

Otizm Spektrum Bozukluğunda Elektroensefalografinin Rolü: Çocuk Nörolojisi Bakışı

THE ROLE OF ELECTROENSEPHALOGRAPHY IN AUTISM SPECTRUM DISORDERS: PERSPECTIVE OF PEDIATRIC NEUROLOGY

Gamze SARIKAYA UZAN, **Çağatay GÜNAY**, **Özlem ÖZSOY**, **Semra HIZ KURUL**, **Uluç YİŞ**
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Otizm spektrum bozukluğu'nda (OSB) epileptik dalga formasyonu ve anormal paroksizmal aktivite sık görülen elektroensefalografi (EEG) anormallikleridir. Bu anormalliklerin nöbete dönüşüp dönüşmeyeceği yapılan birçok çalışmaya rağmen henüz bilinmemektedir. Bu çalışmada amacımız OSB tanılı hastalarımızın elektroensefalografik bulgularını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2015-Aralık 2019 tarihleri arasında bir Çocuk Nöroloji polikliniğinde izlenen OSB'li hastalar retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan 49 hastanın yaşlarının ortanca değeri 5'ti (2-17 yaş) ve erkek olgular (n=46, %93,8 erkek; n=3, %6,5 kız) çoğunlukta idi. Hastaların %73'ünde (n=36) mental gerilik mevcuttu. Kırk hasta (%81,6) çocuk psikiyatrisi tarafından atipik otizm tanısı ile izlenmekteydi. Hastalarımızın %34,6'sı (n=17) normal, %65,3'ü (n=32) anormal EEG bulgularına sahipti. Elektroensefalografi anormallikleri zemin aktivitesinde yaşa uygun olmayan organizasyon bozukluğu (n=21; %63,6) ve jeneralize epileptik anormallik (n=11; %34,3). Zemin aktivitesinde yaşa uygun olmayan organizasyon bozukluğu olan hastaların %33'ünün (n=7) izlemde EEG bulgularının normalleştiği ve nöbet geçirmedikleri görüldü. Epileptik anormalliği olan 8 hastanın 7'sine klinik nöbeti olması nedeniyle anti epileptik tedavi başlandı. Hastalarımızın %85'i normal MRG bulgularına sahipken anormallikler periventriküler lökomalazi, nonspesifik gliotik değişiklikler ve serebellar atrofiden oluşmaktaydı.

Tartışma ve Sonuç: Sonuç olarak OSB'li çocuklarda ek nörolojik bulgu ya da özgeçmişlerinde nörolojik bir hastalığı düşündürülen bir özellik varlığında beyin MRG; nöbet şüphesi, dil becerisinde gerileme ve eşlik eden mental retardasyon varlığında EEG yapılması gerekmektedir. Ayrıca OSB'de epileptik anormallik sık olsa da yalnızca klinik nöbet varlığında anti epileptik tedavisi verilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Otizm spektrum bozukluğu, EEG, Epilepsi, Konsültasyon, Çocuk Nörolojisi

Gamze SARIKAYA UZAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-posta: gamzeuzan36@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-5028-9995>

ABSTRACT

Objective: Epileptic wave formation and abnormal paroxysmal activity are common electroencephalography EEG abnormalities in autism spectrum disorder (ASD). Whether these abnormalities will turn into seizures or not is not yet clear, despite many studies. In this study, we aim to evaluate the EEG findings of patients with ASD who presented to our outpatient clinic between January 2015 and December 2019. The median age of 49 patients included in the study was 5 (2-17 years) and male cases (n=46, male; n=3, female) were in majority. Mental retardation was present in 73% (n=36) of the patients. Forty patients (81.6%) were being followed up by the child psychiatrist with a atypical autism. While 34.6% (n=17) of our patients had normal EEG findings, 65.3% (n=32) had abnormal EEG findings which were disorganized background rhythm incompatible with age (n=21) and generalized epileptic abnormality (n=11). 33% of the patients with disorganized background rhythm incompatible with age (n=7) had normalized EEG findings during follow-up and none of them had seizures during follow-up. Anti-epileptic treatment was started in 7 of 8 patients with epileptic abnormality in EEG due to the presence of clinical seizures. While 85% of our patients had normal MRI findings, abnormalities were periventricular leukomalacia, nonspecific gliotic changes and cerebellar atrophy.

Conclusion: In conclusion, brain MRI should be performed in children with ASD in the presence of additional neurological findings or a feature suggesting a neurological disease in their medical history. EEG should be performed in the presence of seizure suspicion, decrease in language skills and mental retardation. In addition, although epileptic abnormalities are common in electrophysiological evaluations in ASD, antiepileptic drug should be given only in the presence of clinical seizures.

