurology, 2002, 12, 59(9 Suppl 5), S15-20. Review.

221- Benedek K, Juhász C, Chugani DC, Muzik O, Chugani HT. Longitudinal changes in cortical glucose hypometabolism in children with intractable epilepsy, J Child Neurol, 2006, 21(1), 26-31

222- Matheja P, Weckesser M, Debus O, Löttgen J, Schuierer G, Schober O, Kurlemann G. Drug-induced changes in cerebral glucose consumption in bifrontal epilepsy, Epilepsia, 2000, 41(5), 588-93.

223- Maeda N, Watanabe K, Negoro T, Aso K, Ohki T, Ito K, Kato T. Evolutional changes of cortical hypometabolism in West's syndrome. Lancet, 1994, 25, 343(8913),1620-3.

224- Itomi K, Okumura A, Negoro T, Watanabe K, Natsume J, Takada H, Tadokoro M, Ishigaki T. Prognostic value of positron emission tomography in cryptogenic West syndrome, Dev Med Child Neurol, 2002, 44(2), 107-11.

225- Metsähonkala L, Gaily E, Rantala H, Salmi E, Valanne L, Aärimaa T, Liukkonen E, Holopainen I, Granström ML, Erkinjuntti M, Grönroos T, Sillanpää M. Focal and global cortical hypometabolism in patients with newly diagnosed infantile spasms. Neurology, 2002, 11;58(11):1646-51.

226- De Volder A, Bol A, Michel C, et al. Brain glucose metabolism in children with the autistic syndrome: positron tomography analysis. Brain Dev, 1987, 9:581-587.

227- Zilbovicius M, Garreau B, Tzourio N, et al. Regional cerebral blood flow in childhood autism: a SPECT study, Am J Psychiatry, 1992, 149, 924-930.

228- Chiron C, Leboyer M, Leon F, et al. SPECT of the brain in childhood autism: evidence for a lack of normal hemispheric asymmetry, Dev Med Child Neurol, 1995, 37,849-860.

229- Gillberg C, Bjure J, Vestergen E, et al. SPECT in 31 children and adolescents with autism and autistic-like conditions, Eur Child Adolesc Psychiatry,1993, 2,50-59.

230- Mountz JM, Tolbert L, Duncan W, et al. Functional deficits in autistic disorder: characterization by technetium-99m-HMPAO and SPECT, J Nucl Med, 1995, 36, 1156-1162.

231- Ohnishi T, Matsuda H, Hashimoto T, et al. Abnormal regional blood flow in childhood autism, Brain, 2000, 123,1838-1844.

232- Erman H. Otistik belirtiler ve Beyin kan akımının incelenmesi, Uzmanlık tezi, Ankara Üniversitesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, 1997.

233- Kaya M, Karasalihoğlu S, Üstün F, et al. The relationship between Tc-HMPAO brain spect and the scores of real life rating scale in autistic children. Brain and Development, 24,77-81.

234- Özdemir Foto D. Yaygın gelişimsel bozukluğu olan çocuklarda risperidon tedavisinin beyin kan akımı ile değerlendirilmesi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, 2004.

235- Zilbovicius M, Boddaert N, Belin P, et al. Temporal lobe dysfunction in childhood autism: a PET study, Am J Psychiatry, 2000, 157, 1988-93.

236- Friston K, Holmes AP, Worsley KJ, et al. (1995): Statistical parametric mapping in functional imaging: a general linear approach, Hum Brain Mapp, 2, 189-210.

237- Pandya DN, Yeterian EH. Architecture and connections of cortical association areas. In: Peters A, Jones EG (eds) Cerebral cortex, vol 4. Plenum Press, New York, 1985, pp 3-61.

238- Seltzer B, Pandya DN. Afferent cortical connections and architectonics of the superior temporal sulcus and surrounding cortex in rhesus monkey, Brain Res, 1978, 149, 1-24.

239- Bachevalier J, Loveland KA. The orbitofrontal-amygdala circuit and self-regulation of social-emotional behavior in autism. Neurosci Biobehav Rev, 2006, 30(1), 97-117. Review.

240- Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, Minshew NJ. Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity, Brain, 2004, 127(Pt 8), 1811-21.

241- Bolton PF, Griffiths PD. Association of tuberous sclerosis of temporal lobes with autism and atypical autism, Lancet, 1997, 349, 392-395.

