

GELİŞİMİN DEĞERLENDİRİLMESİ GELİŞİMSEL GERİLİKLERE YAKLAŞIM

Bu kitapta yayınlanan yazıların her türlü yayın hakkı KATKI PEDIATRİ DERGİSİ'ne aittir. Yazıların bilimsel içeriğinden yazar(lar) sorumludur. İçindeki yazıların tamamı veya herhangi bir parçası Katkı Pediatri Dergisi Yayın Kurulu'ndan izin alınmadıkça başkalarının yayımlanamaz, çoğaltılamaz.

Web://<http://www.pediatric.hacettepe.edu.tr>
e-mail: pedbas@hacettepe.edu.tr

KATKI Pediatri Dergisi

Yıl: 2016 • Sayı: 3 • Ay: Mayıs - Haziran

YAYIN SAHİBİ

**Hacettepe Pediatri Eğitimi Geliştirme ve Destekleme Derneği adına
Prof. Dr. Gülsev Kale**

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev Kale

YAYIN İDARE MERKEZİ ADRESİ

**Ali Suavi Sok. 23/64 Maltepe / Ankara
Tel: 0-312 232 44 25**

YAYININ TÜRÜ

Yerel süreli yayın

YAYIN ŞEKLİ

2 Aylık - Türkçe

BASIM

**Alp Ofset Matbaacılık Mak. San. ve Tic. Ltd. Şti
Ali Suavi Sok No: 60 Maltepe / Ankara
Tel: 0-312-230 09 97**

BASIM TARİHİ / YERİ

Şubat 2017 / ANKARA

KATKI

Pediatric Dergisi

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü yayınıdır*

CİLT: 37 SAYI: 3 YIL: 2016

EDİTÖR

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

SAYI EDİTÖRÜ

Prof. Dr. Gökür HALILOĞLU

YAYIN KURULU

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

Prof. Dr. Hasan ÖZEN

Prof. Dr. Ali DÜZÖVA

Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

YÜRÜTME KURULU

Dr. Yağmur ÜNSAL

Dr. Hatice BEKTAŞ

Dr. Özlem SARITAŞ NAKİP

DANIŞMA KURULU

Prof. Dr. Gülsev KALE

Prof. Dr. Alev ÖZÖN

Prof. Dr. Aysel YÜCE

Prof. Benan BAYRAKCI

Doç. Dr. Özge SOYER

Prof. Dr. Canan AKYÜZ

Prof. Dr. Fatma GÜMRÜK

Doç. Dr. Deniz Nazire ÇAĞDAŞ AYVAZ

Prof. Dr. Haluk TOPALOĞLU

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

Prof. Dr. Kadriye YURDAKÖK

Prof. Dr. Mehmet CEYHAN

Prof. Dr. Murat YURDAKÖK

Prof. Dr. Orhan DERMAN

Prof. Dr. Özlem TEKŞAM

Prof. Dr. Rezan TOPALOĞLU

Prof. Dr. Seza ÖZEN

Prof. Dr. Süheyla ÖZKUTLU

Prof. Dr. Şafak GÜÇER

Prof. Dr. Turgay COŞKUN

Prof. Dr. Uğur ÖZÇELİK

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev KALE

İçindekiler

Çocuğun Gelişim Açısından İzlemi ve Yaş Gruplarına Göre Gelişim Basamakları 221

Dr. Bahadır Konuşkan

Dr. Kalbiye Yalaz

Gelişimi Değerlendirme Araçları 229

Dr. Birgül Bayoğlu

Dr. Gökçen Konuşkan

Gelişim Açısından Riskli Bebek

İzlemi 241

Dr. Tuba Çelen Yoldaş

Dr. Elif N. Özmert

Global Gelişme Geriliği ve Zihinsel

Yetersizlik: Genel Yaklaşım 263

Dr. Mesut Güngör

Dr. Gökür Haliloğlu

Motor Gelişim Geriliğine

Yaklaşım 287

Dr. Zeynelabidin Öztürk

Dr. Gökür Haliloğlu

Dil Gelişimi Alanında Gelişme Geriliği,

Yaygın Gelişimsel Bozukluk ve Otistik

Spektrum Bozukluğu 305

Dr. Tuna Çak

Dr. Gökür Haliloğlu

Gelişim Geriliği Olan Hastalarda

Nörometabolik/Nörodejeneratif

Hastalıklar Ne Zaman Düşünülmeli? 319

Dr. Özlem Ünal

Dr. Turgay Coşkun

Nörogelişimsel Hastalıklarda Genetik

İncelemeler 335

Dr. Gülen Eda Utine

Dr. Mehmet Alikashiçoğlu

Çalışan Bellek 353

Dr. Tuba Çelen Yoldaş

Dr. Elif N. Özmert

Gelişim Geriliği Durumlarında Tedavi

Yöntemlerinde Yenilikler 359

Dr. İbrahim Öncel

Dr. Banu Anlar

ISSN 1300 - 4336

ÇOCUĞUN GELİŞİM AÇISINDAN İZLEMİ ve YAŞ GRUPLARINA GÖRE GELİŞİM BASAMAKLARI

Dr. Bahadır Konuşkan*, Dr. Kalbiye Yalaz**

Santral sinir sistemi gelişimi embriyonel hayatta başlar ve erişkin yaşa kadar devam eder.

Doğumda 300-350 gram kadar olan beyin ağırlığı ilk yılın sonunda 900 grama, ikinci yılın sonunda ise yaklaşık erişkin ağırlığının %90'ına ulaşır. Hayatın ilk iki yılında santral ve periferik sinir sisteminin bu hızlı anatomik ve fizyolojik olgunlaşmasına bağlı olarak, gelişimsel becerilerde kazanım hızlıdır. Görsel, işitsel ve motor yollar ilk yaş içerisinde gelişirken, sosyal iletişim ve dil alanında her geçen ayla birlikte değişiklikler farkedilir.

Gelişimin Değerlendirilmesi

Bebeklik döneminde gelişimin değerlendirilmesinde en yararlı yöntem, gözlemdir. Bebek rahat bir şekilde annesinin kucağındayken uyarılabilirliği, göz teması, çevredeki ses ve nesnelere tepkisi, duruş ve tonusu değerlendirilmelidir.

Bu alanda yapılandırılmış standart tarama testleri de kullanılır. En sık kullanılan Denver Gelişimsel Tarama Testi II olup; kaba motor, ince motor, kişisel-sosyal, dil alanlarındaki gelişimi değerlendiren maddeler içerir. Daha ayrıntılı ve 0-3 yaş arasında uygulanabilen Bayley III testi, Gesell, Binet ve Bender-Gestalt testlerinden de söz edilebilir. Her test farklı yapılandırılmış olsa da, genel olarak çocuğun gelişimi dört alanda değerlendirilir:

* Pediatri Yardımcı Doçenti, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Ankara

** Pediatri Profesörü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Çocuk Nörolojisi Uzmanı, Ankara

1-Motor alan: Kaba motor alanda baş, gövde ve ekstremitelerin kullanımı, postür ve hareket kabiliyetleri değerlendirilir. İnce motor alanda ise el-göz koordinasyonu, el kullanımı gibi beceriler değerlendirilir.

2-Uyumsal (adaptif) alan: Çocuğun çevresine karşı verdiği tepkiler incelenir. Yeni karşılaştığı durumlarla baş edebilmesi, günlük sorunları çözebilmesi ve bunlara tepkisi değerlendirilir.

3-Dil alanı: Hem çocuğun yaşına uygun kelime ve cümle kullanımı, düşüncelerini ifade edebilmesi, hem de söylenenleri anlaması önemlidir.

4-Kişilik ve sosyal davranış alanı: Özellikle çevresel etkenlere ve ebeveyn ilgisine bağlı gelişim gösteren bir alandır. Çocuğun arkadaş ilişkileri, oyun ve günlük kurallara uyumu, beslenme, uyku ve tuvalet eğitimi, bireysel ihtiyaçlarını giderebilmesi gibi günlük işlevler sorgulanır.

Doğum Sonrası Gelişim Basamakları

İlk aylarda nörolojik muayene esnasında mutlaka ilkel refleksler değerlendirilmelidir. Beyin sapı kaynaklı olan bu refleksler yaklaşık intrauterin 25. haftada ortaya çıkar. Belirli zaman dilimlerinde izlenen ve her iki vücut yarısında simetrik olarak görülen otomatik hareketlerdir. Normalden şiddetli olmaları, kaybolmamaları ya da ileri yaşta tekrar ortaya çıkmaları önemlidir ve ağırlıklı olarak birinci motor nöron hasarı bulgusudur.

İlkel refleksler

Arama refleksi: Bebeğin dudak ya da ağız kenarına dokunulduğunda başını o yöne çevirmesidir. Doğumda mevcuttur ve 1 ay devam eder.

Emme refleksi: Ağız içine bir cisim verildiğinde refleks olarak emmenin başlaması olup, 4-6 aya kadar devam eder.

Palmar yakalama: Avuç içine dokunulduğunda bebeğin parmaklarını kapatarak sıkıca objeyi kavramasıdır. İki ay devam eder.

Plantar kavrama: Palmar yakalama refleksinin ayak tabanındaki karşılığıdır. Farklı olarak 6-7. aylara kadar devam eder.

Otomatik adım atma refleksi: Koltuk altından tutularak kaldırılan bebeğin ayak tabanları yere temas ettirilirse adım attığı görülür ve 2 ayda kaybolur.

Ayak yerleştirme refleksi: Dik pozisyonda koltuk altından tutulan bebeğin ayak sırtı masanın kenarına değdirildiğinde, ayağını kaldırarak masaya bastığı görülür ve 2 ayda kaybolur.

Moro refleksi: Bebeğe ani uyaran (yüksek ses ya da ışık, başın aniden geriye düşürülmesi, kollardan kaldırılarak bırakılması, dokunulması gibi) verildikten sonra dört ekstremitede ortaya çıkan abdüksiyon ve ekstansiyonu, omurganın ekstansiyonu, parmakların yelpaze gibi açılarak ekstansiyona gelmesini takiben ortaya çıkan, ekstremitte addüksiyon ve fleksiyonudur. 6 ayda kaybolması beklenir.

Tonik labirent refleksi: Fizyolojik fleksiyon postürünün yüzüstü pozisyonda artarken, sırtüstü pozisyonda azalmasıdır. 2-3 ay kadar devam eder.

Galant refleksi: Bebek karnından yere paralel, yüzü yere bakacak şekilde tutulur ve parmak ucu ile, spinal kolonun 2 cm yanından, omuzdan bele doğru inen bir çizgi çizilir. Bu uyaran sonrası gövdenin aynı yöne büküldüğü görülür. 2 ayda kaybolur.

Aşağı paraşüt refleksi: Bebek karnından yüz aşağı bakacak şekilde tutulurken ani düşmeyi taklit eden bir uyaran verildiğinde tüm ekstremitelerde simetrik ekstansiyon gözlenir. 6-8 ayda ortaya çıkar ve yaşam boyu alınabilir.

Landau reaksiyonu: Bebeğin gövdesinin iki yanından, yüzü yere bakacak şekilde tutulduktan sonra, başı bastırarak fleksiyona getirilir. Beklenen yanıt bacakların fleksiyona gelmesidir ve 6-8 ayda ortaya çıkarak 15-24 ayda kaybolur.

Tonik boyun refleksi: Bebek sırtüstü yatar pozisyondayken, baş bir omuza bakacak şekilde döndürüldüğünde, yüzün baktığı taraftaki kol ve bacakta ekstansiyon, karşı tarafta ise fleksiyon gözlenmesidir. 3 aydan sonra kaybolması beklenir.

İlkel refleksler dışında gözlenmesi gereken gelişimsel basamaklar yaş gruplarına göre aşağıda özetlenmiştir:

Yenidoğan Dönemi

- Sırtüstü pozisyonda kollar ve bacaklar fleksiyon postüründedir. Tonus, daha büyük bebek ve çocuklara göre artmıştır. Kolların-bacakların tutularak, pasif şekilde ekstansiyona getirilmesi daha zordur.

- Başını her iki yöne çevirebilir.
- Kol ve bacaklarda spontan hareketler simetrik ve eşit olmalıdır.
- İlkel refleksler alınır.
- Işığa kısa süreli fiksasyonu vardır.

3 ay

- Eller açıktır, nadiren yumruk yapar.
- Yüzü koyun pozisyonunda yerden başını kaldırıp, bu pozisyonunda 1-2 dakika tutabilir.
- Nesneye uzanamaz, ancak kavradığı nesneyi her iki elle de bir süre tutabilir.
- Nesneyi baş ve gözleri ile tüm yönlerde izler.
- Yüze bakar.
- Konuşulduğunda gülerek ve sesler çıkararak yanıt verir.
- Ellerine bakar.
- Açık ağızla “aau” benzeri sesler çıkarır.
- Bazı ilkel refleksler kaybolmuş olup, bazıları devam etmektedir.

6 ay

- Sırtüstü pozisyonunda başını yerden kaldırabilir.
- Yüzükoyun pozisyonundan sırtüstüne dönebilir.
- Yüzükoyun pozisyonunda başını ve göğsünü yerden kaldırabilir.
- Oturma pozisyonunda başında düşme olmaz.
- İnce sesle, neşeli sesler, çığlıklar atabilir.
- Destekle oturur.
- Nesneyi bir elinden diğerine geçirebilir.
- Sesin geldiği yönü belirler.

9 ay

- Desteksiz oturur, kendisi yatarken oturma pozisyonuna geçer.
- Tutunarak ayakta durabilir.
- “Bay-bay” anlamında el sallar.
- Yardımla bardaktan içebilir.
- Baş ve işaret parmağı ile küçük nesneleri tutabilir.

12 ay

- Yardımla ya da yardımsız yürüyebilir.
- Anlamlı 1-2 kelime kullanır.
- Düzgün olarak emekler.
- Giydirilirken (ör. kolunu kaldırarak) yardım eder.
- Birkaç basit komuta uyar.

18 ay

- Yardımla merdivene, yardımsız sandalyeye çıkar.
- Topu atabilir.
- 2-4 küpten kule yapar.
- Yemeğini kendisi yiyebilir.
- Giysilerini çıkarabilir.
- 2-3 vücut parçasını gösterebilir.
- Birçok kelimeyi anlamlı kullanır.

24 ay

- Koşar, ayak değiştirmeden merdiven inip çıkabilir.
- 2-3 kelimeli cümle kurabilir.
- Kitap sayfalarını tek tek çevirebilir.

- 4-6 küpten kule yapar.
- Topa tekme atar.
- “Sen”, “ben” gibi özneleri kullanabilir.

3 yaş

- Ayak değiştirerek merdiven çıkar, 3 tekerlekli bisiklet kullanır, tek ayak üzerinde 1-2 saniye durur.
- Kalemle daire çizebilir, kopya edebilir.
- Yaş ve cinsiyetini bilir.
- Diğer çocuklarla basit oyunlar oynar.
- Elleri yıkayabilir.

4 yaş

- Tek ayak üzerinde sıçrar, topu baş seviyesinin üstüne atar.
- Elişi makasıyla resim kesebilir.
- Kare ve artı işaretini kopyalayabilir, 2-4 parçalı adam çizebilir.
- Hikaye anlatabilir, 4'e kadar sayar.
- Diğer çocuklarla sosyal roller içeren grup oyunları oynayabilir, tuvalete kendisi gidebilir.

5 yaş

- Sıçrayabilir.
- İki ağırlıktan ağır olanı tanımlar.
- 4 renk bilir, 10'a kadar sayar.
- Kendisi giyinip soyunabilir.
- Sözcüklerin anlamını öğrenmek için sorular sorar.
- Karmaşık grup oyunları oynayabilir.

Çocuk Hekimi ve Çocuğun Gelişim Açısından İzlemi

Gelişimin izlenmesi çocuk hekiminin birincil sorumluluğudur. Hekim, çocuğun gelişimsel ve davranışsal becerilerinin yaşına uygun olup olmadığını değerlendirmeli, ayrıca ailenin anne-babalık becerilerini, çocuğun yaşam ve sosyal çevresini sorgulayarak gerekli önerilerde bulunmalıdır. Böylelikle, nitelikli bir koruyucu çocuk sağlığı hizmeti sağlanmış olur.

Aşağıdaki gelişim basamaklarının belirtilen yaşlarda kazanılamaması çocuğun bir çocuk nöroloji uzmanına yönlendirilmesini gerektirir.

3 ay: Karşısındaki yüze bakma, sese tepki, agulama, başını yüzükoyun pozisyonunda 5-6 cm kaldırma

6 ay: Sesli gülme, nesne alma, destekle oturma

9 ay: Desteksiz oturma, eliyle bisküvi yeme, ismine dönme

12 ay: En az bir anlamlı kelime, tutunarak da olsa basma

18 ay: Bağımsız yürüme, 6-10 kelime

24 ay: Kağıdı karalama, 2 kelimeli cümle, tutunarak merdiven çıkma

3 yaş: Bir olayı, çizgi filmi anlatabilme (erişkine yakın konuşur), merdiveni kendisi inebilme, zıplama

İlk 1 yaşta sorun saptanmasa da, bebeğin beslenme ve uyku düzeni, gaz ve benzeri sık karşılaşılan sorunları hakkında anne bilgilendirilmeli, çocuğun sağlıklı gelişimi için önemli olan doğru anne-bebek ilişkisinin kurulması desteklenmelidir. Ayrıca, aralıklı olarak çocuk ve sosyal çevresi değerlendirilerek, ortamın çocuk açısından riskli olup olmadığı tespit edilmeli, risk varlığında gerekli önlemler alınmalıdır.

Rutin fizik muayene ile gelişim kusurlarının tespit edilememesi ve tanıda gecikmeler olmasına sık rastlanır. Hekimler, genellikle konuşmanın veya yürümenin gecikmesi gibi belirgin sorunları gördüklerinde tanı koymakta ve bu nedenle erken girişim şansı azalmaktadır. Bu tür gecikmeler, gelişimsel tarama testlerinin rutin olarak kullanılması ile önlenabilir. Uygulama ve değerlendirme kolaylığı açısından bu alanda en sık kullanılan test ülkemiz çocukları için standardize edilmiş olan Denver Gelişimsel Tarama Testi II'dir.

Rutin çocuk sağlığı izleminde okul öncesi dönemde en az 4 kez gelişimsel değeriendirme yapılmalıdır (Bakınız Bölüm 2). Genel öneri, birinci testin ilk 6 ayda yapılması ve bunu takiben 12-18 ay, 24-36 ay, 48-60. aylarda standart gelişim testi uygulanmasıdır. Gecikme varlığında hangi alan etkilenmişse, ön değeriendirmeler yapılarak, hasta uygun bölüm takibine yönlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Capute AJ, Palmer FB, Shapiro BK, et al. Primitive reflex profile: A quantitation of primitive reflexes in infancy. *Dev Med Child Neurol* 1984; 26: 375-383.
2. Frankenburg WK, Dodds JB. The Denver developmental screening test. *J Pediatr* 1967; 71: 181-191.
3. Herschkowitz N. Brain development in the fetus, neonate and infant. *Biol Neonate* 1988; 54: 1-19.
4. Illingworth RS. The development of the infant and young child, normal and abnormal. 9th ed. London: Churchill Livingstone. 1987.
5. Knobloch H, Stevens F, Malone AF. Manual of developmental diagnosis. Hagerstown, MD, Harper+Row, 1980
6. Swaiman KF, Brown LW. Neurologic examination after the newborn period until 2 years of age. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al (eds): Swaiman's Pediatric Neurology, (5th ed). China: Elsevier Saunders, 2012: e33.

GELİŞİMİ DEĞERLENDİRME ARAÇLARI

Dr. Birgül Bayoğlu*, Dr. Gökçen Konuşkan**

Çocuklar sağlıklı fizyolojik gelişim ile birlikte, belli gelişim özelliklerini belli dönemlerde kazanmaktadır. Rutin fizik muayene ve aile görüşmelerinden elde edilen bilgiler bu gelişim dönemleri hakkında fikir sahibi olmak için yeterli olmamaktadır. Gelişimin objektif değerlendirilmesi için gelişimsel tarama testleri kullanılmaktadır.

Erken çocukluk, ilk 6 yaş olarak tanımlanmakla birlikte UNICEF raporları ve bazı kaynaklar bu dönemi 8 yaşa kadar genişletmektedir. Erken çocuk gelişimi çocukların fiziksel, zihinsel, sosyal ve duygusal alanlardaki yaşam becerilerini kapsar; gelişimin belirleyicileri olan beslenme, sağlık ve çocuğun içinde büyüdüğü çevreyi de içerir. Çocukların yaşamın ilk yıllarında biyo-psi-ko-sosyal bakış açısıyla değerlendirilmeleri, desteklenmeleri ve izlenmeleri gereklidir.

Erken çocuklukta gelişimin değerlendirilmesi ve izlenmesi, çocuk ve ailenin erken müdahale programlarına başlatılabilmesi yolunda önemli bir yaklaşımdır. Ancak, değerlendirmenin salt gelişim testleri ile sınırlı kalmaması, çocuk ve ailenin içinde bulunduğu çevrenin gözden geçirilmesi, ebeveynlik becerilerinin dikkate alınması ve çocuğun uyumsal-davranışsal gelişiminin de değerlendirilmesi, gelişimsel değerlendirmenin ana unsurlarıdır.

Bebeklerin gelişimsel değerlendirilmesi ile ilgili ilk çalışmaları Yale Üniversitesi psikologlarından Arnold Gesell, 1947 yılında başlatmıştır. Bu çalışmayı takiben 1953 yılında Edgar A. Doll, 'Vineland Sosyal Olgunluk Ölçeği'ni, 1955 yılında Sloan 'Oseretsky Motor Yeterlilik Testi'ni, 1969 yılında Bayley

* Ms.D. Gelişim Uzmanı, Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Gelişimi Ünitesi

** Ms.D. Psikolog, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

‘Bayley Bebekler İçin Zihinsel ve Motor Gelişim Ölçeği’ni geliştirmiştir. Bu çalışmaları takiben bebek ve çocukların gelişimini değerlendirmede birçok gelişim tarama envanteri oluşturulmuştur.

Puanlama kriterleri ve adlandırmaları farklı olsa da gelişimin evrenselliği dolayısıyla her gelişim testinde benzer beceriler sorgulanmaktadır. Gelişimin değerlendirilmesinde ilk 6 yaşta kullanılan tarama testleri, çocukların ince ve kaba motor, dil, özbakım ve sosyal gelişim becerilerinin yaşa uygunluğunun kontrol edilmesi esasına dayanır. Dünyada farklı isimlerle adlandırılan gelişim testleri 6 yaşına kadar çocuklara uygulanır; gelişim testi olarak yalnızca PEDS (*Parents' Evaluation of Developmental Status*) ve BDIST (*Battelle Developmental Inventory Screening Test*) 8 yaşına, DP-3 (*Developmental Profile*) 12 yaşa kadar uygulanabilmektedir, ancak bu testlerin Türkçe uyarlama çalışması yapılmamıştır.

Gelişim testleri zekayı yordamak amacıyla kullanılamayacağı gibi, gelecekteki gelişim düzeyini de öngöremezler. Erken çocuklukta olası gelişim gecikmelerini belirlemek ve risk altındaki çocuklara erken müdahale programları başlatmak, gelişim testlerinin birincil hedefidir. Bununla birlikte, gelişimsel tarama testlerinin sağlıklı çocuğun izleminde rutin olarak uygulanması önerilmektedir. Biyolojik, psikolojik ve sosyal çevre açısından risk altında olduğu saptanan çocukların gelişim testi ile izlenmeleri erken müdahale programlarının oluşturulmasına olanak sağlar. Gelişim geriliği belirgin olan ya da gelişimsel sorunu tanımlanmış olan çocukların izleminde gelişim testinin rutin uygulanması gerekli değildir, ancak mevcut eğitim programının gözden geçirilmesi amaçlı kullanılabilir. Ayrıca, sağlık kontrollerinde uzun aralıklı uygulanan gelişim testi aile ve çocuğun değişen yaşamsal gereksinimlerini ortaya çıkarmaya yardımcı olur.

Erken çocuklukta temel gelişim becerilerinin hemen hemen çoğu 6 yaşına kadar kazanılmış olur. Hem erken tanı, hem de destekleme yönünden önemli olan ilk 6 yaş gelişim testlerinin uygulanabileceği yıllarken, çocuk için öğrenme ve akademik başarının öne çıktığı okul yaşlarında, bilişsel gelişimi ve duygusal-uyumsal gelişimi değerlendiren zeka ve uyum testleri kullanılmaktadır.

Erken çocukluk döneminde gelişim pek çok parametrenin varlığı ile sağlıklı olarak değerlendirilebilir. Öncelikle, erken çocukluk gelişimi bilgilerine ve küçük çocuklarla iyi iletişim becerilerine sahip olmak gerekir. Değerlendir-

me sırasında çocuk ve ailenin rahat hissedebileceği sakin ve az uyaranlı bir görüşme ortamı hazırlamak önemlidir. Böyle bir ortamda, çocuk becerilerini rahatça sergileyebilir, ebeveyn çocuk hakkındaki görüşlerini daha kolay açıklayabilir. Değerlendirmeyi yapan uzmanın olumlu ve yapıcı yaklaşımı, yumuşak ses tonu ve sakin duruşu çocuğun sağlıklı değerlendirilmesinde etkilidir. Değerlendirmeye başlamadan önce çocuğun huzurlu, karnı tok, bebekse altının temiz olunduğundan emin olunmalıdır. Anne, baba ya da çocuğu iyi tanıyan bir aile üyesinin/bakım verenin görüşme sırasında çocuğun yanında bulunması gereklidir. Gelişim testi uygulamasında erken doğan bebeklerde, 2 yaşa kadar düzeltilmiş yaşa göre beceriler kontrol edilir.

Gelişimsel tarama testlerinin bir kısmı doğrudan bebek ve çocuğa uygulanarak değerlendirecek biçimde, bir kısmı da anneye veya bakım veren kişiye sorularak değerlendirilecek biçimde hazırlanmıştır. Böylece, bireysel test uygulamalarında sonuçları olumsuz olarak etkileyebilecek hastalık, yorgunluk, uyku gibi geçici durumlar, annelerin veya bakım verenin değerlendirmelerine yansımamaktadır.

Ülkemizde ve dünyada, ilk 6 yaştaki gelişimi değerlendiren çok sayıda değerlendirme aracı bulunmaktadır, ancak bu testlerin bazıları, uzmanlar tarafından daha çok tercih edilmektedir (Tablo I). Uzmanlar tarafından uygun testin seçilmesinde testin uygulanacağı toplum için testin standardizasyonunun, geçerlilik ve güvenilirlik çalışmalarının olması önemlidir. Bir gelişim testiyle çocuğun gelişimini değerlendirirken, o çocuğun yaşadığı ülkeye ilişkin norm çalışmalarının yapılmış olması gerekmektedir. Ayrıca, testin uygulanacağı ortam, çocuğun genel durumu ve fiziksel şartlar da uygun test seçimini etkilemektedir.

Tablo 1. Erken çocuklukta kullanılan gelişim testleri (Ringwalt, 2008)

Testin Adı	Yaş Aralığı	Özellikleri	Türkiye uyarlaması
Battelle Developmental Inventory Screening Test (BDIST)	12-96 ay	Doğrudan gözlem ve ebeveyn görüşmesiyle değerlendirilen 96 madde içerir. • İfade edici dil • İnce ve kaba-motor • Uyum • Kişisel, sosyal • Akademik / bilişsel	Yok
BTAIS-2 (Birth to Three Assessment and Intervention System, 2 nd Edition Screening Test of Developmental Abilities)	0-36 ay	Gelişimsel Bozuklukları tanımlamaya yönelik bir tarama testi olarak 85 madde içerir. Alt grupları: • Alıcı dil • İfade edici dil • Sözel olmayan düşünce • Kişisel-sosyal gelişim • Motor gelişim	Yok
Brigance	0-90 ay	Ebeveyn raporuna göre doldurulan formlar • Dil-konuşma • Motor • Hazır oluşluk • Sosyal-duygusal	Yok
DIAL-3 (Developmental Indicators for the Assessment of Learning-Third Edition)	3 - 83 ay	Güncellenen gelişim formları • Motor • Dil • Kavramlar • Sosyal gelişim ve özbakım • Duygusal davranışlar	Yok
DP-3 (Developmental Profile-3)	0-12 yaş	Uyumsal davranışsal odaklı profil, ebeveyn raporuna göre değerlendirilir. • Fiziksel gelişim • Özbakım • Sosyal • Akademik • İletişim	Yok
ECI-4 (Early Childhood Inventory-4)	3-5 yaş	Duygusal ve davranışsal bozukluklar alanında tarama yapar. Öğretmen ve aile soru formu vardır. Bağlanma bozukluğu, seçici mutizm, yeme, uyku problemleri, • Dil ve konuşma • İnce ve kaba motor • Koordinasyon • Sosyal beceriler	Yok
ESI-R (Early Screening Inventory –Revised)	3-6 yaş	Okul başarısına yönelik, özel eğitim ihtiyacı olan çocukları tanımlamak için tasarlanan kısa bir gelişimsel tarama aracıdır. Gelişim geriliği, okula hazır oluşluk eksikliği ya da öğrenme güçlüğü gibi olası öğrenme engellerini hızlı şekilde taramayı sağlar. Aile soru formu mevcuttur. • Görsel motor/uyumsal • Dil • Bilişsel Gelişim	Yok

Tablo 1. Erken çocuklukta kullanılan gelişim testleri (Ringwalt, 2008)

ESP (Early Screening Profiles)	2 - 6 yaş	Üç temel bileşen içeren profiller ve 4 anket içeriğinden oluşur. Profiller; • Bilişsel • Dil • Motor • Özbakım • Sosyal gelişim Anketler • Artikülasyon • Ev ortamı • Çocuğun sağlık öyküsü • Davranış	Yok
ITFI (Infant-Toddler and Family Instrument)	6-36 ay	Aile ve çocuğun ev ortamı hakkında daha ayrıntılı bilgiye ve değerlendirmeye gerek olup olmadığını belirlemeye yardımcıdır. Çocuğa bakan kişi ile görüşme yöntemiyle aile yaşamı, çocuğun sağlığı ve güvenliği, aile sorunları ve endişeleri konusunda bilgi verir; çocuk ve aile için gelişimsel planlama sağlar. • İnce ve kaba motor • Sosyal • Duygusal • Dil • Özbakım ve başa çıkma	Yok
ITDA (Infant-Toddler Developmental Assessment)	0-42 ay	Gelişimsel becerileri tarama testidir. Ek değerlendirme ve müdahale gereksinimini tanımlar. • İnce ve kaba motor • Bilişsel • Dil-iletişim • Özbakım • Kişilerle ilişki • Duygu durumu ve başa çıkma	Yok
GEÇDA (Gazi Erken Çocukluk Değerlendirme Aracı)	0-6 yaş	Gazi Üniversitesi Mesleki Eğitim Fakültesi Çocuk Gelişimi Bölümü Öğretim üyeleri tarafından 2001 yılında Türkiye’de geliştirilmiştir. Çocuğun doğrudan gözlemlendiği ve aileye sorulan sorulardan oluşur. Özel uygulama çantası mevcuttur. • Psiko-motor • Bilişsel • Dil • Sosyal-duygusal	Baykan, S., Temel, Z. F., Ersay, Ö., Avcı, N., Turla, A. (2002).
AGTE (Ankara Gelişim Envanteri)	0-6 yaş	Ülkemizde 1994 yılında geliştirilmiş olan erken çocukluk değerlendirme aracıdır. Araştırmacılar, çevre koşullarının bebek ve çocukların bilişsel ve psikososyal gelişimlerini etkileyebileceği düşüncesinden yola çıkarak envanteri gelişimsel gecikme riski taşıyabilecek alt sosyo-ekonomik düzey çocuklarına uygun olarak geliştirmiştir. Ebeveyn ve çocuğa bakan kişi tarafından doldurulan sorulardan oluşur. • Dil-Bilişsel • İnce ve kaba Motor • Sosyal Beceri • Özbakım	Savaşır, I; Sezgin, N., Erol, N. (1995)

Tablo I. Erken çocuklukta kullanılan gelişim testleri (Ringwalt, 2008)

EGE (Erken Gelişim Evreleri Ages & Stages Questionnaire)	3 ay- 6 yaş	Ages & Stages ismiyle dünya da kullanılan ölçek 2015 yılında Türkçe'ye kazandırılmıştır. Anne, baba ya da çocuğa bakan kişi tarafından doldurulan sorulardan oluşur. Gelişimin alanlarını değerlendirir. Testin amacı, gelişim geriliği olan çocukları belirlemek; erken tedavi ve destekleme programlarını başlatmaktır. • İletişim • İnce-motor ve kaba-motor • Problem çözme • Kişisel-sosyal	Küçüker S., Kapçı E.G., Uslu R.İ., (2015).
Denver II Gelişimsel Tarama Testi	0-6 yaş	Gelişim gecikmesini erken saptama amaçlı geliştirilmiştir. Çocuğun gözlemi ve ebeveyne sorulan maddeler içerir. • Kişisel-sosyal • Dil • İnce-motor • Kaba-motor	Yalaz (1981) Yalaz, Anlar (1996) Anlar, Bayoğlu, Yalaz (2009) Gelişimsel Çocuk Nörolojisi Derneği
Bayley II-III Bebek ve Küçük Çocuklar İçin Gelişim Ölçeği	0-42 ay	• Bilişsel • Motor (kaba-motor, ince motor) • Dil (alıcı, ifade edici) • Uyum alanlarında toplam puanlama ile gelişim geriliğini belirlemek amaçlı kullanılır. Motor alan ince ve kaba motor olarak ayrı puanlama; dil alanı alıcı ve ifade edici dil olarak ayrı puanlama sonucu verir. Her bir alt alan için yaş eşitliği bilgisi vermektedir.	Yok

Türkiye’de Yaygın Olarak Kullanılan Gelişim Testleri

Denver Gelişimsel Tarama Testi II (DGTT II)

DGTT, ilk kez 1967 yılında Frankenburg ve Dodds tarafından geliştirilmiştir. DGTT ile yıllar içinde yapılan çalışmalar ve deneyimler daha fazla dil maddesine gerek duyulması, ilk çalışma normlarının geçerliliğinin değerlendirilmesi, bazı maddelerin uygulanması ve yorumlanmasındaki güçlükler ve bazı maddelerin bazı yaş grupları için uygun olmayabileceği gibi sonuçlar ortaya çıkarmış ve 1990 yılında revizyonu yapılmıştır. Türkiye standardizasyonu ilk kez 1981 yılında Yalaz ve arkadaşları tarafından yapılmış; 1992 (Anlar, Yalaz) ve 2009 yılında (Anlar, Bayoğlu, Yalaz) gözden geçirme çalışmaları yinelenmiş ve Denver II adıyla Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı ve Gelişimsel Çocuk Nörolojisi Derneği tarafından ülke çapında kullanıma sunulmuştur.

Bu test;

- Güvenilir ve geçerliliği bilinen bir tarama testi oluşu,
- Öğrenme ve uygulamanın kolay oluşu,
- 5-15 dakika gibi kısa sürede verilebilmesi nedeniyle pek çok ülkede uygulanmakta ve araştırmalarda kullanılmaktadır.

Denver II, 0-6 yaş arasındaki, sağlıklı görünümde olan çocuklara uygulanmak üzere düzenlenmiştir. Çocuğun yaşına uygun becerilerini değerlendiren bu test, belirti vermemiş olan gelişimsel sorunların taranmasında, kuşku durumlarının nesnel bir ölçütle doğrulanmasında, ve gelişimsel açıdan risk altındaki çocukların izleminde değerlidir. Denver II, çocuğun işlevlerdeki becerisini yaşlıları ile karşılaştırır. Zeka testi değildir. Gelecekteki zihinsel veya uyumsal yeteneği tahmin etmek için kullanılamaz. Öğrenme güçlüğü, konuşma bozukluğu, duygusal bozukluk gibi tanılar vermek üzere yapılandırılmamıştır ve fizik muayene veya tanısal değerlendirme yerine kullanılmamalıdır. Denver II, aşağıdaki gelişimsel alanları taramak üzere test formu üzerinde dört bölümde toplanmış 139 maddeden oluşmaktadır:

- Kişisel-Sosyal: İnsanlarla iletişim kurma, bireysel gereksinimlerini karşılayabilme
- İnce motor-uyumsal: El-göz koordinasyonu, cisimleri kullanabilme, sorun çözme
- Dil: İşitme, anlama, dili kullanma
- Kaba motor: Oturma, yürüme, zıplama ve genel olarak koordinasyon yeteneği

Testin sonunda doldurulan 5 adet “Test Davranışı” maddesi uygulayıcının, çocuğun test süresinde davranışlarını ve yeteneklerini nasıl kullandığının değerlendirilmesine yardım eder.

Toplamda 139 madde içeren test, çocuğun davranışlarının doğrudan gözlemlenmesiyle puanlanmaktadır. Dil ve özbakım alanlarında aileden alınan bilgilere göre puanlama yapılır. Her bir beceri “Geçer, Kalır, Olanak Dışı ve Ret” olarak kaydedilir. Test sonucu “Normal, Anormal, Şüpheli ve Test Edilemez” şeklinde yorumlanır. Uygulama süresi 10-20 dakikadır.

Denver II testi uygulama sertifikası almış çocuk hekimleri, çocuk nörologları, çocuk gelişim uzmanları, psikologlar, özel eğitim uzmanları, psikolojik danışmanlar tarafından uygulanır. Türkiye’de eğitimi ve uygulamacı yeterlilik sertifikası *Gelişimsel Nöroloji Derneği* tarafından verilmektedir.

Bayley Bebek ve Küçük Çocuklar için Gelişim Ölçeği

Bayley Bebek Gelişim Ölçeği, ilk kez Nancy Bayley tarafından 1969 yılında yayınlanmış, 1993 yılında ikinci versiyonu hazırlanmıştır. Test bireysel olarak 45-60 dakika sürede uygulanmaktadır. Test, özellikleri konusunda eğitim almış deneyimli uzmanlar tarafından kullanılmalıdır. Gelişimi riskli bebek ve küçük çocukları tanımaya uygun maddeler içermektedir. 1-42 ay arası çocukları değerlendirir. Bayley-II Bilişsel Alan, Motor Alan ve Davranış Derecelendirme Ölçeğinden oluşurken, Bayley-III, Bilişsel Alan, Motor Alan ve Dil alanı olmak üzere 3 alt gruptan oluşmaktadır. Dil alanı alıcı ve ifade edici dil olarak ayrı puanlama ve yaş eşitliği belirlemekte, motor alan ince ve kaba motor alanı ayrı değerlendirmektedir. Bayley-III ek olarak sosyal-duygusal değerlendirme ölçeğine de sahiptir. Her bir alandaki beceriler doğrudan çocuğun davranışını gözlemeye yöneliktir. Gözlem bulgusu madde bazında davranışın başarıldığında “1”, başarılmadığında “0” olarak puanlanır. Uygulama sonunda bilişsel, motor ve dil alanındaki toplam ham puanlar bileşik puana çevrilir. Ayrıca ham puanlara göre yaş eşitliği vermektedir.