Keywords: Autism Spectrum Disorder, EEG, Epilepsy, Consultation, Child Neurology

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) sosyal etkileşimde kısıtlılık, sözel ve sözel olmayan iletişimde bozukluk, sınırlı ilgi alanları ve tekrarlayıcı davranışlarla karakterize %1-1,5 sıklıkta görülen bir nöro gelişimsel bozukluktur (1, 2). Elektroensefalografi (EEG), beyindeki nöronal aktiviteyi indirekt olarak ölçen invaziv olmayan bir yöntemdir. Otizmlili hastalarda EEG'de sıklıkla epileptik dalga formasyonu ve anormal paroksizmal aktivite görüldüğü bildirilmiştir. Epileptik aktivitenin OSB ile yüksek birlikteliğine rağmen bu anormalliklerle OSB semptomları arasında bir ilişki gösterilememiştir. Ayrıca otizm spektrum bozukluklu çocuklarda bu tür EEG anormalliklerinin nöbete dönüşüp dönüşmeyeceği net olarak bilinmemektedir (3, 4). Epilepsisi olsun ya da olmasın OSB'li hastalarının büyük bir kısmında EEG anormallikleri olmasına rağmen hastalığın tarama ya da

tedavisinde EEG kullanımına ilişkin yeterli veri henüz yoktur.

Uyku EEG'si hastalar herhangi bir uyarıya yanıt vermediğinde beyin elektrofizyolojik durumlarını yansıtan invaziv olmayan bir yöntemdir. Bu nedenle bilişsel ve/ veya algılama bozuklukları olan küçük çocukların anormal gelişimlerini araştırmak için yararlı olabileceği düşünülmüştür (5-7). Etiyopatogenezi tam olarak belirlenememiş olan OSB çoğu çocukta nöropsikiyatrik komorbiditelerle birlikte görülmektedir (8). Bunun nedeni olarak maternal inflamasyon gibi nöropsikiyatrik hastalıklara ortak altyapı oluşturup fetal beyin gelişimini etkileyebilecek mekanizmalar bildirilmiştir (9). Bu hastalıkların birlikteliğini açıklamak adına nöronal ağı objektif olarak değerlendirebilmek için EEG kullanımına ilişkin birçok çalışma yapılmıştır (10-13).

Bu çalışmalarda nöbetin eşlik etmediği OSB'li hastalarda rutin EEG incelemelerinde interiktal

epileptiform anomalilerin sık görülmesi dikkat çekici bir bulgu olmuştur. Otizm spektrum bozukluğunda interiktal EEG anormalliği insidansı %6-64 arasında bulunmuştur (12-14). Erken tanı, eğitime erken başlanması ve ilişkili sorunların tedavisi ile daha iyi klinik gidişat olduğu bilinmektedir (13). EEG bulgularının otizmin nedeni mi, yoksa sonucu mu olduğu bilinmediğinden klinik nöbet yokluğunda anti epileptik tedavi verilmesi konusu ise hala tartışmalıdır. Anti epileptik ilaçların yan etkileri bu çekincelerin başlıca nedenidir. Bu çalışmada amacımız Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'na başvuran ve OSB tanılı çocuk hastaların EEG bulgularının (uyku ve/veya uyanıklık) değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2015- Aralık 2019 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'na başvuran ve DSM-V TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5) ölçütlerine göre OSB tanısı alan tüm olguların veri analiz biriminden edinilen elektronik kayıtları ve Çocuk Nöroloji Bilim dalı hasta dosyaları geriye yönelik incelendi (1).

EEG çalışmaları yapılmış olan 1-18 yaş arasındaki hastalar çalışmaya alındı. Başvuru öncesinde bilinen genetik, metabolik, nörolojik ya da otizm dışı psikiyatrik(dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gibi) hastalık tanısı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hasta dosyaları ve sistem verileri üzerinden alınan bilgilerle yaş, cinsiyet, çocuk nörolojisine başvuru nedeni, otistik semptomların başlama ve tanı yaşı, nörolojik özgeçmişi ve soy geçmişi, klinik, EEG ve beyin manyetik rezonans görüntüleme bulguları (MRG), epilepsi varlığı ve anti epileptik ilaç kullanımı, bilişsel gerilik varlığı açısından incelendi.

EEG' ler 32 kanallı Nihon Kohden marka EEG cihazı ile uluslararası 10-20 sistemine göre elektrotlar yerleştirilerek kaydedildi. Hiperventilasyon ve fotik stimülasyon tüm hastalara uygulandı. Tüm hastaların hidrosizin ile çekim öncesi sedatize olması sağlanarak uyku ve uyanık EEG'leri yapıldı. Birden fazla EEG incelemesi olan olguların tüm EEG'leri bir çocuk nörolojisi uzmanı tarafından değerlendirildi. Hastaların mental

durumları yaşlarına uygun olarak Weschler çocuklar için zeka ölçeği (WISC-R), Denver Gelişim Testi veya Ankara Gelişimsel Tarama Envanteri(AGTE) ölçeklerinden biri ile değerlendirildi. Olguların EEG bulguları iki ayrı gruba ayrılarak incelendi. Birinci grup normal, ikinci grup ise anormal EEG bulgusu olan hastalardan oluşmaktaydı. Yaşa uygun zemin ritmi aktivitesinin, uyku elemanlarının varlığını ve epileptik deşarj olmamasını normal EEG olarak tanımladık. EEG' de zemin aktivitesinde organizasyon bozukluğu (zemin aktivitesinin yaşa göre yavaş ya da hızlı olması, delta ya da teta ritminden oluşan kısa süreli paroksizmal aktiviteler), fokal epileptik deşarjlar ve jeneralize epileptik deşarjları(diken ve keskin dalgalardan oluşan) anormal EEG tanımına dahil ettik. Çalışma için DEÜ Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 08.03.2021 tarih ve 2021/08-39 karar numaralı onay alınmıştır.