242- Meresse GI, Zilbovicius M, Boddaert N, Robel L, Philippe A, Sfaello I, Laurier L, Brunelle F, Samson Y, Mouren MC, Chabane N. Autism severity and temporal lobe functional abnormalities, Ann Neşrol, 2005, 58(3),466-9.

243- Gillberg C, Coleman M. The biology of autistic syndromes. 3rd ed. London. Cambridge University Pres, 2000.

244- Allison T, Puce A, McCarthy G. Social perception from visual cues: role of the STS region, Trends Cogn Sci, 2000, 4(7), 267-278.

245- Castelli F, Frith C, Happé F, Frith U. Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes, Brain, 2002, 125(Pt 8), 1839-49.

246- Gloor P. The temporal lobe and limbic system. Oxford University Press, New York, 1997.

EKLER

EK-A:

OTİZM DAVRANIŞ KONTROL LİSTESİ KAYIT FORMU

Adı Soyadı;

Görüşme Tarihi; Görüşmeyi Yapan Dr;

YÖNERGE: Çocuğu en iyi tanımlayan maddenin karşısındaki sayıyı daire içine alınız.

	Duyusal	İlişki kurma	Beden ve nesne	Dil Becerileri	Sosyal ve öz
1- Kendi etrafında uzun süre döner			4		
2- Basit bir işi öğrenir fakat çabucak unutur					2
3- Sosyal/çevresel uyaranlara çoğu zaman dikkat etmez		4			
4- Basit emirleri bir kere söylendiğinde yerine getirmez (örn. otur, buraya gel, ayağa kalk)				1	
5- Oyuncakları uygun şekilde kullanmaz (örn. tekerlekleri döndürür)			2		
6- Öğrenme sırasında görsel ayırt etmesi zayıftır (büyüklük, renk yada pozisyon gibi bir özelliğe takılır kalır)	2				
7- Sosyal gülümsemesi yoktur		2			
8- Zamirleri ters kullanır (ben yerine sen)				3	
9- Belirli nesneleri bırakmamak için ısrar eder			3		
10-İşitmiyor gibi görünür, bu nedenle bir işitme kaybı olduğu kuşkusu uyandırır	3				
11-Konuşması detone ve aritmiktir				4	
12-Kendi kendine uzun süre sallanır			4		
13-Kendisine uzanıldığında kollarını uzatmaz (yada bebekken uzatmazdı)		2			
14-Günlük programındaki/çevredeki değişikliklere aşırı tepkiler verir					3
15-Başka insanların arasındayken çağrıldığında kendi ismine tepki vermez (Ayşe, Can, Zeynep)				2	
16-Kendi etrafında dönme, parmak ucunda yürüme, el çırpma gibi			4		

davranışları keserek birden bağırır ve ani hareketler yapar					
17-Başka insanların yüz ifadelerine ve duygularına tepkisizdir		3			
18-"Evet" veya "ben" sözcüklerini nadiren kullanır				2	
19-Gelişimin bir alanındaki özel yetenekleri zeka geriliği kuşkusunu dışlar niteliktedir					4
20-Yer bildiren sözcükleri içeren basit emirleri yerine getirmez (örn. "topu kutunun üstüne koy" yada "topu kutunun içine koy")				1	
21-Bazen yüksek bir sese sağır olduğunu düşündürürcesine "irkilme" tepkisi göstermez.	3				
22-Ellerini amaçsızca sallar			4		
23-Büyük öfke nöbetleri yada sık sık küçük öfke nöbetleri geçirir					3
24-Göz temasından aktif bir şekilde kaçınır		4			
25-Dokunulmaya yada tutulmaya karşı koyar		4			
26-Bazen, çürükler, kesikler ve iğne yapılma gibi acı verici uyaranlara hiç tepki vermez	3				
27-Gergin ve kucaklanılması güçtür (şimdi ya da bebekken)		3			
28-Kucaklandığında pelte gibidir (sarılmaz, tutunmaz)		2			
29-İstediği şeyleri göstererek elde eder				2	
30-Parmak uçlarında yürür			2		
31-Başkalarını ısırarak, vurarak, tekmeleyerek incitir					2
32-Cümleleri defalarca tekrarlar				3	
33-Oyun oynarken başka çocukları taklit etmez		3			
34-Gözlerine parlak bir ışık tutulduğunda genellikle gözlerini kırpmaz	1				
35-Başını vurarak, ellerini ısırarak kendine zarar verir			3		
36-İhtiyaçlarının hemen yerine getirilmesini ister, bekleyemez					2
37-İsmi söylenen beş nesneden daha fazlasını işaret ederek gösteremez				1	
38-Hiç arkadaşlık ilişkisi geliştiremez		4			
39-Bir çok sese kulaklarını kapatır	4				
40-Sık sık nesneleri döndürür, çevirir ve çarpar			4		
41-Tuvalet eğitimine ilişkin sorunları vardır					1
42-İsteklerini ve ihtiyaçlarını belirtmek için ya hiç konuşmaz ya da bir günde kendiliğinden kullandığı sözcük sayısı beşi geçmez.				2	
43-Çoğunlukla korkar yada çok kaygılanır		3			
44-Gün ışığı karşısında gözlerini kısar, kaşlarını çatar ya da gözlerini kapatır	3				
45-Yardımsız kendisi giyinemez					1