Ölçek, her ne kadar bilişsel gelişim düzeyine ilişkin bilgi verse de zeka testi olarak kullanılmaz ve gelecekteki zeka öngörüsünde bulunmaz. Gelişimsel gecikmeleri ve/veya gerilikleri belirlemek, bebekleri erken dönemde desteklemek amacıyla geliştirilmiştir. Standardizasyon çalışmalarının yapıldığı ülkelerde geçerliliği, güvenilirliği, test-tekrar test güvenirlik katsayısı (0,83 ve 0,77) yüksektir. Bebeğin gelişimini değerlendirmede yaygın olarak kullanılan Bayley-3 Testinin Türkiye standardizasyonu henüz yapılmamıştır.

Bayley bebek ve küçük çocuklar için gelişim ölçeğinin üçüncü versiyonunda sosyal-duygusal ölçek ve uyumsal davranışsal ölçek de eklenmiştir. Bir ay ile 42 ay arası çocuklara yönelik olan ölçek, sosyal-duygusal beceriler, iletişim, toplumsal fayda, sağlık ve güvenlik, eğlence, özbakım, özdenetim, ön-akademik beceriler, ev yaşamı alanlarını değerlendirmektedir. Ölçeğin Türkçe uyarlama çalışması yapılmamıştır.

Ankara Gelişim Tarama Envanteri

Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE), bebek ve çocukların gelişimi ile ilgili derinlemesine ve sistemli bilgi sağlayan kültürümüze özgü bir değerlendirme aracıdır. Envanter, gelişimsel gecikme ve düzensizlik gösterme açısından risk altında olduğu düşünülen bebek ve çocukların erken dönemde tanınması ve gerekli önlemlerin alınabilmesine olanak sağlamaktadır. Uzman psikologların yanı sıra, çocuk psikiyatristleri, pediatri uzmanları ve pediatri hemşireleri tarafından da kısa sürede kolaylıkla uygulanabilmektedir.

0-6 yaş bebek ve çocukların şu andaki gelişiminin taranması amacıyla oluşturulan envanter, anneye veya bakım veren kişiye sorulmak üzere hazırlanmış, çeşitli yaş gruplarına ve gelişim alanlarına göre düzenlenmiş 154 maddeden oluşmaktadır. Sorular gelişimin farklı, ancak birbiriyle ilişkili alanlarını temsil edecek biçimde düzenlenmiştir. Envanterin “Dil-Bilişsel”, “İnce-motor”, “Kaba-motor”, “Sosyal Beceri-Özbakım” olmak üzere 4 alt alanı bulunmaktadır ve toplam puan üzerinden “Genel Gelişim” düzeyi belirlenmektedir. AGTE’nin 1998, 2005 yıllarında genişletilmiş iki baskısı, 2006 yılında ise düzenlenmiş yeni baskısı yapılmıştır.

Vineland Uyum Davranış Ölçeği

Vineland Uyum Davranış Ölçeği, Sparrow ve arkadaşları tarafından 1984 yılında geliştirilmiştir. İletişim, günlük yaşam, sosyalleşme ve motor beceriler olmak üzere dört alandan meydana gelmektedir. Bu dört alanın puanlarının toplamından ‘Uyum Davranış Bileşkesi’ toplam puanları elde edilmektedir. İletişim becerileri; alıcı dil, ifade edici dil ve yazılı anlatım becerileri, günlük yaşam becerileri; kişisel, evle ilgili, toplumsal beceriler, sosyalleşme becerileri; kişilerarası ilişkiler, oyun ve boş zamanları değerlendirme ve başa çıkma becerileri, motor beceriler ince motor ve kaba-motor alt testlerinden oluşmaktadır.

Vineland Uyum Davranış Ölçeğinin Türkiye standardizasyon çalışmaları Ankara Üniversitesi tarafından yapılmıştır. (Alpas ve Akçakın) Doğumdan 47 aylığa kadar olan yaş diliminde bulunan bebeklerin yer aldığı standardizasyon çalışmasında bu testin, niteliksel ve niceliksel bir değerlendirme aracı olarak Türk çocukları için kullanılabilir bir ölçme aracı olduğu gösterilmiştir. Aynı araştırmacı grup tarafından Vineland-2 Uyum Davranış Ölçeğinin çalışmaları devam etmektedir.

Gazi Erken Çocukluk Değerlendirme Aracı (GEÇDA)

Gazi Erken Çocukluk Değerlendirme Aracı (GEÇDA), 2001 yılında Gazi Üniversitesi Mesleki Eğitim Fakültesi Çocuk Gelişimi Bölümü öğretim üyeleri tarafından geliştirilmiştir. Ülkemizde geliştirilen değerlendirme araçlarından biri olan Gazi Erken Çocukluk Değerlendirme Aracı (GEÇDA), uygun bir ortamda oluşturulan gelişimsel oyunlar sırasında çocuğun gözlemlenerek testin uygulanması ve gerekli durumlarda aileden bilgi alınması yolu ile uygulanmaktadır. 0-6 yaş arasındaki Türk çocuklarının gelişimlerini değerlendiren GEÇDA, psikomotor, bilişsel, dil ve sosyal-duygusal gelişim alanları olmak üzere dört alt testten oluşmaktadır.

Erken Gelişim Evreleri (EGE)

EGE, 3-72 aylık çocukların gelişimini değerlendirmeye yönelik; anne-babalar, çocuğa bakım verenler ve çocuğu tanıyan öğretmenler tarafından doldurulan gelişim tarama envanteridir. İlk kez 1988 yılında Bricker, Squires, Kaminski ve Mounts tarafından *The Infant/Child Monitoring Questionnaires* adıyla yayınlanan ölçek, izleyen yıllarda yinelenen norm çalışmaları sonrasında *Ages and Stages Questionnaire (ASQ)* adıyla kullanılmaya başlamıştır. EGE, ASQ'nun Türkçe'ye uyarlanmış formudur. Squires, Bricker ve Trombly tarafından geliştirilen ASQ-SE'nin Türkçe çevirisi EGE: Sosyal-duygusal Gelişim Envanteri olarak yayınlanmıştır. 3-72 aylık çocukların sosyal-duygusal davranışları, kendini düzenleme, söz dinleme, iletişim, uyumsal davranış, özerklik, duygulanım ve diğerleriyle etkileşim alanlarında değerlendirilmektedir.

On dokuz farklı yaş aralığı için soru formlarından oluşmaktadır. Yaş aralıkları sırasıyla 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 27, 30, 33, 36, 42, 48, 54 ve 60 aylardır. EGE yaş formları ince-motor, kaba-motor, problem çözme, iletişim ve kişisel-sosyal gelişim alanlarını değerlendirmektedir. Form maddeleri “Evet”, “Bazen” ve “Henüz değil” şeklinde işaretlenmektedir. Özgün ASQ çalışmasında tek gelişim alanında kesim puanı altında puan alan çocuklar “gelişimi riskli” olarak değerlendirilmekte ve ileri değerlendirmeye gönderilmesi önerilmektedir. Tüm gelişim alanlarında kesim puanı üzerinde puan alan çocuklar “gelişimi normal” olarak sınıflandırılmaktadır. EGE'nin duyarlılığı %99,8 olarak bildirilmektedir. Özgüllük değerinin düşük olduğu, bu nedenle

beş alt alandan en az iki gelişim alanında kesim puanı kalan çocukların “gelişimi riskli” olarak kabul edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

Sosyal-Duygusal, Uyumsal ve Davranışsal Değerlendirme

Bebeklik ve erken çocukluk dönemi, genel gelişimin yanı sıra duygusal-sosyal-davranışsal gelişim açısından da çok önemlidir. Çocuğun gelişimini değerlendirme aşamasında salt becerilere odaklanmanın yeterli olmadığı, sosyal ve duygusal problemlerin de erken belirlenmesinin önemi, 1980’li yıllardan bu yana vurgulanmaktadır. Erken çocukluk döneminde davranış ve uyum sorunları sık gözlenmektedir. Sosyal, duygusal ve uyum alanlarında sorunları olan küçük çocukları belirleme ve izlemeye yönelik sistemli bir tarama sistemi oluşmadığından, bu çocuklar ancak çocuk ruh sağlığı kliniklerine götürüldüklerinde tanı almaktadır. Bebeklik ve erken çocuklukta duygusal, sosyal ve uyum sorunlarının erken müdahale kapsamına alınması gerekliliğini ortaya koyan araştırmalar sonucunda son yıllarda bu alana özgü değerlendirme araçları oluşturulmuştur. Türkçe uyarlama çalışması yapılmış olan araçlardan Çocuk Davranışları Değerlendirme Ölçeği (CBCL-*The Child Behavior Checklist for Ages*) ülkemizde Erol ve arkadaşları tarafından dilimize uyarlanmıştır. Ölçekten “İçe Yönelim” ve “Dışa Yönelim” gibi iki ayrı davranış belirti puanı elde edilmektedir. Alt testlerin toplamından “Toplam Problem Puan” elde edilmektedir. Ölçekten alınan puanların yükselmesi, sorun olan davranışların şiddetinin arttığını göstermektedir.

Kaynaklar

1. Alpas B, Akçakın M. Vineland Uyum Davranış Ölçeği – Araştırma Formu’nun doğumdan 47 aya kadar olan Türk bebekleri için uyarlama, güvenirlik ve geçerlik çalışması. Türk Psikoloji Dergisi 2003; 18: 57-71.
2. Bayley N. Bayley Scales of Infant Development: Second Edition. San Antonio, TX, 1993: The Psychological Corporation.
3. Bayley N. Bayley Scales of Infant Development: Third Edition. San Antonio, TX, 2006 The Psychological Corporation.
4. Baykan S, Temel Z F, Ersoy Ö, Avcı N, Turla A. Gazi Erken Çocukluk Gelişimi Değerlendirme Aracı’nın (GEÇDA) geliştirilme süreci. Erken Çocukluk Gelişimi ve Eğitimi Sempozyumu. Ankara. Kök Yayıncılık, 2002: 70-74.

5. Bertan M, Haznedaroğlu D, Koln P ve ark. Ülkemizde erken çocukluk gelişimine ilişkin yapılan çalışmaların derlenmesi 2000-2007. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2009; 52: 1-8.
6. Erol N, Şimşek Z. Okul Çağı Çocuk ve Gençler İçin Davranış Değerlendirme Ölçekleri El Kitabı. Ankara. Mentis Yayınlar, 2010.
7. Kaplan H, Sadock B. Infant Assessment. Comprehensive Textbook of Psychiatry. USA: Melvin Lewis Cartier, 1990.
8. Küçük S, Kapçı E G, Uslu R İ. Erken Gelişim Evreleri El Kitabı. Ankara: Eğiten Kitap, 2015.
9. Ringwalt, S. Developmental screening and assessment instruments with an emphasis on social and emotional development for young children ages birth through five. Chapel Hill: The University of North Carolina, FPG Child Development Institute, National Early Childhood Technical Assistance Center, 2008: 4-11
10. Savaşır I, Sezgin N, Erol N. Ankara Gelişim Tarama Envanteri. Düzeltilmiş 4. Basım. Ankara: Rekmay, 2006.
11. Sezgin N. Ankara Gelişim Tarama Envanteri AGTE için iki farklı geçerlilik çalışması: Ölçüte bağlı ve eşzamanlı ayırt edici geçerliği. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi 2011; 18: 185-196.
12. Sparrow S S, Balla D A, Cicchetti D V. Vineland Adaptive Behavior Scales (Survey Form). Circle Pines, Minn: American Guidance Services, 1984.
13. Yalaz K, Anlar B, Bayoglu B. Denver II Gelişimsel Tarama Testi Türkiye Standardizasyonu. Ankara: Gelişimsel Çocuk Nörolojisi Derneği Yayını, 1996.

GELİŞİM AÇISINDAN RİSKLİ BEBEK İZLEMİ

Dr. Tuba Çelen Yoldaş*, Dr. Elif N. Özmert**

Tüm dünyada tıp alanındaki ilerlemelerle, kronik hastalıkların tedavisi ve pek çok ölümcül çocukluk çağı hastalığının sağaltımı, yenidoğan yoğun bakım hizmetlerinin artması ile de prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşatılması mümkün olmuştur. Özellikle gelir düzeyi düşük ve orta olan gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı mortalitesi azalmakta iken, gelişimsel zorluklar, yetersizlikler ve bilişsel, dil, sosyal-duygusal, davranışsal ve nöromotor gelişim gecikmeleri erken çocukluk çağında artan bir şekilde tanımlanmış ve hayat boyu morbiditeye önemli bir katkıda bulunmuştur.

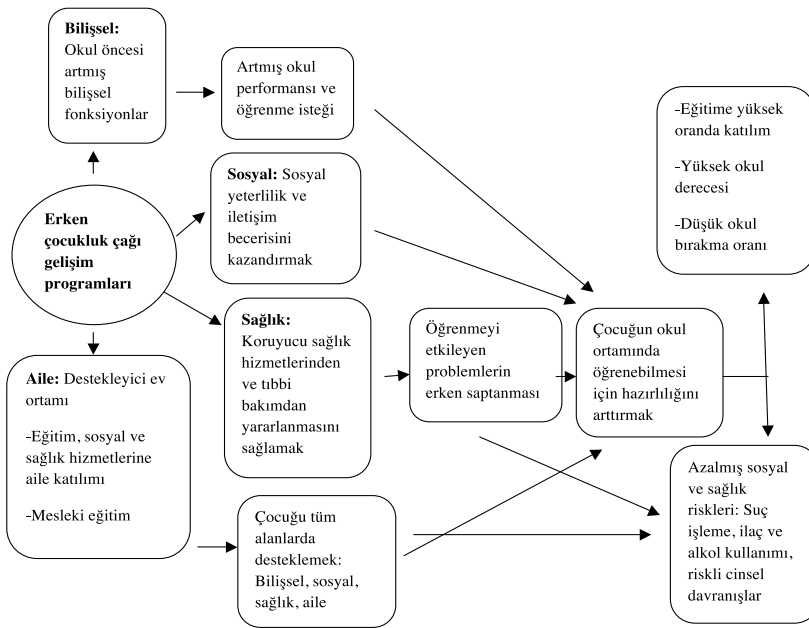
Gelişmiş ülkelerde gelişimsel gecikmeleri erken saptama ve değerlendirme, gelişimsel izlem ile bütünleştirilmiş önemli bir stratejidir. Gelişimsel izlem ve standart tarama yöntemlerinin kullanılması sağlık hizmetinin içine dahil edilmiştir.

Birleşmiş Milletler Çocuk Hakları Sözleşmesi, 20 yıl önce tüm ülkelere, her bir çocuğun en yüksek potansiyeline ulaşabilmesi için gerekli destek ve fırsatların verilmesi gerektiği çağrısında bulunmuştur. Önlenebilen gelişimsel güçlüklerin bilinen nedenleri tanımlanmasına rağmen, gelişmekte olan ülkelerde 200 milyona yakın çocuk en üst gelişimsel potansiyeline ulaşamamaktadır. Küresel hastalıkları kontrol etmede öncelikler projesi, dünya çapında bireylerin yaklaşık %10-20'sinde gelişimsel zorlukların olduğunu bildirmektedir. En üst düzeyde gelişim, çocuğun bedensel, duygusal, bilişsel, iletişim, sosyal ve hareket alanlarının tümünde tam gelişimi ve aynı zamanda çocuğun gelişimi için sakıncalı risk faktörlerinin olmadığı bir ortamda yetiştirilmesini içermektedir.

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gelişimsel Pediatri Bilim Dalı, Ankara

** Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gelişimsel Pediatri Bilim Dalı, Ankara

Gelişimin izlenmesi terimi, gelişimsel takip tanımlamasından uyarlanmıştır ve çocuğun işlevselliğini en üst düzeyde olumsuz etkileyecek sorun yelpazesinin erken dönemde belirlenmesi için yapılan gelişimsel değerlendirmeyi gerektirmektedir. Gelişimsel izlemde bedensel, duygusal, bilişsel, iletişim, sosyal ve hareket işlevlerinin, bakım veren çevrenin ve yaşa uygun becerilerinin tüm boyutlarıyla incelenmesi gerekmektedir. Gelişimin izlenmesi, erken müdahale için de önemlidir. Uygun erken yaklaşımın bireyin yaşamındaki önemi Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1. Erken çocukluk çağı gelişim programlarının çocuk gelişimindeki etkileri

Gelişimsel Riskler, Koruyucu Etmenler ve Dayanıklılık

Gelişimsel risk faktörleri; çocuğu ve çocuğa bakım veren çevresini zorlayan ve çocuk gelişimi üzerine olumsuz etkileri olan etmenlerdir. Bir çocuğun yaşantısında, biyolojik ve psikososyal riskler genellikle birlikte bulunmaktadır. Düşük doğum ağırlığı (biyolojik risk) ile dünyaya gelen çocukların aynı zamanda düşük eğitim seviyesine sahip ve yoksulluk içinde yaşayan bir ailesi olabilir. Bu durum çifte vurgun (double jeopardy) olarak adlandırılmaktadır.

Koruyucu etmenler; yakın ya da uzak çevrenin, çocuk gelişimi üzerinde olumlu etki sağlayan yönleridir.

Koruyucu etmenler şöyle sıralanmaktadır:

1. Çocuğun biyopsikososyal sağlığı ve refahı (çevre ile olumlu bağ kurma, güçlüklerle başa çıkma ve güçlüklerle karşı gelişme yeteneği),
2. Şefkatli, duygusal olarak yakın, destekleyici ve çocuğa uygun uyaranlar sunan bakım verenler ile güvenli, devamlı bir ilişki,
3. Uzak çevrenin yapısındaki nitelikli sağlık hizmetleri, çocuk bakımı, eğitim ve sosyal destek sistemlerine erişim.

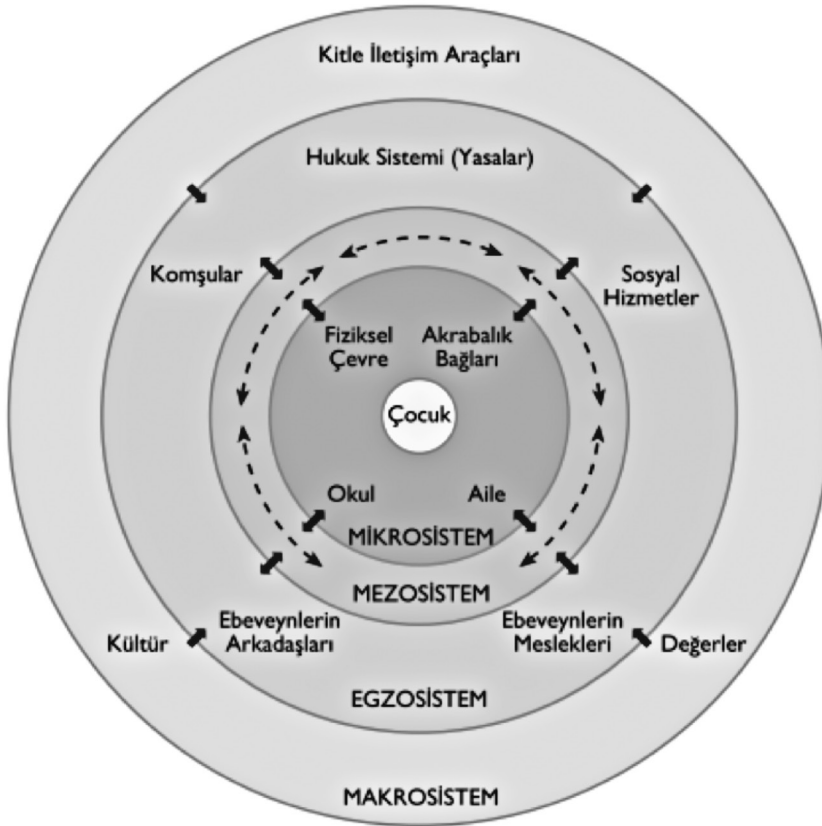
Dayanıklılık; Rutter tarafından, risk deneyimlerine göreceli bir direnci işaret eden etkileşimli bir kavram ya da stres veya zorlukların üstesinden gelme olarak tanımlanmıştır. Dayanıklılık, sıklıkla bireylerin içinde barınan, doğuştan gelen nitelikler olarak algılanmaktadır. Bu niteliklerin örnekleri, davranışsal, duygusal ve bilişsel öz denetim yetenekleri ve yaşama yönelik olumlu tutumlardır. Bu nitelikler, her ne kadar kalıcı ve çoklu risk faktörlerine karşı yeterli olmasa da, çocukların ruh sağlığı ve başarılarını destekleyici olarak kabul edilmektedir.

Çocuk gelişimini etkileyen faktörler ve ilişkileri Bronfenbrenner'in ekolojik gelişim modeli (Şekil 2), çocuk gelişimini etkileyen 4 sistem ve bunların ve çocuğun zaman içindeki değişiminin etkisini belirtir. Buna göre çocuk mikrosistem (çocuk ile doğrudan ilişki içinde olan, aile, okul vb. ile) ile etkileşir. Mezosistem içinde ebeveyn, okul, vb. birbiri ile etkileşir ve çocuğu etkiler. Bundan sonraki halkada yine birbiri ile ve mezo ve mikrosistem ile etkileşen mahalle, işyeri, hukuk sistemi, sosyal hizmetler vb. vardır. Son halkada ise kitle iletişim araçları, kültür ve değerler bulunur. Çocuğun kendisinden başlayarak tüm bu faktörler gelişim için riskli veya koruyucu olabilir. Çocuk hekimi öyküyü değerlendirmeyi ve yaklaşımı tüm bunları bilerek, göz önünde bulundurarak ve kullanarak yapabilmelidir.

Risk etmenlerine yönelik bir yaşam döngüsü yaklaşımı, 1. basamak sağlık hizmetleri kapsamında hangi dönemde hangi risk faktörlerine dikkat edilmesi gerektiğini görmek için yararlıdır. Risk faktörleri her yaşta bireyin karşısına çıkabilir. Buna göre yaşlara özel risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Yaşa özel risk faktörleri

Gebelik öncesi dönem	Doğum öncesi, doğum ve doğum sonrası dönem	Bebeklik/erken çocukluk dönemi	Okul dönemi	Ergenlik dönemi	Yaşam boyu riskler:
- İstenmeyen/plansız gebelik - İki gebelik arası yetersiz süre - Ergen gebeliği - Akraba evliliği - Organik hastalık	- Doğum öncesi gebelik bilgisinin yetersiz olması (yetersiz beslenme, alkol ve diğer teratojenlere maruz kalma) - Yüksek riskli gebelik, yüksek riskli yenidoğan (prematürite, düşük doğum ağırlığı, perinatal enfeksiyonlar, diğer komplikasyonlar) - Ailenin gebeliğe ya da yenidoğan bebeğe yetersiz durumu (psikososyal stresler) - Doğumda ya da doğum sonrasında annenin kaybedilmesi	- Bakım veren çevrede şefkatli bakım ve uyarıların yetersizliği - Gelişimsel-davranışsal sorunlar	- Aile, akran, okul sorunları - Okulların, öğretmenlerin yetersizliği - Gelişimsel davranışsal sorunlar - Risk alıcı davranışlar	- Aile, akran, okul sorunları - Gelişimsel davranışsal sorunlar - Risk alıcı davranışlar - Madde kullanımı - Erken cinsel aktivite	- Cocuğun/ailenin fiziksel ve ruhsal sağlık sorunları - Psikososyal/egitimsel çevrede eksiklikler - Madde/zehirlenme maruz kalma - Şiddet/ihmal/istismara maruz kalma



Şekil 2. Bronfenbrenner'in Ekolojik Sistemler Kuramı*

*<http://eogrenme.anadolu.edu.tr/eKitap/OKO203U.pdf> adresinden alınmıştır

Gelişimin izlenmesi sırasında;

İzlemi gerçekleştiren doktor, çocuk gelişiminin nasıl algılandığına dair bilgi sahibi olmalı, izlem süreci aile merkezli bakım ilkeleri üzerine kurulmalı, aile etkin katılımcı olmalı, aile ile güvenli bir ilişki kurulmalı, izleme standardize edilmiş, klinik olarak uygun, bilimsel açıdan güvenilir ve geçerli tarama testleri dahil edilmelidir. Salt sonuçlar değil, çok boyutlu bir değerlendirme yapılmalı, çocuğun gelişimi desteklenmeli ve özellikle risk altında olan çocuk ve ailelerine özgü hizmetlere ulaşım için uygun imkanlar tanınmalı, bunun için de aileyle kesintisiz iletişim haline geçilmelidir.

Gelişimi risk altında olan çocuklar özelliklerine göre 3 grupta değerlendirilebilir:

- 1) Sosyodemografik özelliklerine göre risk altındaki çocuklar
- 2) Perinatal risk faktörleri
- 3) Kronik hastalıklar

Sosyodemografik özelliklerine göre risk altındaki çocuklar:

Fetal ve erken bebeklik dönemindeki gelişimde beyin, nöral yollardaki proliferasyon, purifikasyon ve nöral plastisite ile hızla değişir ve duyarlı bir zaman dilimi oluşur. Gelişimin erken dönemlerinde edinilen deneyimler, fiziksel ve ruhsal sağlık sorunlarına yol açarak uzun dönem etkilere neden olur. Anne ve babanın yaşadığı stres, bebeğin ihtiyaçlarına olan duyarlılığı azaltır ve çocukluk çağı ihmal/istismarının ortaya çıkmasına neden olabilir. İhmal ve istismar biyolojik değişiklikler dizisinin oluşmasına neden olur ve bebeğin yaşamsal işlevlerini etkiler. Sonuçta bu etkiler ergenlik ve erişkinlik çağında da devam eder. Bununla birlikte, genetik ve çevresel faktörler bebeğin bu etkilere duyarlılığını veya dayanıklılığını arttırabilir.

Kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalar, fetal dönem ve erken bebeklik döneminde yaşanan kötü deneyimlerin gelişmekte olan beyin yapı ve fonksiyonlarında değişikliğe yol açtığını göstermiştir. Etkisi kanıtlanmış faktörler ebeveyn-çocuk ilişkisindeki kalite, ebeveyn stresi ya da ebeveynin bebek bakım şeklidir. Fizyolojik ve nörobiyolojik etkiler dışında ebeveyn-bebek ilişkisinin kalitesinin yavru da moleküler bir değişikliği uyardığı, bunun da özgül beyin alanlarında var olan gen ekspresyon paternini değiştirdiği gösterilmiştir. Bu epigenetik etki, erken hayat çevresi kalitesinin genlerin aktivitesini değiştirebildiğini gösterir ki, bu da şekillenen gelişimde genler ve çevre arasında dinamik bir ilişki olduğuna işaret eder. Bu yüzden ebeveynin bakım kalitesini değiştiren depresyonu, yokluğu ve istismar önemli epigenetik etkilere sahiptir. Bu nedenle, yüksek riskli yenidoğanların doğum sonrası dönemde anne-bebek ayrılığı en az düzeye indirilmeli, anne-bebek etkileşimi artırılmalı, böylece bu bebeklerin erken hayat dönemlerinde maruz kalacağı olumsuz etkiler azaltılmaya ve iyileştirilmeye çalışılmalıdır.

Son çalışmalar, çevresel uyaranlar ile epigenetik varyasyonun kuşaklar arası aktarıldığını göstermiştir. Örneğin, annesinden ayrılmış farelerde, uyarılmış DNA metilasyon değişiklikleri erkek farelerde bulunmuş ve benzer epigenetik varyasyon onun yavrusunda da gözlenmiştir. Bu çalışmalar perinatal deneyimlerin sonuçlarının sınırlı kalmayabileceğini göstermiştir. Bebek-ebeveyn ilişkisini güçlendirmek için bu hedefe yönelik girişimler arttırılmalıdır.

Gelişmekte olan ülkelerde 5 yaşın altındaki çoğu çocuk yoksulluk, malnutrisyon, kötü sağlık koşulları, uyarının olmadığı ev ortamı gibi kognitif, motor, sosyal, duygusal gelişimi kötü etkileyen, gelişim açısından çoklu risk faktörlerine sahiptir. Hem yoksulluk, hem de büyüme geriliği çocuklardaki zayıf bilişsel ve eğitim performansı ile yakından ilişkilidir. Bu dezavantajlı çocuklar da okul başarısının kötü olması, düşük gelir düzeyi ve yüksek doğurganlık ile kendi çocuklarına zayıf bakım verme ve yoksulluğun nesiller arası aktarımına katkıda bulunurlar. Gelişmekte olan ülkelerde 5 yaşın altındaki 200 milyon çocuğun tam potansiyelde gelişmediği bilinmektedir. Düşük gelir düzeyi ya da düşük anne eğitimi nedeniyle risk altında olan bu çocukların, koruyucu sağlık hizmetlerinden ve gelişimsel hizmetlerden daha az yararlandıkları gözlemlendiği için, toplum kaynaklarını bu ailelere yönlendirmenin onlara faydalı olacağı belirtilmiştir. Bununla birlikte, 2013 yılında yapılmış bir çalışmada maddi yardım alan yoksul ailelerin çocuklarını sağlık hizmetlerine ulaştırma oranları farklı bulunmamıştır. Önemli olanın, sağlık hizmetlerine ulaşmak için var olan engelleri azaltmak ve duyarlılığı arttırmak olduğu görülmüştür. Daha önce yapılan çalışmalar da, sağlık hizmetine katılımı direkt olarak kişinin ilgi-si ile ilişkilendirmiştir. Bu yüzden sağlık eğitimi ya da bilgi aktarımı etkinliklerinin arttırılması gerekmektedir.

Düşük gelirli ailelerin sağlığı için temel ihtiyaçlar yeterli beslenme, ev, güvenlik, sağlık hizmetlerine ulaşım, zihin sağlığı ve uygun eğitimidir. Örneğin, soğuk iklimlerde yaşayan düşük gelirli aileler, gelirlerini daha çok ısınmak için kullandıkları için yeterli besin sağlayamamakta (*heat or eat* fenomeni), dolayısıyla bu ailelerdeki çocuklarda büyüme geriliği daha fazla görülmektedir. Okula düzenli ve yeterli gidemeyen çocuklarda öğrenme ve davranış sorunları ortaya çıkar, bu da okul başarısızlığına neden olur. Bu durum ileride de kötü gelişimsel sonuçlar yani sağlıksız bir erişkinlik dönemi ile sonuçlanır. Bu yüzden, toplumsal ilerlemeyi arttırmak amacıyla sağlığı geliştirmek için bu boşluklar doldurulmalı ve sosyal hikaye mutlaka sorgulanmalıdır. Hastalıkların başlangıcını anlamak ve seyrini ön görmek için sosyal risk faktörle-

rini değerlendirmek günümüzde giderek artan bir önem taşımaktadır. Sosyal hikayeyi sorgulamak gelişimin değerlendirilmesi ve taranması açısından diğer tarama araçları kadar eş değerde tutulmalıdır.

Sosyal hikayeyi sorgulamak için, Gren ve arkadaşları 4 temel konuyu aydınlatmak gerektiğine değinmişlerdir: 1) Sosyal stres ve sosyal destek, 2) Çevre değişikliği, 3) Hayat kontrolü, 4) Okur yazarlık. Hatırlamayı kolaylaştırması amacıyla 2007’ de yayınlanmış bir makalede, IHELLP ‘*Income, Housing, Education, Legal status, Literacy, Personal safety*’ şeklinde bir akrostiş kullanılmıştır. Gelir düzeyi, ev ortamı, eğitim, yasal durum, okur yazarlık ve kişisel güvenliği içeren bu sosyal faktörlerin her birinin çocuk sağlığını ve gelişimini doğrudan etkilediği gösterilmiştir.

Çocuk sağlığında ve gelişiminde sosyal risk faktörlerini belirlemek, aşılama ya da medikal bir tedavi uygulamak kadar önemli olduğundan, multidisipliner bir ekip oluşturulması önemlidir.

Sosyal risk faktörlerinin annede depresyona da katkıda bulunduğu bilinmektedir. Çoğu çalışma, annenin depresyonu ve çocuktaki problemler arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Yakın zamanda elde edilen kanıtlar, aile ve toplum şiddetine maruz kalan çocuklarda ebeveynin depresyonuyla birlikte, okul başarısının sinerjistik negatif etki ettiğini göstermiştir. Bilgiler henüz sınırlı olsa da, ebeveynin okur yazarlık düzeyinin de düşük olması, özellikle kronik hastalığı olan çocukların sağlık hizmetlerine ulaşımını ve sonuçlarını etkilemektedir.

Ülkemizde çok görülmesi de, madde bağımlılığı olan annelerin çocuklarında da anne-çocuk etkileşimi bozulmuş, ebeveynlik yetileri azalmış ve gelişimsel sorunlar izlenmiştir. Bu çocuklarda içe kapanıklık, depresyon ve okul başarısızlığı gibi sorunlar görülmüştür. Opiat kullanan annelerde anksiyete azalması, öföri ve iyilik hali duygusunun artması nedeniyle, alkol bağımlısı annelere göre daha iyi sonuçlar alınmıştır.

Boşanmış aile çocuklarının gelişimsel sorunlarını ele alan sınırlı sayıda çalışma vardır. Ancak Amoto’nun 2010’da yaptığı çalışmada boşanmış ailelerin çocuklarının duygusal, davranışsal, sosyal, sağlık ve akademik açıdan daha zayıf bir gelişimsel süreç gösterdiği görülmüştür. Bu çocukların erişkin yaşa geldiğinde daha düşük seviyede psikososyal iyilik hali olduğu, daha az eğitim aldığı ve kendi evliliklerinde de daha fazla sorun yaşadığı görülmüştür.

Konuşma ve dil gelişimi bir çocuğun genel gelişim ve bilişsel düzeyinin iyi bir belirleyicisidir ve okul başarısı ile yakından ilişkilidir. Gelişimsel gecikmeyi veya ilgili problemleri, risk altındaki çocuklarda tespit etmek ve erken girişim programlarına yönlendirerek aileyi desteklemek, çocuk gelişimi için en iyi olanıdır. Konuşma ve dil gelişimi için tarama ve erken müdahale programlarının etkisi büyüktür.

Konuşma ve dil gecikmesi olan okul öncesi çağı çocukları, okul çağına ulaştıklarında öğrenme gücüğü açısından artmış risk altındadırlar. Bu çocuklar 7-8 yaşlarında okuma gücüğü çekerler. Özellikle yazı dilinde zorluk yaşarlar. Bütün bunlar akademik başarısızlığa, bazılarında daha düşük IQ skoruna ve genç erişkinlikte de sorunların devam etmesine neden olur. Erişkinlikte bu çocuklar konuşma bozukluğu olmayan çocuklara göre daha az nitelikli işlere sahip olurlar. Ek olarak, kendilerini ifade etmede zorluk çektikleri için daha fazla davranış problemleri ve psikososyal sorunları vardır.

Çocuğa kötü muamele genel olarak gelişimi olumsuz etkilediğinden bir grup araştırmacı da bunun dil üzerindeki etkilerini araştırmış, kötü davranılan çocukların dil gelişiminde gecikme olduğu, özellikle ifade edici dildeki gelişme geriliğinin, alıcı dile göre daha geri kaldığı, duygusal ya da kişisel yeterlilik açısından sorunları olduğu saptanmıştır. Bir çalışmada, kötü muameleye maruz kalan kız çocuklarında dil gelişiminin erkek çocuklara göre daha kötü olduğu bulunmuştur. Bu durum, çocuklarıyla az ve zorlayıcı komutlarla konuşan annelerin erkek çocuklarının, kızlara göre daha fazla dışarı çıkıp anneden uzaklaşarak, diğer çocuk ve yetişkinlerle konuşarak daha fazla uyaran almasına bağlanmıştır. Genel olarak hayatın ilk 2 yılı dil gelişimi için en duyarlı dönemdir, bu yüzden kötü muamelenin ne zaman başladığı da göz önünde bulundurulmalıdır. Ev ortamı, sosyal çevre, anne karakteri ve cinsiyetin dil gelişimi üzerinde önemli rolleri vardır.

Duygusal kötü davranma ise, ihmal ve istismar açısından ele alınması gereken önemli bir konudur. Gelişimsel süreç ve sonuçları açısından değişkenlik gösterebilir. Yapılan bir çalışmada hem ihmal, hem de istismara maruz kalmış çocuklarda, orta çocukluk döneminde artmış agresyon ve sosyal içe kapanıklık görülmüş ve erken ergenlik döneminde de sosyal-duygusal yeterlilik düzeyinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Duygusal istismara maruz kalmış çocuklarda özellikle erkeklerde, orta çocukluktaki içe kapanıklılıkla birlikte, ergenlik döneminde daha düşük yeterlilik görülmüştür.

Bağlanma ve erken hayat travması, sosyal varlık olarak annenin gelişen beyin ve davranış sürecinde duyuşal uyarı olarak gelişimi etkilemesi nedeniyle önem taşımaktadır. Hayvan deneylerinde de gösterildiğı gibi, bebekler hızlı öğrenir ve bakımın kalitesi ne olursa olsun bakım verene bağlanmayı tercih eder. Bununla birlikte, bağlanmayla ilgili travmalar bebeğı yetişkin dönemde psikiyatrik hastalıklar, korku ve anksiyete gibi davranışsal değışiklikler, özellikle duyuşal ve stres düzenleme sorunlarıyla ilgili savunmasız bırakır. Yaşamın erken dönemindeki stres, anne-bebek ilişkisini de içerecek şekilde gelişmekte olan beyinde nörobiyolojik olumsuz etki bırakır. Stres faktörleri ve anne bakımı ortaklaşa olarak hipotalamo-pituiter-adrenal aksın (HPA) cevaplarını ve sonraki hayat fonksiyonlarını programlar. HPA aksı, gelişimin daha sonraki aşamalarında olumlu düzenleyici bir etki uygulanabilirse, plastisite etkisiyle tekrar düzenlenebilir.