Araştırmada elde edilen veriler, SPSS (Statistical Package For Social Sciences) 18.0 programında oluşturulan veri tabanına girildi ve istatistiksel analizleri aynı program ile yapıldı. Sürekli değişkenlere ait ortalama değer, ortanca değer, minimum ve maksimum değer, standart sapma, frekans ve yüzde değerler halinde sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel araştırma, normallik testleri ve örnek çapı göz önünde bulundurularak araştırıldı, normal dağılıma uygun olmadığı görüldü. Bu nedenle ortanca değer, minimum ve maksimum değer, standart sapma kullanıldı.

BULGULAR

Beş yıllık süre içerisinde kliniğimize başvuran OSB tanılı hasta sayısı 94'tü. Bu hastaların 20'si bilinen metabolik, genetik ya da ikinci bir psikiyatrik tanısı olması nedeniyle değerlendirmeye alınmadı. İzole OSB'li 74 olgudan EEG incelemesi yapılan 49 (%66,2) hasta çalışmaya alındı. Hastalarımızın demografik özellikleri ve başvuru nedenleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1 Hastalarımızın Demografik Verileri

		Tüm Hastalar	Normal EEG	Anormal EEG
Erkek (n)		46 (93,8)	15 (%32,6)	31(%73,9)
Kız (n)		3 (%6,5)	2 (%66,6)	1(%33,3)
Yaş (ortanca)		5 (2-17 yaş)	5,5 (2-14 yaş)	5 (2-17 yaş)
Semptomların başlama yaşı (ortanca)		24 (9-60 ay)	24 (9-48 ay)	30 (9-60 ay)
Başvuru nedeni (n=49)	Nörolojik nedenlerin belirlenmesi (n)	18 (%36,7)	6 (%35,2)	12 (%37,5)
	EEG değerlendirmesi (n)	30 (%61,2)	10 (%58,8)	20 (%62,5)
	İlaç tedavisi öncesi (n)	1 (%0,2)	1 (%5,8)	0 (%0)
	Toplam hasta sayısı (n)	49 (%100)	17 (%100)	32 (%100)

Hastaların ortalama yaşı 5'ti (2-17) ve erkek olgular (n=46, erkek; n=3, kız) çoğunlukta idi. Otizm belirtilerinin başlama yaşı için ortalama değer 24 aydı (9-60 ay). Hastaların özgeçmişleri değerlendirildiğinde sekiz hastanın nöromotor gelişim basamaklarında gerilik, altı hastanın ise febril konvülsiyon öyküsü olduğu görüldü. Bir hastanın ailesinde epilepsi öyküsü mevcut olup, hastalarımızın

hiçbirinin ebeveynleri arasında akraba evliliği gözlenmedi.

Çalışmaya aldığımız hastaların %73'ünde (n=36) gelişim testleri ile (Denver, WISC-R, AGTE gibi) belirlenmiş bilişsel gerilik mevcuttu. Ayrıca dört hastada bilişsel değerlendirme normalken; dokuz hastada ise bu değerlendirmelerin verilerine ulaşılamadı.

Kırk hasta (%81,6) çocuk psikiyatrisi tarafından atipik otizm tanısı ile izlenmekteydi. Hastaların çocuk nörolojisine en sık başvurma nedenleri şüpheli nöbet aktivitesi ya da ilaç tedavisi başlanması öncesi gibi nedenlerle elektrofizyolojik değerlendirme (n=30, %61,2), klinik tabloya yol açabilecek nörolojik nedenlerin belirlenmesi (n=18, %36,7) ve otizme yönelik ilaç tedavisine yanıt alınmaması (n=1,%2) şeklindeydi. Kliniği açıklayabilecek nörolojik nedenlerin belirlenmesi için başvuran 18 hastanın 13'ünde (%72,8) ise altta yatan organik nörolojik neden bulunmamıştı. Diğer 5 hasta ise epilepsi (n=1), CHARGE (Coloboma, Heart defect, Atresia choanae, Retarded growth and development, Genital hypoplasia, Ear anomalies/deafness, Extremity abnormalities) sendromu (n=1), henüz tanı almamış nörodegeneratif hastalık (n=1), genetik tetkikleri devam eden dismorfik bulgulara sahip hastalık (n=2) nedeniyle izlenmektedir. Bu hastalar halen Çocuk Psikiyatrisi tarafından otizm nedeni ile de izlenmektedir. Nöbet geçirme şüphesi ya da ilaç tedavisi başlanması öncesi değerlendirme gibi nedenlerle elektrofizyolojik çalışma yapılan otuz hastanın %33'ünün (n=10) EEG bulgusu normalken; sekiz hastada jeneralize epileptik anormallik, on iki hastada ise zemin ritminde dezorganizasyon tespit edildi (Tablo 1).

Epileptik anormalliği olan 8 hastanın 7'sine klinik nöbeti de olması üzerine epilepsi tanısı ile anti epileptik ilaç tedavisi başlandı. Klinik nöbeti olan hastaların tamamında antiepileptik ilaç olarak sodyum valproat içeren preparat tercih edilmişti. Bu hastalar epilepsi tanısı ile bilim dalımızda izlenmektedir. Klinik nöbeti olmadığına kanaat getirdiğimiz geri kalan bir hastanın ise geçmişte epilepsi tanısı ile dış merkezde izlenerek anti epileptik kullanımı olduğu ve halen tedavisiz izlendiği öğrenildi. Zemin aktivitesinde yaşa uygun olmayan organizasyon bozukluğuna sahip hastalar ise bilim dalımızca tedavisiz takip edilmektedir. Hastalarımızın %42,8'ine (n=21) beyin MRG yapılmıştı. On sekiz hasta (%85) normal bulgulara sahipti.