46-Sesleri yada sözcükleri sürekli tekrar eder				3	
47-Bakışları insanları "delip geçer"		4			
48-Başkalarının cümlelerini yada ve sorularını tekrarlar				4	
49-Çoğunlukla çevresindekilerin ve tehlikeli durumların farkında değildir					2
50-Cansız şeylerle oynamayı ve zaman geçirmeyi tercih eder					4
51-Çevresindeki nesnelere dokunur, koklar ve/veya tadar.			3		
52-Yeni bir kişiyle karşılaştığında sıklıkla hiç bir görsel tepki vermez	3				
53-Nesneleri sıralama gibi karmaşık ritüeller içine girer			4		
54-Çok zarar vericidir, oyuncaklarını ve ev eşyalarını kısa zamanda kırar			2		
55-Gelişimsel gecikme belirtileri 30. ayda ya da daha önce ortaya çıkmıştır.					1
56-Gün içinde kendiliğinden, iletişimi başlatmak için kullandığı ifadelerin sayısı otuzu geçmez.				3	
57-Uzun süreler boşluğa bakar	4				
TOPLAM :					

ÖZGEÇMİŞ VE ESERLER LİSTESİ

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: CENGİZ DİLBER

Doğum Tarihi: 08 Ocak 1964

Öğrenim Durumu:

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Tıp	Karadeniz Teknik Üniversitesi	1986
Y. Lisans	Tıp	Karadeniz Teknik Üniversitesi	1988
Doktora/S.Yeterlik/ Tıpta Uzmanlık	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Ondokuz Mayıs Üniversitesi	1995

Yüksek Lisans Tez Başlığı (özeti ekte) ve Tez Danışman(lar)ı :

Tıpta Uzmanlık Tezi Başlığı (özeti ekte) ve Danışman(lar)ı : Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Doğan Bebeklerde Konjenital Anomali Sıklığı

Danışman: Prof. Dr. Nuran Gürses

Görevler:

Görev Unvanı	GÖREV YERİ	Yıl
Dr.	Silopi Sağlık Ocağı	1988–1990
Ar. Gör.	Ondokuz Mayıs Universitesi	1990–1995
Uzman	Goksun Devlet Hastanesi	1995–1996
Uzman	Özel İbni Sina saglık merkezi Kayseri	1996- 2000
Ögretim Görevlisi	Tıp Fakültesi Ondokuz Mayıs Universitesi	2000
Yar. Doç.	Tıp Fakültesi Ondokuz Mayıs Universitesi	2000- 2004
Yar. Doç.	Tıp Fakültesi Sütçü İmam Universitesi	29.1. 2004
Doç Dr	Tıp Fakültesi Sütçü İmam Universitesi	29.9.2005-13.0.2.2006
Çocuk nöroloji yan dal	Tıp Fakültesi İstanbul üniversitesi	13.02.2006-16.2.2009
Doç Dr	Tıp Fakültesi Sütçü İmam Universitesi	16.02.2009-

Yönetilen Yüksek Lisans Tezleri: Yok

Yönetilen Doktora Tezleri/Sanatta Yeterlik Çalışmaları:

1. Deniz Kaya, "Kandida sepsisi olusturulan ratlarda flukanazol ve asetil salisilik asit kombinasyonunun etkinliginin arastirilmasi" Kahramanmaras Sutcu imam universitesi,2005 .
2. Dr Ümit Korkmaz 'Serebral palsili çocuklarda sterolojik olarak korpus kallosun ölçülerü' (Devam etmektedir).