Çevresel risk faktörlerinin önemine değinmiş olan 2011 yılında yapılan bir çalışma, tek bir çevresel zorluğun çoklu risk faktörleriyle birleştğinde çocuğun gelişiminde ne kadar büyük bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Son otuz yıldır pek çok çalışmada, stresli hayat, toplum şiddetine maruz kalma, kötü davranma, fakirlik, boşanma, annenin zihinsel hastalıkları gibi risk faktörlerine bireysel cevabın değışkenliğı, yani esneklik üzerinde odaklanılmıştır. Yüksek çevresel risk faktörlerine maruz kalan yüksek yeterlilikteki çocukların, düşük çevresel risk faktörlerinde yaşayan düşük yeterlilikteki çocuklara göre daha kötü durumda olduğı bulunmuştur. Yani, yüksek *intelligence quotient* (IQ), yüksek riskli ailelerde (kötü çevresel koşullarda) yetişen çocuklarda koruyucu değildir.

Göçmenlik günümüzde en temel sosyal sorunlardan biridir ve pediatri kliniklerine göçmen ailelerden gelen çocukların sayısı gün geçtikçe daha da artmaktadır. Bu da onların gelişimsel durumlarını ve sosyal sorunlarını anlamak gerekliliğini doğurmuştur. Göçmenlik çocuk için gelişimsel modelde Bronfenbrenner'in ekolojik sistemler kuramında tanımlandığı gibi çocuğun çevresi üzerinden etkilidir. Bu kuram çocuğun çevresini iç içe geçmiş 4 seviyede tanımlar (mikrosistem, mezosistem, egzosistem ve makrosistem) ve çocuğun gelişimini her yaşta etkiler. Mikrosistemde var olan aile, okul, fiziksel çevre ve akrabalık bağları çocuğun hayatının en önemli bağlamlarıdır ve birbirleri ile direkt ilişkilidir. Göçmen bir çocuğun gelişimini izlerken bu ekolojik modeli göz önünde bulundurmak oldukça önemlidir. Göçmenler için üç temel gelişimsel süreç vardır; yeni kültüre uyum, etnik kimlik oluşu ve iki dillilik. Göçmen çocuklar okula gidebildiklerinde yeni çevrelerine erişkinle-

re göre daha kolay bağlanıp uyum gösterdikleri halde, içinde bulundukları kültürde farklı hissetmeleri ve farklı davranışa maruz kalmaları etnik kimlik oluşturmalarına neden olur ve bu süreçte dil önemli bir problemdir. Ayrıca mültecilik savaşlar nedeniyle günümüzde sık karşılaştığımız başka bir kavram olup ülkesinde ırk, din, sosyal konum, siyasal düşünce ya da ulusal kimliği nedeniyle kendisini baskı altında hissederek ülkesini terkedip, başka bir ülkeye sığınma talebinde bulunan ve bu talebi o ülke tarafından kabul edilen kişidir. Fakat bu süreçte toplumların geçici olarak yer değiştirmesi, evsizlik, kalabalık, güvenli su kaynaklarının yetersizliği, yetersiz sanitasyon ve atık yönetimi, yetersiz beslenme, ekonomik ve çevresel çöküntü, yoksulluk, psikososyal travma, sağlık hizmetlerine yetersiz ulaşma morbidite ve mortaliteyi önemli derecede arttırmaktadır. Bu toplumların karşılaştığı sağlık sorunları ise hastalıklar, yaralanmalar, zehirlenmeler, yanıklar, beslenme bozuklukları, üreme sağlığı, kronik hastalıklar ve psikososyal sorunlardır. Özellikle çocuklar travma öyküsü (savaştan kaçan mültecilerin maruz kaldığı şiddet) ve fakirlik nedeniyle gelişimsel gecikmeler, zihin sağlığı ve fiziksel sağlık açısından büyük risk altındadırlar. Mülteci çocuklarda zihin sağlığı sorunları için risk faktörleri anne/babaya ait riskler; TSSB (Travma Sonrası Stres Bozukluğu), annede depresyon, anneye işkence, ebeveynin ölümü veya ayrılık, ebeveynin çaresizliğinin gözlenmesi, çocuktaki stresin hafife alınması, işsizlik iken; çocuğa ait riskler yaşanan olayların sayısı, kendini sözel ifade etme güçlüğü, TSSB, malnütrasyon veya travma sonrası fiziksel sağlık sorunları, 12 yaşından büyük olmak; çevresel riskler değişiklik sayısı, yoksulluk, göçmen statüsünün belirlenmesi için geçen süre, kültürel izolasyon, göçmen kampında geçen süre, ev sahibi ülkede geçirilen süredir. Bu yüzden özellikle mülteci çocuklar ele alınırken onların duygusal, zihinsel ve fiziksel durumlarını dikkate almak, ihtiyaçlarını tanımlamak ve uygun müdahalelerin sağlanması için özgül bir sistem oluşturmak önemle gerekmektedir.

Günümüzde çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlarının sosyal görevlerini fark ederek, bu konuyu daha çok ele aldıkları görülmektedir. Böylelikle sağlıkta ilerleme ve gelişimsel iyileşme kaçınılmazdır.

Perinatal risk faktörleri:

Yardımcı üreme yöntemlerinin artması ve yenidoğan yoğun bakım hizmetlerinin daha kaliteli olması ile prematürite, düşük doğum ağırlığı, hipoksik-iskemik

ensefalopati gibi perinatal morbiditeye sebep olan risk faktörleri artmış ve bu bebeklerin gelişimsel izlemi büyük bir önem kazanmıştır. Tıbbi bakımın iyileşmesiyle okul yaşına ulaşan prematüre bebeklerin sayısı artmıştır. Ancak, bu çocukların genellikle okul öncesi veya okul çağı dönemine kadar dikkat eksikliği, özel öğrenme güçlüğü, konuşma bozuklukları gibi gelişimsel sorunları fark edilmemektedir. Görme bozukluğu, işitme kaybı, serebral palsi ve önemli gelişimsel gerilikler ise daha erken dönemde tanınabilir. Yüksek riskli kliniklerde bu bebekler, nörolojik muayene ve gelişimsel değerlendirmelerle düzenli olarak takip edilirler. Bu yüzden, özellikle gelişim açısından yüksek riskli bebeklerin, erken bebeklik, çocukluk çağı, hatta daha ileri yaşlara kadar izlemleri önem kazanmaktadır. Son yıllarda yapılmış bir çalışmada, gestasyonel haftası ne olursa olsun, Bayley nörogelişimsel tarama testi ile yüksek risk skoru olan bebekler, daha sonra yapılan *Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised* (WISC-R) ile, sözel ve total puanlarda, düşük risk skoru olan bebeklere göre daha düşük performans göstermişlerdir. Bayley nörogelişimsel tarama testi, daha sonraki WISC-R'nin sözlü ve performans skoru için iyi bir belirleyici olmuştur. Erken dönemlerde (7-10 aylık gibi) başlanan taramalar erken müdahalelere başlamak için bize fırsat sunar. Ülkemizde kullanılan tarama testleri hakkında ayrıntılı bilgi Bölüm 2'de gözden geçirilebilir. Bu yüzden, bebekler yenidoğan yoğun bakım ünitesinden taburcu olur olmaz, uzun soluklu bir takip programı hazırlanmalıdır. İki yaşına kadar nörogelişimsel profili değerlendirmek için bir çok tarama testi ve değerlendirme imkanı vardır (Bakınız Bölüm 2). Preterm bebeklere bilişsel test skorlaması yapılırken düzeltilmiş yaş hesabının 2 yaşa kadar uygulanması önerilir.

Akut perinatal asfiksi nedeniyle oluşan hipoksik-iskemik ensefalopati (HİE), tüm gelişmelere rağmen, yenidoğan döneminde mortalite ve çocukların nörogelişimsel sorunlarının önemli bir nedenidir. Neonatal hipotermi tedavisinin yararlı etkileri olduğu bilinse de, bu bebeklerin major nörogelişimsel yetersizlikler açısından yakın takibi gereklidir.

Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin çocukluk ve ergenlik dönemindeki iyilik halini görmek amacıyla yapılan araştırmalarda; depresyon, anksiyete, davranışsal ve iletişim sorunlarının genel popülasyon veya zamanında veya normal doğum kilosu ile doğan bebeklerle karşılaştırıldığında, artmış risk taşımakta olduğu gösterilmiştir. Çalışmalarda ayrıca prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde 2-4 kat daha fazla otizm spektrum bozukluğu, dikkat eksik-

liği hiperaktivite bozukluğu, öğrenme güçlüğüne de içeren ciddi nörogelişimsel sorunlar bildirilmiştir.

2013 yılında yapılmış bir çalışmada prematüre/çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde gelişimsel gerilik sıklığı, zamanında/normal doğum ağırlıklı bebeklerden 3,5 kat daha fazla bulunmuştur. Öğrenme güçlüğü ve bilişsel yetersizliğin aynı şekilde prematüre/düşük doğu ağırlığında (DDA) iki kat daha fazla olduğu, ÇDDA çocukların %18'den daha fazlasında öğrenme güçlüğü, %3,9'unda bilişsel yetersizlik tanısı konulmuştur. Şiddetli bilişsel yetersizlik riski ÇDDA için önemli derecede artmış iken, DDA çocuklar için orta derecede artmıştır.

Fakirlik içinde yaşayan çocuklarda depresyon, anksiyete ve ilişkili hastalıklar, varlıklı olanlara göre 2-3,6 kat daha fazla fark edilmiştir.

Sonuç olarak, prematüre ve DDA'da, çocukluk ve adölesan dönemde ruhsal/zihinsel sağlık sorunları riskinin önemli derecede arttığı kanıtlanmıştır. Prematüre ve DDA'daki en yaygın eşlik eden durumlar; dikkat eksikliği hiperaktivite, öğrenme güçlüğü, gelişimsel gerilik ve anksiyete olarak gösterilmiştir. Erken tanı ve müdahale sağlamak için çocuk ruh sağlığı açısından izlem ve taramaların artırılması önerilmiştir.

Kronik Hastalıklar:

Gelişimsel gecikmeye neden olduğu bilinen nörolojik, metabolik ve genetik hastalıklar dışındaki kronik hastalıklar nedeniyle, uzun süreli takip ve tedavi gören çocuklar da gelişimsel açıdan risklidir ve yakın takip edilmeleri gerekir. Örneğin böbrek/kalp yetmezliği, kistik fibrozis, kanser gibi sistemik hastalıklar nedeniyle uzun süre hastanede kalan çocuklarda olumsuz çevre koşulları, ağır tedaviler ve uyaran eksikliği nedeniyle gelişme geriliği görülebilir.

2012 yılında yayınlanmış bir çalışmada tek başına doğumsal kalp hastalığının bile gelişimsel problemler için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Çevresel, demografik ve ailevi risk faktörlerinin de tıbbi risk faktörlerine ek olarak sorgulanması; risk faktörlerinin belki de koruyucu aile ve çevresel faktörlerle dengelenebileceği belirtilmiştir. Yüksek sosyoekonomik düzeyin nörogelişimsel sonuçlar üzerine, çoğu klinik ve cerrahi faktörden daha önemli bir belirleyici olduğu, doğumsal kalp hastalığı olan çocuklarda sosyoekonomik durumun, IQ ve akademik başarı ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir.

Hastalıkların çocuklar tarafından algılanması yaş gruplarına göre farklılıklar gösterir. Çok küçük çocuklar, hastalık nedenlerini sorgularken sıklıkla sihirli düşüncelere ve olağandışı açıklamalara güvenirler. Ancak 4 yaşındaki çocuklar bile belirli hastalıkları daha fazla anlayabilmelerine yönelik eğitim çabalarına yanıt verebilirler. On yaşa kadar çocuklar mikropların hastalığa neden olabilmesi için vücuda girmeleri gerektiğine inanırlar ama hastalığın etki mekanizması ve sürecini anlamazlar. On iki veya on üç yaşlarında konak ve ajan arasındaki karışık etkileşimi kavramaya başlarlar. Ergenlik boyunca çocuklar fizyolojiyi daha iyi anlayabilir ve bu sayede diyabette insülin kullanımı ve astımda bronkodilatör kullanımı gibi sık kullanılan tedavilerin altında yatan mantığı kavrayabilirler.

Çocukların %17-19'unda kronik fiziksel sağlık sorunları vardır. Kronik hastalık ve fiziksel yetersizlik Tablo 2'de belirtildiği gibi çocuğun gelişimsel düzeyine bağlı olarak çok farklı sorunlar yaratabilir.

Süt çocukluğu döneminde kronik bir hastalığın varlığı, beraberinde olan fiziksel rahatsızlık ve günlük rutinlerdeki değişiklik ile birlikte bebeğin çevresinin tutarlılığını ve güvenilirliğini tehlikeye sokar, bu da temel güven duygusu gelişimini zayıflatır. Daha sonraki gelişimsel aşamalarda hastalığın yönetiminde ebeveynin katılımının gerekliliği, oyun çocuğu ya da daha büyük çocuğun artan bağımsızlık ihtiyacı ile çatışır. Özdenetim ve özerklik duygusunu zayıflatabilir. Okul çağı çocukları ve ergenler, hastalıklarının onları akranlarından farklı kıldığı ve akranları tarafından kabul edilmelerine engel olacağı endişesine kapılırlar.

Her ne kadar çocukların ve ailelerin çoğu, kronik hastalıkların ek gereksinimlerine uyum sağlamanın yollarını bulsalar da, kronik hastalığı olan çocukların duygusal, sosyal ve okul işlevlerinde sağlıklı akranlarına göre 2 kat daha fazla zorluk yaşama riski vardır. Kronik hastalığı olan çocuklar düşük özgüven, artmış kaygı, depresyon ve içe kapanıklık bulguları gösterebilirler.

Hastalıklar ve tedavileri, çocuklar ve aileleri için üzücü deneyimlerdir. Normal gelişime engel olan potansiyel stres kaynakları ortaya çıkabileceği gibi, aynı zamanda gelişimi destekleyebilen ve özgüveni geliştirebilen bir fırsat da sunabilirler. Bu deneyimlerin olumsuz etkilerini en aza indirmek ve olumlu potansiyelini en üst düzeye çıkarmak için, çeşitli yaşlardaki çocukların hastalık ve tedavilerini nasıl yorumladıklarını ve nasıl tepki gösterdiklerini bilmek önemlidir. Hastalık ve hastaneye yatış ile ilişkili stresi en aza indirme tekniklerini kavramak, bu süreçte ele alınması gereken çok önemli bir konudur.

Tablo II. Farklı Gelişim Dönemlerinde Kronik Hastalığı Olan Çocukların Sorunları

Dönem	Süt çocuğu/oyun çocuğu	Okul Öncesi	Okul Çağı	Ergenler
• Gelişimsel Hedef	• Temel güven duygusu	• Özerklik	• Yeterlilik duygusu	• Kimlik gelişimi
• Sorunlar	• Kronik hastalık/ağrı	• Erişkin denetimi ve gözetimi gereksinimi	• Erişkin gözetimi gereksinimi	• Tıbbi gözetim gereksinimi
	• Hastaneye yatış ve ağrı veren işlemler	• Tekrarlayan ayrılıklar	• Bağımsızlığın kısıtlanması	• Zorunlu bağımlılık
	• Beslenme alışkanlıklarının değişimi	• Tedavi gereklilikleri	• Tıbbi bakıma bağlı olma	• Vücut görünümünün değişmesi ve görünebilen şekil bozukluğu
	• Hareketlerde kısıtlanma	• Hareket ve diyetteki kısıtlamalar	• Tıbbi tedavi ve diyetle ilgili ihtiyaçlar	• Büyümede azalma
	• Ebeveynin üzüntüsü	• Ebeveynlerce sınır koymada azalma	• Etkinlik kısıtlanması	• Tıbbi tedavi ve diyet gereksinimi
		• Akran ilişkilerinde sınırlamalar	• Okul devamsızlığı	• Mesleki kısıtlılıklar
			• Akranlardan farklılıklar	• Cinsellikle sorunlar

Hastalık ve hastaneye yatış ile ilişkili stresi en aza indirme teknikleri

Ön hazırlık:

- Medya ve okullar aracılığıyla çocukların sağlık izlemi sırasında hastalıkla ilgili genel eğitim vermek
- Hastaneye yatış öncesi geziler, videolar ve eğitim materyalleri (örneğin boyama kitapları) hazırlamak

Hastalık sırasında:

- Hastalık ve tedavi ile ilgili görüşmelere çocuğu ve kardeşleri de dahil olmak üzere tüm aile bireylerini dahil etmek
- Kişisel bakımı desteklemek, çocuğun kontrol ve özdenetim duygusunu en üst düzeye çıkarmak için çocuğu tedavi ile ilgili kararlara mümkünse dahil etmek veya seçenekler sunmak
- Tıbbi işlemlerde ağrı kontrolünü en üst düzeye getirmek ve hastalığın neden olduğu işlevsel kısıtlılıkları en aza indirmek
- Normal ev ve aile rutinlerini sürdürmek
- Ev ödevleri ve ufak gündelik işler gibi aile etkinlikleri dahil, yaşa uygun beklenen davranışların sürdürülmesini sağlamak
- Akran grubunun devamlı ilgisini teşvik etmek
- Aile ve okul gereksinimlerini gerektiği gibi uyarlamak

Hastaneye yatış sırasında:

- Hastanede kalış süre ve sayısını en aza indirmek
- Aile üyeleri ve arkadaşların refakat etmelerini ve ziyaretlerini özendirmek ve kolaylaştırmak
- Çocuk-yaşam programları (eğlenme ve terapötik oyun), hastane okulu programları sunmak
- Bakımın devamlılığını sağlamak, tedaviye katılan doktor, hemşire, öğrenci sayısını en aza indirmek
- Aile merkezli bakım sağlamak

Gelişimsel İzlem

Güncel araştırmalar gelişimsel hastalık hızlarının, gerçek sıklıklarından daha düşük olduğunu göstermektedir. Bu durum, erken tanıda yaşanan zorlukların henüz üstesinden gelinmediğini düşündürülebilir.

Her alanda gelişimsel izlem (kaba-motor, ince-motor, dil, kişisel-sosyal, bilişsel) her sağlam çocuk ziyaretine dahil edilmelidir. İzlem sırasında gelişimsel öykünün yanı sıra, yukarıda bahsedilen tüm risk faktörlerinin öyküsünün alınması da önemlidir. Öyküye anne-babanın kaygılarının öğrenilmesi ile başlanması, görüşmenin yapılandırılması için yol gösterici olacaktır. Gerek gelişimin değerlendirilmesi, gerekse risk faktörlerinin saptanması için öykü tek başına yeterli değildir. Gözlem (anne-baba-çocuk etkileşimi, çocuğun çevre ile etkileşimi) ve fizik muayene ile değerlendirme devam etmelidir. Bu süreçte aile ve çocuğun güçlü ve koruyucu yönleri de saptanmalıdır.

Gelişimin sürekli izlenmesinin yanı sıra, ek olarak standardize edilmiş gelişimsel tarama testlerinin kullanılmasının (Bakınız Bölüm 2) gelişimsel gecikmeleri saptamada daha etkili olduğu gösterilmiştir. İzlem ve taramanın birlikte kullanılması, sadece izlem yapılmasına göre gelişimsel gecikmeleri 2 kat daha fazla saptamıştır. Amerikan Pediatri Akademisi, standardize (duyarlı, özgün, geçerli, güvenilir) edilmiş gelişimsel tarama testlerinin düzenli olarak 9, 18, 30. aylarda uygulanmasını önermektedir. Bu testler ile gelişme geriliği ve otizmin taranması mümkün olmaktadır.

Her biri farklı yollarla olmak üzere, bütün gelişimsel tarama testleri çocuğun potansiyel gelişimsel geriliğini saptamaya yönelik tasarlanmıştır ancak, bütün toplumlar ve bütün yaşlar için kabul edilmiş evrensel bir tarama testi yoktur. Tarama testi yüksek duyarlılık ve özgüllük ile güvenilir ve geçerli, aynı zamanda kullanılacak topluma uygun olmalıdır. Ülkemizde kullanılan gelişimsel tarama testleri ve özellikleri Bölüm 2’te sunulmuştur.

Öykü ile saptanan risk faktörleri varlığında ve/veya izlem sırasında risklerin saptanması durumunda ilk olarak izlem sıklığı artırılabilir. İzlemler sırasında aile ve çocuğun gereksinimine uygun danışmanlık hizmetleri sunulmalıdır. Bunun dışında ailenin diğer toplumsal hizmetlere ulaşabilmesi sağlanmalıdır. Ailenin uygun sosyal hizmetlere ulaşması sosyodemografik risk faktörlerinin azaltılması açısından da yardımcı olacaktır. Perinatal risk faktörleri olan

bebek ve çocuklarda, en baştan itibaren multidisipliner bir ekip ile izlemin yapılması, uygun laboratuvar ve tanısal incelemelerin yapılması ve gelişim için önemli diğer duyuvarın (görme ve duyma) da izleme alınması önemlidir.

Gelişimi olumsuz etkileyen diğer bir faktör de anne-bebek ilişkisidir. Yukarıda sayılan tüm risk gruplarındaki bebek ve çocuklar, gelişimlerini ayrıca olumsuz etkileyecek bu açıdan da risk altındadırlar.

Bunun yanı sıra, gelişimsel geriliği olan bebek ve çocuklarda gerek gelişimsel tanı gerekse de altta yatan nedenin saptanmasına yönelik tanısal testler ve değerlendirmelerin eş zamanlı olarak uygulanması ve en kısa sürede erken müdahale programlarının başlatılması önemlidir. Global gelişim geriliğine yaklaşım Bölüm 5’te gözden geçirilebilir.

Bir çocuğun gelişimsel gerilik için riskli bulunduğu ilk aşamada erken müdahale programları çok değerlidir. Çünkü, bu programlar henüz değerlendirme tamamlanmamış olsa bile çocuğa ve aileye destek sağlar. Gelişimsel geriliğe yönelik etioloji tam olarak aydınlatılmamış olsa da, incelemeler ile eş zamanlı olarak erken müdahale programlarının başlatılması için zaman kaybedilmemelidir.

Sonuç olarak tüm çocuklar için;

- 1) Her sağlam çocuk ziyaretinde gelişim izlenmeli,
- 2) Ebeveynin endişelerine yer vererek sorunlar aydınlatılmalı, gelişimsel öykü alınmalı,
- 3) Risk faktörleri belirlenmeli:
 - Sosyodemografik: Gelir düzeyi, ev ortamı, eğitim, yasal durum, okur yazarlık ve kişisel güvenlik (IHELLP)
 - Perinatal: Prematürite, düşük doğum ağırlığı, hipoksik-iskemik ensefalopati, perinatal enfeksiyon ve travma
 - Kronik hastalıklar
- 4) Koruyucu faktörleri (yakın ve uzak çevre, kişisel uyum yeteneği ve esneklik, sağlık hizmetlerine ulaşılabilirlik) belirlenmeli,

- 5) Gelişimsel süreç ve bulgular kaydedilmeli,
- 6) Gelişimsel hastalıklar için riski olmayan veya düşük riski olan çocuklara ilki 1 yaş içinde olmak üzere toplam 6 yaşına kadar toplam 4 kez gelişimsel tarama testleri uygulanmalı,
- 7) Gelişimsel izlemde herhangi bir endişe varsa testler hemen uygulanmalı,
- 8) Gelişimsel tarama testinde gösterilemediği halde gelişimsel izlemde endişe veya risk varsa, yaş grubuna göre riskler göz önünde bulundurularak uygun aralıklarla daha sık kontroller planlanmalı,
- 9) Gelişimsel izlemde endişeler artıyorsa, risk yüksek ise tanı konulması beklenmeden erken müdahale programlarına yönlendirmeli,
- 10) Gelişimsel hastalıklar için tarama testlerinde pozitif bulgu saptanıyorsa, gelişimsel ve tıbbi tanısall değerlendirilmeli, erken müdahale programı başlatılmalı,
- 11) Uygun ve gerekli multidisipliner (pediatri, gelişimsel pediatri, pediatrik nöroloji, genetik, çocuk ruh sağlığı, çocuk gelişimi uzmanı, fizik tedavi ve rehabilitasyon) hizmetler düzenlenmeli,
- 12) Takip boyunca bütün izlem, tarama, değerlendirme ve yönlendirmeler kaydedilmeli,
- 13) Ulusal ve yerel bütün program, hizmet ve kaynaklarla işleyen ve güncel bir işbirliği oluşturulmalıdır.

Kaynaklar

1. Amato PR. Research on divorce: Continuing trends and new developments. J Marriage Fam 2010; 72: 650-666.
2. Anderson LM, Shinn C, Fullilove MT, et al. Task Force on Community Preventive Services. The effectiveness of early childhood development programs. A systematic review. Am J Prev Med 2003; 24: 32-46.
3. Bassani DG, Arora P, Wazny K, et al. Financial incentives and coverage of child health interventions: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health 2013;13: 30.
4. Bellman M, Vijaratnam S. From child health surveillance to child health promotion and onwards: A tale of babies and bathwater. Arch Dis Child 2012; 97: 73-77.

5. Bethell CD, Read D, Blumberg SJ, Newacheck PW. What is the prevalence of children with special health care needs? *Matern Child Health J* 2008; 12: 1-14.
6. Blair M, Hall D. From health surveillance to health promotion: The changing focus in preventive children's services. *Arch Dis Child* 2006; 91: 730-735.
7. Committee on Nervous System Disorders in Developing Countries, Board on Global Health. *Neurological, Psychiatric, and Developmental Disorders: Meeting the Challenge in the Developing World*. Washington, DC: Institute of Medicine, National Academy Press 2001
8. Council on Children With Disabilities, Section on Developmental Behavioral Pediatrics, Bright Futures Steering Committee and Medical Home Initiatives for Children With Special Needs Project Advisory Committee. Identifying infants and young children with developmental disorders in the medical home: an algorithm for developmental surveillance and screening. *Pediatrics* 2006; 118: 405-420.
9. Cowden JD, Kreisler K. Development in children of immigrant families. *Pediatr Clin North Am* 2016; 63: 775-793.
10. Davis H, Tsiantis J. Promoting children's mental health: the European Early Promotion Project (EEPP). *Int J Mental Health Promot* 2005; 7: 4-16.
11. Durkin MS, Schneider H, Pathania VS, et al. Learning and developmental disabilities. In: Jamison DT, Breman JG, Measham AR, et al, eds. *Disease Control Priorities in Developing Countries*. 2nd ed. New York: Oxford University Press 2006: 933-951.
12. Dworkin PH. 2003 C. Anderson Aldrich award lecture: Enhancing developmental services in child health supervision, an idea whose time has truly arrived. *Pediatrics* 2004; 114: 827-831.
13. Eigsti IM, Cicchetti D. The impact of child maltreatment on expressive syntax at 60 months. *Dev Sci* 2004; 7: 88-102.
14. Frank DA, Neault NB, Skalicky A, et al. Heat or eat: the low income home energy assistance program and nutritional and health risks among children less than 3 years of age. *Pediatrics* 2006; 118: 5.
15. Grantham-McGregor S, Cheung YB, Cueto S, et al. Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries. *Lancet* 2007; 369: 60-70.
16. Green AR, Betancourt JR, Carrillo JE. Integrating social factors into cross-cultural medical education. The social history revisited: *Acad Med* 2002; 77: 193-197.
17. Gudsnuk KM, Champagne FA. Epigenetic effects of early developmental experiences. *Clin Perinatol* 2011; 38: 703-717.
18. Guevara JP, Gerdes M, Localio R, et al. Effectiveness of developmental screening in an urban setting. *Pediatrics* 2013; 131: 30-37.

19. Kenyon C, Sandel M, Silverstein M, Shakir A, Zuckerman B. Revisiting the social history for child health. *Pediatrics* 2007; 120: 734-738.
20. Kondolot M. Otizm Spektrum Bozukluklarının Tanısında M-CHAT (Modified Checklist for Autism in Toddlers) Tarama Testinin Geçerlilik-Güvenilirliği, Kayseri’de 18-24 Aylık Çocuklarda Otizm Spektrum Bozukluklarının Sıklığı ve Etiyolojide Bazı Çevresel Faktörlerin Rolü. Hacettepe Üniversitesi Çocuk sağlığı Enstitüsü, Sosyal Pediatri Doktora Programı Tezi, 2014, Ankara.
21. Kuo AA, Inkelas M, Lotstein DS, et al. Rethinking well-child care in the United States: An international comparison. *Pediatrics* 2006; 118: 1692–1702.
22. Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, et al; American Heart Association Congenital Heart Defects Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular Nursing, and Stroke Council. Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: evaluation and management: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 126: 1143-1172.
23. Maulik PK, Darmstadt GL. Childhood disability in low- and middle-income countries: overview of screening, prevention, services, legislation, and epidemiology. *Pediatrics* 2007; 120: 1-55.
24. Msall ME, Hogan DP. Counting children with disability in low-income countries: enhancing prevention, promoting child development, and investing in economic well-being. *Pediatrics* 2007; 120: 182-185.
25. Natarajan G, Pappas A, Shankaran S, et al. Effect of inborn vs. outborn delivery on neurodevelopmental outcomes in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: Secondary analyses of the NICHD whole-body cooling trial. *Pediatr Res* 2012; 72: 414-419.
26. Nederhof E, Belsky J, Ormel J, Oldehinkel AJ. Effects of divorce on Dutch boys’ and girls’ externalizing behavior in Gene Environment perspective: diathesis stress or differential susceptibility in the Dutch Tracking Adolescents’ Individual Lives Survey study. *Dev Psychopathol* 2012; 24: 929-939.
27. Nelson HD, Nygren P, Walker M, Panoscha R. Screening for speech and language delay in preschool children: systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics* 2006; 117: 298-319.
28. Regalado M, Halfon N. Primary care services promoting optimal child development from birth to age 3 years: Review of the literature. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 1311-1322.
29. Rincón-Cortés M, Sullivan RM. Early Life Trauma and Attachment: Immediate and Enduring Effects on Neurobehavioral and Stress Axis Development. 2014; 5: 33-48.
30. Rudolph C, Rudolph A, Lister G, First L, Gershon A. *Rudolph Pediatri* (22.baskı). İstanbul: Güneş Tıp Kitap Evi 2013; 34: 368-370

31. Rutter M. Implications of resilience concepts for scientific understanding. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1094: 1-12.
32. Sameroff AJ, Rosenblum KL. Psychosocial constraints on the development of resilience. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1094: 116-124.
33. Schor EL. The future pediatrician: Promoting children's health and development. *J Pediatr* 2007; 151: 11-16.
34. Shaffer A, Yates TM, Egeland BR. The relation of emotional maltreatment to early adolescent competence: developmental processes in a prospective study. *Child Abuse Negl* 2009; 33: 36-44.
35. Singh GK, Kenney MK, Ghandour RM, Kogan MD, Lu MC. Mental Health Outcomes in US Children and Adolescents Born Prematurely or with Low Birthweight. *Depress Res Treat* 2013; 2013: 1-13.
36. Slesnick N, Feng X, Brakenhoff B, Brigham GS. Parenting under the influence: the effects of opioids, alcohol and cocaine on mother-child interaction. *Addict Behav* 2014; 39: 897-900.
37. Soysal AS, Gucuyener K, Ergenekon E, et al. The prediction of later neurodevelopmental status of preterm infants at ages 7 to 10 years using the Bayley Infant Neurodevelopmental Screener. *J Child Neurol* 2014; 29: 1349-1355.
38. Williams JM, Binnie LM. Children's concepts of illness: An intervention to improve knowledge. *Br J Health Psychol* 2002; 7: 129-147.
39. Wilson-Ching M, Pascoe L, Doyle LW, Anderson PJ. Effects of correcting for prematurity on cognitive test scores in childhood. *J Paediatr Child Health* 2014; 50: 182-188.
40. Zuckerman B, Sandel M, Smith L, Lawton E. Why pediatricians need lawyers to keep children healthy. *Pediatrics* 2004; 114: 224-228.

GLOBAL GELİŞME GERİLİĞİ VE ZİHİNSEL YETERSİZLİK: GENEL YAKLAŞIM

Dr. Mesut Güngör*, Dr. Gökür Haliloğlu**

Gelişme geriliği, modern dünyada morbiditenin artan bir nedenidir. İzole gelişimsel gerilikler (motor, konuşma) bazen tanısız zorluklar içerir, ama bu durumun yönetimi global gelişme geriliğine göre daha kolaydır.

Global gelişme geriliği ve zihinsel yetersizlik, ilişkili, birbirini tamamlayıcı ancak eş anlamlı olmayan, yaygın ve kendine özgü belirtilerin eşlik ettiği ayrı ayrı terimlerdir. Nörogelişimsel yetersizlik; erken başlangıçlı, gelişen bireyde bilişsel, motor, dil ve sosyal gelişim basamaklarını kazanmadaki gecikmelerin temel özellik olduğu kronik hastalık olarak tarif edilebilir. Bu bozuklukların tanısı, düz olamayabilen, normal geniş bir aralıkta olan, oldukça bireyselleşmiş gelişimsel yörüngede konur.

Global gelişme geriliği; 5 yaş ve altındaki çocuklarda ince ya da kaba-motor, konuşma/dil, bilişsel, kişisel/sosyal ve günlük yaşam aktiviteleri temel alanlarından iki veya daha fazlasında önemli bir gecikme olarak tanımlanmaktadır. ‘Önemli’ teriminden, hasta yaşına göre referans alınan normal değerlerin 2 standart deviasyon veya daha altında olması kastedilmektedir. Global gelişme geriliği olan çocuklarda, yaşına göre kazanması beklenen gelişim basamaklarında gecikme söz konusudur. Bu nedenle, mevcut olan öğrenme ve uyum yetersizlikleri daha sonra gelişmesi muhtemel olan zihinsel yetersizliği belirlemek için de önemlidir. Eğer gecikme hafif düzeyde veya geçiciyse, zihinsel yetersizlik için belirleyicilik zorlaşır, takip önem kazanır. Global gelişme geriliği ve zihinsel yetersizlik eş anlamlı olarak kullanılamaz.

* Uzman Doktor, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Bölümü, Erzurum.

** Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Ankara.

Zihinsel yetersizlik; 18 yaşından önce başlayan, zihinsel fonksiyonlarda ve kavramsal, sosyal, pratik ve uyum becerileri olarak ifade edilen uyum davranışlarında önemli düzeyde yetersizlik olarak tanımlanmaktadır. Amerikan Zihinsel ve Gelişimsel Yetersizlik Derneği (*American Association on Intellectual and Developmental Disability*), zihinsel yetersizliği tanımlarken 3 temel alanın ölçülmesini önermiştir; entellektüel kapasite (*intellectual quotient*, IQ), uyum davranışları ve bireye sağlanan destek sistemleri. Başka bir deyişle zihinsel yetersizliği tanımlamak için, sadece entellektüel kapasite ölçümüne dayanılmamaktadır. Günümüzde zihinsel yetersizlik (*intellectual disability*) terimi, mental retardasyon teriminin yerini almıştır.

Bu tanımın doğru ve tam olarak anlaşılabilmesi için aşağıdaki 5 konunun farkında olunmalıdır;

1. Fonksiyon yetersizlikleri, kişinin içinde bulunduğu topluma göre değerlendirilir.
2. Dil ve kültür farklılıklarına hassasiyet gösterilmeli ve değerlendirmede göz önünde tutulmalıdır.
3. Yetersizliğe eşlik eden diğer zorluklar belirlenmelidir.
4. Yetersizliklerin tarifi, aynı zamanda gerekli olan desteklerin de çıkarılmış kavramsal bir profilidir.
5. Uygun ve sürekli bir destekleme programı, zihinsel yetersizliği olan bir bireyin yaşam kalitesini artırabilir.

Gelişimsel yetersizliklerin erken belirlenmesi çocuklar ve ailelerinin iyiliği için kritiktir. Gelişim gecikmesi özgün nedenlerle olabilir ve davranış bozuklukları gibi diğer medikal komplikasyonların artmış riskine işaret edebilir. Gelişim gecikmesi erken belirlenmeli, etiyolojisi aydınlatılmalı ve tedavisine de erken başlanmalıdır.

EPİDEMİYOLOJİ

Global gelişme geriliği ve zihinsel yetersizlik prevalansının %1-3 arasında olduğu ve ülkemizde de benzer oranlarda olduğu tahmin edilmektedir. Avustralya'da yıllık 3000-9000 arasında çocuğa global gelişme geriliği tanısı konulmaktadır.

15 ardışık hafif zihinsel yetersizlik çalışmasında prevalans oranlarının binde 5-80 arasında değiştiği, ortalamasının da binde 35 olduğu görülmüştür. Yine

şiddetli zihinsel yetersizliğe sahip hastalardan oluşan 37 ardışık çalışmada ise şiddetli zihinsel yetersizlik oranının binde 2,5-7 arasında değiştiği ve ortalamasının da binde 3,6 olduğu görülmüştür. Zihinsel yetersizliği olanlarda yapılan bir çalışmada erkek/kız cinsiyet oranı 1,4/1 olarak bulunmuştur.

Hafif veya şiddetli zihinsel yetersizliği olan bireylerin birçoğu topluma faydalı kimseler olma şansını yakalayamamakta, kurumsal ve ev bakımına ihtiyaç duymaktadır. Bunun ekonomik maliyeti külfetlidir. Almanya’da bir çalışmada zihinsel yetersizlik, topluma maliyeti en yüksek hastalık olarak değerlendirilmiştir. Öyle ki, tek başına inme, kalp hastalıkları ve kanserin oluşturduğu toplam yüke denk bir maliyete sahip olduğu vurgulanmıştır.

ETİYOLOJİ

Literatürde, global gelişme geriliği etiolojisinde perinatal asfiksi %55’e kadar yer almaktadır. Hipoksik-iskemik ensefalopati şiddeti, nörogelişimsel komorbiditenin şiddeti ile orantılıdır. Yenidoğan yoğun bakım şartlarının iyileşmesi, terapötik soğutma gibi tedavi seçeneklerinin kullanılması mortaliteyi azaltmakta, ancak halen hipoksik-iskemik ensefalopati, gelişimsel yetersizliklerin en önemli sebebi olarak yerini korumaktadır. Literatürde, 25 hafta ve altında doğan prematüre bebeklerin kısa ve uzun süreli takiplerinde, yaklaşık yarısında ciddi nörogelişimsel yetersizliklerin ortaya çıktığı belirtilmektedir.