Görüntüleme anormallikleri periventriküler lökomalazi, nonspesifik gliotik değişiklikler ve serebellar atrofi den oluşmaktaydı.

Çalışmaya aldığımız 49 hastanın 79 adet EEG incelemesi mevcuttu. Elektroensefalografi incelemelerinde

17 hasta normal, otuz iki hasta ise anormal bulgulara sahip olduklarını gözlemledik.

EEG bulguları normal hastalardan oluşan ilk grupta yaş için ortalama değer 5,5'di (2-14), erkek/kız oranı 15:1'di. Anormal EEG bulgularına sahip ikinci grupta ise ortalama yaş 5'ti (2-17), erkek/kız oranı ise 16'ydı. Anormal EEG bulguları ise zemin aktivitesinde yaşa uygun olmayan organizasyon bozukluğu (n=21), jeneralize epileptik anormallikten (n=11) oluşmaktaydı. Zemin aktivitesinde yaşa uygun olmayan organizasyon bozukluğu hastaların %33'ünün (n=7) izlemde EEG'lerinin normalleştiği görüldü. On dört hastaya ise EEG izlemi yapılmamıştı. Bu hastaların hiçbiri izlemde nöbet geçirmemişti. İzlem süresi 6 ay-5 yıl arasındaydı. Epilepsi tanısı 8 hastada mevcuttu ve olguların çoğu (n=7) valproik asit tedavisi almaktaydı. Ayrıca epilepsisi olan 8 hastanın %87,5'inde (n=7) entelektüel yetersizlik olduğu görüldü. Anormal EEG'si olan hastalarımızın bulguları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2 Anormal EEG bulguları olan hastalarımızın EEG bulguları, epilepsi ve AEİ durumları

HASTA NO	EEG	2. EEG	3.EEG	4.EEG	5.EEG	AEİ	Epilepsi	MR
1	JEA	JEA	JEA	-----	-----	yok	yok	var
2	DZR	-----	-----	-----	-----	yok	yok	veri yok
3	DZR	-----	-----	-----	-----	yok	yok	var
4	DZR	-----	-----	-----	-----	yok	yok	var
5	DZR	Normal	Normal	-----	-----	yok	yok	var
6	JEA	Normal	-----	-----	-----	VPA	var	var
7	DZR	-----	-----	-----	-----	yok	yok	veri yok
8	JEA	JEA	-----	-----	-----	VPA	var	var
9	JEA	DZR	-----	-----	-----	VPA	var	var
10	DZR	-----	-----	-----	-----	yok	yok	var
11	DZR	Normal	-----	-----	-----	yok	yok	var
12	DZR	Normal	-----	-----	-----	yok	yok	veri yok
13	DZR	-----	-----	-----	-----	yok	yok	var
14	DZR	-----	-----	-----	-----	yok	yok	var
15	JEA	Normal	Normal	Normal	Normal	yok	yok	var
16	DZR	-----	-----	-----	-----	yok	yok	veri yok
17	DZR	-----	-----	-----	-----	yok	yok	yok
18	DZR	Normal	JEA	Normal	-----	yok	yok	var
19	JEA	-----	-----	-----	-----	VPA	var	var
20	DZR	Normal	-----	-----	-----	yok	yok	var
21	JEA	-----	-----	-----	-----	VPA	var	var
22	DZR	-----	-----	-----	-----	yok	yok	veri yok
23	DZR	-----	-----	-----	-----	yok	yok	var
24	DZR	Normal	-----	-----	-----	yok	yok	veri yok
25	JEA	Normal	-----	-----	-----	VPA	var	var
26	DZR	-----	-----	-----	-----	yok	yok	var
27	DZR	-----	-----	-----	-----	yok	yok	var
28	JEA	JEA	JEA	Normal	-----	yok	yok	var
29	DZR	-----	-----	-----	-----	yok	yok	var
30	DZR	Normal	JEA	JEA	-----	yok	yok	yok
31	JEA	JEA	JEA	JEA	JEA	VPA	var	yok
32	JEA	-----	-----	-----	-----	yok	yok	var

JEA: Jeneralize epileptik anormallik , MR:Mental Retardasyon DZR: Dezorganize zemin ritmi

VPA: Valproik asit AEİ: Antiepileptik ilaç

TARTIŞMA

Otizm, etiolojisi ve patogenezi henüz tam bilinmeyen, izleminde hangi nörolojik tetkiklerin yapılması gerektiği ile ilgili verilerin tam belirlenmediği fakat nöropsikiyatrik hastalıklarla birlikteliği bilinen bir hastalıktır (8).