Projelerde Yaptığı Görevler: Yok

İdari Görevler:

Başhekim Göksun Devlet Hastanesi 1995-1996
Başhekim Özel İbni Sina hastanesi 1998-2000

Bilimsel Kuruluşlara Üyelikler:

1. Milli Pediatri Derneği
2. UNICEF Milli komitesi
3. Lösemili Çocuklar Derneği
4. Çocuk nöroloji derneği

Ödüller : Yok

Son iki yılda verdiği lisans ve lisansüstü düzeydeki dersler (Açılmışsa, yaz döneminde verilen dersler de tabloya ilave edilecektir)**:**

Akademik Yıl	Dönem	Dersin Adı	Haftalık Saati		Öğrenci Sayısı
			Teorik	Uygulama	
2008-2009	Güz	Alt solunum yolu enfeksiyonları	2	6	80
		Febril konvülzyonlar	2	6	80
	İlkbahar	Epilepsi	2	6	80
		Menenjit	2	6	80
		Serebral palsy	2	6	80
2009-2010	Güz İlkbahar	Alt solunum yolu enfeksiyonları	2	6	80
		Febril konvülzyonlar	2	6	80
		Epilepsi	2	6	80
	İlkbahar	Menenjit	2	6	80
		Serebral palsy	2	6	80

ESERLER

A. <u>Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler :</u>

A1. Aydin K, Okur O, Tatli B, Sarwar SG, Ozturk C, **Dilber C.** Reduced gray matter volume in the frontotemporal cortex of patients with early subacute sclerosing panencephalitis. AJNR Am J Neuroradiol. 2009 Feb;30(2):271-5.

A2. Davutoglu M, **Dilber C**, Turut H, Guler E, Karabiber H, Guler S. Diffuse cystic bronchiectasis associated with left microtia and external auditory canal atresia: a very rare coincidence. Med Princ Pract. 2008;17(2):164-6.

A3. Tasdemir HA, **Dilber C**, Kanber Y, Uysal S. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: how effective? J Child Neurol. 2006 Nov;21(11):972-4.

A4. Dagdemir A, Tasdemir HA, **Dilber C**, Gok F, Kubar A. Increased intracranial pressure due to chronic active Epstein-Barr virus infection. Pediatr Neurol. 2006 Nov;35(5):352-5.

A5. Taşdemir HA, **Dilber C**, Totan M, Onder A. Pseudotumor cerebri complicating measles: a case report and literature review. Brain Dev. 2006 Jul;28(6):395-7.

A6. Dilber, C., A. Dagdemir, D. Albayrak, S. Albayrak, AG. Kalayci, Y. Aliyazicioglu and T. Basoglu, "Reduced Bone Mineral Density In Childhood Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura Treated With High-Dose-Methylprednisolone", *BONE*, 2004, 35;306-311.

A7. Islek, I., AG. Kalayci, F. Gök, A. Muslu and **C. Dilber**, "Henoch-Schonlein purpura associated with hepatitis A infection", *Pediatrics International*, **45**,114-116 (2003).

A8. Dilber, C., HA. Tasdemir, A. Dagdemir,L. Incesu and E. Odaci, "Sturge-Weber syndrome involved frontoparietal region without facial nevus", *Pediatr Neurol*, **26**(5), 387-90, (2002).

A9. Totan, M., S. Kucukoduk, A. Dagdemir and **C. Dilber**, "Neonatal tetanus in the Middle Black Sea region of Turkey", *Turk J Pediatr*, **44**(2),139-41, (2002).

A10. Tasdemir, HA., A. Yildiran, I. Islek, R. Sancak and **C. Dilber**, "Haemoperfusion may be useful in phenprobamate and polypharmacy intoxication of paediatric patients", *Nephrol Dial Transplant*,**17**(5),941,(2002).

A11. Totan, M., S. Kucukoduk, A. Dagdemir and **C. Dilber**, "Meningitis due to Salmonella in preterm neonates", *Turk J Pediatr*, **44**(1),45-8, (2002).

A12. Kalayci, AG., A. Dagdemir, **C. Dilber** and D. Albayrak, "Evans syndrome related to hepatitis B virus infection: a case that responded only to lamivudine therapy", *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, **32**(4),493-5 (2001).

A13. Islek, I., A. Muslu, A. Dagdemir and **C. Dilber**, "Is low serum complement 3 in Henoch Schonlein purpura unusual and of prognostic value?", Eur J Pediatr, **160** (6),397-8, 2001.

A14. Dagdemir, A., D. Albayrak, **C. Dilber** and M. Totan, "G-CSF related capillary leak syndrome in a child with leukemia", *Leuk Lymphoma*, **42**(6),1445-7, (2001).