Özellikle gelişmiş ülkelerde perinatal hipoksiden sonra, maternal madde bağımlılığı, global gelişme geriliğinin %21’e kadar yer kaplayan önemli bir nedeni olup, tanısısal olarak ikinci sırayı almaktadır. Çalışmalar, en çok suçlanan ajanın alkol olduğunu göstermiştir. Alkol tüm yönleriyle incelenmiş ve özgün fenotipler (fetal alkol spektrum bozukluğu ve alt tipleri parsiyel/komplet fetal alkol sendromu, alkol ilişkili nörogelişimsel bozukluklar ve alkol ilişkili doğumsal defektler) tarif edilmiştir. Bunun dışında, maternal kokain, eroin ve diğer opioidlere maruziyet de, global gelişim geriliği etiolojisinde rol oynamaktadır. Ancak, bazı yazarların önerdiği ancak tam kabul görmeyen fetal kokain sendromu dışında, bunların karakteristik bulguları yoktur. Ülkemizde güncel olarak, global gelişme geriliği etiolojisinde maternal madde bağımlılığı önde gelen bir neden olmasa da, çok uzak olmayan bir gelecekte önemli bir etiyolojik faktör olarak karşımıza çıkabileceği düşünülmektedir.

Embriyonik ve fetal beyin gelişiminin değişik evrelerinde nöronal dokudaki malformasyon grupları serebral disgenezi (segmentasyon, yarılma, hücre ço-

ğalması, göçü ve farklılaşması) olarak tanımlanmaktadır. Bu malformasyonlar, global gelişme geriliği etiyojisinin yaklaşık %28'inden sorumludur. Disge- neziler, izole olduğunda, kısmen tanısıl bir zorluk oluştururlar. Ancak, baş çev- resi anormalliği (mikro- veya makrosefali) durumunda daha erken kraniyal görüntüleme istendiğinden, tanıya nispeten daha kolay ulaşılmaktadır.

Genetik hastalıklar, bütün olarak değerlendirildiğinde global gelişme gerili- ğinin en sık nedenini oluşturmaktadır. Genetik tanı testlerinin mevcudiyeti ve iyileşmesi ile bu grubun, tanısıl alanda daha da öne çıkması beklenmek- tedir. Bu konu “Bölüm 8 Nörogelişimsel Hastalıklarda Genetik İncelemeler” kısmında ayrıntılı olarak gözden geçirilmektedir. Günümüzde 1200'den fazla Mendelian geçişi olan ve zihinsel yetersizliğin eşlik ettiği genetik hastalık tarif edilmiştir.

2001 yılında yapılan epidemiyolojik bir çalışmada Kaliforniya'da, 1987 ile 1994 yılları arasında doğan 4.590.333 kişi taranmış, serebral palsy veya otizm dışlandıktan sonra zihinsel yetersizlik tanısı alan 16.735 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalardan 5621 kişinin (%33,6) zihinsel yetersizlik nedeninin aydınlatıldığı; bunlardan %25,7'sinin kromozomal, %4,1'inin santral sinir sis- temi anomalisi, %1,2'sinin yaralanma veya zehirlenme, %0,8'inin endokrin veya metabolik nedeni olduğu bulunmuştur. Hastaların %66,4'ünde zihinsel yetersizliğin nedeni belirlenememiştir.

Dünyanın bazı bölgelerinde, şiddetli iyot eksikliğine bağlı kretinizizm %2-10 sıklıkta görülmektedir. Oysa ki, iyot eksikliğine bağlı hafif zihinsel yetersiz- lik, kretinizizmden yaklaşık 5 kat daha fazla sıklıktadır. Ülkemizde de bazı bölgelerde iyot eksikliği görülmekte olup, sıklığı geçmişe göre azalsa da, hi- potiroidi ve iyot eksikliğinin halen önemli bir önenebilir zihinsel yetersizlik nedeni olduğu unutulmamalıdır.

TANI

Global gelişme geriliği ve zihinsel yetersizliğin doğru tanısı, uygun yaklaşım ve sunulan hizmetler için önemli bir ön koşuldur. Doğru tanı, hastaya özgün tıbbi ve psikiyatrik komplikasyonların anlaşılması, bu konularda hizmet ver- rilmesi ve destek sağlanması, aile danışmanlığı ve yetersizliğin yasal olarak tanınması gibi birden çok problemin çözümüne hizmet eder. Zihinsel yetersiz- liğin tanısı, zihinsel fonksiyonlarda ve uyum davranışlarında önemli kısıtlılık- ların olduğu anlamına gelmektedir.

A. Hastanın değerlendirilmesi ve muayene

Global gelişme geriliği ve zihinsel yetersizlikte tanısız değerlendirmeye klinik yaklaşım nasıl olmalıdır? Amerikan Nöroloji Akademisi, global gelişme geriliğinde tanısız yaklaşım ve algoritmaların standart olmakla birlikte, ülkeden ülkeye özellikle sağlık sistemi, tanısız incelemelerin sağlık harcaması kapsamında olup olmaması ve erişilebilir olması yönünden farklılıklar gösterebildiğini savunmaktadır.

Her algoritma tam bir klinik değerlendirme ile başlar. Prenatal ve doğum öyküsünü de içeren tıbbi öykü, 3 veya daha fazla kuşağı içeren aile ağacı, minör anomaliler açısından dismorfolojik muayeneyi içeren kapsamlı bir klinik değerlendirme ile özgün bir sendrom ya da tanı düşünülebilir. Tablo 1’de fizik muayenede tanıya yardımcı bulgular ve ilişkili hastalıklar sunulmuştur. Bu durumda, özgün tanı testleri uygulanarak tanıya ulaşılmaya çalışılır. Vurgulanan bu değerlendirmelerle özgün bir tanı veya sendrom düşünülmese, acele edilmeksizin, adım adım tanı testleri uygulanmalı ve bunun için de, güncel geçerli algoritmalar kullanılmalıdır. 2014 yılında Amerikan Pediatri Akademisi, global gelişme geriliğine yönelik bir algoritma yayınlamıştır. Yıllar içerisinde, tanımlanan algoritmalarda, iki temel farklılık dikkat çekmektedir; a) tanısız genetik incelemelerden kromozom analizinin yerini kromozom mikrodizileme yönteminin aldığı, b) doğuştan kalıtsal metabolik hastalıklara yönelik tarama testlerinin, etiyolojik katkısı düşük olmakla beraber, giderek artan sayıda tedavi edilebilir doğuştan kalıtsal metabolik hastalık tanımlandığı için, bu hastalık grubunun doğrudan taranmasının önemle üzerinde durulmaktadır. Tablo 2’de bu algoritma ülkemiz koşullarına uyarlanmaya çalışılarak sunulmuştur.

B. Gelişimsel tarama testleri

Global gelişme geriliğinin tanısı için dikkatli bir şekilde altta yatan neden ve müdahale gereken alanlar belirlenmelidir. İki veya daha fazla gelişimsel alandaki gecikme, özellikle de dil ve sosyal iletişim alanındaki gecikme, otistik spektrum bozukluğunun tanısında da kullanılmaktadır. Pratikte, global gelişme geriliğinde tipik olarak tüm gelişim alanlarında gecikme olmaktadır. Hekim, psikometrik değerlendirme enstrümanlarının bu alandaki problemleri belirlemeye yönelik olduğunun farkında olmalıdır.

Tablo I. Fizik muayenede tanıya yardımcı bulgular

FİZİK MUAYENEDEN YARDIMCI BULGULAR		
GÖZ BULGULARI		
<u>KATARAKT</u> Serebrotendinöz ksantomatozis Cockayne sendromu Kretenizm Down sendromu Galaktozemi Lowe sendromu Marinesco-Sjögren sendromu Miyotonik distrofi Psödohipoparatiroidizm Gestasyonel Rubella Trikotodistrofi	<u>RETİNİTİS PİGMENTOSA</u> Ataksi-telenjiektazi Cockayne sendromu Hallervorden-Spatz sendromu Hiperpipekolatemi Kearns-Sayre sendromu Laurence-Moon-Biedl sendromu Mitokondriyal hastalıklar Nöronal seroid lipofuskinozis Skleral telenjiektazi	<u>KORİYORETİNİT</u> Sitomegalik inklüzyon cisimciği hastalığı Hunter sendromu Hurler sendromu Lowe sendromu Gestasyonel Rubella
<u>KİRAZ KIRMIZISI LEKESİ</u> GM1 gangliosidozis Nöraminidaz eksikliği Niemann-Pick hastalığı tip A Tay-Sachs hastalığı	<u>GLOKOM</u> Lowe sendromu Rubinstein-Taybi sendromu Sturge-Weber sendromu	<u>İNİSTAGMUS</u> Hipervalinemi Joubert sendromu
<u>FOTOFOBİ</u> Cockayne sendromu Hartnup hastalığı Homosistinüri	<u>VERTİKAL SUPRANÜKLEER BAKIS PARALİZİSİ</u> Niemann-Pick hastalığı tip C Progresif supranükleer palsi	<u>KORNEAL ÜLSER</u> Familiyal disotonomi <u>LENS DİSLOKASYONU</u> Homosistinüri Molibden kofaktör eksikliği
DERİ BULGULARI		
<u>KAĞ-AU LAIT LEKELERİ</u> Ataksi-telenjiektazi Bloom sendromu Nörofibromatozis Tüberoskleroz	<u>DEPİGMENTE NEVUS</u> Tüberoskleroz	<u>EKZEMA</u> Fenilketonüri
<u>LİNEER NEVUS</u> Jadassohn lineer sebace nevus	<u>YANAKTA KIZARIKLİK</u> Homosistinüri	<u>FOTOSENSİTİVİTE</u> Hartnup hastalığı Triptofanüri
<u>DÖKÜNTÜ</u> Biotinidaz eksikliği Holokarboksilaz sentetaz eksikliği	<u>SİNOFRİS</u> Cornelia de Lange sendromu Kretenizm	
İŞİTME ANOMALİLERİ		
<u>İLETİM TİPİ SAĞIRLIK</u> Hunter sendromu Hurler sendromu	<u>HİPERAKUZİ</u> GM1 gangliosidozis Krabbe hastalığı Subakut sklerozan panensefalit Sülfat oksidaz eksikliği Tay-Sachs hastalığı	<u>SENSÖRİNÖRAL SAĞIRLIK</u> CHARGE sendromu Kearns-Sayre sendromu MELAS sendromu MERRF sendromu Refsum hastalığı

Tablo I. Fizik muayenede tanıya yardımcı bulgular

SAÇ BULGULARI		
<u>İNCE SAC</u> Homosistinüri Hipotiroidizm	<u>TRİKOREKSİS NODOSA</u> Arjininosüksinik asidüri Menkes hastalığı	<u>SAC KAYBI</u> Ailesel laktik asidoz ve nekrotizan ensefalopati
<u>PREMATÜRE GRİ SAC</u> Ataksi-telenjektazi Progresif serebral hemisfer atrofi	<u>BEYAZ SAC YAMALARI</u> Metiyonin malabsorbsiyon sendromu Tüberoskleroz	
DİĞER BULGULAR		
<u>KUSMA</u> Hiperamonyemi Hiperglisinemi Hiperlizinemi Hipervalinemi İntrakraniyal hipertansiyon Laktik asidoz MSUD MELAS sendromu	<u>HEPATOSPLENOMEGALİ</u> Arjininosüksinik asidüri Gaucher hastalığı Glikojen depo hastalığı tip 1 ve 3 GM1 gangliosidozis Hiperpipeklatemi Mukopolisakkaridozlar Nöronal seroid lipofuskinozis Nieman-Pick hastalığı	<u>METABOLİK ASİDOZ</u> Ketotik hipoglisemi Laktik asidoz MSUD Metiyonin malabsorbsiyon sendromu Metilmalonik asidemi Mitokondriyal hastalık 5-oksoptrolinüri Propiyonik asidemi
<u>ÖN BOYNUZ HASTALIĞI</u> Nöroaksonal distrofi Beta-metil krotonil KoA dekarboksilaz eksikliği	<u>GENİŞ BAŞPARMAK VE AYAK PARMAKLARI</u> Rubinstein-Taybi sendromu	<u>ANORMAL YAĞ YASTIKCIKLARI</u> Konjenital glikozilasyon defektleri Cornelia de Lange sendromu Mikromeli
<u>KISA BOY</u> Seckel tipi cücelik Cockayne sendromu Cornelia de Lange sendromu Kretenizm Lepreşonizm Mukolipidozlar Mukopolisakkaridozlar Prader-Willi sendromu Rubinstein-Taybi sendromu	<u>PERİFERİK NÖROPATİ</u> Cockayne sendromu Krabbe hastalığı Metakromatik lökodistrofi Niemann-Pick hastalığı	<u>TREMOR</u> Sitrülinemi Hartnup hastalığı Hiperpipeklatemi Hipersarkozinemi

CHARGE: *coloboma, heart disease, atresia of the nasal coana, retardation of growth and/or development, genital or urinary anomalies, ear abnormalities or deafness*, MSUD: *Maple syrup urine disease*: akçaağaç şurubu idrarı hastalığı, MELAS: Mitokondriyal miyopati ensefalopati, laktik asidoz ve inme

Tablo II. Global gelişme geriliğinde önerilen algoritma

	• Kapsamlı tıbbi öykü • 3 kuşağı içeren aile öyküsü • Dismorfolojik, fizik ve nörolojik tam muayene • Yenidoğan tarama testlerinin kontrol edilmesi ve varsa eksik testlerin tamamlanması
	• İşitme ve görmenin değerlendirilmesi • Tam kan sayımı, ferritin • Böbrek fonksiyon testleri ve elektrolitler • Karaciğer fonksiyon testleri • Kreatin kinaz • Tiroid fonksiyon testleri • Vitamin B12 düzeyi
	• Kromozomal mikrodizileme • Frajil X testi • Mikro/makrosefali, anormal nörolojik muayene bulguları varsa beyin manyetik rezonans görüntüleme
	• Serum: Total homosistein, açil karnitin profili, aminoasitler • İdrar: Organik asitler, glikozaminoglikanlar, oligosakkaritler, pürin-pirimidin, guanidinoasetat (GAA) kreatinin oranı
	• Kız cinsiyet: Komplet <i>MECP2</i> delesyon, duplikasyon ve dizileme çalışması • Erkek cinsiyet: XLID (X-linked intellectual disability) genetik paneli, daha sonra gerekirse komplet yüksek dansiteli X-kromozomu mikrodizileme
	• İlgili bölümlerle konsültasyon • Çocuk ve ailesinin ihtiyacı olan bilgilendirme-destek ve bakım-gelişim hizmetlerine ulaşması

Çocukluk çağı standardize gelişim testleri; Bayley Bebekler için gelişim skorlaması (3. Baskı), Battelle gelişim envanteri, Denver Gelişimsel Tarama Testi II ve Ankara Gelişimsel Tarama Envanteri (AGTE) olarak özetlenebilir. Gelişimsel tarama testleri ve psikometrik değerlendirmeye yönelik olarak genel bilgi ve ülkemizde uygulanan yaklaşım Bölüm 2’de ayrıntılı olarak sunulmuştur. Sıklıkla, gelişimsel bir değerlendirmeden çok, alana özel bireysel değerlendirmeler uygulanarak tam değerlendirmeye ulaşılr.

Global gelişme geriliği ve/veya zihinsel yetersizliği olan birey değerlendirildiğinde, klinik değerlendirme ile genel bir kaniya varılır. Ardından, gözlem ve gelişimsel tarama testleri ve/veya psikometrik değerlendirme ile, hangi alanlarda ne düzeyde gecikme olduğu tespit edilir. Tekrarlayan hasta değerlendirmeleri ile de, tanı pekiştirilir ve özgün tedavi yaklaşımları ve ihtiyaçları belirlenir. Tanının ilk aşamada konulamadığı hastalarda seri klinik değerlendirmeler ve tıbbi fotoğraflama oldukça yardımcıdır.

C. Kromozomal mikrodizileme (chromosomal microarray)

Kromozomal mikrodizileme, günümüzde sebebi bilinmeyen global gelişme geriliği ve zihinsel yetersizlik için ilk basamak tanısal değerlendirmedir. Bu test, aynı zamanda, otistik spektrum bozuklukları veya çoklu konjenital anomaliler için de kullanılmaktadır.

Kromozomal mikrodizileme, daha önceden kullanılan standart karyotip analizi ve flöresan *in-situ* hibridizasyon (FISH) analizinin de yerini almıştır. Standart karyotip ve FISH analizi halen önemli testlerdir, fakat sınırlı klinik durumlarda (örneğin Down sendromu veya Williams sendromu gibi özgün bir hastalık düşünülen durumlarda) kullanılır.

Global gelişme geriliği ve zihinsel yetersizliği olan hastalarda kromozomal mikrodizilemenin tanısal katkısının %12 olduğu tahmin edilmektedir.

Genetik incelemeler açısından Bölüm 8 de yer alan “Nörogelişimsel Hastalıklarda Genetik İncelemeler” bölümüne bakınız.

D. Metabolik tarama testleri

Amerikan Pediatri Akademisi’nin 2006’dan beri yayınladığı raporlarda, zihinsel yetersizliği olan hastaların yalnızca %1-5’inde metabolik hastalık olduğu belirtilmektedir.

2005'te van Karnebeek ve arkadaşları, Hollanda'da, zihinsel yetersizliği olan 281 hastanın 216'sına kapsamlı metabolik tarama (idrarda aminoasitler, organik asitler, oligosakkaritler, mukopolisakkaritler ve ürik asit; plazmada total kolesterol, 7 ve 8-dehidrokolesterol; serumda konjenital glikozilasyon defektleri) yaparak, 10 hastada (%4,6) kesin veya muhtemel metabolik hastalık (4 hastada konjenital glikozilasyon defekti, 2 hastada mitokondriyal hastalık belirtileri, 2 hastada Smith-Lemli-Opitz sendromunu düşündüren anormal serum kolesterol ve 7-dehidrokolesterol konsantrasyonu, 1 hastada peroksizomal hastalık, 1 hastada anormal beyin omurilik sıvısı biyojenik amin konsantrasyonu) belirlemişlerdir. Bu yazarlar, çalışmanın sonucunda glikozilasyon defektlerinin taranmasının faydalı olabileceğini, aminoasit ve organik asit taramalarının ihmal edilebileceğini bildirmişlerdir.

Benzer bir çalışma, yine Hollanda'dan Engbers ve arkadaşları tarafından yapılan 433 hastalık global gelişme geriliği/zihinsel yetersizlik serisidir. Bu hastalarda, standart karyotip analizi; idrarda aminoasitler, organik asit analizi, mukopolisakkaritler, oligosakkaritler, ürik asit, sialik asit, pürin ve pirimidinler; plazmada aminoasitler, açıl karnitin profili, sialotransferrin analizi yapılmış, klinik şüphe olması durumunda incelemelerin tekrarı ve beyin omurilik sıvısı incelemeleri planlanmıştır. Hastaların 12'sinde (%2,7) metabolik hastalık (mitokondriyal hastalık (n= 3), kreatin transporter defekti (n= 2), kısa zincirli açıl-KoA dehidrogenaz eksikliği (n= 2), San Filippo tip 3a (n= 1), peroksizomal hastalık (n= 1), konjenital glikozilasyon defekti (n= 1), 5-metilen tetrahidrofolat redüktaz eksikliği (n= 1), GLUT-1 glukoz transporter eksikliği (n= 1) belirlenmiştir.

Bunların dışındaki çalışmalar, genellikle kreatin sentez ve transport bozukluklarının prevalansına odaklanmıştır. Bir çalışmada, 18 ayın üstünde, normal karyotipli, Fajil X olmadığı gösterilmiş 188 zihinsel yetersizliği olan hasta serisinde, konjenital kreatin defekti sendromları prospektif olarak taranmıştır. Çoklu malformasyonu olan çocuklar çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmaya 114 erkek (%61) ve 74 kız (%39) hasta alınmıştır. Kreatin metabolizması; spot idrarda kreatin/kreatinin ve guanidinoasetat/kreatin oranları kullanılarak değerlendirilmiştir. Tanı, beyin proton manyetik rezonans spektroskopisi ve DNA sekans analizinde *SLC6A8* (kreatin transporter defekti) ve *GAMT* genlerinin mutasyon analizi ile pekiştirilmiştir. Sonuçta, 5 erkek hasta (toplam

hasta sayısının %2,7'si, erkek hasta sayısının %4,4'ü) tanı almıştır. Bu 5 erkek hastanın tümü geç yürümeye başlamış ve 3 hastada da otistik özellikler olduğu vurgulanmıştır. Yazarlar, bu çalışmanın sonucunda tanı konulamayan global gelişme geriliği/zihinsel yetersizlik hastalarında idrarda kreatin/kreatinin ve guanidinoasetat/kreatin oranlarının bakılmasının tanısal önemi üzerinde durmuşlardır.

Bir başka çalışmada, daha az seçici olan 1600 hastalık bir seride (kız-erkek karışık, global gelişme geriliği/zihinsel yetersizlik ve/veya otizmi olan çocuklar) hastaların tümüne idrarda kreatin/kreatinin oranı bakılmış, oran 34 hastada (%2,1) anormal bulunmuştur. Bu hastalarda test tekrarlandığında sadece 10 hastada yine anormal sonuç bulunmuş ve yalnız 3 hastada (%0,2) *SLC6A8* mutasyonu saptanmıştır.

2011'de van Karnebeek ve Stockler, zihinsel yetersizliğin majör özellik olduğu sistematik bir literatür taraması yapmış, 81 tedavi edilebilir genetik/metabolik hastalık belirlemişlerdir. Bu hastalıkların 50'si (%62) mevcut rutin testlerle belirlenebilir durumlardır. Tedavi yaklaşımları diyet, kofaktör/vitamin desteği, substrat inhibisyonu, enzim replasmanı ve hematopoetik kök hücre naklinden oluşmaktadır. Klinik etkinin iyileşmeden, nörokognitif gerilemenin durması veya yavaşlamasına kadar değiştiği görülmüştür. Bu makale, global gelişme geriliği/zihinsel yetersizlik ile başvuran çocukların tedavi edilebilir metabolik hastalıklar açısından taranması gerektiğini desteklemektedir. Bahsedilen rutin metabolik tarama testleri günümüzde ulaşılabilir ve kısmen de düşük maliyetlidir.

Tablo 3'te global gelişme geriliği etiyolojisini belirlemede önerilen metabolik tarama testleri özetlenmiştir. Bu konu, Bölüm 7'de gözden geçirilebilir.

E. Mendelian hastalıklar için genetik testler

Tanısı şüpheli hastalarda uygun tedavi ve bakımın yapılabilmesi ve ayrıca genetik danışmanlık verilebilmesi için tanısal moleküler genetik testler gereklidir. Mendelian bir hastalıkta kesin klinik tanı varsa; doğrulamak için moleküler genetik tanı testleri çoğunlukla gereksizdir, fakat tedavi ve bakımın planlaması için faydalı olabilir. Bununla birlikte, aile üyelerine genetik danışmanlık verilebilmesi için özgün genetik mutasyonun bilinmesi mutlak olarak gereklidir.

Tablo III. Global gelişme geriliğinde önerilen algoritma

METABOLİK TARAMA TESTLERİ		
ÖRNEK	TEST	SAPTANABİLEN HASTALIKLAR
KAN	Aminoasitler	Arjininosüksinik asidüri Sitrülinemi Karbamoil fosfat sentetaz defekti Arjininemi HHH sendromu MSUD NAGS eksikliği MTHFR eksikliği OTC eksikliği Fenilketonüri PDH kompleks eksikliği Tip 2 tirozinemi
	Homosistein	Kobalamin C-D-E-F-G eksikliği MTHFR eksikliği Homosistinüri
	Açıl karnitin profili	Kobalamin C-D-F eksikliği Etilmalonik ensefalopati İzoverik asidemi 3-metil krotonil glisinüri Propionik asidüri Tip 2 tirozinemi
İDRAR	Organik asitler	Beta ketotiaz eksikliği Kobalamin A-B-C-D-F eksikliği Etilmalonik ensefalopati Tip 1 ve 2 glutarik asidüri HMG-KoA liyaz eksikliği Holokarboksilaz sentetaz eksikliği Homosistinüri İzoverik asidemi 3-metil krotonil glisinüri 3-metil glutakonik asidüri Metil malonik asidemi MHBD eksikliği Propionik asidüri SCOT eksikliği SSADH eksikliği Tip 2 tirozinemi
	GAA/Kreatin oranı	AGAT eksikliği GAMT eksikliği Kreatin transporter defekti
	Pürin ve pirimidinler	Pirimidin 5'nükleotidaz süperaktivitesi Molibden kofaktör tip A eksikliği
	Mukopolisakkarit taraması	Hurler sendromu Hunter sendromu San Filippo sendromu tip A-B-C Sly sendromu (MPS tip 6)
	Oligosakkarit taraması	Alfa mannosidozis Aspartil glukozaminüri

HHH, hiperornitinemi-hiperamonyemi-homositrülinemi; MSUD, maple syrup urine disease; NAGS, N-asetil glutamat sentetaz; MTHFR, metilen tetrahidrofolat redüktaz; OTC, ornitin transkarbamilaz; PDH, pirüvat dehidrogenaz; HMG-KoA, 3-hidroksi 3-metil glutaril koenzim A; MHBD, 2-metil 3-hidroksi bütiril KoA dehidrogenaz; SCOT, süksinil KoA 3-ketoasit KoA transferaz; SSADH, süksinik semialdehit dehidrogenaz; GAA, guanidoasetat; AGAT, arjinin-glisin amidinotransferaz; GAMT, guanidinoasetat N-metil transferaz; MPS, mukopolisakkaridoz.

F. Erkek cinsiyet

Tüm zihinsel yetersizlik prevalans ve insidans çalışmalarında erkek cinsiyetin yaklaşık %40 belirgin etkilenimi vardır. Cinsiyete bağlı bu oransızlık X kromozomu geçişli genetik hastalıklara bağlanmaktadır. Sonuç olarak, global gelişme geriliği/zihinsel yetersizliği olan erkek çocuklarda, özellikle aile ağacı ve öykü X kromozomu geçişli bir hastalığı düşündürüyorsa genetik incelemeler mutlaka yapılmalıdır.

Bunların büyük çoğunluğunu Frajil X sendromu oluşturur. Nedeni bilinmeyen tüm erkek ve kız global gelişme geriliği/zihinsel yetersizliği olan hastalar Frajil X için değerlendirilmelidir. Nedeni bilinmeyen global gelişme geriliği/zihinsel yetersizliğin erkeklerde %2-3'ü, kızlarda %1-2'si Frajil X (*FMR1* gen mutasyonu, >200 CGG tekrarı) sendromudur.

G. Özgül olmayan X kromozomu ilişkili zihinsel yetersizlik (X-linked intellectual disability (XLID): X kromozomu ilişkili zihinsel yetersizlik) için genetik testler

XLID için sendromik ve sendromik olmayan, olmak üzere 2 klinik kategori önerilmiştir. Fizik ve nörolojik muayene bulguları özgün bir tanıyı düşündürüyorsa sendromik; değilse sendromik olmayan olarak tanımlanmıştır. Bu sınıflama pratikte faydalıdır. Çünkü, klinik bulgular eşliğinde bir pediatristin özgün bir XLID sendromu tanısını koymasını sağlayabilir. Buna karşın, sendromik olmayan durumlar ancak neden olabilecek diğer genlerin bilgisine sahip olunması durumunda ayırt edilebilir. 215'ten fazla XLID durumu bildirilmiş, bunların ancak yaklaşık 90 tanesi tanımlanabilmiştir. Tablo 4' te sık görülen XLID sendromları genel özellikleriyle verilmiştir.

Global gelişme geriliği/zihinsel yetersizliği olan erkek çocuklarda, X kromozomu geçişli hastalık şüphesi durumunda, klinik olarak bilinen X kromozomu geçişli genler için moleküler genetik test panelleri oluşturulmuştur. Bu paneller sayesinde bir test örneğinde çok sayıda gen incelenebilir. Ancak burada klinik olarak sorulacak soru şudur: Hangi hasta için hangi test paneli kullanılmalıdır? Çünkü, bu test panelleri için yeterli literatür desteği yoktur. X kromozomu geçişli aile ağacına sahip global gelişme geriliği/zihinsel yetersizliği olan çocukta, hangi testin kullanılacağı klinik endikasyona ve mevcut ola-

naklara göre belirlenmelidir. Sendromik XLID hastaları için (Coffin-Lowry sendromu gibi), bir gen panelinden çok, ilgili gen çalışılmalıdır. Sendromik olmayan durumlarda ise bu gen panellerinden biri seçilmelidir.

Bir çalışmada, üyelerinde birden çok erkek bireyde zihinsel yetersizlik bulunan ve *FMR1* ve karyotip analizi normal olan 600 aile belirlenmiştir. Bunlar arasında aile ağacı analizi ile kız cinsiyetin zorunlu taşıyıcı olduğu aileler belirlenmiş ve bunlardan yapılan genetik analizlerin %42'sinde, özgün gen mutasyonu saptanmıştır. Ayrıca, bu ailelerden zorunlu kız cinsiyeti taşıyıcılığı belirlenemeyenlerde; %17'sinde zihinsel yetersizliği açıklayabilen X kromozomu geçişli özgün gen mutasyonu saptanmıştır.

Son zamanlarda, klinik laboratuvarlar özgün olarak XLID geçişli hastalıklar için, patojenik kopya sayısı değişikliklerinin değerlendirilmesinde yüksek yoğunluklu X kromozomu mikrodizileme önermeye başlamışlardır.

Sendromik ve sendromik olmayan XLID hastalarında, test panelleriyle tanı konulamadığında, yüksek yoğunluklu dizileme uygun yaklaşım olacaktır. Sendromik olmayan XLID hastaları için tüm ekzom dizileme ve tüm genom dizileme ileri jenerasyon tanısal test teknolojileridir.

Tablo IV. Sık görülen XLID sendromları

SENDROM	GENEL ÖZELLİKLERİ	GEN, LOKASYON
<i>Aarskog sendromu</i>	Kısa boy, hipertelorizm, aşağı eğimli palpebral fissürler, eklem hiperlaksitesi, şal skrotum	FGD1, Xp11.21
<i>Adrenolökodistrofi</i>	Değişken ve ilerleyici görme ve işitme kaybı, spastisite, SSS demiyelinizasyonu ile birlikte nörolojik kötüleşme ve adrenal yetmezlik	ABCD1, Xq28
<i>Aicardi sendromu</i>	Korpus kallosum agenezisi, laküner korioretinopati, kostovertebral anomaliler, kızlarda nöbetler	Xp22
<i>Allan-Herndon sendromu</i>	Jeneralize kas hipoplazisi, hipotoni, ataksi, atetoz, dizartri, spastik paraplejiye ilerleyiş	MCT8 (SLC16A2), Xq13
<i>ARX ilişkili sendromlar (Partington, Proud, West, XLAG sendromları ve sendromik olmayan XLMR)</i>	Partington: Dizartri, distoni, hiperrefleksi, nöbet West: Infantil spazm, hipsiaritmisi Proud: Mikrocefali, korpus kallosum agenezisi, spastisite, nöbetler, ataksi, genital anomaliler XLAG: Lizensefali, nöbetler, genital anomaliler	ARX, Xp22.3
<i>ATRX sendromu (ARTX, Chudley-Lowry, Carpenter-Waziri, Holmes-Gang ve Martinez spastik parapleji sendromları ve sendrom olmayan XLMR)</i>	Kısa boy, mikrocefali, miyopatik yüz, hipertelorizm, küçük burun, açık ağız, belirgin dudaklar, brakidaktili, genital anomaliler, hipotoni, bazı vakalarda eritrositlerde hemoglobin H inklüzyonları	XNP, (XH2) Xq13.3

Tablo IV. Sık görülen XLID sendromları

<i>Christianson sendromu</i>	Kısa boy, mikrosefali, uzun ince yüz, geniş kulaklar, uzun düz burun, belirgin çene, astenik yapı, dar göğüs, uzun ince parmaklar, addükte başparmaklar, kontraktürler, nöbet, otistik özellikler, trunkal ataksi, oftalmopleji, mutizm, inkontinans, serebellum ve beyin sapı hipoplazisi	SLC9A6, Xq26
<i>Coffin-Lowry sendromu</i>	Kısa boy, belirgin yüz hatları, geniş yumuşak eller, hipotoni, eklem hipelaksitesi, iskelet değişiklikleri	RSK2, Xp22
<i>Kreatin transporter defekti</i>	Dismorfik özellikleri yok, otistik, ilerleyici olabilir	SLC6A8, Xq28
<i>Duchenne musküler distrofi</i>	Psödohipertrofik musküler distrofi	DMD, Xp21.3
<i>Frajl X sendromu</i>	Belirgin alın, uzun yüz, gömülmüş orta yüz, geniş kulaklar, belirgin mandibula, makroorşidizm, otistik bulgular, staraotipik el hareketleri	FMR1, Xq27.3
<i>Hunter sendromu</i>	Yüzde ilerleyici kabalaşma, kalın deri, kalp kapağı hastalığı, eklem sertliği, dizostozis multipleks	IDS, Xq28
<i>İnkontinentia pigmenti</i>	Deri kabarcıkları dizisi, verrüköz kalınlaşma, düzensiz pigmentasyon, SSS ve oküler anomaliler olabilir.	NEMO (IKB6KG), Xq28
<i>Lesch-Nyhan sendromu</i>	Koreotetoz, spastisite, nöbet, self-mutilasyon, ürik asit idrar taşları	HPRT, Xq26
<i>Lowe sendromu</i>	Kısa boy, katarakt, hipotoni, renal tübüler disfonksiyon	OCRL, Xq26.1
<i>MECP2 duplikasyon sendromu</i>	Hipotoni, tekrarlayan enfeksiyonlar, spastik paraplejiye ilerleyiş	MECP2, Xq28
<i>Menkes sendromu</i>	Büyüme geriliği, dolgun yanaklar, seyrek kırılğan saçlar, metafizyel değişiklikler, sınırlı spontan hareket, hipertoniye	ATP7A, Xp13.3
<i>Pelizaeus-Merzbacher sendromu</i>	Nistagmus, trunkal hipotoni, ilerleyici spastik parapleji, ataksi, distoni	PLP, Xq21.1
<i>Renpenning sendromu (Sutherland-Haan, serebropalatokardiyak, Golabi-Ito-Hall, Proteus sendromlarını içerir)</i>	Kısa boy, mikrosefali, küçük testisler. Oküler ve genital anomaliler olabilir.	PQBP1, Xp11.3
<i>Rett sendromu</i>	Kızlarda X'e bağlı zihinsel yetersizlik, erken çocuklukta gelişimin durması veya gerilemesi, trunkal ataksi, otistik özellikler, kazanılmış mikrosefali	MECP2, Xq28
<i>X'e bağlı hidrocefali-MASA spektrumu</i>	Hidrocefali, addükte başparmaklar, spastik parapleji	L1CAM, Xq28

H. Kız cinsiyeti ve MECP2 testi

Rett sendromu primer olarak *MECP2* gen mutasyonundan kaynaklanan ve kızları etkileyen X kromozomuna bağlı geçen bir durumdur. *CDKL5* geni de bazı hastalarda tipik ve atipik Rett sendromuna neden olmaktadır. *MECP2* gen mutasyonu ile ilgili zihinsel yetersizliği olan kız ve erkek çocuklarda geniş vaka serileri mevcuttur. Bu serilerdeki *MECP2* mutasyon oranları kızlarda %0-4,4 (ortalama %1,5) görülmektedir. Erkeklerde ise *MECP2* mutasyonu şiddetli neonatal ensefalopati ile seyreder.

İ. Tanısal görüntülemeye ilerlemeler

Literatürde, global gelişme geriliği/zihinsel yetersizliği olan çocukların değerlendirmesinde nörogörüntülemenin oynadığı rol ve endikasyonu konusunda görüş birliği yoktur. Güncel yaklaşım; global gelişme geriliği/zihinsel yetersizliği olan her çocuğa nörogörüntüleme uygulanmasından, klinik değerlendirme sonrası sadece anormal muayene bulguları olanlara uygulanacak ikinci basamak bir tetkike kadar çok değişkenlik arz etmektedir.

Nörogörüntülemadaki bir beyin anormalliği veya anomalisi; global gelişme geriliği/zihinsel yetersizliği olan hastanın özgün tanısının konulmasına yardımcı olabilir. Ancak, fizik muayenedeki diğer majör ve minör anomaliler gibi, nörogörüntülemadaki anomaliler de tek başına özgün tanıyı koymak için yeterli olmayabilir. Beyindeki bu anomalilerin gerçekte sebebi çoğu zaman belirsiz kalmaktadır. Santral sinir sistemi (SSS) anomalisi (sıklıkla SSS disgenезisi denir) bir bulgu olarak bazen tanı yerine geçebilmektedir. Ancak bu, sıklıkla etiyolojik veya sendromik tanı değildir. Literatürde de bu ayrım birçok yerde yapılmamaktadır.

Bilgisayarlı beyin tomografisi (BT), idiyopatik zihinsel yetersizliğin değerlendirmesinde düşük bir tanısal değere sahiptir. BT ile serebral atrofi gibi özgün olmayan bulgular tanımlanabilmekte, ancak bu zihinsel yetersizliğin gerçek etiyolojisini açıklamaya katkıda bulunmamaktadır.

Son zamanlarda, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve manyetik rezonans spektroskopinin (MRS) SSS anomalileri ve serebral kreatin sentez defektlerini tespitindeki değeri göz önüne alındığında artan bir tanısal değeri vardır. Nörogörüntülemenin tanısal değeri; BT veya MRG seçimi, hasta seçi-

mi ve değerdendiricinin deneyimine göre değışmektedir. 3 ayrı çalışmada toplam 329 çocuğun hem BT hem de MRG ile değerdendirmesinde (çoğuna her ikisi de yapılmış), özğün anomali oranı sırasıyla %31,4, %27 ve %30 olarak bulunmuştur. Orta ve ağır zihinsel yetersizlikte; hafif ve sınırda zihinsel yetersizliğe göre anomali görölme sıklığının daha yüksek olduğı bildirilmiştir. Beyin görüntölmesinde, anomali görölmesinin de, hiç anomali görölmemesinin de tanısal değerdinin yüksek olduğı vurgulanmaktadır.

Nörogörüntölme, baş çevresi anormallığı veya fokal nörolojik bulgular gibi yalnız seçilmiş vakalarda yapılsa gelişimsel geriliğın dökümantasyonu için yapılan temel nörogörüntölmeğe göre tanısal değeri çok daha yüksek olacaktır. Shevell ve arkadaşları, nörogörüntölme ile anomali yakalama sıklığının, temel tanısal değerdendirme için yapıldığında %13,9, endikasyon temelinde yapıldığında ise %41,2 olduğunu belirtmişlerdir. Bu ve bunun gibi, ama daha az sayıda hasta ile yapılan çalışmaların sonucunda Amerikan Nöroloji Akademisi ve Çocuk Nöroloji Derneğı şu öneride bulunmuşlardır: ‘Nörogörüntölme, tanısal değerdendirmenin bir parçasıdır, muayenede anormal bulgular varsa (mikrosefali, makrosefali, fokal motor bulgular, piramidal bulgular ve ekstrapiramidal bulgular gibi) özellikle yapılmalıdır. Ayrıca MRG, BT’ ye göre daha öncelikle tercih edilmelidir.