Otizm ile ilgili yapılan çalışmaların neredeyse tamamında olduğu gibi bizim çalışmamızda da erkek cinsiyet baskınlığı görüldü. Bu çalışmalarda erkek/ kız oranı yaklaşık 3:1, 4:1 olarak bildirilmiştir (14, 15). Bizim çalışmamızda ise bu oran 15:1 civarındaydı. Otizm üzerinde cinsiyetin rolünü inceleyen çalışmalarda kız cinsiyetteki olguların nispeten klinik görünümünün daha

hafif oldukları bildirilmiştir. Bu kimi zaman kızların daha dışa dönük olmaları, dil ve sosyal alanlarda daha iyi performans göstermeleri gibi nedenlerle klinik bulgularının silik olması, kimi zaman da bazı toplumlarda kızlardan beklenen akademik başarının daha az olması ile ilişkilendirilmiştir (16, 17). Çalışmamızda erkek cinsiyet baskınlığının daha belirgin olması kohortumuzun çocuk nörolojisi polikliniği başvurularından belirlenmesi nedeniyle olmuş olabilir. Çünkü hasta grubumuz daha çok OSB ayırıcı tanısında güçlük çekilen, çoklu ilaç gerektiren, eşlik eden epilepsi ya da şüphesi olan, entelektüel yetersizliğe sahip olgulardan oluşmaktadır. Bu popülasyonda kız olguların daha az olmasını daha ılımlı klinik görünümüne sahip olmaları nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmaya aldığımız hastaların %73'ünde (n=36) gelişim testleri ile (Denver, WISC-R, AGTE gibi) belirlenmiş entelektüel yetersizlik mevcuttu. Otizmliler hastaların entelektüel yetersizlik oranı 2016' yayınlanan bir İtalyan kohortunda %47,6; başka bir çalışmada ise %55 olarak bildirilmiştir (18, 19). Çalışmamızdaki entelektüel yetersizlik oranının daha yüksek olması nedeni sadece çocuk nöroloji polikliniği başvuruları üzerinden yapılmış olmasıdır. Eşlik eden epilepsi, şüpheli nöbet aktivitesi, tedaviye yanıtızlık gibi durumları olan hastalarda entelektüel yetersizliğin daha sık görülmesi şaşırtıcı değildir. Çünkü ortak nöropatolojinin ürünü olan entelektüel yetersizlik ve nöbetin hem birlikteliği hem de nöbetin ayrıca entelektüel yetersizliğe katkısı olduğu bildirilmiştir (20, 21). Hastaların çoğu (n=40; %81,6) çocuk psikiyatrisi tarafından atipik otizm tanısı ile izlenmekteydi.

Atipik Otizm DSM-V TR ölçütlerine göre otizm açısından kuşkulu durumları içeren bir tanıdır (1). Bu sonuç hastalarımızın daha çok klinik olarak otizmi tam karşılamayan ya da eşlik eden şüpheli nöbet aktiviteleri nedeniyle bilim dalımıza yönlendirilen olgular olması nedeniyle çoğu olgunun atipik otizmliler olması açıklamaktadır.

Otizmliler hastaların görüntüleme bulguları ile ilgili yapılan çalışmalarda beyin görüntüleme yöntemlerinin otizmin etiyojisini ve patofizyolojisini anlamamıza yardımcı olabileceği bildirilmiştir (10, 22, 23). 2019 yılında yayınlanan otizmliler hastaların yapısal MRG görüntüleme bulgularının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların

%54,6'sında normal; %43,7'sinde anormal MRG bulguları tespit edilmiştir. Bu çalışmada ayrıca anormal MRG bulgularının ise çoğunlukla (%93,3) mega sista magna, gliotik değişiklikler ve araknoid kist gibi benign anormalliklerden oluştuğu bildirilmiştir (23). Bizim çalışmamızda anormal MRG bulguları olguların %15'inde görülmüş olup, bu bulgular periventriküler lökomalazi, non spesifik gliotik değişiklikler ve serebellar atrofi gibi belirli bir hastalığa işaret etmeyen nitelikteydi. Normal MRG bulgularının bizim çalışmamızda bu çalışmaya göre fazla (%85; %54,6) olmasının nedeninin çalışmamıza bilinen metabolik, genetik ya da nörolojik hastalığı olan hastaları değerlendirme dışı bırakmamız olduğunu düşündük. Ayrıca MRG anormalliklerinin belirli bir hastalığı düşündürmeyen anormallikler olması da bu çalışma ile benzerdi (23). Buradan otizmde görüntüleme bulgularının patogenezi anlamaya katkısı olsa da herhangi bir hastalık ya da otizm için tanusal sonuçlar vermediği sonucu çıkmaktadır. Bu nedenle OSB gibi hastalıklara sahip çocuklara MRG işlemi sırasında sedasyon gerekliliği de olması nedeniyle yalnızca destekleyici durumlar varlığında (ek nörolojik bulgu, özgeçmişte özellik gibi) beyin MRG işlemi yapılması daha uygun olacaktır.