A15. Kucukoduk, S., I. Islek, H. Akan, M. Aydin, **C. Dilber** and N. Gurses, "Adrenal hemorrhage in asphyxiated neonates and the importance of ultrasonography", *Indian J Pediatr*, **61**(4):432-40, 1994.

B. <u>Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceedings) basılan bildiriler :</u>

B1. Albayrak, D. and **C. Dilber,** "Continuing of Syphylis test as a routin mandatory screening test for blood bank donors", *VIII Eurepean congress of the international society of Blood Transfusion*,5-9 Temmuz, İstanbul, Türkiye,(2003).

B2. Belet, N., K. Baysal, S. Kucukoduk and **C. Dilber,** "Congenital Heart Disease in the infant of Diabetic Mother", *XIVth World Congress of Cardiology*, Sydney Convention & Exhibition Centre, <u>Sydney</u>, Australia May 5 – 9,(2002).

B3. Albayrak, D. and **C. Dilber,** N. Gurses, "The Effect of sepsis to protein C and Protein S and antitrombin III values in rabbit", *XIIIth meeting of the international society of haematology*, 3-8 September, İstanbul, Türkiye, (1995).

B4. Kucukoduk, S., I. Islek, H. Akan, M. Aydin, **C. Dilber** and N. Gurses, "Diagnosis of renal vein trombosis by non-invasive methods and the importance of medical therapy (Abstrac)", *Nephrol Dial Transplant*,9,98-111, (1994).

C. Yazılan uluslararası kitaplar veya kitaplarda bölümler :

C1. Yok

D. **Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler :**

D1. Dilber, C. İdiopatik Trombositopenik Purpura. Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci, 1(3), 48-52, (2005).

D2. Poyrazoğlu, MH., S. Kurtoğlu, F. Demir, M. Kendirci, M. Akçakuş ve **C. Dilber,** "Tonsillektomi sonrası çıkan troid krizi vakası" *Çocuk sağlığı ve hastalıkları Dergisi*, **45,** 52-56,(2002).

D3. Sancak, R., **C. Dilber** ve M. Sünbül, "Toxic Shock Syndrome Associated With Osteomyelitis After Circumcision in A Boy", *İnfeksiyon Dergisi*, **15**(2):269-271, (2001).

D4. Muslu, A., F. Gök, **C. Dilber,** A. Dagdemir, I. Islek ve S. Kucukoduk "Henoch-Schönlein vaskülitli olguların değerlendirilmesi", Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi,**18**(4),277-282,(2001).

D5. Gök, F., , **C. Dilber** ve I. Islek. Çocuklarda Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi. *Karadeniz Tıp Dergisi*,**13**(1),26-32,(2000).

D6. Totan, M., **C. Dilber** ve D. Albayrak," Protein C, Protein S and Antitrombin III Levels in A Rabbit Sepsis Model, *Tr J of Medical Science*, **29**,389-391, (1999).

D7. Seçkin, D., ŞO. Özdamar, S. Kucukoduk, T. Şan, **C. Dilber,** İR. Kurtlar ve AY. Turanlı, "Üç Kardeşte Sjogren Larron Sendromu: Klinik, Histopatolojik ve Ultrastrüktürel Bir Çalışma", *Türk Patoloji Dergisi*, **12**(2),11-15,(1996).

D8. Işlek, I., **C. Dilber,** AG. Kalayci, D. Albayrak ve N.Gurses, "Henoch-Schönlein vaskülitli ve Skrotal Tutulum", *T Klin Pediatr*,**4**,13-15, (1995).

D9. Küçüködük, Ş., Ü. Özgen, **C. Dilber,** H. Dinç ve N. Gurses, Yenidoğan sepsisinde mortaliteye etki eden faktörler. *O.M.Ü Tıp Dergisi*, **9**(2),97-101, (1992).

D10. Dilber, C., S. Acar, Z. Şekerci ve B. Kandemir, "İntramedüller Ependimoma(Olgu Sunumu)", *T Klin Pediatr*, **3**,72-74, (1994).

D11. Islek, I., S. Kucukoduk, H. Akan, M. Aydin ve **C. Dilber,** N. Gurses, "Asfiktik yenidoğanlarda adrenal hemoraji ve ultrasonografinin önemi", *İst Çocuk Kliniği Derg*, **29**, 46-51,(1994).