ÖNERİLEN YAKLAŞIM

- Kapsamlı tıbbi öykü, 3 kuşağı içeren aile öyküsü, fizik-dismorfolojik ve nörolojik tam bir muayene
- Yenidoğan taramaları tam bilinmiyor veya geçerliliğı konusunda şüpheduyuluyorsa, öncelikle tiroid fonksiyon testleri ve diğertaramalar açığakavuşturulmalıdır.
- Demir eksikliği anemisi, vitamin B12 eksikliği muskülör distrofilerin zihinsel yetersizlik ile giden formları açısından seum kreatin kinaz düzeyi değerdendirilmelidir.
- Tanı kesin ise aile bilgilendirilir, tedavi ve bakım planı oluşturulur, varsa ailenin faydalanacağı bilgilendirme ve destek kaynakları ile iletişim kurması sağlanır, genetik danışmanlık için aileye uygun yönlendirme yapılır, prognoz konusunda bilgi verilir.

- Özgün tanı şüpheli ise, tek gen testleri ve kromozomal mikrodizileme incelemesini de içeren uygun tanısal çalışmalar yapılır.
- Klinik tanı bilinmiyor veya ciddi şüpheler varsa hasta adım adım değerlendirmeye başlanır.
- Tüm hastalara kromozomal mikrodizileme incelemesi yapılmalıdır.
- Metabolik tarama yapılmalıdır. Bu tarama şu testleri içermelidir:
 - * Serumda total homosistein düzeyi, açıl karnitin profili ve aminositler
 - ** İdrarda organik asitler, glikozaminoglikanlar, oligosakkaritler, pürinler, pirimidinler ve guanidinoasetat/kreatin oranı
- Tüm hastalarda Frajil X testi yapılmalıdır.
- Tanı hala belli değilse,
 - * Erkek cinsiyet ve aile öyküsü X kromozomu geçişli hastalıkları telkin ediyorsa; XLID paneli genetik analizi ve X-kromozomal mikrodizileme (X-CMA: *X-chromosomal microarray*).
 - ** Kız cinsiyet: *MECP2* delesyon, duplikasyon ve dizilemesini içeren tam analizi
- Mikrosefali, makrosefali veya anormal nörolojik bulgular (fokal motor bulgular, piramidal veya ekstrapiramidal bulgular, dirençli epilepsi veya fokal nöbetler gibi) varsa beyin MRG yapılır.
- Beyin MRG normalse veya özgün bulgu yoksa aileyle birlikte tanısal değerlendirme tekrar gözden geçirilir.
- İlgili diğer bölümlerin (metabolizma, genetik gibi) değerlendirmesi sağlanır.

Tüm bunların sonunda çocuk ve ailesinin ihtiyacı olan bilgilendirme-destek ve bakım-gelişim hizmetlerine ulaşması sağlanır. Hasta için yeniden değerlendirme ve takip için bir takip planı oluşturulur.

TEDAVİ

Tedavi ve destek programlarının başlatılması için etiyolojinin tam aydınlatılması asla şart değildir. Hasta objektif olarak standardize testlerle değerlendirilmeli, desteğe ihtiyacının olduğu gelişim alanları belirlenmeli ve buna yönelik erkenden, uzun dönem rehabilitasyon ve eğitim başlatılmalıdır.

Bu hastalarda hedef, gelişiminin geri olduğu alanların desteklenerek yaşıtları ile aynı seviyeye ulaştırılmasıdır. Bunun için multidisipliner değerlendirme, kapsamlı bakım ve tedavi, durum analizi ve izlem birbirini tamamlayan temel halkalardır. Hedeflenen gelişim basamaklarının kazanılmasında önemli faktörlerden biri de tedaviye erken başlanmasıdır. Bu durum, bir taraftan beyin plastisitesi, diğer taraftan genetik ve çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimi ile değerlendirildiğinde daha iyi anlaşılabilir.

Bu hastalarda gelişimsel gerilik, etiyolojiyle doğrudan ilişkili olarak ilerleyici olmayan, ilerleyici veya zamanla düzelen bir seyir alabilir.

Şu durumlarda farmakolojik tedavi düşünülebilir:

- a) Saptanabilirse ve tedavisi varsa altta yatan etiyolojinin tedavisi için,
- b) Eşlik eden komplikasyonların tedavisi için (epilepsi, anksiyete, obsesif kompulsif bozukluklar, dikkat eksikliği vb. gibi).

EŞLİK EDEN PROBLEMLERİN YÖNETİMİ

Psikiyatrik Bozukluklar

Global gelişme geriliği/zihinsel yetersizliği olan çocuklarda, diğerleriyle kıyaslandığında psikiyatrik bozuklukların prevalansı belirgin olarak yüksektir. Bunların birçok faktöre bağlı olarak tanınması geç ve güç olmaktadır. Gelişimsel gerilik ile psikiyatrik hastalıklar arasındaki kavramsal farklılaşma nispeten yenidir.

Zihinsel ve sözel kapasitenin azalmasıyla psikiyatrik hastalıkların klinik olarak ortaya çıkış şekli değişikliğe uğramaktadır. Duygu ve davranış problemlerinin kapsamlı ve tam değerlendirmesi oldukça zaman alıcıdır ve ilgili hekimin bireysel tecrübesine bağlıdır.

Bir çalışmada, gelişimsel geriliği olan hastaların %40'ında (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) tanı kriterlerine göre psikiyatrik hastalık bulunmakta ve bunların da ¼'ünde birden fazla psikiyatrik hastalık bulunmaktadır. Hastaların %22'sini anksiyete bozuklukları, %5'ini duygu durumu bozuklukları, %25'ini ise disröptif bozukluklar oluşturmaktadır. En yaygın tanımlar özgül fobi (%17,5), dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu (%14,8), karşıt gelme bozukluğu (%13,9) olup, bu hastaların yalnızca %27'sinin bu hastalıkları için özgün tedavi aldıkları görülmüştür.

Gelişimsel geriliği olan hastaların varsa, psikiyatrik bozukluklarının da tedavi edilmesi gerektiğini destekleyen çok sayıda çalışma vardır. Yeni nöroleptikler (özellikle risperidon) zihinsel yetersizlik ve/veya otizmlili hastaların bilhassa saldırgan davranışlar ve dürtüsellik olmak üzere davranış problemlerinin tedavisinde etkili bulunmuştur. Ancak özellikle yüksek dozlarda, tolere edilemeyen, aşırı kilo artışı gibi yan etkiler görülebilir. Ketiyapin ve aripiprazol gibi öteki atipik antipsikotiklerde kilo alımı daha azdır ve saldırganlık gibi anormal davranışlar üzerine etkilidir. Metil fenidat ve klonidin dikkat eksikliği için kullanılabilecek ilaçlardır. Metil fenidatın en sık kullanıldığı grup Frajil X sendromlu erkeklerdir ve kontrollü bir çalışmada %67'sinde etkili bulunmuştur. Anksiyete gibi duygu durumu bozuklukları için selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI: *selective serotonin reuptake inhibitors*) kullanılabilir. SSRI'lar bilhassa sosyal anksiyete ve geri çekilmenin tedavisinde faydalıdır.

Epilepsi

Gelişimsel geriliği olan hastaların yaklaşık %15-20'sinde epilepsi de vardır ve bu oran normal popülasyondan 10 kat yüksektir. Bunların birçoğu da dirençli epilepsidir. Bu hastaların epileptik nöbetleri, özellikle parsiyel ve kısa süreli ise fark edilmesi daha güç olabilir, hastalar aura ve nöbet anındaki hisleri konusunda yeterince bilgi veremeyebilirler. Ayrıca bu hastalar, aldıkları tedaviden ne kadar faydalandıklarını veya ne gibi yan etkiler geliştiğini de yeterince ifade edemeyebilir. Verilen tedaviye cevap ve yan etki konusunda ilgili hekim ve ailesi dikkatli olmalıdır. Tüm bunların sonucunda tanı geç ve güç olabilir, nöbet tipi ve sınıflandırması net olmayabilir, tedaviye cevabın değerlendirmesi tam yapılamayabilir.

Gelişimsel geriliği/zihinsel yetersizliği olan hastaların epileptik nöbetlerinin tedavisi için diğer epilepsi hastalarıyla aynı kılavuzlar kullanılabilir. Genel olarak, sedasyon yapıcı etkisi ve öğrenmeyi olumsuz etkilemesi nedeniyle tercihen barbitüratlar ve benzodiazepinlerden kaçınılmalıdır. Çoklu ilaç tedavisinden de yan etkileri ifade etmedeki zorluk ve öğrenmeyi olumsuz etkilemesi nedeniyle kaçınılmalıdır. Dirençli epilepsi tedavisinde ise yaklaşım ve yönetiminde diğerleriyle herhangi bir farklılık yoktur.

Uyku Bozukluğu

Genel popölasyonda da olduğu gibi gelişimsel geriliği olan hastalarda da en sık görölen uyku bozukluğu yetersiz uykudur. Gelişimsel geriliği olan hastalarda ayrıca noktöurnal epileptik nöbetler akılda tutulmalıdır. Bir diğer göreceli olarak daha sık görölen problem, özellikle serebral disgenezisi olanlarda sant-ral, hipotonisi olanlarda obstrüktif uyku apnesidir.

Bu hastaların uyku bozukluğunun olup olmadığının değerlendirilmesinde uyku hijyeni, gece uyanmaları ve gündüz davranışlarının sorgulanması temel yaklaşımları oluşturur. Bu yaklaşımla yeterli bilgi alınamazsa, uyku laboratuvarı çalışması gerekli olabilir. Melatonin, global gelime geriliği ve zihinsel yetersizliği olan hastaların uyku problemlerinin tedavisinde kullanışlı ve faydalı bulunmuştur.

Görme ve İşitme Problemleri

Global gelişme geriliği olan hastalar, işitme ve/veya görme problemleri için artmış bir riske sahiptir. Bu problemler konjenital veya kazanılmış olabilir, ama bazen tanısız ve tedavisiz kalabilmektedir. Bu duyu problemlerinin fark edilip tedavi edilmesi hedeflenen, potansiyel olarak erişilecek gelişim düzeyi-ne önemli derecede katkıda bulunmaktadır. İşitme ve görmenin değerlendirilmesi, bu hastalarda standart klinik yaklaşımlı olmalıdır.

Beslenme Problemleri

Besin alımındaki zorluklar, barsak motilitesi bozukluğu ve büyüme geriliği global gelişme geriliğinde sık görölmektedir. Oral-motor koordinasyon bozukluğu ve apraksi, altta yatan temel nörolojik disfonksiyondur. Değişen özefagus sfinkter tonüsü, oral-motor koordinasyon bozukluğu ile kombine olduğuunda gastroözefagiyal reflü ve sık aspirasyon için predispozisyon oluş-turmaktadır. Dahası gastroözefagiyal reflü, ağrı ve huzursuzluğa yol açarak, global gelişme geriliğinin yönetimini daha da güçleştirebilir. Beslenme konforu ve uyumunun iyileştirilmesi için medikal ve davranış seçenekleri mevcuttur ancak aynı zamanda, malnütrisyon, sık aspirasyon ve ağrı/huzursuzluk varsa perkütan gastrik beslenme tüpü yerleştirilmesi de faydalı bir seçenektir.

Öğrenme Güçlüğü'nün Farmakolojik Tedavisi

Öğrenme güçlüğü'nün farmakolojik tedavisi, klinisyen ve araştırmacılar için önde gelen bir hedeftir. Umut veren hayvan modeli çalışmaları ve bazı hasta çalışmaları vardır. Ne yazık ki henüz kanıta dayalı anlamlı bir sonuç yoktur.

PROGNOZ

Hafif ve orta şiddette zihinsel yetersizliği olan çocukların yaşam beklentisi, dirençli epilepsi veya kardiyopulmoner hastalık yoksa, genel pediatrik popülasyonda olduğu gibidir. Mobilitede önemli kısıtlılıklar (örneğin bağımsız oturma veya dönmenin olmadığı kuadriplejik hastalar), fonksiyonel el kullanımının olmaması, beslenme bağımlılığı (özellikle gastrostomi tüpü olanlar) yaşam beklentisini kısıtlayan faktörlerdir. Ayrıca, global gelişme geriliğine eşlik eden durumlar, başka medikal problemlerin varlığı ve kaliteli tıbbi bakım ve tedaviye ulaşma olanağı yaşam süresi üzerine etkilidir.

Günümüzde, çok şiddetli global gelişme geriliği olanlarda bile beklenen yaşam süresi tanı, bakım ve tedavi olanaklarının artmasına paralel olarak iyileşmektedir.

Kaynaklar

1. Council on Children With Disabilities, Section on Developmental Behavioral Pediatrics, Bright Futures Steering Committee, Medical Home Initiatives for Children With Special Needs Project Advisory Committee. Identifying infants and young children with developmental disorders in the medical home: An algorithm for developmental surveillance and screening. *Pediatrics* 2006; 118: 405-412.
2. Engbers HM, Berger R, Van Hasselt P, Koning T, Monique GM, Kroes HY, Visser G. Yield of additional metabolic studies in neurodevelopmental disorders. *Ann Neurol* 2008; 64: 212-217.
3. Gomez AJ, Standridge SM. A refined approach to evaluating global developmental delay for the international medical community. *Pediatric Neurol* 2014; 51: 198-206.
4. Karnebeek CDM, Houben RFA, Lafek M, Giannasi W, Stockler S. The treatable intellectual disability APP: A digital tool to enhance diagnosis & care for rare disease. *Orphanet Journal of Rare diseases* 2012; 7: 47-.

5. Kim SW, Jeon HR, Park EJ, Chung HJ, Song JE. The differences in clinical aspect between specific language impairment and global developmental delay. *Ann Rehabil Med* 2014; 38: 752-758.
6. Moeschler JB, Shevell M. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. *Pediatrics* 2014; 134: e903-918.
7. Sherr EH, Shevell MI. Global developmental delays and mental retardation/ Intellectual disability. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF (eds): *Swaiman's Pediatric Neurology* (5th ed) Vol. 1. Elsevier Saunders, 2012: 554-574.
8. Shevell M. Global developmental delay and mental retardation or intellectual disability: Conceptualization, evaluation and etiology. *Pediatr Clin N Am* 2008; 55: 1071-1084.
9. Silove N, Collins F, Ellaway C. Update on the investigation of children with delayed development. *Journal of Pediatr and Child Health* 2013; 49: 519-525.
10. Thomaidis L, Zantopoulos GS, Fouzas S, et al. Predictors of severity and outcome of global developmental delay without definitive etiologic yield: A prospective observational study. *BMC Pediatrics* 2014; 14: 40-50.
11. Tirosh E, Jaffe M. Global developmental delay and mental retardation- a pediatric perspective. *Developmental Disabilities Research Reviews* 2011; 17: 85-92.
12. van Karnebeek CD, Jansweijer MC, Leenders AG, Offringa M, Hennekam RC. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: A systematic literature review of their usefulness. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 6-25.

MOTOR GELİŞİM GERİLİĞİNE YAKLAŞIM

Dr. Zeynelabidin Öztürk*, Dr. Göknur Haliloğlu**

Motor gelişim geriliği, çocukluk yaş grubunda sık karşılaşılan bir durumdur. Diğer gelişim geriliklerinde olduğu gibi motor gelişim geriliklerinin erken tanınması, uygun tanısal işlemlerin ve tedavi girişimlerinin zamanında yapılmasına olanak sağlar. Diğer gelişim basamakları ile birlikte kaba-motor gelişim basamaklarının değerlendirilmesi temel sağlık hizmeti ve çocuk izleminin ana başlıklarından birisidir. Ayrıntılı öykü ve muayene sonrasında, gelişimsel tarama envanterleri kullanarak (Bakınız Bölüm 2) gelişim basamaklarının değerlendirilmesi gerekli olup, ülkemizde Türk çocukları için standardize edilmiş olan Denver II Gelişimsel Tarama Testi ile tüm sağlıklı çocukların ilki 1 yaş içerisinde olmak üzere, 0-6 yaş arasında toplam 4 kez gelişim açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. Buna benzer olarak, Amerikan Pediatri Akademisi (*American Academy of Pediatrics*, AAP) de rutin sağlam çocuk muayenelerinde ve 9, 18, 30. aylarda olan her çocuk için gelişimin değerlendirilmesini önermektedir. Bunun için Bayley Gelişim Skalası (1-42 ay) gibi birçok tarama aracı olsa da üzerinde fikir birliğine varılmış standart bir tarama aracı henüz mevcut değildir.

Kaba-motor gelişim öngörülebilir bir sıra izler (Bakınız Bölüm 1). Kazanılmış olması gereken gelişim basamaklarının arasındaki süre olması gereken den daha uzarsa bir gelişim geriliği söz konusudur. Gelişim geriliği, standart bir testle ölçülen çocuğun performansının yaşına göre 1.5-2 standart sapmanın altında olması olarak tanımlanabilir.

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

** Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Ankara.

Olası bir motor gelişim geriliğinin saptanmasında ailenin ifade ettiği endişeler önemlidir; ancak çocuk hekimi, ailenin ifadesi ile kendi gözlemini birleştirerek motor gelişimi uygun bir şekilde değerlendirmelidir.

Kaba-motor gelişim geriliği sık karşılaşılan bir durumdur; ciddiyeti ve neden olduğu sonuçlar değişkenlik gösterir. Kaba-motor gelişim geriliği olan bazı çocuklar, gelişim basamaklarını olması gerekenden daha geç yaşta yakalayabilir. Bazen de, serebral palside olduğu gibi motor gelişim geriliği kalıcı olabilir, bazı çocuklarda da gelişimsel koordinasyon bozukluğu şeklinde kendini gösterebilir. Çocukluk yaş grubunda ayırıcı tanıda öncelikle sistemik hastalıklar ve buna bağlı olarak kaba-motor gelişim basamaklarında gecikme, demir eksikliği anemisi, vitamin B12 eksikliği, kalsiyum metabolizması bozuklukları, hipotiroidi, ortopedik problemler (konjenital kalça displazisi) ayırıcı tanıda değerlendirildikten sonra gelişimsel koordinasyon defektleri, serebral palsy, santral sinir sistemi gelişimsel malformasyonları gibi nörolojik hastalıklar ve nöromusküler hastalıklar düşünülmelidir.

Motor gelişim geriliklerinin global gelişim geriliğinin ilk ve en belirgin bulgusu olabileceği de akılda tutulması gereken önemli bir noktadır. Erken bebeklik dönemindeki motor aktiviteler gelişimin birer belirticidir. Dolayısıyla erken dönemde motor gelişim basamaklarını geç yakalayan çocuklar gelişim gerilikleri açısından risk taşımaktadır. Bir çocukta motor gelişim geriliği olduğu düşünüldüğünde ve bu durum ilerleyici olduğunda özgün muayene bulguları eşliğinde nöromusküler bir hastalık tanısının konma olasılığı daha yüksektir.

Motor Gelişim Geriliği Olan Çocukların Belirlenmesi ve İzlemi

Her sağlam çocuk muayenesinde ya da herhangi bir nedenle doktora başvuru sırasında çocuğun motor gelişimi, diğer gelişim basamakları ve olası tıbbi sorunları ile birlikte değerlendirilmeli ve ailenin konu ilgili endişeleri sorgulanmalıdır.

Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) 9, 18 ve 30. aylarda her çocuğun bir gelişimsel tarama programı ile taranmasını önermektedir. Herhangi bir risk faktörü ve ailenin endişesi olmadığı durumlarda motor gelişim açısından bu zamanlarda yapılacak taramanın yeterli olduğu düşünülmektedir. Bu yaşlar, motor gelişim sürecinde önemli becerilerin kazanıldığı kritik zamanlardır. Bu

yaşlarda kazanılmış olması gereken motor becerilerin taranan çocukta olmaması, gelişim geriliğine işaret eder. Tablo I'de yaşlara özgül kontrol edilmesi gereken motor beceriler özetlenmiştir. Çocukluk dönemi boyunca gelişimin izlenmesine devam edilmeli, ailenin veya sağlık bakımı verenlerin konu ile ilgili endişesi varsa standart tarama programına ek olarak başka tarama testleri planlanmalıdır. Tarama programı çerçevesinde saptanan motor becerilerin kazanılmasındaki gecikmeler özel dikkat gerektirir; ancak bunların mutlaka özgün bir nöromotor hastalık anlamına gelmediği de unutulmamalıdır.

Gelişim sürekli ve dinamik olarak değerlendirilmeli; a) ailenin çocuklarının gelişimi ile ilgili endişelerini öğrenmek ve bunlara yönelik yaklaşımı belirlemek, b) gelişimsel öyküyü kaydetmek ve devam ettirmek, c) çocukla ilgili doğru gözlemler yapmak, d) risk faktörlerini ve koruyucu faktörleri belirlemek, e) sürecin ve bulguların kaydını doğru tutmak temel hedefler olmalıdır. Gelişimin izlenmesi gelişim ile ilgili kayıtların doğru tutulması ve bilgilerin karşılaştırılması ile mümkündür. Bu amaca yönelik olarak ailenin eğitimi ve gelişim basamaklarının aile tarafından kayıt altında bulundurulması, anne karnesi kullanımı ile desteklenebilir. Prenatal, perinatal ve diğer tüm tıbbi özgeçmiş bilgileri, ayrıntılı aile öyküsü ile birlikte, her muayene sırasında gelişim açısından kazanılan basamaklar gözden geçirilmelidir.

Çocuğun motor gelişimi ile ilgili önemli bilgiler çocuk ve aileden elde edilebilir. Öykü alırken geniş ve açık uçlu sorular sormak ve ailenin belirttiği endişelerin üzerinde durmak gereklidir. Bazı gecikmeler açıkça geriliğe işaret ederken, bazıları da yaşlılarıyla olan farklılıklardır. Gelişim öyküsü ile birlikte uyku düzeni, horlama olup olmadığı, beslenme ve pika öyküsü de sorgulanmalıdır.

Özgeçmiş bilgileri, prenatal komplikasyonlar (Hemoliz, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, düşük trombosit sayısı, *Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*: HELLP sendromu, oligo-polihidramniyoz gibi) önemli ipuçları sağlayabilir. Örneğin HELLP sendromu ya da gebeliğin akut yağlı karaciğeri öyküsünün alınması bazı yağ asidi oksidasyon bozuklukları ile ilişkili olabilir. Teratojen ilaç ve madde maruziyeti (antiepileptik, antidepresan, warfarin, alkol, nikotin gibi) öğrenilmelidir. 36 haftanın altında olan doğumlar söz konusu olduğunda uzmanların çoğu en azından ilk 24 ay, gelişim basamakları değerlendirilirken düzeltilmiş yaş kullanılmasını önermektedir. Do-

ğum komplikasyonları, hipoksik-iskemik ensefalopati, hipotoni, hipoglisemi ve nöbet gibi perinatal olaylar sorgulanmalıdır. Yenidoğan tarama programı sonuçları değerlendirmeye alınmalıdır. Ayrıntılı bir soygeçmiş birçok hastalık için ipucu sağlayabilir. Gelişimsel sorunlar, anne ve baba arasında akrabalık, tekrarlayan düşükler, ölü doğum, bebek ölümü ve benzer hastalık açısından aile öyküsü bulunması, altta yatan genetik/doğuştan kalıtsal metabolik/nörolojik hastalıklar açısından uyarıcı olabilir.

Son olarak, hekim öykü alırken çocuğun postürünü, oyun oynamasını ve stres altında olmadan motor işlev performansını dikkatle izlemelidir. Çocuk yorgun ya da stresli olduğunda motor becerilerin gözlemlenmesi mümkün olmayabilir; bu durumda öykünün güvenilirliği önemlidir.

Gelişim açısından risk altında olan bebekler ve çocuklar gelişim basamaklarında gecikme olmadan izlenmeli ve gelişimsel tarama testleri ile objektif olarak değerlendirilmelidir (Bakınız Bölüm 2).

Fizik Muayene

Genel Muayene

Bir çocuğun motor gelişiminin kalitesi ya da ilerlemesi ile ilgili bir endişe varsa, değerlendirmede nörolojik muayeneye özel dikkat gerekir. Tablo I'de yaşlara göre motor gelişim basamakları özetlenmiştir. Görme ve işitme muayenesi ile birlikte ayrıntılı ve tam bir fizik muayene gerekir. Sistemik bir hastalığa bağlı motor gelişim geriliği olan çocukların muayenesinde sıklıkla çevreye olan ilgilerinin ve genel aktivitelerinin az olduğu görülür. Baş çevresi, boy ve vücut ağırlığının değerlendirilmesi, mikrosefali, makrosefali, büyüme bozukluğu olan çocukların erken fark edilmesini sağlayabilir. Salya akması ve yetersiz kilo alımı fasiyal ve oral motor güçsüzlüğe işaret edebilir. Pitozis, konjenital miyopatiler ya da alt motor nöron hastalıklarının bir bulgusu olabilir. Takipne, retraksiyon ve hava yolunun yetersiz temizlenmesi gibi solunum sorunları nöromotor hastalıklara eşlik ediyor olabilir. Karnın dikkatli palpasyonu ile glikojen depo hastalıkları, sifingolipidozlar ya da mukopolisakkaridozların bir bulgusu olan organomegali saptanabilir. Dismorfik fasiyal bulgular, organ tutulumu, karakteristik koku genetik ve/veya doğuştan kalıtsal metabolik hastalıklar açısından uyarıcı olabilir. Nörokutanöz bulguların varlığı dikkatle değerlendirilmelidir.

Tablo I. Motor gelişim basamakları

9 ay	Bebek her iki tarafa dönebilmeli, desteksiz oturabilmeli, yardımsız motor simetri sağlayabilmeli, objeleri tutabilmeli ve onları elden ele geçirebilmelidir.
18 ay	Çocuk oturabilmeli, ayakta durabilmeli, bağımsız yürüyebilmelidir. Küçük objeleri tutabilmeli ve bunları kullanabilmelidir. Motor becerilerin çoğu daha önceki muayenelerde gözlemlenmiş olmalıdır; ancak daha önce farkına varılmamış kaba motor, ince motor ve oromotor bozukluklar bu muayene sırasında ortaya çıkabilir.
30 ay	Daha önce kazanılan becerilerin kaybı ile kendisini gösteren gelişim geriliğinin ve nörogelişimsel/nörodejeneratif hastalıkların farkına bu muayene ile varılabilir. Koordinasyon, ince-motor ve kaba-motor becerilerin kontrolü için 48. ayda ek bir tarama daha yapılabilir.
48 ay	Okul öncesi dönemde çocuk, grup aktivitelerinde yaşlılarına katılımını kolaylaştıracak ince-motor, el yazısı, kaba-motor, iletişim ve beslenme becerilerine sahip olmalıdır. Okul öncesi bakım verenlerin motor gelişim ile ilgili endişeleri değerlendirilmelidir. Daha önce kazanılmış becerilerin kaybı, ilerleyici bir hastalık yönünde uyarıcı olmalıdır.

Nöromotor muayene

İdeal olarak çocuklar nöromotor muayene öncesinde iyi dinlenmiş ve rahat olmalıdır. Çocuklar muayene sırasında koopere olamadıklarında, muayene sırasındaki hareketlerin kalitesi hekime önemli bilgiler sağlayabilir.

Standart nörolojik muayene yanı sıra, dilde fasikülasyon olup olmadığı, oromotor hareketler gözlemlenmeli ve daha büyük çocuklarda mümkünse bir pipetle su içerken ve üflerken damak ve dil hareketleri muayene edilmelidir.

Kuvvet muayenesi en iyi gözlemle değerlendirilir. Vücut postürü, bebeğin yer çekimine karşı hareketleri ve ‘tripot’ pozisyonundan sırasıyla yürüme, koşma, tırmanma ve zıplama pozisyonlarına geçerken postür değişimi ve simetrisinin izlenmesi gereklidir. Alt ekstremitede proksimal kuvvetsizliği değerlendirmek için Gowers manevrası, kas kitlesi ve yapısı, eklem laksitesi, kontraktürler ve atrofi varlığı değerlendirilmelidir.

Gowers’ belirtisi aktif bir fizik muayene bulgusu olarak alt ekstremitede, proksimal kaslarda (kalça ve diz ekstansörleri) kuvvetsizliğe işaret eder. Bu

manevra için hastanın yerden yardım almaksızın kalkması istenir. Kollarını ekstansiyona getirerek ve tanım olarak ‘kendisi üzerine tırmanarak’ yerden kalkan bir bireyde Gowers’ belirtisinin pozitif olduğu söylenir. Bu belirtili varlığında, musküler distrofiler, konjenital ilerleyici olmayan yapısal miyopatiler, spinal musküler atrofi tip 3 ve inflamatuvar miyopatiler ayırıcı tanıda yer alır.

Yaş gruplarına göre hipotoniyi değerlendirmek için horizontal ve vertikal süspansiyon manevraları, yatar pozisyondan oturur pozisyona geçerken baş kontrolü, gelişimsel refleksler kullanılabilir. Tonusu artmış olan çocuklar motor gelişim basamaklarını erken, asimmetrik ya da olağandan farklı şekilde yakalayabilir. Bu normal olmayan gelişim basamakları, sırtüstü pozisyondan yüzükoyun pozisyona dönme becerisinin, yüzükoyun pozisyondan sırtüstü pozisyona dönme becerisinden önce kazanılması, asimmetrik desteksiz oturma, asimmetrik yakalama, 18 aydan önce el tercihinin olması, oturmadan önce ayakta durma becerisinin kazanılması şeklinde olabilir.

Primitif reflekslerin devam etmesi ve koruyucu reflekslerin asimetrisi ya da olmaması nöromotor işlev bozukluğuna işaret eder. Yürüme bozukluğu ve tremor kas güçsüzlüğünün bir bulgusu olabilir. Derin tendon reflekslerinin azalması ya da olmaması alt motor nöron hastalığı; artmış refleksler ve patolojik reflekslerin varlığı üst motor nöron hastalığının bir bulgusu olabilir. Nöromotor bozukluğa duyu defisiti eşlik edebileceğinden, dokunma ve ağrı duyusu mutlaka muayene edilmelidir.

Daha büyük çocuklarda ardışık hareketlerin planlanması ya da praksi, kuvvet sorunları ve ekstrapiramidal sorunlardan ayırt edilmelidir. Dispraksi; kompleks motor hareketleri planlama, düzenleme ve yapmadaki beceriksizliği ifade eder. Değerlendirme sırasında yaşa uygun kaba motor (merdiven çıkma, tek ayak üzerinde durma, zıplama, koşma, atlama) ve ince motor (düğme ilikleme, fermuar kapatma, düğümleme, kesme, obje kullanma ve çizme) işlevler de gözden geçirilmelidir.

Laboratuvar İncelemeleri

Motor gelişim geriliği olan tüm çocukların başlangıç tanı testleri aile hekimiince yapılabilir. Tablo III’de birinci basamak sağlık çalışanlarının motor ge-

lişim geriliğinden şüphe ettikleri çocukları sevk etmeleri gereken durumlar özetlenmiştir. Bazen öykü, fizik muayene ve temel laboratuvar testleri olası tanı için önemli ipuçları sağlayabilir ve laboratuvar araştırmaları hedefe yönelik planlanabilir; ancak etiyoloji açık değilse, temel laboratuvar testlerinin sağlayacağı bilgi çok azdır. Demir eksikliği anemisi, Vitamin B12 eksikliği, hipotiroidi, rikets gibi sık görülen problemler öncelikle değerlendirilmelidir. Diyet kısıtlaması ve pika öyküsü varlığında tam kan sayımında anormallik olmasa da B12 vitamini ve ferritin düzeyine bakılması önerilmektedir. Yenidoğan taramasında konjenital hipotiroidi saptanabilse de, çocukluk dönemindeki akkiz hipotiroidi kendini motor gelişim geriliği ve azalmış tonus ile gösterebilir. Azalmış tonus ya da nöromusküler güçsüzlüğü olan çocuklarda, tiroid hastalığının klasik bulguları olmasa da, genel laboratuvar değerlendirmesinin bir parçası olarak tiroid fonksiyon testlerine (T_4 ve tiroid uyarıcı hormon) de bakılmalıdır.

Yenidoğan döneminde anormal nörolojik muayene, mikrosefali ya da görme veya işitme kaybı varsa TORCH enfeksiyonları ve olası teratojenler için laboratuvar incelemeleri planlanmalıdır.

Serum kreatin kinaz (CK) değerinde yükseklik olduğunda hastaların semptomatik (miyalji, yorgunluk, kaslarda sertlik, kramplar, kuvvetsizlik) veya asemptomatik olması, etiyolojide potansiyel olarak tedavi edilebilen ve geri dönüşümlü durumlar, ilaç yan etkileri ve toksik ilaçlara maruziyet gözden geçirilmelidir. Genetik danışma ve uygun hasta yönetimi için serum CK değeri yüksekliğinin altında yatan neden araştırılmalıdır. Çocukluk yaş grubu ve erişkinlerde serum CK yüksekliğinde ayırıcı tanı Tablo 2’te sunulmuştur.

Başlangıç tanı testleri arasında olan serum kreatin kinaz (CK) enziminin düzeyi musküler distrofiler ve nöromusküler hastalıklar açısından yol göstericidir.

Diğer nöromusküler hastalıklar; spinal musküler atrofi, periferik nöropatiler, konjenital miyastenik sendromlar, konjenital musküler distofiler, konjenital yapısal miyopatiler, miyotonik distrofi gibi, anatomik olarak ön boynuz motor nöron, periferik sinir, kas-sinir kavşağı ve kas tutulumu ile giden hastalıkları içerir. Bu hastalıkların tanısı için özgün tanısal incelemelerin ve hastaların yönetimi konusunda multidisipliner yaklaşımın gerekli olduğu akılda tutulmalıdır.

Tablo II. Serum kreatin kinaz (CK) düzeyinde yükseklikte ayırıcı tanı*

Potansiyel kaynak	Örnekler
Normal	Laboratuvar değerleri, cinsiyet, ırk, yaş, kas kütlesi, fiziksel aktivite
Geçici fizyolojik	Egzersiz, travma , nöbet, akut psikoz, ağır diskinezi
Semptomatik	
Kardiyak	Miyokardit, miyokard enfarktı, aritmi
Nörojenik	Radikülopati, motor nöron hastalığı , multifokal motor nöropati, mononeuritis multipleks
Miyopatik	Edinsel Miyotoksik ilaçlar (statinler, alkol, klorokin, kokain) Endokrin (hipotirodi, hipertirodi, hipoparatiroidi, hipofosfatemi) İmmün/inflamatuar (dermatomiyozit, polimiyozit, immün-ilişkili nekrotizan miyopati, inklüzyon cisimcik miyopatisi) Kalıtsal Musküler distrofiler (distrofinopatiler, konjenital musküler distrofiler, diğer musküler distrofiler) Miyotonik distrofiler Metabolik miyopatiler (Pompe hastalığı, karnitin palmitoyltransferaz tip II eksikliği, mitokondriyal sitopatiler) Konjenital miyopatiler
İdiyopatik	Sporadik veya ailesel

* 11 numaralı kaynaktan alınmıştır. Koyu olarak yazılanlar en sık görülen örnekleri temsil eder.

Nörogörüntüleme ne zaman düşünülmelidir?

Motor gelişim geriliği saptanan bebek ve çocuklarda nörogörüntüleme endikasyonu pediatrik nöroloji uzmanları ile tartışılarak planlanmalıdır. Görüntüleme yöntemlerinin tanıya ve hastanın yönetimine katkısı düşünülmelidir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemelerin kendine özgü özellikleri nedeniyle, belirli avantaj ve dezavantajları da düşünülerek tercih edilebilir. BT radyasyon içerdiği, MRG için sedasyon ve/veya

anestezi gerekliliği hatırlanarak uygun endikasyon ve zamanlamada incelemeler planlanabilir.

Özel alt gruplarda nörogörüntüleme incelemeleri tanıyı tamamlayıcı bilgiler verebilir. BT veya MRG'nin tanıya katkısı, endikasyon ve en uygun zamanın belirlenmesi açısından önemlidir. Hastanın yönetimini değiştirmeyecekse, bu incelemelerin sedasyon/anestezi gerektirmesi nedeniyle çocukluk yaşı grubunda riskleri ve kısıtlılıkları da akılda tutulmalıdır.

Nöromotor geriliği olan bir çocukta tonusun artmış olması serebral palsi gibi bir üst motor nöron sorununa işaret eder. Gelişimsel koordinasyon bozukluğu; nöromotor işlevi etkileyen bir tıbbi durum (serebral palsi, ataksi ya da miyopati gibi) tanımlanamamışken, çocuğun yaşına ve zekasına göre motor performansının düşük olması durumudur. Genellikle bu çocukların motor performansı, gelişimi normal olan çocuklarınkine göre daha yavaş, kusurlu ve değişken olarak tanımlanır. Ritmik hareketleri yapmaları istendiğinde, çevresel faktörlere uyum süreçleri normal gelişen çocuklara göre daha zordur. Yürüme şekli, el yazısı, spor, akademik katılım ve özbakım becerileri etkilenebilir. Gelişimsel koordinasyon bozukluğu olan hastaların belirtileri adölesan ve genç yetişkinlik dönemine kadar devam edebilir. Uygun girişimler ve özellikle ödev odaklı yaklaşımlar belirtilerde iyileşme sağlayabilir.

Nöromotor anormalliklerle beraber gelişim geriliği, büyüme anormallikleri, dismorfik yüz bulguları ya da visseral anomaliler varsa, alta yatan neden kromozomal hastalıklar olabilir. Bu grup hastalıklar açısından genetik incelemelerin planlanması Bölüm 8'de gözden geçirilebilir. Motor gelişim geriliği olan çocuklarda rutin kromozom testi, tanınabilir hastalıklardan (Down sendromu, mozaik Down sendromu, Turner sendromu, Klinefelter sendromu) şüphe ediliyorsa yararlı olabilir. Frajil X sendromu bilişsel bozukluğun en sık kalıtsal nedenidir ve Frajil X sendromu olan çocuklarda motor gelişim geriliği de görülebilir. Dismorfik yüz bulguları ya da aile öyküsü olan her kız ve erkek çocukta Frajil X sendromu için genetik incelemeler akla getirilmelidir. Yaygın genetik hastalıklar erken dönemde kendini motor gerilikle gösterebilir (Tablo 2). 22q11.2 delesyon sendromu (Velokardiyofasiyal sendrom) hipotoni, bebeklikte beslenme sorunları ve motor gelişim basamaklarında gecikme ile bulgu verir. Noonan sendromu da yaygın bir hastalıktır ve klasik bulguları boy kısalığı, yele boyun, pitozis ve pulmoner darlık olsa da, fenotip oldukça değişkendir ve özellikle motor gerilik başta olmak üzere gelişim gerilikleri sık görülür. Noonan sendromu genetik

olarak heterojendir ve *Ras* yolağındaki genlerin mutasyonundan kaynaklanabilir. Nörofibromatozis tip 1, *NF1* geninde mutasyonlarla karakterizedir ve bebeklik ve erken çocukluk döneminde hipotoniye neden olabilir. Hipotoni ile beraber altıdan fazla cafe-au lait lekesi olan çocuklarda bu hastalıktan şüphelenilmelidir. Genetik hastalık tanısı konan ya da genetik hastalıktan şüphelenilen çocuklar için Genetik Bilim Dalı konsültasyonu ve aile için genetik danışma yararlı olabilir.