Hastalarımızın EEG incelemelerinde anormal EEG bulgusu görülme sıklığı %64,4, epileptik anormallik görülme sıklığı ise %22,4'tü. Yapılan çalışmalarda OSB'li hastalarda EEG'de epileptiform anormallik oranı oldukça değişken oranlarda (%4,42-%85,8) bildirilmiştir (24-26). 2018 yılında yayınlanan OSB'li hastalardaki epileptik deşarj sıklıklarını inceleyen bir derlemede bu oran %40 civarında bulunmuştur. Hastalarımızın epileptik deşarj sıklığının daha düşük olması kohortumuzun Çocuk Nörolojiye yönlendirilen hastalardan oluşması nedeniyle olabilir. Çünkü bu prevelans çalışmalarına rutin EEG yapılan OSB hastaları alınmıştır. Derlemede ayrıca belirgin psikopatolojiye sahip bireylerde epileptik deşarjların daha fazla görülebileceği ayrıca epileptik deşarjı olan olgularda ergenlik çağında epilepsi gelişebileceği bildirilmiştir. Bu nedenle OSB'li hastaların EEG izlemine alınması gerektiği vurgulanmıştır. Ayrıca OSB'de epileptik deşarjın her zaman nöbet geliştirmeyip davranışsal problemlere de yol açabileceği ifade edilmiştir. Buna epileptiform aktivitenin yayılmasını engel olup klinik nöbet görülmesini engelleyen kortiko-kortikal liflerin eksikliğinin neden olabileceğine

dikkat çekilmiştir. Başka bir çalışmada bildirilen OSB'de EEG anormallikleri özellikle ayna nöronların işlev bozukluğu ile ilişkili olarak kortikal disfonksiyonun bir biyolojik belirtici olabileceği bu görüşü desteklemektedir (27). Bu sonuç OSB hastalarının EEG incelemelerinin epilepsi izleminin yanı sıra yeni gelişen davranım sorunlarını açıklayabilmek için faydalı olacağını düşündürmektedir (28).

Otizmlilerle hastalarla EEG anormalliklerinin incelendiği çalışmalarda zemin aktivitesindeki yaşa uygun olmayan organizasyon bozukluğu ise azımsanamayacak düzeydedir (%20, %14,3, %32) (10, 29, 31). Bizim çalışmamızda bu oran %42 olup literatür ile benzerdi. Elektroensefalografide epileptik anormallikler ve paroksizmal aktivitelerin OSB'de sık görüldüğü, bilhassa epileptik olmayan bu paroksizmal aktivitelerin daha çok klinik nöbet yokken görüldüğü bildirilmiştir (32, 33). Çalışmamızda da EEG'deki epileptik olmayan paroksizmal aktivitelere (delta ya da teta aktivitesi gibi zemin aktivitesinde yaşa uygun olmayan organizasyon bozuklukları) sahip hastaların tamamında klinik nöbet olmadığı görülmüştür. Ayrıca izlem EEG'si olan hastaların hiçbirinde epileptik aktivite gelişmemiştir. Nöbete dönüşüp dönüşmeyeceği net olarak bilinmeyen bu EEG anormalliklerinin OSB'li hastalarda görülebileceği ve epilepsi açısından anlamlı klinik fikir vermeyeceği düşüncesindeyiz.

Literatürde bu aktivitelerin yorumlanmasına ilişkin olarak EEG'yi değerlendiren uzman tarafından yapılan subjektif görsel incelemelerin katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (34). Tüm bu bilgiler ışığında otistik çocuklarda klinik nöbet öyküsü ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalı ve EEG anormalliklerinde sahip çocuklarda EEG izlemi gerekliliği sonucuna ulaşılmaktadır. Ayrıca şüpheli durumlar için ailelerden video istenebilir ya da video EEG işlemi tercih edilebilir.

Çalışmamızda anormal EEG bulgusu olan hastaların %25'inde (n=8) epilepsi tanısı mevcuttu. Sonucumuz nöro gelişimsel bir hastalık olan OSB'nin epileptik anormallik sık olsa da epilepsinin her zaman olmayacağını düşündürmüştür. Nöbet olmaksızın EEG anormallikleri olan OSB'li çocuklarda anti nöbet ilaç kullanımı için yeterli kanıt yoktur ve ayrıca EEG'yi normalleştirmek için kullanılan tedavinin davranış

üzerinde terapötik bir etkisi olabileceğine dair hiçbir gösterge yoktur(28). Bu nedenle biz klinik nöbet yokluğunda anti epileptik tedavisi verilmemesi gerektiğini düşünmekteyiz. Ancak bu iki durumun sık birlikteliği etkilenen bireylerin günlük yaşamları üzerinde büyük bir etkiye sahip olduğundan patofizyolojinin belirlenmesi adına daha kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

Klinik olarak nöbeti olmadığı halde epileptik anormallik görülen 6 hastanın tamamında entelektüel yetersizlik mevcuttu. Otizmlilerde epileptiform deşarjların üzerine etkili nedenleri araştıran çalışmalarda entelektüel yetersizliği olan hastalarda epileptik deşarj görülme sıklığı daha fazla bulunmuştur(10-22). Anukirithiga bu sonucu nöbetler gelişmeden önce var olan nörolojik anormalliklere bağlı olabileceğini ve epilepsi ile entelektüel yetersizliğin ortak bir patogenezi olabileceği ile açıklamışlardır (22).Bizim sonuçlarımız da bu bilgiyi destekler niteliktedir.

Sonuç olarak OSB'li hastada klinik nöbet şüphesi ve dil becerisinde gerileme varlığında (Landau-Kleffner sendromunu dışlayabilmek için) EEG yapılması gerekliliğinin yanı sıra eşlik eden entelektüel yetersizlik varlığının da EEG incelemesi gerektiren nedenlerden biri olabilir. Ayrıca entelektüel yetersizliği olan OSB'li hastalarda nöbet eşliğini düşürecek ilaçlardan kaçınılmasının da yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Hastalarımızda epilepsi görülme sıklığı %16,3'tü (n=8). Otizm üzerine yapılan bazı çalışmalarda epilepsi sıklığı bizim kohortumuza göre daha yüksek olduğu görüldü (%19, %37, %28,2); (35-27-36).