D12. Kucukoduk, S., I. Islek, H. Akan, M. Aydin, **C. Dilber** ve N. Gurses, "Renal Ven Trombozunda Noninvaziv Metodlar ve Medikal Tedavinin Önemi", *O.M.Ü Tıp Dergisi*, **10**(1-2), 51-55,(1993).

D13. Acar, S., **C. Dilber** ve F. Yılmazer, "Langerhans Hücreli Histiyositozis(2 Olgu)", *O.M.Ü Tıp Dergisi*, **11**(2),125-130, (1994).

E. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler:

E1. Aliyazıcıoğlu, Y., A. Dağdemir, **C. Dilber**, D. Albayrak, M. Alvur, D. Beker ve S. Acar, "Kanserli Çocuklarda, Kemoterapiye Bağlı Hepatik Toksisite Takibinde Serum Prealbümin Düzeyleri", *18. Ulusal Biyokimya Kongresi,* 15-19 Mayıs, Trabzon, (2004).

E2. Albayrak, D. ve **C. Dilber** "Fenwal CS 3000 + ile Amicus Karşılaştırması ve Amicus Çift Doz Toplama Etkinliği", *1. Ulusal Hemaferez Kongresi*, 9-10 Ekim, İstanbul, (2003).

E3. Tandaer, B., Ü. Bıçakçı, M. Yazıcı, **C. Dilber**, D. Polat, E. Antirk, R. Rızalar ve F. Bernay, "Çocuklarda plevral efüzyon tedavisinde cerrahi yaklaşım: ne zaman , nasıl, ne oranda?" *46. Milli Pediatri kongresi*, 20. Ulusal çocuk cerrahisi kongresi, 15-19 Ekim, Mersin, (2002).

E4. Taşdemir, HA., Y. Kanber, , **C. Dilber**, S. Uysal, AG. Kalaycı ve Ş. Küçüködük, "Guillain-Barre sendromunda İVİG tedavİsi:Bu yöntem ne kadar etkili", *IV. Ulusal Çocuk Nörolojisi Kongresi*, 8-10 Mayıs, İzmir, (2002).

E5. Taşdemir, HA., MC. Çetinkaya, S. Uysal, **C. Dilber**, M. Totan, A. Dağdemir ve Ş. Küçüködük, "Breath-Holding spell tanısıyla takip edilen hastaların dökümü", *45. Milli Pediatri Kongresi*, 30 Eylül - 5 Kasım, Erzurum, (2001).

E6.Dilber, C., HA. Tasdemir, A. Dagdemir,L. Incesu ve E. Odaci, "Frontoparietal yerleşimli fasiyal nevusü olmayan Sturge-Weber sendromu, *45. Milli Pediatri Kongresi*, 30 Eylül - 5 Kasım, Erzurum, (2001).

E7. Totan, M., HA. Taşdemir, H. Yıldırım, **C. Dilber**, A. Dağdemir ve Ş. Küçüködük, "Orta Karadeniz Bölgesindeki çocukluk çağı dönemindeki tüberküloz menenjit vakalarının retrospektif olarak değerlendirilmesi", *45. Milli Pediatri Kongresi*, 30 Eylül - 5 Kasım, Erzurum, (2001).

E8. Dağdemir, A., **C. Dilber**, HA. Taşdemir, F. Gök, İ. İşlek, Ş. Küçüködük, M. Totan ve H. Leblebicioğlu "Kronik Aktif EBV Enfeksiyonuna Bağlı Psödotümör Serebri: Olgu Sunumu", *45. Milli Pediatri Kongresi*, 30 Eylül - 5 Kasım, Erzurum, (2001).

E9.Dilber, C., P. Hacıömeroğlu, Ş. Küçüködük, İ. İşlek, A. Dağdemir, M. Yeter, T. Coşkun, "Metabolik asidoz tablosunda gelen bir olguda 3-hidroksi-3-metil-glutaril CoA liyaz enzim eksikliği", *VI. Ulusal Metabolik hastalıklar ve Beslenme Kongresi*, 7-8 haziran, Ankara, (2001).

E10. Islek, I., A. Muslu, A. Dagdemir ve **C. Dilber.** "Henoch Schönlein purpuralı çocuklarda kompleman düzeyleri ve prognostik değeri", *37. Türk Pediatri Kongresi,* 14-18 Mayıs, İzmir, (2001).

E11. Albayrak, D., A. Dağdemir, **C. Dilber** ve M. Totan,. "G-CSF ve Kapiller Göllenme Sendromu: Olgu sunumu", *XXVIII. Ulusal Hematoloji Kongresi*, 1-4 Kasım, İzmir, (2000).