Motor gelişim geriliğinin altında yatan neden doğuştan kalıtsal metabolik hastalıklar olabilir. Organik asidüriler, yağ asidi oksidasyon bozuklukları ve üre döngüsü bozuklukları kendini daha çok motor gelişim geriliği ile gösterir. Eşlik eden visseral bulgular destekleyici olabilir. Örneğin, yağ asidi oksidasyon bozukluklarında kaba-motor gelişim geriliği ile birlikte kardiyomiyopati görülebilir. Diğer metabolik hastalıklar ön planda başka bulgular ile seyretse de, motor gelişim geriliğine de neden olabilirler. Örneğin, mitokondriyal hastalıklarda motor gelişim geriliği ile beraber görme ve işitme kaybı olabilir. Böyle durumlarda bu hastalıklara yönelik tanısal testler yapılmalı ve metabolizma hastalıkları uzmanından konsültasyon istenmelidir. Bölüm 7’de doğuştan kalıtsal metabolik hastalıklar için ip uçları sunulmuştur.

Duchenne musküler distrofi (DMD) X’e bağlı resesif kalıtım gösteren ilerleyici kas kuvvetsizliği ile karakterize, çocuklarda en sık görülen musküler distrofi formu olup, sıklığı canlı doğan erkek bebeklerde 1/4000 olarak tanımlanmaktadır. Etkilenen erkek çocuklar, kaba-motor ve dil gelişiminde gerilik, zihinsel yetersizlik, yaygın gelişimsel bozukluk, otistik spektrum bozukluğu spektrumu, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, tesadüfen saptanan serum CK yüksekliği ve ilerleyici kas kuvvetsizliği ve Gowers’ belirtisi ile başvurabilirler. Hastalığın doğal seyri, ilerleyici kas kuvvetsizliği ambülasyonun kaybı ve kalp ve solunum sistemi tutulumu ile ölüme neden olmakla birlikte, son üç dekat içerisinde standart multidisipliner yaklaşım, bireysel, kişiye özgü, mutasyona-özgül olan ve olmayan tedavi seçeneklerinin gündeme gelmesi ile

değişmiştir. DMD distrofin geninde mutasyonlar sonucu ortaya çıkar; mutasyonların yaklaşık %65’ini delesyonlar, %6-10’unu duplikasyonlar ve kalan kısmını nokta mutasyonları, küçük insersiyon/delesyon veya değişiklikler oluşturur. DMD vakalarının yaklaşık %2’si kompleks yeniden düzenlenmeler ve derin intronik değişiklikler sonucu oluşur. Aile hikayesi Becker musküler distrofi de dahil olmak üzere distrofinopatilerin yaklaşık üçte birinde negatif olup, bu durumda de novo mutasyonlar ve germline mozaizmin sorumlu olduğu

bilinmektedir. Distrofin genindeki mutasyonun tipi hastalığın klinik fenotipini belirler. DMD taşıyıcısı kadınların büyük bir kısmı asemptomatik olmakla birlikte, yüksek serum CK düzeyi ile tanınabilirler. Semptomatik taşıyıcılar %2.5-8 oranında tanımlanır, bu hastalarda klinik bulgular hafif kas kuvvetsizliğinden, izole dilate kardiyomiyopati veya DMD-benzeri klinik tabloya kadar değişiklik gösterebilir. En son moleküler tanı yaklaşımlarına paralel olarak, serum CK düzeyi yüksek olan ve klinik bulgular ile DMD düşünülen bir hastada moleküler tanı multipleks ligasyon bağımlı amplifikasyon (MLPA) yöntemi ile analizi takiben tüm ekzonların genomik düzeyde veya cDNA düzeyinde doğrudan sekanslanmasını içerir.

DMD tanısı buzdağının üstünü oluşturmakta olduğundan özellikle sporadik ve ailesel formların ayrılması, asemptomatik taşıyıcılık ve semptomatik taşıyıcılık durumunun saptanması, genetik danışma, prenatal tanı olanakları ve kişiye özgü tedavi seçenekleri açısından muhakkak bu hastaların Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı'nda değerlendirilerek, hastalık yönetiminin multidisipliner olarak ele alınması gereklidir.

Tablo III. Motor Gelişim Geriliği Olan Çocuklarda İleri Merkeze Sevk Endikasyonları*

Endikasyon	Anlamı
Normalin 3 katından fazla CK düzeyi (kız ve erkeklerde)	Kas yıkımı (örn; DMD, Becker musküler distrofi, diğer kas hastalıkları)
Fasikülasyonlar (her zaman değil; ancak özellikle dilde görülür)	Alt motor nöron hastalıkları (spinal musküler atrofi, akut alevlenme sırasında ani kötüleşme riski)
Fasiyal dismorfizm, organomegali, kalp yetmezliği bulguları, erken eklem kontraktürleri	Depo hastalıkları (mukopolisakkaridozlar ve Pompe hastalığının gidişi erken enzim tedavisi ile iyileştirilebilir)
Beyin MRG'de anormallikler	Hidrocefali ya da başka bir cerrahi durum şüphesi varsa beyin cerrahisi konsültasyonu
Genel güçsüzlükle birlikte solunum yetersizliği	Akut alevlenme sırasında yüksek solunum yetersizliği riski taşıyan nöromusküler hastalıklar
Motor gelişim basamaklarında kayıp	Nörodejeneratif süreç
Minör akut alevlenme sırasında ortaya çıkan motor gelişim gerilikleri	Sıklıkla metabolik stres sırasında kendini gösteren mitokondriyal miyopatiler

*7 numaralı kaynaktan alınmıştır.

CK: Kreatin kinaz, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, DMD: Duchenne musküler distrofi

Tablo IV. Motor Gelişim Geriliği Olan Çocuklarda İleri Merkeze Sevk Endikasyonları*

Hastalık	Kalıtım Şekli	Tanı Testleri	Klinik Belirti ve Bulgular
Angelman Sendromu	Sporadik	Prader-Willi/Angelman sendromu kritik bölgesi için metilasyon testi, <i>UBE3A</i> geninin dizilemesi	Hipotoni ve motor gelişim basamaklarında gecikme, genellikle global gelişim geriliği ile seyredir, dismorfik bulgular bebeklikte belirgin değildir.
Kromozom Bozuklukları	Çoğu sporadiktir, ebeveynlerden birinde bir dengeli translokasyon varsa dengesiz translokasyonların tekrarlama riski yüksektir	Kromozom analizi, tek nükleotit polimorfizm mikrodizileme	Bazı hastalarda çoklu anomaliler ve global gelişim geriliği olur. Çoğu bebeklik ve erken çocukluk döneminde motor ve dil gelişim basamaklarında gecikme ile seyredir.
Down sendromu			Kromozom mozaizmi görülebilir.
Klinefelter sendromu			
Nadir delesyon duplikasyonlar			
22q11.2 delesyonu (Velokardiyofasiyal sendrom)	Otozomal dominant (hastaların çoğunda yeni mutasyonlar)	22q11.2 delesyonu için flöresan in situ hibridizasyon (FISH)	Vakaların %90'ında yeni mutasyonlar. Beslenme ve dil sorunları, bilişsel sorunlar görülebilir. %50'sinde konjenital kalp hastalığı vardır.
DMD	X'e bağlı resesif	CK, distrofin geni dizilemesi	Distrofin geninin farklı bölgelerindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Becker musküler distrofide belirtiler daha geç başlar ve daha hafiftir; vakaların %67'si kalıtsal, %33'ü yeni mutasyonlar nedeniyleledir.
Frajil X sendromu	X'e bağlı	<i>FMRI</i> geni için gen dizilemesi ya da metilasyon analizi	Genellikle global gelişim geriliği ve bilişsel bozukluk vardır; ancak bebeklik ve erken çocukluk döneminde ön planda motor gelişim geriliği ile seyredir. Esas olarak erkekler etkilenir; ancak <i>FMRI</i> ekspansiyonu ile kızlar da etkilenebilir.

Tablo IV. Motor Gelişim Geriliği Olan Çocuklarda İleri Merkeze Sevk Endikasyonları*

Mitokondriyal miyopatiler	Otozomal resesif, X'e bağlı resesif, mitokondriyal kalıtım	Nükleer ve mitokondriyal genetik testler, laktat ve pirüvat düzeyleri ve oranı, serum amino asitleri	Genetik heterojenite söz konusudur. Bebeklikte kendini göstermeyebilir. Kardiyomiyopati, görme kaybı, işitme kaybı, bilişsel bozukluk riski de vardır. İzole veya multisistem tutulum olabilir.
Miyotonik musküler distrofi	Otozomal dominant	<i>DMPK</i> geni dizilemesi	Genetik antisipasyon sonucu, sonraki nesillerde fenotipin daha ağır olması.
Nörofibromatozis tip 1 (NF1)	Otozomal dominant	Genellikle klinik tanı, <i>NF1</i> geni dizilemesi	Hastaların %50'sinde yeni mutasyonlar sorumludur. Bebeklik ve erken çocukluk döneminde en sık hipotoni, çoklu cafe au lait lekeleri ile birlikte hipotoni varlığında NF1'den şüphelenilmelidir.
Noonan sendromu	Otozomal dominant	<i>PTPN11</i> geni dizilemesi, genetik olarak heterojendir, birçok gen dizileme paneli mevcuttur.	Genetik heterojenite söz konusudur. Genellikle boy kısalığı, pitozis, öğrenme ve gelişim geriliği, hipotoni, pulmoner darlık, kriptorşidizm ve kardiyomiyopati eşlik eder.
Prader-Willi sendromu	Sporadik	Prader-Willi/Angelman sendromu kritik bölgesi için metilasyon testi	Özellikle erkeklerde hipogonadizm. Bebeklikte en sık hipotoni görülür.
Spinal musküler atrofi (konjenital aksonal nöropati, Werdnig-Hoffmann hastalığı ve Kugelberg-Welander hastalığı dahil)	Otozomal resesif	<i>SMN1</i> geni ekzon 7 ve 8'de delesyon ya da trunkasyon çalışmaları (vakaların %95-98'i)	Genellikle erken bebeklikte ağır hipotoni ile bulgu verir. Daha hafif türleri daha geç yaşlarda tanı alabilir.

*7 numaralı kaynaktan alınmıştır.

DMD: Duchenne musküler distrofi, CK: Kreatin kinaz

Motor Gelişim Geriliğinden Şüphelenilen Çocuğun Yönetimi

Sevk endikasyonu varsa hasta hemen sevk edilmelidir. Sevk endikasyonu olarak belirtilen bulgulardan olmayan hafif anormallikler yalnızca gözlenerek yakın izlenebilir; ancak yeni gelişen ya da kötüleşen belirtileri yakalayabilmek için erken zamanda bir kontrol muayene tarihi belirlenmelidir. Aileler, klinik değişiklik olduğunda yeniden bir değerlendirme gerektiğini anlamış olmalıdır. Bu değişiklikler motor becerilerde kayıp, güç kaybı, solunum ya da yutma güçlükleri olabilir. Bunlar, erken girişim gerektiren ve ilerleyici bir hastalık varlığına işaret edebilir.

Aile eğitimi ihmal edilmemeli ve geciktirilmemelidir. Çünkü şüphelenilen durum ciddi kaygı yaratabilir. Tanısal çalışmalar ya da sevk sürecinin tamamlanmamış olması nedeniyle aileye verilecek bilgi ayrıntılı olmasa da, değerlendirilmekte olan bulgular ve beklenen gelişimsel sorunlar aileyle uygun ve ikna edici şekilde paylaşılmalıdır. Bu, hem ailenin endişesini azaltır hem de uyumunu artırır.

Nöromotor gelişim geriliğinden şüphelenilen her çocuk erken girişim ya da özel eğitimin yapılabileceği merkezlere yönlendirilmelidir. Tanısal çalışmalar devam ederken fiziksel tedavi ve rehabilitasyon başlatılabilir. Özgün bir nöromotor hastalık tanısı konulamamış olsa da çocuklar bu tedavilerden yarar görebilir.

Aile hekimlerinin gereken durumlarda hangi uzmanlardan yardım isteyebileceğinin belirlemiş olması gerekir. Duruma göre nörolog, gelişimsel pediatri uzmanı, genetik uzmanı ya da ortopedi uzmanının yardımı gerekebilir. Bazı bölgelerde bu merkezlere ulaşabilme olanağı kısıtlıdır ve bekleme süresi uzun olabilir. Sevk endikasyonu olarak belirtilen bulguların olmamasının önemli bir nöromotor hastalık olmadığı anlamına gelmeyeceği akılda tutulmalıdır.

Özgün bir hastalık tanısı konulmadığı zaman çocuk sık kontrollere çağrılmalı ve sorunlu alanlar üzerinde daha yoğun dikkat harcanmalıdır.

Gelişimsel bir bozukluk belirlendiyse kronik hastalık yönetimi programı başlatılmalıdır. Bunun için özgün bir hastalık tanısının konmuş olmasına gerek yoktur. Aile hekimleri bu hizmetin karşılanmasında aktif rol üstlenmeli ve çocuk ile ilgili bir karar alınacağı zaman aile, terapist, pediatri uzmanları ve eğitim verenler sürece dahil edilmelidir.

Özet

Her çocuk her sağlam çocuk muayenesinde ve rutin olarak 9, 12 ve 18. aylarda motor gelişim geriliği açısından değerlendirilmeli ve bu açıdan da izlenmelidir.

Öyküde dikkat edilmesi gereken konular

- Yaşa göre gelişim basamaklarının ayrıntılı öyküsü
- Çocuğun gelişimi ile ilgili ailenin endişeleri
- Uyku düzeni ve uykuda horlama
- Beslenme ve pika öyküsü

Özgeçmiş

- Prenatal komplikasyonlar
- Prenatal ilaç ve madde maruziyetleri
- Perinatal olaylar (hipoglisemi, nöbet)
- Ulusal yenidoğan tarama sonuçlarının gözden geçirilmesi

Soygeçmiş

- Tekrarlayan düşükler
- Ölü doğum
- Aile öyküsü

Fizik Muayene

- Genel fizik muayene
- Öykü alma sırasında çocuğun izlenmesi
- Çevreye ilgi
- Aktivite
- Görme ve işitme muayenesi
- Antropometrik ölçümler
- Oromotor işlevler (salya kontrolü, beslenme)
- Pitozis
- Solunum yetersizliği bulguları

- Organomegali
- Nörokutanöz stigma
- Anormal koku
- Ayrıntılı nöromotor muayene
- Ayrıntılı duyu muayenesi

Laboratuvar incelemeleri

- Rutin tam kan sayımı, üre ve elektrolitler
- Serum kreatin kinaz düzeyi
- Tiroid fonksiyon testleri
- B12 vitamini ve ferritin

Özgül durumlarda yapılacak testler

- TORCH enfeksiyonları için testler
- Karyotip analizi/ Kromozomal mikrodizileme
- Doğuştan kalıtsal metabolik hastalıklara yönelik incelemeler
- Nöromusküler hastalıklara yönelik incelemeler (elektromiyografi, genetik incelemeler, kas biyopsisi)

Yönetim

Motor gelişim geriliğinden şüphelenildiğinde tanısal araştırmalar hemen başlatılmalı ve uyarıcı bulguları varlığında uygun merkezlere sevk planlanmalıdır. Tanısal çalışmalar ile eş zamanlı olarak fiziksel tedavi ve rehabilitasyona başlanmalı, aile uygun şekilde bilgilendirilmeli ve çocuk gelişim basamakları, uygulanan tedavi programlarına yanıt ve bulguların seyri açısından izlenmelidir.

Sonuç

Motor gelişim geriliği olan çocukların tespit edilmesinde ilk sorumluluk aile hekimlerine aittir. Aile hekimi tanı sürecini başlatabilir ve çocuğun uygun zamanda uygun merkeze sevkini düzenleyebilir. Tanı ve izlem süresince aile hekimi ve uzmanların uygun iletişimi çok önemlidir.

Kaynaklar

1. Abbs, S. Best practice guidelines on molecular diagnostics in Duchenne/Becker muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord* 2010; 20: 422-427.
2. Candy EJ, Hoon AH, Capute AJ, Bryan RN. MRI in motor delay: Important adjunct to classification of cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 1993; 9: 421-429.
3. Cleary MA, Green A. Developmental delay: When to suspect and how to investigate for an inborn error of metabolism. *Arch Dis Child* 2005; 90: 1128-1132.
4. de Castro Ferracioli M, Hiraga CY, Pellegrini AM. Emergence and stability of interlimb coordination patterns in children with developmental coordination disorder. *Res Dev Disabil* 2014; 35: 348-56.
5. Ferlini A. The medical genetics of dystrophinopathies: Molecular genetic diagnosis and its impact on clinical practice. *Neuromuscul Disord* 2013; 23: 4-14.
6. <http://emedicine.medscape.com/article/1847877-overview#a03>. Erişim tarihi: 25.09.2014
7. Noritz GH, Murphy NA; Neuromotor Screening Expert Panel. Motor delays: Early identification and evaluation. *Pediatrics* 2013; 131: e2016-e2027.
8. Poon JK, LaRosa AC, Pai GS. Developmental delay: Timely identification and assessment. *Indian Pediatr* 2010; 47: 415-422.
9. Silove N, Collins F, Ellaway C. Update on the investigation of children with delayed development. *J Paediatr Child Health* 2013; 49: 519-525.
10. Soltanzadeh, P. Clinical and genetic characterization of manifesting carriers of DMD mutations. *Neuromuscul Disord* 2010; 20: 499-504.
11. Venance SL. Approach to the patient with hyperckemia. *Continium (Minneap Minn)* 2016; 22: 1803-1814.

DİL GELİŞİMİ ALANINDA GELİŞME GERİLİĞİ, YAYGIN GELİŞİMSEL BOZUKLUK VE OTİSTİK SPEKTRUM BOZUKLUĞU

Dr. Tuna Çak*, Dr. Göknuş Haliloğlu**

Dil ve konuşma sorunları okul öncesi dönemde en sık karşılaşılan gelişimsel sorunlardan biridir. Ülkemizde konuşma gecikmesinin sıklığı net olarak bilinmemekle birlikte, dünyada 2-7 yaş arası dil konuşma sorunlarının sıklığı %2,3-19 civarında bildirilmektedir. Erken çocukluk döneminde dil becerileri sosyal ilişki kurma, yeni bilgilerin öğrenilmesi ile bilgi dağarcığının genişlemesi gibi pek çok diğer gelişimsel becerinin kazanılmasındaki temel taşlardan biridir. Dil ve konuşma sorunlarının erken tanınması ve müdahale edilmesi gelişimin diğer alanlarında oluşabilecek sorunların önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Normal Dil Gelişimi

İletişim, insanın ürettiği, başka insanlar için anlamlı olan ve davranışlarını etkileme potansiyeli olan sinyallerden oluşur ve iletişimde sembollerin kullanılması olarak tanımlanabilir. Dilin alıcı ve ifade edici dil olarak iki temel bileşeni vardır. Anlama ve anlatma sözel iletişimde birbirine bağlı özelliklerdir. Bebekler, dil gelişimi için doğuştan donanımlı olup duymaya karşı son derece hassastır. Dilin anlaşılmasına başlaması 8. ay civarında başlar. Bebekler, 9. aydan sonra alışkın oldukları ortamda sürekli duydukları bazı sözcükleri tanımaya ve tepki vermeye başlar. Alıcı dil gelişimi, ifade edici dil gelişimine öncülük eder.

* Yardımcı Doçent Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

** Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Ankara

İlk anlamlı kelimelerin çıkmasına bebeklerin dinleme, izleme ve oyun ile kurdukları sosyal etkileşimin öncülük ettiği düşünülmektedir. Buna göre, bebek doğumdan iki aylık döneme kadar olan zamanda, öncelikle refleks ağlama ve geçirme, öksürme ve esneme gibi vejetatif sesler üretir. 2-5 aylar arasında bebek, konuşma ve iletişim düzeyinde önemli iki davranışı gösterir. Bunlardan biri öncelikle sosyal etkileşimde ortaya çıkan hoşnutluk ifade eden konuşma benzeri seslerdir, “gıgıldama” ya da “hoşnutluk sesleri” (*cooing/comfort sounds*) olarak bilinir. Diğer önemli davranış ise gıgıldama ile eş zamanlı ortaya çıkan gülümsemedir. 6. ayla beraber bebek “agulama” (*babbling*) olarak bilinen sesli ve sessiz harfler içeren tek heceler üretir. 1. yılın sonuna yaklaşıldıkça aynı hecenin tekrarlanması şeklinde tekrarlayan agulamalar başlar (örn. “bababa”, “mamama”). Taklit etme davranışı bebeğin dil gelişimi ve sosyal becerileri kazanması için önemli bir belirleyicidir. Bebek 11. ayla birlikte kelime taklitlerine başlar. İlk kelimeler, 8-18 ay arasında ortalama 12. ayda çıkarken, 2. yaş ile çocuğun kelime hazinesi 200’e ulaşmaktadır. 18 aylıktan itibaren nesneler için kullanılan tek kelimeler anlaşılabilirse de, iki kelimeden oluşan cümlelerin ifade ettiği anlamı kavrama ve iki kelimelik cümle kurma 2 yaşı bulur. Temel dil gelişimi Tablo I’de özetlenmiştir.

Dil gelişimi biyolojik ve çevresel pek çok etmenden etkilenmektedir. Bu etmenlerin en önemlileri arasında bebeğin genetik potansiyeli, konuşma ile ilişkili ağız yapılarının fizyolojik gelişimi, işitsel ve görsel algılama başta olmak üzere bebeğin algısal, bilişsel ve nörolojik gelişimi, genel fiziksel ve ruhsal sağlığı, cinsiyeti, sosyal uyaranlar ve bakım veren-bebek etkileşimi sayılabilir. Erken dönemde kızların dil gelişimlerinin erkeklere göre bir miktar önde gittiği belirtilmektedir. Çevre ve özellikle birincil bakım veren tarafından çocuğa sunulan sözel uyaran zenginliğinin, dil gelişimini olumlu etkileyeceği bildirilmektedir. Sonuç olarak, erken yıllardaki dil ve iletişim gelişimi ile duygusal-sosyal gelişimin birbiri ile yakın ilişkili olduğu söylenebilir.

Hangi Durumlar Konuşma Gecikmesi Olarak Tanımlanmalıdır?

Bir çocuk 18 aylık olduğu halde anlamlı hiçbir kelime söylemiyorsa, 2 yaşına geldiğinde iki kelimeli cümleler kuramıyorsa, 3 yaşındayken üç kelimeli cümleler kuramıyor ya da konuşması anlaşılmıyorsa dil gelişiminde bir gecikme söz konusudur. Tablo II’de dil ve konuşma gecikmesi açısından uyarıcı bulgular sunulmuştur.

Tablo 1. *Bebeklik ve Erken Çocukluk Döneminde Dil Gelişimi*

Yaş (ay)	Alıcı Dil	İfade Edici Dil	Sözel olmayan iletişim
1-2	Rastgele hareketlerini ses ile durdurur	Ağlar, rastgele sesler çıkarır	
3-5	Konuşana bakar, dinliyor görünür, gülümseyebilir	Birlikte oynandığında güler ve diğer keyifli sesleri çıkarır, gıgıldar, sosyal uyarana sesli yanıt verir	Sosyal gülümseme başlar
6-9	“gel”, “bay bay” gibi ifadelerle jestlerle yanıt verir, ismine bakmaya başlar	Sesli itiraz etme, keyifle çılgık atma başlar, hece tekrarları yapar	Anneye özgül gülme cevabı başlar, ce-e oyunu oynar, yabancı kaygısı başlar
10-12	“al” “ver” gibi basit komutları yerine getirir	İlk kelimelerini söyler, “o-oo” gibi bazı ünlemleri, jargon dili kullanır	Ce-e oyunu başlatır, basit taklit oyunları yapar, ortak dikkat başlar (parmakla işaret eder)
13-16	Her hafta yeni bazı kelimeleri anlar görünür, birçok nesneyi işaret ederek tanımlayabilir, bedeninin büyük parçalarını gösterebilir	Tutarlı bir biçimde 3-5 kelime kullanır	El sallar
17-20	150 kadar kelimeyi ve basit soruları anlar, giysilere ilişkin parçaları gösterir, “otur”, “buraya gel”, “yapma” gibi yönergeleri yerine getirebilir	10-20 kelimelik dağarcığı vardır, oyun sırasında çevresel sesleri (motor, hayvan vb) taklit eder	Ayrıntılı kaygısı başlar, diğer çocuklara ilgi artar, paralel oyunlar oynamaya başlar, konuşurken jest ve mimikleri kullanır
20-24	İsimlendirilen genel nesneleri ya da resimlerini fark eder, uzun cümleleri anlayabilir	2-3 kelimeyi bir araya getirir, anlaşılabilir dil ve gerçek kelimeleri birlikte kullanarak yaşantılarını ifade etmeye çalışır, zaman zaman kendi adını kullanarak kendini kasteder	Sembolik oyun başlatır, oyuna davet eder
24-30	Sorulduğunda bedeninin 3 ya da daha fazla küçük parçasını gösterir, yakın akrabaya isimlerini öğrenir (amca, hala, vb.)	Genel olarak 2 ya da 3 kelime içeren cümleler kurar, bir rengi doğru olarak adlandırır, iki ya da daha fazla sayıyı doğru olarak sayabilir.	Yaşıt ilişkisi gelişmeye başlar
30-36	Nesneleri niteliklerine göre tanır (örn, “büyük”, “küçük”, vb.)	İsmi ne diye sorulunca söyler, anlamadığı bir kelime duyarsa “ne demek” diye sorar.	Yaşıtları ile oyun oynamaya başlar
36-48	Basit “kim”, “ne”, “nerede” ve “neden” sorularını cevaplayabilir	Aile dışındaki kişilerle konuşmasını anlayabilir. Dört veya daha fazla kelimeden oluşan cümleler kurabilir.	

Tablo II. Değerlendirme Gereken Durumlar

Yaş (ay)	Alıcı Dil	İfade Edici Dil	Sözel olmayan iletişim
9	Çevresel seslere tepki vermeme	Babıldamanın olmaması	Gülümsemenin olmaması ya da gülümsemeye tepki vermeme
12	Ses kaynağını belirleyememe	Tekrarlayan hecelemelerin olmaması	Ce-e oyununa tepki vermeme, yabancı kaygısının olmaması
15		Jargon dilin olmaması	Parmakla işaretin olmaması, mimik jest kullanmama, ismine tepki vermeme
18	Basit yönergeleri yerine getirmeme, sık kullanılan kelimeleri anlamıyor görünme	Anlamalı kelimenin olmaması	El sallama gibi basit sosyal taklitlerin olmaması
24	İşaret ve nesne ismi bir arada kullanıldığında dahi 1-2 nesneyi anlayamama	En az 5 anlamlı kelimenin olmaması	
30	Sorulara söz ile veya baş sallama yoluyla yanıt vermeme	İki kelimeyi bir araya getiremememe	Sembolik nesne kullanımı olmaması
36	İşaret olmaksızın nesne ismi kullanıldığında 1-2 nesneyi anlayamama, iki basamaklı yönergeleri yerine getirmeme	En az 50 anlamlı kelimenin olmaması, isteklerini isimleri ile belirtmeme, ekolali varlığı	
Herhangi bir yaşta		Kazanımlarını kaybetme	Kazanımlarını kaybetme

Değerlendirme

Konuşma gecikmesi ile başvuran çocuklarda işitme, sözel olmayan iletişim, sosyal uyum, oyun gelişimi, bilişsel yetiler, eşlik eden ritüeller ve davranışlar ayrıntılı bir biçimde değerlendirilmelidir. Gelişim öyküsü ayrıntılı olarak alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Dil gelişimi ile ilgili dönüm noktaları öyküde dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Görme ve işitmenin değerlendirilmesiyle birlikte tam bir nörolojik muayene yapılmalıdır. Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE), Denver Gelişimsel Tarama Testi II ve Goodenough - Harris İnsan Resmi Çizme Testi gibi araçlarla çocuğun gelişimsel ve bilişsel düzeyi belirlenmelidir. Çocuğun, annesi ve bakım verenleri ile ilişkisinin gözlenmesi çevresel etkiyi saptamak için önemlidir. Çocukta sözel olmayan iletişim, sosyal uyum, oyun gelişimi ve bilişsel gelişim alanlarından

herhangi birinde gecikme ya da farklılık varsa, çocuk ve ergen ruh sağlığı uzmanı ve dil ve konuşma bozuklukları uzmanı tarafından da değerlendirilmelidir. Alıcı dil değerlendirmesi için ülkemizde Peabody Resim Kelime Testi, sesletim ve ses bilgisi değerlendirmesi için Ankara Artikülasyon Testi, Türkçe Sesletim ve Ses Bilgisi Testi kullanılabilir. Çocukların söz dizimi gelişimini ölçmek için Ortalama Sözce Uzunluğu Testi kullanılmaktadır.

Pediyatrik Nöroloji, Kulak Burun Boğaz, Genetik, Çocuk Ruh Sağlığı, Metabolizma ve Beslenme Bilim dalları uzmanları ile odyolog, konuşma terapistleri, rehabilitasyon ekibi birlikte çalışmalıdır.

Ayırıcı tanı

Bebeklik ve çocukluk döneminde dil ve konuşma gecikmesine neden olabilecek durumlar ana hatlarıyla Tablo III'te özetlenmiştir. Konuşma gecikmesi nedeniyle başvuran çocuklarda ilk dışlanması gereken durum **işitme kaybıdır**, bu nedenle mutlaka odiyometrik değerlendirme yapılmalıdır. **Zihinsel yetersizliğin** ilk belirtilerinden biri iletişim yeteneklerindeki kısıtlılıktır. Gelişimin bütün alanlarında gecikme olan çocuklar uygun testlerle bu yönden araştırılmalıdır. Konuşma gecikmesi **serebral palsili** çocuklarda yaygındır. Atetoid tip serebral palsy konuşma gecikmesinin en sık görüldüğü serebral palsy tipidir. Konuşma gecikmesi; işitme kaybı ve dil kaslarının koordinasyonsuzluğuna ya da spastisite ile birlikte olan zihinsel yetersizlik ya da serebral korteksteki bir kusura bağlı olabilmektedir.

Serebrovasküler olay ve travmatik beyin hasarı sonucunda iletişim bozuklukları ortaya çıkabilir. Serebrovasküler olay özellikle sol hemisferde olmuşsa iletişim bozuklukları daha sık görülebilir. Bu durumda ifade edici dil, artikülasyon bozuklukları ve uzun dönemde pragmatik yeteneklerde bozulma sıktır. On yaşın altındaki çocuklarda genellikle bozukluğun gerçek yeri önemli olsa da tipik olarak çocuğun iletişim işlevlerinde düzelme görülür.

İndirekt hiperbilirubinemi, intrauterin enfeksiyonlar, santral sinir sistemi gelişimsel bozuklukları, nörokutanöz sendromlar, edinsel afazi ile giden epileptik ensefalopatiler, nörogelişimsel (nörojenetik hastalıklar (kromozomal hastalıklar, Rett sendromu, frajil X sendromu, Angelman sendromu gibi), doğuştan kalıtsal metabolik hastalıklar (fenilketonüri, biotinidaz eksikliği, serebral kreatin sentez defektleri) benzer şekilde ayırıcı tanı listesinde yer alır.

Tablo III. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı Tanı	Önemli klinik özellikler
İşitme Kaybı	İşitme kaybı doğuştan olabilir ya da sonradan gelişebilir. Ebeveynler sıklıkla “Çocuğum duymuyor gibi davranıyor.” diyerek yakınırlar. Her tür konuşma gecikmesinde işitme mutlaka değerlendirilmelidir.
Nörolojik ve Genetik Nedenler	Fetal alkol sendromu Zihinsel yetersizlik Serebral palsy Serebrovasküler olay ve travmatik beyin hasarı İndirekt hiperbilirubinemi İntrauterin enfeksiyonlar Santral sinir sistemi gelişimsel malformasyonları Nörokutanöz sendromlar Edinsel afazi ile giden epileptik ensefalopatiler Nörogelişimsel- nörojenetik hastalıklar (kromozom hastalıkları, Rett sendromu, frajil X sendromu, Angelman sendromu vb) Kalıtsal metabolik hastalıklar
Sosyal yoksunluk /Uyaran Eksikliği	Düşük sosyoekonomik düzey, aşırı ekran maruziyeti, ebeveyn ve yaşıt etkileşiminde kısıtlılık
Otistik Spektrum Bozuklukları (OSB)	Dil gelişiminde gecikmeye ek olarak sosyal iletişim becerilerinde de gecikme/farklılık mevcuttur. Sınırlı, tekrarlayıcı hareketleri vardır, ilgi alanları belirlidir.
Sözel Anlatım Bozukluğu (SAB)	Dili anlama dahil (sözel anlatım dışındaki) tüm gelişimsel beceriler normal sınırlar içerisinde.
Karışık Dili Algılama - Sözel Anlatım Bozukluğu	Dil alanı dışında, sosyal etkileşim ve zihinsel gelişimin diğer bileşenlerinin normal olması ile ayırıcı tanısı yapılır

Sözel anlatım ve dili algılama gelişimindeki gecikme ve bozulmalar ağır **sosyal yoksunluğa** bağlı olabilir. Araştırmalarda, sosyoekonomik seviyenin düşük olması çocuk gelişimi için bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Uygun olmayan barınma, yetersiz beslenme, ebeveyn işsizliği hem bakım vereni hem de çocuğu stres altına iter. Bu, her iki tarafın iletişimini baskı altına alır. Bu etkenler hem zekâyı hem de dil gelişimini olumsuz etkiler. Uyaran eksikliği ile dil ve konuşma gelişiminde gecikmeye sebep olan bir diğer faktör ise ekrana aşırı maruziyettir. Televizyon, bilgisayar, internet, tablet, telefon vb. teknolojilerin yoğunlaştığı elektronik ortamda yetişen çocuklar, gerek kendi yaşıtları ile, gerekse aile içinde iletişimin azalmasına bağlı olarak giderek daha

geç konuşmaya başlamaktadır. Özellikle iki yaş öncesi çocukların ebeveynle etkileşimini azalttığı için ekran izlemeleri (televizyon, bilgisayar, telefon vb herhangi bir ekran) önerilmemektedir.

İki lisanın konuşulduğu ev ortamındaki çocuklarda her iki lisanı da konuşmaya başlama gecikebilir. Çocuklar, genellikle beş yaşından önce iki dili de ustalıkla konuşabilir duruma gelirler.

Gebelikte madde kötüye kullanımı varlığında iletişim sorunları, fetal alkol sendromu ve prenatal kokain maruziyetinde belirgin olarak görülebilir. Fetal alkol sendromunda tipik olarak sözcük üretme (ifade edici sözcük hazinesi) ve kavrama yeteneklerinde azalma görülür. Pragmatik yetenekler de ciddi olarak etkilenebilir. Bu sorunların olup olmadığı öyküyle ortaya konabilir.

Otistik spektrum bozuklukları (OSB), yaşamın erken dönemlerinde başlayan ve yaşam boyu süren, sosyal ilişkiler, iletişim, dil, davranış ve bilişsel gelişmede gecikme ve sapmayla belirlenen, nöropsikiyatrik bir bozukluk olarak kabul edilmektedir. OSB'ye özgü anormal gelişim göstergelerinin 30 aydan önce başladığı görüşünde uzlaşılmasına karşın hastalığın heterojen olması ve DSM-V'te sıralanan belirtilerin küçük yaşlarda zor ayırtedilmesi nedeniyle tanı genellikle 30-36.'ncı aylarda konabilmektedir. Erken tanı için en önemli gereklilik, birinci basamak sağlık hizmet birimlerinin bebeklik dönemindeki normal psikososyal gelişimi detaylı bilmesi ve değerlendirilebilmesidir.

OSB'nin erken dönem belirtileri (0-24 ay) ile ilgili veriler ebeveynlerin çocuklarının iki yaş ve hatta daha önceki dönemde anormallik veya gecikme tanımlamaları, geçmişe dönük video kayıtlarının incelenmesi ve prospektif vaka takipleri ile belirlenmektedir. Sosyal olarak sağlıklı gelişmekte olan bebek yaşamın ilk 3 ayında annesine bakar, annesi onunla konuşurken gülümser ve agular. Daha ileri aylarda ise kucağa alınmak ister ve kollarını kaldırır, tanıdığı kişilerce kucağa alınıp sarıldığında karşılık olarak sarılır. Tanıdığı kişileri görünce heyecanlanır. İnsanlarla ilişki kurmaktan hoşlanır. Yalnız bırakıldığında ağlar. OSB'li bebeklerde ise tam tersine, anne ile göz teması kurmama ya da yetersiz kurma, kucağa alınmaya karşı isteksizlik, kucağa alınca huzursuzluk ya da uygun beden duruşu göstermeme fark edilir. Sağlıklı bebeklerde 9. aydan itibaren yabancı kaygısı görülmeye başlar; tanımadıkları bir kişinin kucağına verildiğinde ya da yabancı bir ortamda tanımadığı kişilerle kaldığında huzursuzluk ve ağlama davranışları gözlenir. OSB'li bebeklerde genellikle

yabancı kaygısı görülmez, anne babayı tanıımıyormuş ayırdetmiyormuş gibi yabancılarla kalmaktan huzursuzluk duymaz, anne babayı aramazlar. OSB’li bebekler genellikle çevreleri ile ilişki kurmazlar ve yalnız kalmaktan hoşlanırlar. İnsanların konuşmalarına ya da ismi ile seslenmelerine ve sosyal ilgilerine tepki vermezler. Göz ilişkisi kurmaksızın çok uzun süre boş bakışlarla oturabilirler. Bakım verenin oyuncaklarla ilgi çekme ve oynama girişimlerine tepki vermezler, ortak dikkatleri oldukça zayıftır. Ortak dikkatin en önemli belirteci ve konuşmanın öncülü olarak kabul edilen istediği nesneleri ya da hoşlandığı şeyleri parmakla işaret etme OSB’li çocuklarda geç ya da uygun-suz olarak gelişir. 0-2 yaş döneminde OSB’li çocuklar isteklerini genellikle belli etmezler, parmakla ya da elle işaret etmezler. Örneğin sağlıklı gelişen bir çocuk su istediğinde dil becerilerini kullanmasa bile bardağını alıp annesine bakar ve uzatır. OSB’li çocuklarda etkileşimdeki nitel bozulma nedeniyle göz teması kurmaksızın yalnızca bardağı eline alıp durma, buzdolabının yanına gidip durma ya da yine göz teması kurmaksızın annenin elini tutarak annenin elini bardağa doğru yöneltme gibi davranışlar görülür. Bazı OSB’li çocuklar 0-2 yaş döneminde, tamamen sessiz kalabilir; bazıları ise yaşlıları gibi birkaç kelime öğrenebilir. OSB’li çocukların %20-25’inde 1 yaş civarında amaca uygun kullanılan tek kelimelerin olduğu ancak kısa bir süre sonra dil becerilerinin gelişiminde duraklama olduğu, takiben öğrenilen kelimelerin kullanılması ile dil becerilerinin kaybedildiği bildirilmiştir. Sağlıklı bebeklerde yine bu dönemde basit taklitler ve taklit içeren oyunlar gelişmeye başlar; anne ile karşılıklı oynanan ce-ee ya da tel sarar oyunları bunların en güzel örnekleridir. OSB’li çocuklarda, karşılıklı oyunlara ve etraftakileri taklit etmeyi içeren her türlü oyun ve davranışa karşı ilgisizlik vardır.