Fakat bu çalışmalardan farklı olarak yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada epilepsi prevalansı %15,2 olarak bildirilmiştir. Bu çalışma ve bizim çalışmamızın benzer özelliği konjenital beyin malformasyonları ve epileptik ensefalopati gibi öncesinde bilinen nörolojik tanı hastaların çalışma dışı bırakılmış olmasıydı (30). Bu sonuç eşlik eden konjenital beyin malformasyonları ve epileptik ensefalopati gibi hastalıklar varlığının OSB'de epilepsi görülme sıklığını artıracak olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca bu sonuç epilepsiye yakınlık oluşturan bu tip hastalıkların haricinde OSB'nin kendisinin de epilepsiye ayrıca bir yakınlık yarattığı görüşünü desteklemektedir. Otizm spektrum bozukluğunda epilepsi yakınlığını artıran faktörler içerisinde ailede epilepsi

öyküsü, entelektüel yetersizlik, zayıf dil becerileri, kadın cinsiyet ve gelişimsel gerilemenin varlığı bildirilmiştir (37, 10, 38). Bunlar arasında entelektüel yetersizlik en önemlisi olarak kabul edilmiş ve nöbetlerin sonucu mu yoksa nöbet ve entelektüel yetersizliğin ortak bir altta yatan nöropatolojinin klinik görünümü mü olduğu hala netleşmemiştir (20-21).

Otizm spektrum bozukluğu Çocuk Nörolojisi polikliniklerine sık başvuru nedeni olan bir hastalıktır. Bu hastalığa sahip çocuklarda ek nörolojik bulgu ya da özgeçmişlerinde nörolojik bir hastalığı düşündüren bir özellik varlığında beyin MRG; nöbet şüphesi, dil becerisinde gerileme ve eşlik eden mental retardasyon varlığında da EEG yapılması gerekmektedir. Tüm bunlara ek olarak OSB'de epileptik anormallik sık olsa da sadece klinik nöbet varlığında anti epileptik tedavisi verilmesinin uygun olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013. p.50-59.
2. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years- Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. MMWR Surveill Summ 2018;67(6):1-23.
3. O'Reilly C, Lewis J.D, Elsabbagh M. Is functional brain connectivity atypical in autism? A systemic review of EEG and MEG studies. PLoS ONE. 2017;12:e0175870.
4. Olbrich S, van Dinteren R, Arns M. Personalized medicine: Review and perspectives of promising baseline EEG biomarkers in major depressive disorder and attention deficit hyperactivity disorder. Neuropsychobiology. 2015;72:229-240.
5. Pérez Velázquez JL, Galán RF. Information gain in the brain's resting state: A new perspective on autism. Front. Neuroinform. 2013; 24:7:37.
6. Van Diessen E, Senders J, Jansen FE, Boersma M, Bruining H. Increased power of resting-state gamma oscillations in autism spectrum disorder detected by routine electroencephalography. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2015; 265: 537-0.
7. Ahmadlou M, Adeli H, Adeli A. Fractality and a wavelet-chaos-neural network methodology for EEG-based diagnosis of autistic spectrum disorder. J. Clin. Neurophysiol. 2010, 27, 328-3.
8. Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: Prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. 2008;47:921-9.
9. Patterson PH. Maternal infection and immune involvement in autism. Trends Mol Med. 2011; 17(7):389-4.
10. Spence SJ, Schneider MT. The role of epilepsy and epileptiform EEGs in autism spectrum disorders. Pediatr. Res. 2009;(65):5996.
11. Strasser L, Downes M, Kung J, Cross JH, De Haan M. Prevalence and risk factors for autism spectrum disorder in epilepsy: A systematic review and meta-analysis. Dev. Med. Child Neurol. 2018;(60):19-9.
12. Kim HL, Donnelly JH, Tournay AE, Book TM, Filipek P. Absence of seizures despite high prevalence of epileptiform EEG abnormalities in children with autism monitored in a tertiary care center. Epilepsia 2006;47(2):394-8.
13. Chez MG, Chang M, Krasne V, Coughlan C, Kominsky M, Schwartz A. Frequency of epileptiform EEG abnormalities in a sequential screening of autistic patients with no known clinical epilepsy from 1996 to 2005. Epilepsy Behav 2006; (1):267-1.
14. Wing L. The autistic spectrum. Lancet 1997;350:1761-6.
15. Messinger DS, Young GS, Webb SJ, Ozonoff S, Bryson SE, Carter A et al. Early sex differences are not autism-specific: A Baby Siblings Research Consortium (BSRC) study. Mol Autism 2015; 6: 32.