E12. Kalayci, AG., A. Dagdemir, **C. Dilber** ve D. Albayrak, "Tek Başına Lamivudin Tedavisi ile Düzelen Hepatit B Enfeksiyonu ile İlişkili Evans Sendromu" *17. Ulusal Gastroenteroloji Haftası*, 3-8 Ekim, Antalya, (2000).

E13. A. Yıldıran, **C. Dilber** ve HA.Taşdemir, "İntihar Amacıyla Multible İlaç Alımına Bağlı Olarak Gelişen Karbamat Entoksikasyonu Olgusu ve Hemoperfüzyona Cevabı", *44. Milli Pediatri Kongresi*, 4-8 Eylül, Bursa, (2000).

E14. Dilber, C., İ. İşlek, M. Aydın, B. Tanyeri, HA. Taşdemir, A. Dağdemir ve Ş. Küçüködük, "D Vitamini İntoksikasyonuna Bağlı Hiperkalsemi ve Nefrokalsinozis: İki Olgu Nedeniyle", *44. Milli Pediatri Kongresi 4-8 Eylül*, Bursa, (2000).

E15. İşlek, İ., **C. Dilber**, A. Muslu, F. Gök, R. Dündaröz ve A. Dağdemir, "Bizmut Subsitrat Zehirlenmesinde Reversibl Böbrek Yetmezliği: Olgu Sunumu", *XXXVI. Türk Pediatri Kongresi*, 29 Mayıs- 2 Haziran, İstanbul, (2000).

E16. Dilber, C., A. Muslu, F. Gök, A. Dağdemir, İ. İşlek ve Ş. Küçüködük, "Rekürren İdrar Yolu Enfeksiyonları: 141 Olgunun Retrospektif İncelenmesi", *XXXVI. Türk Pediatri Kongresi*, 29 Mayıs- 2 Haziran, İstanbul, (2000).

E17. Muslu, A., F. Gök, **C. Dilber**, A. Dagdemir, I. Islek ve S. Kucukoduk, "Henoch Schönlein Vasküliti: 140 Olgunun Retrospektif İncelenmesi", *XXXVI. Türk Pediatri Kongresi,* 29 Mayıs- 2 Haziran, İstanbul, (2000).

E18. Kalayci, AG., A. Dagdemir, **C. Dilber** ve D. Albayrak, "Tek Başına Lamivudin Tedavisi ile Düzelen Hepatit B Enfeksiyonu ile İlişkili Evans Sendromu", *V. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu*, 9-11 Kasım, Ankara, (2000).

E19. Belet, N., Ş. Küçüködük, K. Baysal, H. Yıldırım ve **C. Dilber,** "Diyabetik Anne Bebeklerinde Konjenital Kalp Hastalığı Görülme Sıklığı", *XXXV. Türk Pediatri Kongresi*, 19-23 Mayıs, Ankara, (1999).

E20. Dilber, C., Ş. Küçüködük, K. Baysal, İ. İşlek, AG. Kalaycı ve N. Gürses, "Orta Karadeniz Bölgesinde Konjenital Anomali İnsidansı",*.39.Milli Pediatri Kongresi*, 4-8 Haziran, Ankara, (1995).

E21. Seçkin, D., ŞO. Özdamar, S. Kucukoduk, T. Şan, **C. Dilber**, İR. Kurtlar ve AY. Turanlı, "Üç Kardeşte Sjogren Larron Sendromu: Klinik, Histopatolojik ve Ultrastrüktürel Bir Çalışma", 15. *Ulusal Dermatoloji Kongresi ve 3. Uluslararası Türkod Kurultayı Bildiri Özetleri*, 31 Ekim-4 Kasım1994 İzmir.

E22. Güneş, M., **C. Dilber**, L. İncesu, N. Akgün ve F. Çetinkaya, "Malnütrisyonlu Çocuklarda Hepatik, Steatozun Ultrasonografik Değerlendirilmesi", *14. Ulusal Radyoloji Kongresi*, 16-21 Ekim, Mersin, (1994).

E23. Işlek, I., **C. Dilber**, AG. Kalayci, R. Rızalar ve N.Gurses, "Henoch-Schönlein vaskülitli ve Skrotal Tutulum", *36. Ulusal Böbrek Hastalıkları Diyaliz ve Transplantasyon kongresi.*11-14 Ekim, Samsun,(1994).