Kendi etrafında dönme, nesneleri döndürme, ellerini kanat çırpma tarzda sallama, parmak uçlarında yürüme gibi anlamsız, tekrarlayıcı, basmakalıp (stereotipik) hareketler sık görülür. Nesnelere doğrudan bakmak yerine çevresel (periferik) bakış kullanırlar. Bu çevresel bakış alanı içinde el ve parmaklarda basmakalıp, yineleyici hareketler sıkça gözlenebilir. Dönen nesnelere sağlıklı çocuklar da ilgi duyar, ancak OSB’de bu ilgi daha belirgindir. Oyuncaklara ilgi göstermeme ya da nesne ve oyuncakları uygun şekilde kullanmama yaygındır. OSB’li bebekler çoğunlukla oyuncak ya da nesne ile amacına uygun olarak oynamazlar. Oyuncak ya da nesneleri göz ve elleriyle incelemekten çok sıklıkla koklama ya da ağza alma davranışları gösterirler. Bu dönemde

OSB'nin zihinsel yetersizlikten ayırddilmesi için en önemli klinik belirtiler; otistik bebeklerin motor gelişim basamaklarının yaşitlarına paralel olması, seslenildiğinde bakmaması ya da tepki vermemesi, insanlara olan ilginin ve ortak dikkatin zayıflığı olarak sayılabilir.

Bebeklik döneminde var olan **OSB belirtileri 2-5 yaş döneminde** de devam etmekte, temel belirtiler netleşmekte ve gelişime bağılı olarak çeşitlenmektedir. 2-3 yaş dönemi otizmde en sık başvuru yaşıdır. Başvuru yakınması çoğunlukla konuşmanın gecikmesidir. Bu yaş döneminde OSB'li çocukların fiziksel gelişimleri oldukça sağlıklıdır. Kaba motor beceriler genellikle iyi ve yaşlarına uygundur. Birçok OSB'li çocuk mekanik oyuncakları kolaylıkla takıp sökebilir, yap-bozları yapabilir. Sosyal alanda bebeklik döneminde gözlenen çevreye ilgisizlik daha belirgin hale gelir. Çevredeki kişilerin ya da ebeveynlerin yüzüne bakmama en sık görülen özelliklerdendir. Göz teması kuran OSB'li çocuklar da görülmesine karşın, göz temasının niteliğinde bir bozulma vardır. OSB'li çocukların göz teması anlık, gelip geçici ve boştur, herhangi bir sosyal anlam içermez. Tamamen kendilerine ait bir dünyada yaşıyor gibi görünen bu çocuklar, çevrelerinde olup bitene karşı çok kayıtsızdır. Çağrıldığında tepki vermez, konuşurken dinlemez gibi görünürler. Bebekliklerinde olduğu gibi fiziksel temastan hoşlanmaz, kaçınırlar. Herhangi birisi dokunmak, kucağa almak istediğinde, o kişiyi itme, ondan kaçınma yaygın olarak gözlenen davranıştır. Seslenildiğinde bakmayan, seslere hiç tepki vermeyen OSB'li çocuklar olduğu gibi, farklı seslere duyarlı olan ve aşırı tepki gösteren çocuklar da vardır. Bazı sesleri (özellikle yüksek sesleri) duyduklarında elleyle kulaklarını kapatabilirler. Zaman zaman işitme sorunu olduğunu düşündürecek düzeyde seslere tepki vermezlerken, bazı seslere (TV reklamları, pop müzik klipleri, elektrik süpürgesi sesi vb.) son derece duyarlı olabilirler. İşitsel uyaranlara karşı farklı tepki veren OSB'li çocuklar olduğu gibi acı, sıcak ya da soğuk gibi dokunsal uyaranlara hiç tepki vermeyen ya da soğuk suyla ellerini yıkarken ağlama, eline bir toplu iğne battığı zaman çığlık atma gibi farklı dokunsal uyaranlara şiddetli tepkiler veren çocuklar da vardır. OSB'li çocuklar genellikle yaşına uygun olan tehlikeden kaçınma davranışını göstermez. Ellerini daha önce yakan sobaya tekrar dokunabilir ya da her seferinde caddeye fırlayabilirler. Yaşına uygun şekilde tehlikelerden kaçınmamalarına karşın, nedeni anlaşılamayan garip korkuları (elektrik süpürgesinden ya da su içmek için kullanılan pipetlerden korkmak vb.) olabilir. Sağlıklı çocuklar bu

yaş döneminde en sevdikleri oyuncakları, yani başardıkları davranış ve eylemleri heyecanlanarak etrafındakilere göstermekten büyük haz alırlar. Ancak OSB’li çocuklarda sevdiği ya da oynadığı oyuncakları, yeni edindiği becerileri çevreye gösterme ve paylaşma yönünde herhangi bir davranış gözlenmez. Bu yaş çocukları yaşitlarını gördüğü zaman yanına gitme, oyuna dahil olma isteği gösterir, oysa OSB’li çocuklar yaşitlarına pek yanaşmaz, uzak durur ya da yalnızca koşma ya da zıplama gibi daha tekdüze oyunlara katılırlar. OSB’li çocuklarda zihinsel gelişime paralel olarak sosyal ilgide artış ve kısıtlı taklitler görülebilir, ancak bu ilgi yine yaşitlarından geri ve çoğunlukla edilgendir. OSB’li çocuklar kendi isteğiyle sosyal etkileşim başlatmazlar.

OSB’li çocukların dil gelişimi normal çocuklardan farklı bir seyir izler, yaklaşık %40’ı hiç dil becerisi geliştirmmez. Konuşan OSB’li çocuklarda ise konuşmaya başlama çok farklı yaşlarda gerçekleşebilir. OSB’li çocuklar, 4-5 yaş sonrasında yeni kelimeler öğrenmeye, isteklerini kelimelerle ifade etmeye başlarlar, hatta bir iki kelimelik cümleler kurabilirler, ancak konuşmayı bir iletişim aracı olarak kullanmadıkları gözlenir. Dili anlama ise yaşla birlikte artar. Tek kelimeleri anlayabilirken, kelimeler soyutlaştıkça, cümleler karmaşıktıkça anlamaları da güçleşir. Ekolali, çocuğun duyduğu kelimeleri ya da cümleleri hemen ardından veya daha sonra tekrar etmesidir. Normalde çocuklar konuşmaya, duyduğu kelimeleri taklit etmeyle başlarlar, ancak bu taklit dönemi 2-3 yaşında sona erer. OSB’li çocuklar da ilk kelimelerini, anlamalarına dikkat etmeden papağan gibi taklit ederek öğrenirler. Bazen kelimeleri, bazen de cümleleri olduğu gibi tekrar ederler. Kelimeleri taklit ettikleri konuşmacının aksanı ve vurgulamalarıyla söylerler. Normal çocuklar bu dönemden sonra taklit ettikleri kelimeleri uygun yerlerde kullanmaya başladıkları halde, OSB’li çocuklar bu dönemde oldukça uzun zaman kalır, öğrendikleri kelimeleri iletişim amaçlı kullanmazlar. Konuşabilen OSB’li çocuklarda dilbilgisi bozuklukları ve cümlelerdeki fiil eklerinin yanlış söylenmesi yaygındır. “Parka gidelim” yerine “park git” demek ya da “yemekten sonra şeker ver” yerine “şeker, yemek ver” demek gibi yanlışlıklar yaparlar. Konuşmadaki en belirgin özelliklerden biri de şahıs zamirlerinin karıştırılmasıdır. Birinci tekil şahıs “ben” yerine, “sen” ya da “o” kullanırlar. Özellikle “ben” zamiri kullanılırken (“Ben su istiyorum” yerine “su iste” ya da “Ahmet su istiyor” gibi) hatalar sıkıtır. Konuşma başladığında dikkati çeken en önemli özellik konuşmada sosyal içeriğin olmaması ya da farklı olmasıdır. Karşılıklı konuşma son derece az-

dır. İçerik, genellikle kelimelerin ardı ardına eklenmesi ile sınırlıdır. Konuşan OSB’li çocukların bir bölümünün aşırı uğraşları (takıntı) doğrultusunda ya da ileride olacak olaylar konusunda tekrarlayıcı sorular sorduğu bildirilmiştir. Erken ve geç ekolali, kendisinden üçüncü tekil şahıs olarak ya da ismiyle söz etme, farklı ses tonu ve vurgulamayla soru sorar gibi ya da melodik konuşma görülebilir. OSB’li çocuklarda sözel olmayan iletişimde de bozukluklar saptanır. İletişimde kullanılan yüz ifadesi, beden dili, jest ve mimiklerin kullanımı ve anlaşılması yaşıtları düzeyinde gelişmez. Kendi çevresinde dönme, nesneleri döndürme, ellerini kanat çırpma tarzda sallama, parmak uçlarında yürüme gibi anlamsız, tekrarlayıcı basmakalıp hareketler sık görülür. OSB’li çocuklar yaşamın pek çok alanında aynılığın korunmasını ister, değişikliklere tahammülleri yoktur. Eve bir misafirin gelmesi, odasının farklı bir düzene sokulması, sürekli kullandığı çarşafın değiştirilmesi, ya da markete giderken farklı bir yolun kullanılması gibi durumlar, OSB’li çocukların huzursuz olmasına, saatlerce ağlamasına, öfke nöbetleri geçirmesine neden olabilir. Büyümeyle birlikte, ayakkabı numaraları, haritalar, telefon numaraları, doğum tarihleri gibi tekrarlayıcı konulara özel ilgi gösterir hatta bunları takıntı haline getirebilirler. OSB’li çocuklar sosyal uyaranlara tepkisiz davranırken, cansız nesnelere alışılmadık bağlanma gösterebilirler. Bu özellik, okul öncesi yaşlarda oyuncakların belirli bölümleriyle alışılmadık şekilde takıntılı olarak oynamaları ile dikkat çekici hale gelir. Bir oyuncakla amacına uygun olarak oynamaz, bazen yalnız arabanın tekerlekleri, bazen de çıkardığı ses ile ilgilenirler; dakikalarca arabayı ileri geri sürerler. Çevresindeki nesne ya da kişilerin bütünü yerine ayrıntılarına ve parçalarına dikkat ederler. OSB’li çocuklarda yaratıcı oyun oynama becerisinin bulunmaması yaygındır. Bebek ya da tüylü hayvanlarla kendi kendilerine, hayali, yaratıcı, esnek, taklit gerektiren oyunlar oynamazlar. Telefonla konuşma gibi basit taklit oyunlarını oynayabilirler.

Sözel Anlatım Bozukluğu (SAB), kullanılan sözcük sayısının çok sınırlı olması, dilbilgisi hataları yapma, sözcükleri hatırlamakta ve cümle kurmakta güçlük çekme veya gelişimine uygun uzunluk ve karmaşıklıkta kelimeleri öğrenmede zorlanma gibi belirtilerle karakterize bir bozukluktur. Dili anlama dahil (sözel anlatım dışındaki) tüm gelişimsel beceriler normal sınırlar içerisindedir. SAB olan çocuklar, genellikle geç konuşmaya başlar ve sözel anlatımın gelişimi beklenenden daha yavaş olur. Üç yaş altındaki çocukların %10-15’inde sözel anlatım gelişimi gecikir. SAB genellikle üç yaş civarında

fark edilir, ama hafif düzeyde ise konuşmanın daha karmaşık olmaya başladığı ergenlik dönemine kadar fark edilmeyebilir.

Karışık dili algılama - sözel anlatım bozukluğunda, SAB belirtilerine ek olarak dili anlamada da güçlük vardır. Bu çocuklar hem konuşulanı anlamada hem de sözel anlatımda güçlük yaşarlar. Dil alanı dışında, sosyal etkileşim ve zihinsel gelişimin diğer bileşenlerinin normal olması ile ayırıcı tanısı yapılır.

Sağlıklı çocuk kontrollerinde gelişimin diğer alanları gibi dil gelişiminin tanınması, değerlendirilmesi ve dil alanında görülen sorunların belirlenerek vakit kaybetmeden çocuk nörolojisi, kulak burun boğaz, çocuk ve ergen ruh sağlığı uzmanları ile dil konuşma terapistlerinden oluşan bir ekibe erken değerlendirme ve müdahale için yönlendirilmesi çocuğun dil, zihinsel ve sosyal alanlardaki gelişimsel eğrisini düzeltebilmekte ve büyük önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Baldwin CD, Denson SE, Wildin S. The relation of medical risk and maternal stimulation with preterm infants' development of cognitive, language and daily living skills. J Child Psychol Psychiatry 1996; 37: 855-864.
2. Bee H. The Development of Language. In: The Developing Child (6th ed). USA: Harper Collins College Publishers, 1992; 295-336.
3. Behrman RE, Vaugan VC. Developmental Pediatrics. In: Behrman RE, Vaugan VC, Nelson WE (Eds). Nelson Textbook of Pediatrics (13th ed). Philadelphia: WB Saunders, 1987; 6-35.
4. Çiyiltepe M, Türkbay T. Konuşmanın Bileşenleri ve Konuşma Gecikmesi Olan Çocukların Değerlendirilmesi: Gözden Geçirme. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi 2004; 11: 89-97.
5. İşeri E. Dil gelişimi. Karabekiroğlu K (editör) Bebek Ruh Sağlığı Temel Kitabı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2012: 60-71.
6. Karacan (İşeri) E. Yaşamın ilk bir yılında bebeklerdeki ekspresif ve reseptif dil gelişimi üzerine boylamsal bir çalışma. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi 2000; 7: 3-11.
7. Kohnert K1, Medina A. Bilingual children and communication disorders: A 30-year research retrospective. Semin Speech Lang 2009; 30: 219-233.
8. McLaughlin MR. Speech and language delay in children. Am Fam Physician 2011; 15: 1183-1188.

9. Topbaşı, S. Implications of bilingual development for language impairments in Turkey. *Clinical Linguistics and Phonetics* 2011; 25: 11-12.
10. Toppelberg, CO, Shapiro, T. Language disorders: A 10-year research update review. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 143-152.
11. Ulay HT, Çengel Kültür E. Otizm. *Klinik Pediatri* 2012; 5: 33-43.

GELİŞİM GERİLİĞİ OLAN HASTALARDA NÖROMETABOLİK/ NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR NE ZAMAN DÜŞÜNÜLMELİ?

Dr. Özlem Ünal*, Prof. Dr. Turgay Coşkun**

Beyin, doğuştan metabolik hastalıkların en sık etkilediği organ olmakla birlikte, doğuştan kalıtsal metabolik hastalıklar, gelişimsel sorunların görece- li olarak daha ender görülen nedenlerinden birisidir. Metabolik hastalıklara ikincil görülen gelişimsel sorunlar değişik çalışmalarda farklı bildirilmekle beraber, tüm gelişimsel sorunların %1-5'ini oluşturmaktadır. Bununla birlikte saptanmaları, olası metabolik kriz riskini önlemek için, bir bölümünün özgül tedavisi ve ailede tekrarlama riski, olduğu için önem taşımaktadır. Gelişimsel sorun tanısı belirlenip, tanıya yönelik incelemeler başlatıldığında, en zorlayıcı konulardan birisi hangi hastalarda, hangi metabolik hastalıkların düşünüleceği ve sırasıyla hangi metabolik incelemelerin isteneceğidir. Son yıllarda giderek artan sayıda tedavi edilebilen ve/veya tedavi ile hastalık seyri değiştirilebi- len kalıtsal metabolik hastalıkların tanımlanması ile, global gelişim geriliğine yaklaşım algoritmalarında kalıtsal metabolik hastalıkların taranması öneril- mektedir (Bakınız Bölüm 3).

Diğer bir bakış açısı ile, doğuştan kalıtsal metabolik hastalığı olan çocukların büyük bir bölümünde, metabolik incelemeleri gerektiren belirti ve bulgular bulunur. Tarama testleri dışında düşünülen metabolik hastalığa yönelik olarak laboratuvar incelemeleri planlanmalıdır.

* Uzman Doktor, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara.

** Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara.

Tablo I. *Nörometabolik hastalıklarda nörolojik bulgular*

Nörolojik gelişimde gerileme	Akut ensefalopati
Miyopati	Gelişimsel gecikme
Rabdomiyoliz	Lökodistrofi
Psikiyatrik bulgular	Ataksi
Spastisite	Hipotoni
Distoni ve diğer hareket bozuklukları	Periferik nöropati
İnme	Epilepsi

Nörometabolik hastalıklar, genellikle sık görülen ve tek başına gelişimsel gecikme, nöbetler, distoni, ataksi gibi özgül olmayan belirtilerle de bulgu verebilir. Hastalık seyri ilerleyici ise, nörolojik sisteme ait ek bulgular ya da sistemik tutulum görülüyorsa akla gelmelidirler. Önemli bir ipucu, basit bir nöroanatomik yaklaşım ile açıklanamayacak farklı nörolojik bulguların birlikte bulunmasıdır. Koma, ataksi, anormal davranışlar gibi akut başlayan, ya da ataklar şeklinde tekrarlayan nörolojik bulgular, geç başlangıçlı doğuştan kalıtsal metabolik hastalıkların önde gelen klinik tabloları olabilir. Tablo I’de nörometabolik hastalıklarda saptanabilen nörolojik bulgular belirtilmiştir.

Doğuştan kalıtsal metabolik hastalıklar, çok nadiren tek başına bilişsel sorunların nedeni olabilir. Nörometabolik/nörodejeneratif hastalıklarda sıklıkla ek nörolojik ve/veya sistemik tutulum klinik tabloya eşlik eder.

Poplawski ve ark. tarafından 2002 yılında yapılmış olan bir çalışmada, gelişimsel sorun ya da bilişsel sorun nedeniyle idrar amino asit ve organik asit analizi çalışılan 1447 örneğin %1,1’inde, altta yatan bozukluğa işaret eden değişiklikler olduğu bildirilmiştir. Tanı konulan hastaların %69’u için tedavi yaklaşımlarının olduğu belirtilmiştir.

Öykü ve Nörolojik Muayene

Ailede benzer hastalık öyküsü ve akrabalık bulunması dışında aşağıdaki özellikler metabolik hastalığı akla getirmelidir. Tablo II’de metabolik araştırma gereken bazı klinik ve laboratuvar bulguları, Şekil 1’de tanısal yaklaşım özetlenmiştir.

Tablo II. Metabolik araştırma gerektiren bazı klinik bulgular

Ağır büyüme geriliği
Tekrarlayan açıklanamayan hastalık (ensefalopati, kusma, ataksi v.b) atakları
Nöbet
Ataksi
Kazanılmış yetilerin kaybı
Hipotoni
Kaba yüz görünümü
Göz bulguları (katarakt, korneal bulutlanma, oftalmopleji, retina patolojileri)
Tekrarlayan uykuya eğilim/koma atakları
Genital farklılaşma bozuklukları
Araknodaktili
Kardiyomiyopati
Hepatosplenomegali
Rabdomiyoliz atakları
Yapısal saç anomalileri
Açıklanamayan sağırılık
Kemik anomalileri (dizostozis multipleks, oksipital çıkıntılar (horn), punktat kalsifikasyon)
Cilt anomalileri (anjiokeratom, iktiyozis)

ÖYKÜDE İPUÇLARI

Gelişimde duraklama ve gerileme
 Anne-baba arasında akrabalık öyküsü
 Ailede başka bir etkilenmiş birey
 Ani bebek ölümü sendromu
 Dirençli yenidoğan nöbetleri
 Asfiksiye bağlı olmayan hareket bozuklukları
 Ağır büyüme gelişme geriliği
 Bulguların ataklar halinde ortaya çıkması

**FİZİK MUAYENEDEN İPUÇLARI**

Dismorfik bulgular
 Makrosefali/mikrosefali
 Hepatosplenomegali
 Oftalmolojik bulgular
 Saç ve/veya cilt bulguları

**METABOLİK HASTALIKLARA YÖNELİK İLK AŞAMADA ÖNERİLEN TARAMA TESTLERİ**

Metabolik tarama: Tam kan sayımı, serum glukoz düzeyi, kan gazı, amonyak, karaciğer enzimleri, serum amino asitleri, idrar organik asit analizi, laktat, pirüvat, keton, karnitin/açilkarnitin profili
 Ek incelemeler: Oftalmoloji, kemik grafileri, elektrofizyolojik incelemeler

Şekil 1. Nörometabolik hastalıklarda tanısal yaklaşım

Tablo III. Metabolik araştırma gerektiren bazı laboratuvar bulguları

Metabolik/laktik asidoz
Hipo/hiperürisemi
Hiperamonemi
Düşük kolesterol düzeyi

1. *Çoklu sistem tutulumu:* Altta yatan nedenin bulunamadığı nörolojik hastalıklarda çoklu sistem tutulumu olup olmadığı araştırılmalıdır. Bunlar içinde, görme ve işitmenin değerlendirilmesi gibi nörolojik işlevler dışında, doğuştan kalıtsal metabolik hastalıkların sinir sistemi dışında en sık etilediği büyüme, göz, karaciğer, dalak, kalp, böbrek, cilt ve iskelet sistemi tutulumu yer almaktadır. Tablo III'te metabolik hastalıklarda görülebilecek olan nörolojik sistem dışı bulgular belirtilmiştir.
2. *Hastalığın durağan/ilerleyici olması:* Klasik olarak sinir sistemini tutan metabolik hastalıklar, lizozom, peroksizom, mitokondri gibi organellerin işlev bozukluğuna neden olarak ilerleyici nörodejeneratif hastalığa yol açsa da, birçoğu statik ya da ilerleyici olmayan nörolojik bozukluğa neden olabilir. Küçük molekülleri tutan metabolik bozukluklar sıklıkla statik bir seyir gösterir. Bunun örnekleri, serebral kreatin eksikliği sendromları, 4-hidroksibütirik asidüri (süksinik semialdehit dehidrogenaz eksikliği), ve bazı pürin metabolizması bozukluklarıdır. Bazı konjenital glikozilasyon bozuklukları (CDG: *congenital disorders of glycosylation*) da statik ensefalopati ile gidebilir.
3. *Çoklu nörolojik tutulum:* Tek bir nörolojik belirti, zaman içinde sebat ettiğinde metabolik hastalık olasılığı çok düşüktür. Nörometabolik hastalıklar, nörolojik sistemin birden çok bölümünü tutma eğilimindedirler. Bununla birlikte, ek bir belirti olmadan ilerleyici distoninin görüldüğü Segawa hastalığı, koenzim Q10 eksikliğinin bazı tiplerinde görülen tek başına serebellar ataksi ve kreatin transporter defekti, adenilosüksinatliyaz eksikliğinin daha iyi gidişli tipleri, bazı Sanfilippo (mukopolisakkaridoz tip III) hastalıklarında tek başına bilişsel sorun olabileceği akılda tutulmalıdır.
4. *Belirtilerin simetrik/asimetrik oluşu:* Bilinenin aksine, belirtilerin asimetrik oluşu her zaman metabolik hastalık aleyhinde değildir. Metabolik

hastalıklarda bulgular genellikle simetrik olsa da, tek taraflı bulgular da görülebilir. Segawa hastalığındaki tek taraflı distoni, Leigh hastalığı, bazı GLUT-1 eksikliği olan hastalar, glutarik asidüri tip I'in tek taraflı tremor ile giden atipik şekilleri bunun örnekleridir.

5. *Belirtilerin dalgalanma göstermesi:* Doğuştan kalıtsal metabolik hastalıklarda, belirtiler dalgalanmalar gösterebilir. Dopaminerjik fonksiyon bozukluklarına neden olan nörotransmitter bozukluklarında, distoni ve okülojirik krizler, yorgunluk ile artıp, dinlenme ile azalabilir. GLUT-1 eksikliğinde epilepsi, ataksi, dizartri ve diskinezi gibi belirtiler, açlık ile artabilir ve yemek yeme ya da dinlenme ile düzelebilir. Üre döngüsü bozukluklarında, bilinç değişiklikleri, hiperkinezi ve diğer belirtiler, araya giren hastalıklar ve protein alımı ile dalgalanma gösterebilir.

6. *Dirençli yenidoğan nöbetleri*

7. *Dirençli miyoklonik nöbetler*

Nörometabolik hastalıklarda nörolojik sistem dışı bulgular karmaşık bir klinik tablo gösterebilir, ancak özgül bazı bulgulara da işaret edebilir. Bu bulgular, geç bebeklik dönemi ve çocukluk döneminde tanıya yönelmede daha çok yardımcıdır. Yenidoğan dönemi ve erken bebeklik dönemindeki bulgular sıklıkla özgül değildir.

Nörogörüntüleme, nörometabolik hastalıktan şüphelenilen hastalardaki tamamlayıcı ve tanısal inceleme yöntemlerinden birisidir. Hastalığa özgü görüntüleme paterni saptanabilir, ya da ayırıcı tanıda düşünülecek hastalıkların sayısı azaltılabilir. Simetrik bazal ganglia tutulumu veya beyin sapı hiperintensiteleri, mitokondriyal hastalıklar, Leigh sendromu, serebrotendinöz ksantomatozis, ve L2-hidroksi glutarik asidüride görülebilir. İlerleyici serebellar atrofi, koenzim Q10 eksikliği ve CDG'lerde görülebilir. Ön planda gri cevher tutulumu nöronal sereoid lipofuksinozun erken dönemlerinde ve Tay-Sachs hastalığında görülür. Pirüvat dehidrogenaz eksikliği, tedavi edilmemiş fenilketonüri ve Pelizaeus-Merzbacher hastalığı hipomyelinasyona neden olur. Beyaz cevher bozuklukları, lizozomal depo hastalıkları, peroksizomal bozukluklar ve mitokondriyal sitopatilerde sıktır. Bazı hastalıkların ise manyetik rezonans spektroskopide tipik bulguları vardır. Serebral kreatin eksikliği sendromlarında kreatin eksikliği, düşük kreatin/fosfokreatin piki, mitokondriyal

hastalıklarda laktat piki, Canavan hastalığında N-asetil aspartat piki bunlar arasında sayılabilir. Görüntüleme yöntemleri tanıda yardımcı olmakla birlikte tedavi monitörizasyonuna da yardımcı olabilir. Bu nedenle değerlendirme metabolik hastalıklar açısından deneyimli nöroradyologlar tarafından yapılmalıdır.

Nörometabolik hastalıklara tanı koymak, bulgular özgül ve ayırt ettirici olmadığından klinisyenler için zor olabilir, özellikle yenidoğan dönemi ve erken bebeklik dönemindeki bulgular, ileri yaş gruplarına göre daha az tanıya yönlendiricidir. Ayrıca bazı nörometabolik hastalıklar çok yavaş ilerleyebilir. Nörolojik sistemin birden çok bölümünde tutulum olması ve sistemik başka bulguların eşlik etmesi bu hastalık grubu için uyarıcı olmalıdır.

Klinik tabloya göre seçilerek değerlendirilmesi gereken bazı metabolik incelemeler aşağıda belirtilmiştir:

ENTOKSİKASYON TİPİ KLİNİK TABLO

- Semptomsuz bir süreden sonra klinik bozulma, kusma, letarji, koma, karaciğer yetmezliği
- Amino asit metabolizması bozuklukları, organik asidemiler, üre döngüsü bozuklukları
- Serum amino asit profili, ardışık kütle spektrometrisi (tandem mass spectrometry: tandem MS), idrar organik asitleri

ENERJİ ÜRETİMİNDE YETERSİZLİK

- Multisistemik tutulum, hipoglisemi, laktik asidemi, miyopati, kardiyomi-yopati
- Mitokondriyal hastalıklar, karbonhidrat metabolizması bozuklukları, yağ asidi oksidasyon defektleri
- Kan gazı, glukoz, laktat, pirüvat, beyin omurilik sıvısı (BOS) laktat düzeyi, kas biyopsisi, mitokondriyal gen analizi, kraniyal manyetik rezonans spektroskopisi (MRS)

KOMPLEKS MOLEKÜL YAPIM VE YIKIMINDA BOZUKLUKLAR

- Multisistemik tutulum, hepatosplenomegali, kardiyomiyopati, oftalmolojik bulgular, dismorfi, iskelet deformiteleri, kaba yüz görünümü, ilerleyici nörolojik tutulum, lökodistrofi
- Lizozomal hastalıklar, peroksizomal hastalıklar, kolesterol sentez bozuklukları, konjenital glikozilasyon defektleri, serebral keatin sentez defektleri
- İdrar mukopolisakkarit/oligosakkarit analizi, lizozomal enzimler, periferik yayma, cilt biyopsisi, çok uzun zincirli yağ asidi analizi, lipid profili, serum 7-dehidrokolesterol düzeyi, transferin izoelektrik odaklama, idrar guanidinoasetat düzeyi, kraniyal MRS

DİRENÇLİ YENİDOĞAN NÖBETLERİ

- B₆ yanıtı nöbetler, piridoksal fosfat yanıtı nöbetler, folinik asit yanıtı nöbetler, serebral folat eksikliği, non-ketotik hiperglisinemi, GLUT-1 eksikliği, molibden kofaktör eksikliği, sülfat oksidaz eksikliği
- Piridoksin/piridoksal fosfat denenmesi, serum pıpekolik asit düzeyi, BOS folat düzeyi, BOS glisin/serum glisin oranı, BOS glukoz/serum glukoz oranı, serum ürik asit düzeyi, genetik analiz

MİYOKLONİK NÖBETLER

- Mitokondriyal hastalıklar, nöronal seroid lipofuksinozis, sialidozis
- Laktat düzeyi, BOS laktat, kraniyal MRS, kas biyopsisi, cilt biyopsisi, genetik analizler

HAREKET BOZUKLUKLARI

- Glutarik asidüri tip 1, metil malonik asidemi, Wilson hastalığı, GTP siklohidrolaz eksikliği, pantotenat kinaz ilişkili nörodejenerasyon (PKAN)
- Serum amino asitleri, idrar organik asit analizi, serum bakır, serüloplazmin düzeyi, 24 saatlik idrar bakır düzeyi, BOS nörotransmitter düzeyleri, genetik analiz

LÖKODİSTROFİ

- Adrenolökodistrofi, Alexander hastalığı, Canavan hastalığı, Tay-Sachs, Krabbe, metakromatik lökodistrofi, Pelizaeus-Merzbacher hastalığı, se-rebrotendinöz ksantomatozis
- Çok uzun zincirli yağ asidi analizi, *GFAP* geni, idrar N-asetil aspartat, MRS'de N-asetil aspartat piki, lizozomal enzimler, *PLP1* gen analizi, kolesterol, serum kolesterol ve kenodeoksikolik asit

Nörolojik Gelişimde Gerileme

İlerleyici nörolojik ve bilişsel yıkım, doğuştan kalıtsal metabolik hastalıklar ile ilgili çok önemli bir işarettir. Bu durumda, belirtilerin başlangıç yaşı, birlikte nöbet geçirme, ataksi, hareket bozuklukları gibi eşlik eden diğer nörolojik bozukluklar, kraniyal görüntüleme bulguları, hepatosplenomegali, kemik ve retina gibi nörolojik sistem dışı organ tutulumuna dikkat edilmelidir. Kompleks moleküllerin metabolizmasındaki bozukluklar, enerji metabolizmasındaki bozukluklar ve organik asidemiler en sık olarak nörolojik yıkıma yol açan metabolik hastalıklardır. Tablo IV'te nörolojik bulgulara göre nörolojik gelişimde gerilemeye yol açan bazı hastalıkların ayırıcı tanısı sunulmuştur.

Nörodejeneratif hastalık grubunda, bulguların ilerleme hızını değerlendirmek gerekir. Depolanma gösteren hastalıklarda, gelişim bir plato oluşturmada önce sıklıkla yavaştır ve arkasından bir gerileme başlar. Edinilmiş yetilerin kaybı değişken hızlarda olabilir. Tablo V ve VI'da yaşa göre nörolojik ve mental yıkıma neden olan bazı hastalıkların ayırıcı tanısı gözden geçirilebilir.

Tek Başına Gelişimsel Gecikme

Tek başına gelişimsel gecikme, çok nadiren metabolik hastalıklara bağlıdır. Ancak, bazı metabolik hastalıklar veya hafif seyreden varyantları, ön planda gelişimsel gecikme ile kendini gösterebilir. Bu gruptaki hastalıkların başlıcaları, pürin metabolizması bozukluğu olan adenilosüksinatliiaz eksikliği, β -mannozidoz ve Sanfilippo A ve B gibi bazı lizozomal depo hastalıkları, süksinik semialdehit dehidrogenaz eksikliği ve CDG'dir. CDG, oldukça heterojen bir hastalık grubudur ve sıklıkla çoklu sistem tutulumuna neden olur. Bununla birlikte hafif vakalarda, ön planda gelişimsel gecikme ortaya çıkabilir.

Tablo IV. Metabolik hastalıklarda nörolojik sistem dışı bulgular

BULGULAR	METABOLİK HASTALIK	İNCELEMELER
Oftalmoloji	Japon bayrağı görünümü -Gangliosidozlar (GM ₁ ve GM ₂), Niemann Pick tip A ve B, Tay-Sachs hastalığı, sialidozis	Lizozomal enzim analizi
	Retinitis pigmentosa -Peroksizomal hastalıklar, mitokondriyal hastalıklar, yağ asidi oksidasyon bozuklukları, MTHFR eksikliği, vitamin E eksikliği	Çok uzun zincirli yağ asitleri, laktat, karnitin/açıl karnitin analizi, solunum zinciri enzimleri, homosistein, vitamin E düzeyi
	Ektopia lentis - Homosistinüri	Homosistein
	Katarakt -Galaktozemi, peroksizomal hastalıklar, Wilson hastalığı, serebrotendinöz ksantomatozis, Fabry hastalığı	Galaktoz-1-fosfat üridil transferaz aktivitesi, çok uzun zincirli yağ asitleri, bakır ve serüloplazmin, safra asitleri, enzim analizi
Sağırılık	Zellweger spektrumu	Çok uzun zincirli yağ asitleri
	Mitokondriyal hastalıklar	Laktat, solunum zinciri enzimleri, kas biyopsisi, fibroblast kültürü
Hematolojik bulgular	Makrositik anemi -kobalamin defektleri	Vitamin B12, homosistein, açıl karnitin
	Pansitopeni -organik asitüriler, Gaucher tip 1, glikojen depo hastalığı 1b, kobalamin ve folat metabolizması bozuklukları, lizinürik protein intoleransı	İdrar organik asit analizi, enzim analizi, Vitamin B12, folik asit, homosistein, serum ve idrar amino asitleri
Cilt ve saç anormallikleri	İnce ve cansız saçlar -Menkes hastalığı, argininosüksinik asidüri, biotinidaz eksikliği	Bakır ve serüloplazmin, amino asitler, biotinidaz aktivitesi
	Alopesi, seboreik dermatit -Biotinidaz eksikliği	Biotinidaz aktivitesi
	İktiyozis -Nötral lipid depo hastalığı, multipl sülfataz eksikliği, Sjögren-Larsson sendromu	Periferik yayma ve mutasyon analizi, enzim analizi, mutasyon analizi
	Anjiokeratoma -Fabry hastalığı, fukozidozis, sialidozis	Lizozomal enzimler, sialil-oligosakkaritler
Makrosefali	Alexander hastalığı	Mutasyon analizi
	Canavan hastalığı	İdrar organik asit analizi
	GM ₂ gangliosidozis	Enzim analizi
	L2-OH glutarik asidüri	İdrar organik asit analizi
Mikrosefali	Glutarik asidüri tip 1	İdrar organik asit analizi, açıl karnitin analizi
	Doğuştan -molibden kofaktör eksikliği, Smith-Lemli-Opitz sendromu, serin biyosentez defekti, FKÜ'lü anne bebeği	İdrar sülfosistein, ürik asit, kolesterol, 7-dehidrokolesterol, serum ve BOS amino asitleri, annede fenilalanin düzeyi
Dismorfik bulgular	Sonradan -GLUT-1 eksikliği, serebral folat eksikliği, MTHFR eksikliği	BOS/plazma glukoz oranı, BOS MTHF, homosistein
	Peroksizomal hastalıklar	Çok uzun zincirli yağ asitleri
	Lizozomal depo hastalıkları	Enzim analizi, glukozaminoglikanlar
	Smith-Lemli-Opitz sendromu	Kolesterol, 7-dehidrokolesterol
Kardiak	CDG	Transferrin izoelektrik odaklama
	İletim bozuklukları -Yağ asidi oksidasyon bozuklukları, mitokondriyal hastalıklar	Açıl karnitinler, laktat, solunum zinciri analizi
	Kardiyomiopati-Barth sendromu, CDG, yağ asidi oksidasyon bozuklukları, Pompe hastalığı, GDH 3 ve 4, mitokondriyal hastalıklar	Kardiyolipin, transferin izoelektrik odaklama, açıl karnitinler, enzim analizi, mutasyon analizi, laktat, solunum zinciri enzimleri
Hepatomegali ve/veya splenomegali	NPC	Filipin boyası, mutasyon analizi
	Gaucher hastalığı	Kitotriozidaz, enzim analizi
	Üre döngüsü bozuklukları	Amonyak, serum amino asitleri
	GDH'ler	Laktat, kolesterol, ürik asit, kreatin kinaz, enzim veya mutasyon analizi

BOS: Beyin omurilik sıvısı, CDG (*congenital disorders of glycosylation*): konjenital glikozilasyon defektleri, FKÜ: fenilketonüri, MTHFR: metilen tetrahidrofolat redüktaz, GDH: glikojen depo hastalığı, NPC: Niemann Pick tip C.