16. Lai, M.-C. & Szatmari, P. Sex and gender impacts on the behavioural presentation and recognition of autism. *Curr. Opin. Psychol.* 2020;33; 117–3.
17. Rynkiewicz A, Schuller B, Marchi E, Piana S, Camurri A, Lassalle A, Baron-Cohen S. An investigation of the 'female camouflage effect' in autism using a computerized ADOS-2 and a test of sex/gender differences. *Mol Autism.* 2016 Jan 21;7:10.
18. Postorino V, Fatta LM, Sanges V, Giovagnoli G, De Peppo L, Vicari S, Mazzone L. Intellectual disability in Autism Spectrum Disorder: Investigation of prevalence in an Italian sample of children and adolescents. *Res Dev Disabil.* 2016 Jan;48:193-201. doi: 10.1016/j.ridd.2015.10.020. Epub 2015 Nov 24.
19. Charman T, Pickles A, Simonoff E, Chandler S, Loucas T, Baird G. IQ in children with autism spectrum disorders: data from the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Psychol Med.* 2011 Mar;41(3):619-27. doi: 10.1017/S0033291710000991.
20. Hartley MAM, Weinstock A (2010) Autism spectrum disorder: correlation between aberrant behaviors, EEG abnormalities and seizures. *Neurol Int* 2(1):e10.
21. Tuchman R (2015) Autism and cognition within epilepsy: social matters. *Epilepsy currents* 15(4):202–205.
22. Anukirthiga B, Mishra D, Pandey S, Juneja M, Sharma N. Prevalence of Epilepsy and Inter-Ictal Epileptiform Discharges in Children with Autism and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Indian J Pediatr.* 2019 Oct;86(10): 897-902.
23. Ulay HT, Ertuğrul A. Otizmde Beyin Görüntüleme Bulguları: Bir Gözden Geçirme [Neuroimaging findings in autism: a brief review]. *Türk Psikiyatri Derg.* 2009 Summer;20(2):164-4.
24. Lisy J, Efremova A, Hrdlicka M. The yield of structural magnetic resonance imaging in autism spectrum disorders. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2019 Dec;163(4):374-8.
25. Giovanardi Rossi P, Posar A, Parmeggiani A. Epilepsy in adolescents and young adults with autistic disorder. *Brain Dev.* 2000;22(2):102–6.
26. Canitano R, Luchetti A, Zappella M. Epilepsy, electroencephalographic abnormalities, and regression in children with autism. *J Child Neurol* 2005;20(1):27–31.
27. Yavlal F, Bebek N, Abalı O, Gürses C, Baykan B, Gökyiğit A. Dikkat Eksikliği ve Otizm Tanılı Çocuk Olgularında Elektroensefalografi Bulguları. *Epilepsi* 2015;21(3):133-8.
28. Swatzyna RJ, Boutros NN, Genovese AC, MacInerney EK, Roark AJ, Kozlowski GP. Electroencephalogram (EEG) for children with autism spectrum disorder: evidential considerations for routine screening. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2019;28(5):615-624.
29. Yasuhara A. Correlation between EEG abnormalities and symptoms of autism spectrum disorder (ASD). *Brain Dev.* 2010 Nov;32(10):791-8.
30. Ballaban-Gil K, Tuchman R. Epilepsy and epileptiform EEG: association with autism and language disorders. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000;6(4):300–8.
31. Milovanovic M, Radivojevic V, Radosavljev-Kircanski J, Grujicic R, Toskovic O, Aleksić-Hil O, Pejovic-Milovancevic M. Epilepsy and interictal epileptiform activity in patients with autism spectrum disorders. *Epilepsy Behav.* 2019 Mar;92:45-2.
32. Capal JK, Carosella C, Corbin E, Horn PS, Caine R, Manning-Courtney P. EEG endophenotypes in autism spectrum disorder. *Epilepsy Behav.* 2018 Nov;88:341-8.
33. Boutros NN, Lajiness-ÓNeill R, Zillgitt A, Richard AE, Bowyer SM. EEG changes associated with autistic spectrum disorders. *Neuropsychiatr Electrophysiol.* 2015;1(3):1-20.
34. Strasser L, Downes, M, Kung, J, Cross JH, De Haan M. Prevalence and risk factors for autism spectrum disorder in epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Dev. Med. Child Neurol.* 2018; 60:19–29.

35. Jin Y, Choi J, Lee S, Kim JW, Hong Y. Pathogenetical and Neurophysiological Features of Patients with Autism Spectrum Disorder: Phenomena and Diagnoses. *J Clin Med*. 2019 Oct 2;8(10):1588.
36. Keller R, Basta R, Salerno L, Elia M. Autism, epilepsy, and synaptopathies: a not rare association. *Neurol Sci*. 2017 Aug;38(8):1353-1361. doi: 10.1007/s10072-017-2974-x. Epub 2017 Apr 28.
37. Kohane IS, McMurry A, Weber G, MacFadden D, Rappaport L, Kunkel L, Bickel J, Wattanasin N, Spence S, Murphy S, Churchill S. The comorbidity burden of children and young adults with autism spectrum disorders. *PLoS One*. 2012;7(4):e33224.
38. Valvo G, Baldini S, Brachini F, Apicella F, Cosenza A, Ferrari AR, et al. Somatic overgrowth predisposes to seizures in autism spectrum disorders. *PLoS One* 2013;8(9): e75015.
39. Keller R (2016) I disturbi dello spettro autistico in adolescenza e in età adulta. Erikson, Trento.
40. Lee BH, Smith T, Paciokowski A (2015) Autism spectrum disorder and epilepsy: disorders with a shared biology. *Epilepsy Behav* 47:191–201.31.