E24. Işlek, I., N. Çalışkan, **C. Dilber**, AG. Kalayci ve N. Gurses, "Nefrotik Sendromlu Çocuklarda Etiyolojik Dağılım", 11-14 Ekim, Samsun, (1994). *36. Ulusal Böbrek Hastalıkları Diyaliz ve Transplantasyon kongresi.*

E25. Dinç, H., D. Albayrak, İ. İşlek ve **C. Dilber,** "Afibrinojenemili Bir Hastada Tam Plazma Ortamında Opsonofagositoz", *38. Milli Pediatri Kongresi*, 18-21 Eylül,Trabzon, (1994).

E26. Dilber, C., S. Acar ve İ. İşlek, "İntramedüller Ependimoma(Olgu Sunumu)", *36. Milli Pediatri Kongresi,* 2-5 Kasım, Antalya, (1992).

E27. Acar, S. ve **C. Dilber,** Hand-Schuller-Christian Hastalığı (2 Olgu). *36. Milli Pediatri Kongresi*. 2-5 Kasım, Antalya, (1992).

E28. Küçüködük, Ş., **C. Dilber,** F. Yılmazer, K. Baysal, H. Özdener ve C. Çelik, "Down Sendromunda Troid Fonksiyon Testlerinin Önemi", *36. Milli Pediatri Kongresi,* 2-5 Kasım, Antalya, (1992).

E29. Kucukoduk, S., I. Islek, H. Akan, M. Aydin, **C. Dilber** ve N. Gurses, "Renal Ven Trombozunda Noninvaziv Metodlar ve Medikal Tedavinin Önemi", *9. Ulusal Böbrek Hastalıkları ve Transplantasyon kongresi,* 1-4 Ekim, Ürgüp, (1992).

E30. Islek, I., S. Kucukoduk, H. Akan, M. Aydin, **C. Dilber** ve N. Gurses, "Asfiktik yenidoğanlarda adrenal hemoraji ve ultrasonografinin önemi", *9. Ulusal Böbrek Hastalıkları ve Transplantasyon kongresi,* 1-4 Ekim, Ürgüp, (1992).

F1.<u>Yazılan ulusal kitaplar veya kitaplarda bölümler :</u>

F1. Dilber, C., "Çocukluk çağı pnömonileri", *Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri*, ed. Prof. Dr. Haydar Şahinoğlu, vol. 2, 573-576, Türkiye Klinikleri Yayın Serisi No:21, 2003, Ankara-Türkiye.

F2. Dilber, C., "Pediatrik Hastalarda Sepsis ve Sepsis Sendromu", *Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri*, ed. Prof. Dr. Haydar Şahinoğlu, vol. 2, 577-583, Türkiye Klinikleri Yayın Serisi No:21, 2003, Ankara-Türkiye.

F3. Dilber, C. ve HA. Taşdemir, "Çocukluk çağı Akut Bakteriyel Menenjiti", *Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri*, ed. Prof. Dr. Haydar Şahinoğlu, vol. 2, 584-590, Türkiye Klinikleri Yayın Serisi No:21, 2003, Ankara-Türkiye

TIPTA UZMANLIK TEZİ ÖZETİ

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ'NDE DOĞAN BEBEKLERDE KONJENİTAL ANMALİ SIKLIĞI

Özet: Ondokuz Mayıs ÜniversitesiTıp Fakültesi hastanesinde doğan bebeklerde konjenital anomalilerin sıklığını belirlemek amacıyla Haziran 1993- Aralık 1994 tarihleri arasında, Türkiye genelinde yapılan çalışmanın parçası olarak 669 yenidoğan incelendi. Major malformasyon oranı %2.6 bulundu. Eksremite malformasyonlarına 11.9/1000, nöral tüp defektlerine 11.9/1000, sindirim sistemi malformasyonlarına4.49/1000, kalp anomalilerine 4.49/1000, ürogenital sistem malformasyonlarına4.49/1000 oranında rastlandı. Anne-baba rasındaki akrabalık oranı ile konjenital anomali oranı arasında ilişki bulunamadı. Çalışmamızda buldugumuz major konjenital anomali oranı (% 2.69) ülkemizde yapılan çalışmalarla ve literatürle istatistiksel olarak paralellik göstermekle birlikte, bir miktar yüksek bulunmuştur. Bu yükseklik, vaka sayımızın kısıtlı olması yanında hastanemizin bölgemiz için bir referans merkezi olmasına baglı olabilecegi düşünüldü.

Danışman: Prof Dr Nuran Gürses