Tablo V. Nörolojik gelişimde gerilemeye yol açan hastalıklar için ayırıcı tanı

Eşlik eden semptom	Hastalıklar
Epilepsi	Geç-infantil NCL, Alpers hastalığı, MELAS, MERRF ve diğer progresif miyoklonus epilepsileri
Ataksi	Geç-infantil NCL, GM ₂ gangliosidozis, mitokondriyal hastalıklar, serebrotendinöz ksantomatozis, Refsum hastalığı, vitamin E yanıtı ataksiler
Nöropati	Metakromatik lökodistrofi, Friedreich ataksisi, Refsum hastalığı, vitamin E yanıtı ataksiler
Retinopati	Erken bebeklik ve geç bebeklik döneminde NCL, juvenil NCL, PKAN, refsum hastalığı, mukolipidozis tip IV
Katarakt	Serebrotendinöz ksantomatozis, α -mannozidozis, Fabry hastalığı
Hepatosplenomegali	Sandhoff hastalığı, Gaucher hastalığı, Niemann Pick hastalığı, Salla hastalığı
Spastisite	Metakromatik lökodistrofi, adrenolökodistrofi, Krabbe hastalığı ve diğer birçok nörometabolik hastalık
Distoni	Glutarik asidüri tip 1, Wilson hastalığı, biotine yanıtı bazal ganglion hastalığı
Dizostozis multipleks	Mukopolisakkaridozlar, oligosakkaridozlar, GM ₁ gangliosidozis

NCL: nöronal seroid lipofuksinozis, MELAS: mitokondriyal miyopati, ensefalopati, laktik asidoz, stroke (inme), MERRF: miyoklonik epilepsi ve *ragged-red lifter*; PKAN: pantothenate kinase-associated neurodegeneration

Nadir olarak, geç başlangıçlı üre döngüsü bozuklukları, serebral kreatin eksikliği sendromları, non-ketotik hiperglisineminin hafif seyreden formları, homosistinüri ve bir safra asidi metabolizması bozukluğu olan serebrotendinöz ksantomatoziste, başlangıçta tek başına gelişim geriliği olabilir ve tedavi edilebilir hastalıklar olduğu akılda tutulmalıdır.

Epilepsi

Birçok metabolik hastalığa nöbetler eşlik eder. Epilepsi, özellikle yenidoğan dönemi ve erken bebeklik döneminde, bazı metabolik hastalıkların önde gelen erken bulgusu olabilir. Ayırıcı tanıda öncelikli olarak özgül tedavilere yanıtı olanlar mutlaka düşünülmelidir. Epilepsi tanıı kardeş öyküsü, eşlik eden başka nörolojik ve/veya nörolojik sistem dışı tutulum bulguları, rutin olarak kullanılan antiepileptik ilaçlara yanıt vermeyen, dirençli, miyoklonik nöbetler, nöbet ile birlikte yaşamın ilk günlerinde açıklanamayan nörolojik gelişim gerilemesi, alta yatan metabolik hastalık olabileceğini akla getirmelidir. Açlık dönemlerinde artan nöbetler GLUT-1 eksikliğini düşündürür.

Tablo VI. Yaşa göre nörolojik ve kognitif yıkım

Erken bebeklik dönemi (1-12 ay)	Kategori 1: Ekstranörolojik belirtilerle ilişkili bozukluklar	Organ tutulumu	Lizozomal hastalıklar, peroksizomal hastalıklar, CDG
		Saç ve cilt bulguları	Menkes hastalığı, argininosüksinik asidüri, Sjögren-Larsson sendromu, serin biyosentez defekti, CDG, biyotinidaz eksikliği, solunum zinciri bozuklukları, sitokrom redüktaz eksikliği, Crigler Najjar, EPEMA sendromu
		Megaloblastik anemi	Folat ve kobalamin metabolizması bozuklukları, UMP sentaz eksikliği
		Kardiyak bulgular	D2-hidroksiglutarik asidüri, solunum zinciri bozuklukları, CDG, Barth sendromu
		Göz bulguları	Galaktosialidozis, sialidozis, Tay Sachs, Sandhoff, Canavan, Pelizaeus Merzbacher, aromatik amino asit dekarboksilaz eksikliği, CDG, Gaucher
	Kategori 2: Özgül nörolojik bulgular	Ekstrapiramidal bulgular	Biopiterin aromatik amino asit metabolizması bozuklukları, piridoksamin fosfat oksidaz eksikliği, Lesch-Nyhan sendromu, sitokrom redüktaz eksikliği, Crigler Najjar, Glutarik asidüri tip 1, serebral kreatin eksikliği
		Distoni	Pelizaeus Merzbacher, serebral folat eksikliği, SUCLA2
		Makrosefali	GM2 gangliosidozis, Canavan hastalığı, Alexander hastalığı, infantil Krabbe hastalığı, glutarik asidüri tip 1, L2-OH glutarik asidüri, kompleks 1 eksikliği
		Tekrarlayan ataklar	Leigh sendromu, üre döngüsü bozuklukları, geç başlangıçlı MSUD, organik asidemiler, glutarik asidüri tip 1, CDG, solunum zinciri bozuklukları
		Tromboembolik olaylar	Klasik homosistinüri ve CDG
	Kategori 3: Özgül bulgu vermeyen gelişimsel gecikme	Gelişimsel gecikme veya serebral palsiyi taklit eden bulgular	Nörotransmitter sentezi bozuklukları, GLUT-1 eksikliği, serebral folat eksikliği, 4-OH bütirik asidüri, adenilosüksinaz eksikliği, pirimidin sentezi bozuklukları, kreatin eksikliği

Tablo VI. Yaşa göre nörolojik ve kognitif yıkım

Geç bebeklik erken çocukluk dönemi (1-5 yaş)	Kategori 1: Organ tutulumu, kraniyovertebral tutulum, göz bulguları veya diğer bedensel anormallikler	Kaba yüz, iskelet değişiklikleri, hirsutizm, korneal opasiteler	Mukopolisakkaridoz, mukolipidoz tip III
		Ağır görme bozukluğu	Mukolipidoz tip IV
		Retinitis pigmentoza, işitme engeli	Peroksizomal hastalıklar
		Katarakt, eklem laksisitesi, hipotoni	Pirolin-5-karboksilaz sentetaz
	Kategori 2: İlerleyici parapleji ve spastisite		Metakromatik lökodistrofi, nöroaksonal distrofi, arginaz eksikliği, kobalamin sentezi bozuklukları, HHH sendromu
	Kategori 3: Denge bozukluğu ve ataksi, periferik nöropati, hareket bozuklukları veya myoklonilere bağlı hareket koordinasyonunda bozukluk	Organik asit metabolizması bozukluğu ve laktik asit metabolizması ile ilgili bozukluk olmadan	Geç başlangıçlı GM1 ve GM2 gangliosidozis, geç bebeklik döneminde başlayan Krabbe hastalığı, CDG, kreatin eksikliği, GLUT-1 eksikliği
		Organik asidemi ve mitokondriyal hastalıklar	PDH eksikliği, solunum zinciri bozuklukları, LCHAD eksikliği, L2-OH glutarik asidüri, 3-metilglutakonik asidüri, metilmalonik asidemi, propiyonik asidemi, glutarik asidüri tip 1
	Kategori 4: Ön planda epilepsi ve miyoklonus		Nöronal seroid lipofusinozisler (CLN1 ve CLN2), Niemann Pick tip C, Gaucher hastalığı, MERRF sendromu
	Kategori 5: Tek başına gelişimde duraklama veya gerileme		Mukopolisakkaridoz tip III

Tablo VI. Yaşa göre nörolojik ve kognitif yıkım

Geç çocukluk ve ergenlik (5-15 yaş)	Kategori 1: Ekstrapiramidal bulguların (parkinsonizm, distoni, koreoatetoz) ön planda olduğu bozukluklar	Bilişsel sorun olmadan torsiyon distoni	Distoni mükülörüm deformans
		Bilişsel sorun olmadan alt ekstremitelerde distoni, denge bozuklukları	Segawa (GTP siklohidrolaz), tirozin hidroksilaz, GLUT-1 eksikliği
		Lens dislokasyonu, marfanoid görünüm	Klasik homosistinüri
		Genel parkinsonizm bulguları	Wilson hastalığı
		Parkinsonizm, okuma/yazma güçlükleri, alakrım, akalazyaya bağlı disfaji	Ailesel glukokortikoid eksikliği (hipoglisemi ile)
		Disartri, disfaji, rijidite	Biotine yanıtı bazal ganglion hastalığı
		Yürüme güçlüğü, distrik postür, bilişsel gerileme	Pantotenat kinaz
		Orofasiyal diskinezi	HARP sendromu
		Akut psikoz, pallidal nekroz	Nöroferitinopati
	Kategori 2: Ağır nörolojik ve bilişsel yıkım ve yaygın santral sinir sistemi tutulumu	Hepatosplenomegali olmadan	Niemann Pick tip C, Gaucher tip III
		Viseral bulgular olmadan	Metakromatik lökodistrofi, X-ALD, peroksizomal biyogenez bozuklukları, Krabbe, GM1 ve GM2, Leigh sendromu, solunum zinciri bozuklukları
	Kategori 3: Polimiyoklonus ve epilepsi		Üvenil seroid lipfusinozis, Lafora hastalığı, Gaucher tip III, geç başlangıçlı GM2 gangliosidozis, Niemann Pick tip C, solunum zinciri bozuklukları
	Kategori 4: Ön planda serebellar ataksi		Abetalipoproteinemi, peroksizomal bozukluklar, CDG, refsum hastalığı, PHARC sendromu, Lafora hastalığı, serebrotendinöz ksantomatozis, geç başlangıçlı gangliosidozlar, Krabbe hastalığı, Gaucher hastalığı, Niemann Pick tip C, metakromatik lökodistrofi, solunum zinciri bozuklukları
	Kategori 5: Ön planda polinöropati		Tirozinemi tip I, lizozomal hastalıklar, peroksizomal hastalıklar, peroksizomal biyogenez bozuklukları Refsum hastalığı, enerji metabolizması bozuklukları, abetalipoproteinemi, CDG, varyant form Menkes hastalığı
	Kategori 6: Başlangıç bulguları olarak davranış değişiklikleri		OTC eksikliği, homosistinüri, serebrotendinöz ksantomatozis, Wilson hastalığı

CDG: (*congenital disorders of glycosylation*): konjenital glikozilasyon defektleri, EPMA: etilmalonik asidüri, HARP: hipolipoproteinemi, akantositoz, retinitis pigmentosa, pallidal dejenerasyon, LCHAD: (*long chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase*): uzun zincirli 3-hidroksiasil KoA dehidrogenaz, MERRF: miyoklonik epilepsi ve 'ragged-red' lifler; OTC: ornitin transkarbamilaz defekti, PDH: pürivat dehidrogenaz, PHARC: (Polyneuropathy, hearing loss, ataxia, retinitis pigmentosa, and cataract): polinöropati, sağırılık, ataksi, retinitis pigmentosa, katarakt, X-ALD: X'e bağlı adrenolökodistrofi

Genellikle özgül olmasa da, bazı elektroensefalografi (EEG) bulguları metabolik hastalıkları düşündürtebilir. Açlık döneminde EEG paterninin daha çok bozulması GLUT-1 eksikliğine özgüdür. Absans nöbetler serin biyosentez defekti ve GLUT-1 eksikliğinde görülebilir. Geç-bebeklik dönemi nöronal seroid lipofuksinozda, fotik stimülasyonla ortaya çıkan klasik diken ve izleyen yavaş dalga bulgusu olabilir. Alpers hastalığında tek taraflı oksipital ritmik yüksek amplitüdlü delta dalgaları ve üzerine binen çoklu dikenler tanısaldır. Nöbet ile birlikte klinik olarak duraklama ve regresyon (kazanılan gelişim basamaklarında kayıp) epileptik ensefalopatiler açısından uyarıcı olmalı, bu hastalar pediatrik nörologlar ile birlikte izlenmelidir.

Hareket İşlevlerindeki Anormallikler

Normal hareketin kontrolü, beynin hareket fonksiyonlarında görev alan bölgeler arasında karmaşık nörokimyasal bağlantılar gerektirdiğinden, nörometabolik hastalıklarda hareket bozuklukları sık rastlanılan bir bulgudur. Birçok nörometabolik hastalıkta değişken derecelerde distoni görülür. Jeneralize distoni, mitokondriyal hastalıklar, organik asidemilerin akut bozulma dönemleri, ya da GAMT eksikliği olan hastaların geç dönemlerinde, Niemann Pick tip C veya homosistinüride görülebilir. Fokal izole distoni, Segawa hastalığı gibi dopamin metabolizması bozukluklarında, ya da geç başlangıçlı tirozin hidroksilaz eksikliğinde saptanabilir. GLUT-1 eksikliği olan hastalar, ataklar halinde, egzersiz ile tetiklenen ve glukoz alınması veya dinlenme ile düzelme gösteren diskinezi ile kendini gösterebilir. Glutarik asidüri tip 1'li hastalarda, başlangıçta gelişim tümüyle normal olabilir ya da hafif makrosefali veya hafif hipotoni gibi silik bulgular olabilir, ancak bebeklik ve erken çocukluk döneminde bir metabolik bozulma durumunu takiben ağır bir hareket bozukluğu klinik tabloya eşlik edebilir.

Spastisite, çocuk nörolojisinin çok sık rastlanan bir sorunudur. Prenatal, natal, postnatal asfiksi öyküsü olmadan, eşlik eden başka nörolojik veya nörolojik sistem dışı bulgular varsa nörometabolik hastalıklar düşünülmelidir. Spastisite nedeni olan metabolik hastalıklar metilen tetrahidrofolat (MTHFR) eksikliği, mitokondriyal hastalıklar, biotinidaz eksikliği, Krabbe hastalığı ve metakromatik lökodistrofi gibi lökodistrofilerdir. Arginaz eksikliği ve hiperornitine-mi-hiperamonemi-homositrülinemi sendromu, izole spastik parapareziyi taklit eden klinik tablolar gösterir ve tedavi edilebilir hastalıklardır.

Ataksi, distoni veya spastisiteden daha seyrek görülür, epizodik veya kronik olabilir. Metabolik nedenli epizodik ataksiler, iyon kanal defektlerinden ayırt edilmelidir. Atak sırasında biyokimya değerlerinin görülmesi gerekir. Ataksinin tedavi edilebilir metabolik nedenleri arasında, biotinidaz eksikliği, geç başlangıçlı üre döngüsü bozuklukları ve akçaağaç şurubu idrarı hastalığı (*maple syrup urine disease*: MSUD) sayılabilir. Piruvat dehidrogenaz eksikliği, karbonhidrattan zengin beslenme ve ateşli hastalık dönemlerinde epizodik ataksiye neden olabilir ve ketojenik diyet gerektirir. GLUT-1 eksikliği olan hastalarda, açlıkta veya bazen karbonhidrattan zengin beslenme dönemlerinde artan, ketojenik diyetle iyileşme gösteren ataksi atakları olabilir.

Kronik ataksiye yol açan birçok hastalık tedavi edilebilir değildir. Leigh hastalığı, Refsum hastalığı, konjenital glikozilasyon defektleri, Friedreich ataksisi, gangliozidozis tip II, Kearns-Sayre sendromu ve Niemann Pick tip C kronik ataksiye yol açabilen metabolik hastalıklar arasındadır.

Otizm

Otizmli hastalarda, rutin metabolik hastalık taramalarının tanısal değeri sıklıkla çok düşüktür. Bununla birlikte, yukarıda anlatılan diğer belirtilere benzer şekilde eşlik eden başka nörolojik bulgular ve sistemik tutulum bulguları varsa metabolik hastalıklar düşünülmelidir. Kolesterol biyosentezinde bozukluk sonucu ortaya çıkan Smith-Lemli-Opitz sendromu gelişimsel gecikme, otizm, büyüme geriliği ve değişik malformasyonlar ile kendini gösterir. Nadiren pürin-pirimidin metabolizması bozuklukları tek başına bilişsel sorun ve otizm ile kendini gösterebilir. Serebral folat eksikliği, otizm, mikrosefali, nöbet ve ataksi belirtilerini verir. Biotinidaz eksikliği de otizme neden olabilir. Tedavi edilebilir bir kalıtsal metabolik hastalık olan, serebral kreatin sentez eksikliği sendromları yaygın gelişimsel bozukluk, otistik spektrum bozukluğu, global gelişme geriliği, ifade edici dil alanında gecikme ve/veya nöbet, ekstrapiramidal bulgular, miyopati gibi bulguların birlikteliği ile klinik bulgu verebilir.

Kaynaklar

1. Saudubray JM. Clinical approach to inborn errors of metabolism. In: Inborn Metabolic Diseases. 5th edition. Eds: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 2011.

2. Pierre G. Neurodegenerative disorders and metabolic disease. *Arch Dis Child* 2013; 98: 618-624.
3. Hendriksz CJ. Inborn errors of metabolism for the diagnostic radiologist. *Pediatr Radiol* 2009; 39: 211-220.
4. van Karnebeek CD, Shevell M, Zschocke J, Moeschler JB, Stockler S. The metabolic evaluation of the child with an intellectual developmental disorder: Diagnostic algorithm for identification of treatable causes and new digital resource. *Mol Genet Metab* 2014; 111: 428-438.
5. Shevell M, Ashwal S, Donley D, et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: Evaluation of the child with global developmental delay: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2003; 60: 367-380.
6. Michelson DJ, Shevell MI, Sherr EH, et al. Evidence report: Genetic and metabolic testing on children with global developmental delay: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2011; 77: 1629-1635.
7. Poplawski NK, Harrison JR, Norton W. Urine aminoacid and organic acids analysis in developmental delay or intellectual disability. *J Pediatr Child Health*: 2002 Oct, 38(5): 475 - 480
8. Moeschler J B, Shevell M. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. *Pediatrics* 2014; 134: 903-968

NÖROGELİŞİMSEL HASTALIKLARDA GENETİK İNCELEMELER

Dr. Gülen Eda Utine*, Dr. Mehmet Alikasıfoğlu**

Nörogelişimsel hastalıklar (*neurodevelopmental disabilities*) terimi son yıllarda kullanımı yaygınlaşan bir terim olup, zihinsel yetersizlik (ZY), global gelişimsel gecikme ve otistik spektrum bozukluklarını kapsar. Toplam prevalansı %3-4 kadar olan bu hastalıklar, toplumdaki sıklıkları ve sağlık üzerine etkileri ile birlikte kişisel, ailesel, toplumsal sonuçları da göz önüne alınırsa, çok önemli tıbbi ve sosyal sorunlardır.

Zihinsel Yetersizlik

Zihinsel yetersizlik 18 yaşın altındaki kişilerde zekâ bölümü (*intelligence quotient – IQ*) ile ölçülen entellektüel işlev düzeyinin 70 veya daha düşük olması ve bunun yanı sıra uyumla ilgili işlevlerin (iletişim, kişisel bakım, sosyal/kişilerarası beceriler, iş/meslek ve akademik beceriler vb) en az ikisinde kişinin yaşına ve kültürel düzeyine göre beklenen standardın altında bulunması olarak tanımlanır. Zihinsel yetersizlik tanımına uygun olması için bir hastanın hem entellektüel işlevlerinin, hem de uyumla ilgili işlevlerinin belirgin derecede etkilenmesi ve bu etkilenmenin 18 yaşından önce başlamış olması gereklidir. Önceden yaygın olarak kullanılan mental retardasyon terimi uluslararası tıp yazınında artık yerini *intellectual disability* (zihinsel yetersizlik) terimine bırakmıştır.

Gelişimsel becerilerin güvenilir ve geçerli standart bir ölçümünün yapılamadığı 5 yaş altındaki çocuklarda, zihinsel yetersizlik terimi yerine ‘global gelişme geriliği’ terimi kullanılır. Bu durum kaba/ince motor, dil/konuşma, kavra-

* Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara.

** Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara.

ma, sosyal/kişisel ve günlük yaşam aktiviteleri gibi gelişimsel alanlardan en az ikisinde, en az iki standart sapma düzeyinde önemli gecikme saptanmasıyla tanınmaktadır. Bu tanı, öğrenme veya uyumdaki zorlukları gösterebilir ve gelecekteki ZY'nin habercisi olabilir; ancak hafif gecikmeler geçici de olabilir ve ZY'ye neden olmayabilir.

Zihinsel yetersizlik, IQ skoruna göre hafif, orta, ağır ve çok ağır olarak dört sınıfta değerlendirilir. Uygun ve geçerli psikometrik testlerle ölçülen IQ en az 70 ise zekâ düzeyi normal kabul edilir. Yetmişin altındaki değerler ise sınıflamaya göre, 50-69 arasında "hafif", 35-49 arasında "orta", 20-34 arasında "ağır", 20'nin altında "çok ağır" ZY'yi gösterir. IQ 70-85 arasında ise sınır zekâ kabul edilir.

Prevalans rakamları kullanılan tanı kriterlerine ve toplumlara göre değişiklik göstermekle birlikte, Amerikan Psikiyatri Derneği'nin yukarıda bahsedilen kriterleri temel alındığında ZY'nin toplumda görülme sıklığı %2-3, orta-ağır dereceli yetersizliğin toplumdaki sıklığı ise %0,3-0,5 kadardır.

Zihinsel Yetersizlikte Etiyoloji

Çocukluk yaş grubunda gelişimsel sürece bağımlı olarak ortaya çıkan birçok hastalıkta olduğu gibi, ZY'de de embriyolojik dönemden başlayarak gelişimin çeşitli basamaklarındaki farklı evrelerde, gelişmekte olan sinir sistemine etki eden çok çeşitli genetik faktörler, doğal ve çevresel etkenler rol oynar. Kromozom anomalileri, tanınabilir genetik sendromlar, çeşitli sistemleri ilgilendiren birçok tek gen hastalığı, yapısal santral sinir sistemi anomalileri, aralarında hipoksik-iskemik ensefalopati, intrauterin enfeksiyonlar, toksinler, teratojenler, prematürite komplikasyonları ve benzeri durumların sayılabileceği prenatal ve perinatal etkenler, çevresel, nutrisyonel ve teratojenik nedenler gibi postnatal durumlar, ayrıca bu etkenlerin birlikte etkilerine bağlı ailesel/sosyokültürel sorunlar bilinen belli başlı nedenler arasında sayılabilir.

Etiyolojik yönden çok heterojen olan ZY'de sorumlu genetik ve/veya çevresel nedenlerin aydınlatılabilmesi de farklı merkez ve hasta grupları arasında çok değişkenlik göstermektedir. Çeşitli çalışmalarda etiyolojik verim %10-81 arasında değişmektedir. Hafif yetersizlikte %75-80, ağır yetersizlikte ise %20-50 oranında altta yatan neden saptanamaz, ancak günümüzde kullanılan ileri teknolojik yöntemlerle sorumlu biyolojik etkenlerin saptanmasında hızlı ilerlemeler kaydedilmektedir.

Genetik nedenler hafif ZY'nin yalnızca %5-10'unda saptanabilmektedir. Önemli bir kısmının ailesel veya çevresel olduğu kabul edilen, biyolojik nedeni hastaların yarısından azında saptanabilen hafif yetersizliğin en sık tıbbi nedenleri arasında prenatal, perinatal veya postnatal etkilenmeler, minör konjenital anomalilerin eşlik ettiği genetik sendromlar, fetal dönemde maternal alkol/ilâç alımına bağlı etkilenmeler ve cinsiyet kromozomu anomalileri bulunur. Bilinen en önemli risk faktörü düşük doğum ağırlığı olup, prematürite ve prematüritenin diğer komplikasyonları ikinci sırada gelir. Antenatal dönemde alkol veya diğer ilâçlarla maternal entoksikasyon, TORCH gibi intrauterin enfeksiyonlar, antenatal dönemdeki maternal ya da postnatal besin eksiklikleri ve postnatal enfeksiyonlar diğer nedenler arasında sayılabilir. Bunun yanı sıra, hafif ZY, ebeveynlerinde sınırda veya hafif düzeyde benzer etkilenme bulunan çocuklarda diğerlerine göre 4 kat daha fazla görülür. Bunun hem multifaktöriyel genetik özelliklerin etkisiyle, hem de sosyoekonomik düzeyin böyle ailelerde daha elverişsiz olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülür. Bu tür ailesel/sosyokültürel etkenler beslenme eksikliklerini, kültürel yoksunluk/uyaran eksikliğini veya temel sağlık hizmetlerine ulaşamama gibi pek çok faktörü de kapsayabilir. ZY çevresel ve edinilmiş nedenlere bağlı olduğunda, özellikle prematürite, asfiksi veya ailesel nedenlere bağlı ise, fiziksel anomaliler eşlik etmeyebilir.

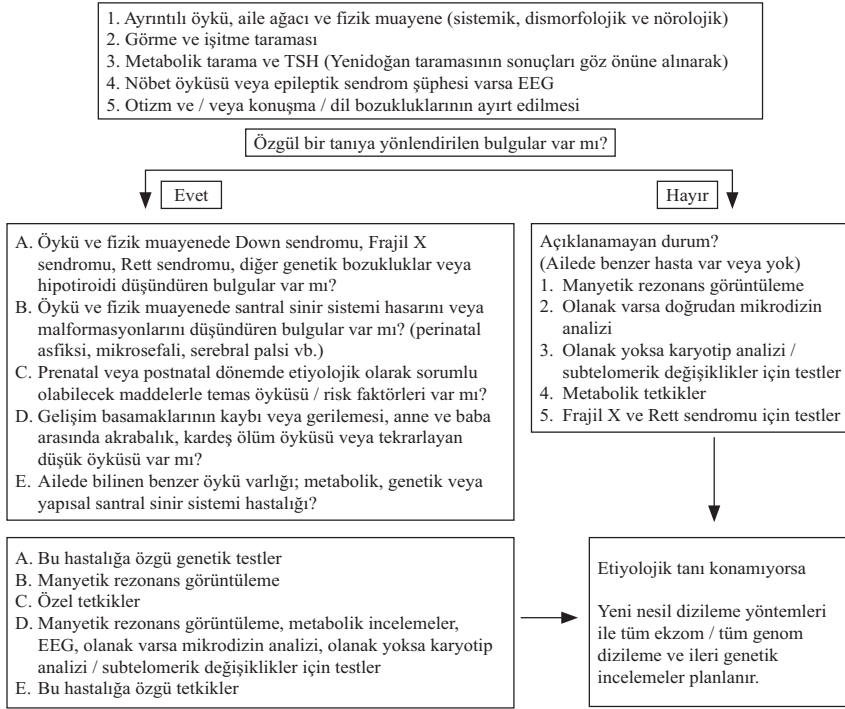
Buna karşılık ağır ZY'nin dörtte üçünde biyolojik bir neden saptanabilir. Ağır etkilenmede biyolojik etkilerin çoğu prenatal dönemle ilgili olup, embriyolojik hayatın daha erken safhalarında görülen etkiler daha ağır sonuçlara yol açmaktadır. Dolayısıyla embriyolojik gelişimin daha erken dönemlerinde etkileri oluşan kromozomal ve genetik nedenler, ağır düzeyde yetersizliğin görece daha büyük bir kısmından sorumludur. Stromme ve ark. ağır ZY bulunan 79 hastayı incelemişler ve %96'sında altta yatan nedeni (%22'sinde kromozom hastalıkları, %21'inde genetik sendromlar, %9'unda gelişimsel beyin anomalileri, %8'inde metabolik/nörodejeneratif hastalıklar, %6'sında ailesel ZY, %5'inde postnatal nedenler, %4'ünde perinatal nedenler ve %4'ünde konjenital enfeksiyonlar) saptayabilmişlerdir. Stevenson ve ark. 2003 yılında, çoğunluğu ağır etkilenmiş kurum hastaları olmak üzere yaklaşık 11.000 hastayı içeren bir tarama sonucunda, hastaların %56'sında altta yatan nedenin saptanamadığını, %11'inde kromozom hastalıklarının, %8'inde tek gen hasta-

lıklarının, %6'sında ailesel ZY'nin, %5'inde prematüritenin, %5'inde enfeksiyon hastalıklarının, %5'inde travmanın, %2'sinde metabolik hastalıkların, %2'sinde multifaktöriyel hastalıkların, %2'sinde genetik olduğu bilinen veya kabul edilen hastalıkların, %1'inden azında da diğer çevresel etkenlerin rol oynadığını tanımlamışlardır.

Zihinsel Yetersizlikte Klinik Yaklaşım

Etiyolojinin belirlenmesi hastalığın seyrinin, tedavi seçeneklerinin ve prognozunun ortaya konması için gerekli olduğu kadar, aileye kesin bir açıklama yapılabilmesi, gereksiz tetkiklerin önlenmesi, aileye gereksinim duyduğu desteğin ve tekrarlama riski konusundaki uygun genetik danışmanın verilebilmesi için de çok önemlidir. Etiyolojiyi saptamaya yönelik güncel yaklaşım öykünün, fizik muayene bulgularının ve aile öyküsünün yönlendirdiği incelemelerle, bunların doğrultusunda uygun seçilmiş birtakım genetik tetkikleri içermektedir (Şekil 1). Hastanın tıbbi öyküsü (prenatal ve perinatal etkilenmeye neden olan prematürite, maternal entoksikasyon, asfiksi, maternal hastalıklar, fetal veya postnatal dönemdeki enfeksiyonlar, travma, vasküler olaylar vb), en az üç kuşağı içeren soyağacının çizilerek sorgulandığı aile öyküsü (benzer veya ilişkili hastalıklar, olası taşıyıcılıklar vb) ve dismorfolojik, nörolojik ve davranışsal bulguların özellikle ayrıntıyla değerlendirildiği fizik muayene (klinikte tanınabilir sistemik hastalıklar, dismorfik sendromlar vb) ilk değerlendirmede olası nedenlere yönlendirebilir. Ancak, tüm sorgulamaya rağmen belirli bir ön tanıya ulaşılamayan hastalarda metabolik hastalıklar, epileptik sendromlar, görme veya işitme engeline yol açan hastalıklar, genetik sendromlar, yapısal santral sinir sistemi hastalıkları ve hipotiroidi gibi belli başlı temel pediatrik inceleme alanları mutlaka göz önüne alınmalıdır. Özgül tanı için eşlik eden otistik bulgular, epilepsi, özel öğrenme güçlüğü ve davranış problemleri gibi sorunların iyi analiz edilmesi gereklidir. Görme ve işitme muayenesi mutlaka yapılmalı, metabolik tarama ve beyin manyetik rezonans görüntüleme incelemelerinin tanısal katkısı değerlendirilmeli, seçilmiş bir temele dayalı genetik incelemeler planlanmalıdır. Değişik testlerin tanısal katkısı, öykü ve fizik muayene özelliklerine ve ZY şiddetine göre değişeceği için hastanın ve uygulanacak testlerin bazı özellikleri göz önüne alınarak klinik duruma en uygun algoritma izlenmelidir (Şekil 1).

Zihinsel Yetersizlik / Global Gelişme Geriliği olan Hastaya Tanısal Yaklaşım



Şekil 1. Zihinsel yetersizlik veya global gelişimsel gecikme bulunan hastaya tanısal yaklaşım

TSH: tiroid stimule edici hormon, EEG: elektroensefalografi

Zihinsel Yetersizlikte Genetik Etiyoloji

Genetik nedenlere yönelik tetkikler öncelikle klinik özelliklerin yönlendirdiği doğrultuda planlanır. Bu yazıda ayrıntılı olarak tartışılmayacak çok sayıda pediatrik klinik durum ve hastalık, klinik özellikler gerektirdiğinde uygun şekilde tetkik edilmelidir. Dismorfik, nörolojik ve davranışsal klinik özelliklerine göre uygun hastalara doğrudan Wolf-Hirschhorn, Angelman, Prader-Willi, Williams vb özgül kromozom hastalıklarına yönelik veya Rett sendromu, Kabuki sendromu, fajil X sendromu ve benzeri tek gen hastalıklarına yönelik genetik testler yapılır. Özgül bir etiyolojik ön tanının bulunmadığı durumlarda ise geleneksel olarak, dismorfik bulgular her zaman eşlik etmese bile, çeşitli genetik teknikler belirli bir algoritma izlenerek ve çözünürlük düzeyine göre sıralanarak uygulanır. Buna göre çözünürlüğü en az olan yöntemle gösterilemeyen genomik değişiklikler, çözünürlüğü bir derece daha yüksek olan sıra-

daki yöntemle araştırılır. Sonuç alma hızı ve fayda-maliyet analizi de tetkik ve teknik seçiminde önemli rol oynar.

Kromozomal Anomaliler: Kromozomal anomaliler, genetik materyalin eksikliğini, fazlalığını ve yeniden düzenlenmelerini, 5-10 Mb gibi düşük bir çözünürlükle saptayabilen standart sitogenetik incelemeyle araştırılır. ZY nedeni olarak kromozom anomalileri değişik çalışmalarda %2,93-34,1 arasında bildirilmiştir. En sık Down sendromu olmak üzere otozomal kromozomları ilgilendiren sayısal veya yapısal anöploidiler, özellikle orta-ağır zihinsel yetersizlik bulunan kişilerde sık görülür ve bazıları diğer bulguların varlığıyla klinikte tanınabilir. Cinsiyet kromozomu anöploidileri ise kromozom hastalıkları arasında ZY'nin daha nadir nedenlerindendir ve hafif etkilenme de daha sık görülür. Bu durum göz önüne alınarak her düzeydeki ZY için kromozom analizi mutlaka planlanmalıdır. Bununla birlikte, en az iki disomorfik bulgusu olan hastalarda sitogenetik incelemelerin tanısallık katkısı %20'ye kadar yükselebilir.

Submikroskopik Kromozom Anomalileri: Daha küçük (1-5 Mb) DNA segmentlerini ilgilendiren değişiklikler mikroskopa yapılan standart karyotip analizinde saptanamaz. Submikroskopik kromozom anomalileri arasında mikrolelesyon/mikroduplikasyon sendromları, görünürde dengeli olan translokasyonlardaki submikroskopik dengesizlikler ve subtelomerik yeniden düzenlenmeler sayılabilir. Mikrolelesyon/mikroduplikasyon sendromlarında hastalarda klinikte fenotipik ipuçları yakalanabilir, ancak henüz iyi tanımlanmamış subtelomerik yeniden düzenlenmelerden kuşku duymak klinik ve sitogenetik değerlendirmeye mümkün olmayabilir.

i. Subtelomerik Yeniden Düzenlenmeler: Küçük olmaları veya birbirine benzer bant boyanma özellikleri nedeniyle rutin kromozom teknikleriyle gösterilemeyen kriptik subtelomerik kromozom değişiklikleri 1993'ten beri ZY'nin önemli bir nedeni olarak bilinmektedir. 1995-2004 arasında yapılan 32 ayrı çalışmada subtelomerik delesyon analizinin verimi %0,5-16,3 arasında bulunmuştur. 1998-2002 arasında yapılan 21 ayrı çalışma incelendiğinde ise subtelomerik yeniden düzenlenmelerin sıklığının %0-29,4 arasında değişebildiği bulunmuştur. Uygun klinik parametrelere dayanarak seçilen hastalarda tanısallık katkısı daha da artırılabilir; de Vries ve diğ. geliştirdikleri seçme kriterlerine göre en az üç puan alan hasta grubunda duyarlılığın %100, özgüllüğün %27 olduğu, buna karşılık en az dokuz puan alan hasta grubunda ise duyarlılığın %11, özgüllüğün %99 olduğu gösterilmiştir. Genel olarak hafif yetersizlikte

%0,5-1,1 ve orta-ağır etkilenmede ise %6,8-7,4 oranında subtelomerik bölge değişikliklerinin saptanabildiği kabul edilir. Değişikliklerin sınır zekâ düzeyinde bile bulunabileceği de gösterilmiştir.

Subtelomerik yeniden düzenlenmeler tüm kromozomlarda bildirilmiştir. Kromozomların subtelomerik bölgelerinin genden zengin olması nedeniyle bu bölgelerin yeniden düzenlenmelerini inceleyen yöntemlerle ZY bulunan hastaların önemli bir kısmında etiyojoloji aydınlatılabilir. Belirli bir lokusa özgü problemlerin hastaya ait metafaz yaymalarının üzerine uygulanarak hibridizasyonunu gerektiren flöresan *in situ* hibridizasyon (FISH) submikroskopik değişiklikleri gösterebilen yüksek çözünürlüğü sağlayabilir, ancak her bir lokus için ayrı probun kullanılması nedeniyle zahmetli, yüksek maliyetli ve zaman alan bir inceleme yöntemidir. Submikroskopik kopya sayısı değişikliklerinin tarama şeklinde araştırılması için geliştirilen daha uygun ve hızlı yöntemler arasında, tek deneyde 45-50 kadar genomik segmentin polimeraz zincir reaksiyonu (PCR: *polymerase chain reaction*) ile çoğaltılmasına dayalı multipleks ligasyon-bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA) sayılabilir. Oldukça hızlı, kolay, verimli ve düşük maliyetli olan bu yöntem sınırlı prob sayısı nedeniyle bir tarama yöntemi olmaktan çok, ilgilenilen genomik bölgelere yönelik hızlandırılmış bir grup FISH deneyi gibi düşünülebilir. Son on yılda geliştirilerek başarılı klinik ve deneysel kullanım özellikleriyle laboratuvarlara hızla yerleşen mikrodizin temelli yöntemler ise tüm genomu inceleme olanağı sunarak subtelomerik bölgelere yönelik özel tetkiklere duyulan gereksinimi azaltmıştır.

ii. *İnterstisyel Kromozom Değişiklikleri*: Kriptik interstisyel kromozom anomalileri ZY'nin diğer bir önemli nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Sitogenetik laboratuvarlarının etiyojolojik tanıya katkısını araştırmak üzere 2006'da yayınlanmış bir çalışmada 600 hastanın %3,2'sinde yetersizliğin segmental anözomilere bağlı olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bunlar arasında delesyonlar (%1,3), duplikasyonlar (%0,7), mozaik delesyon ve duplikasyonlar (%0,2), dengesiz resiprokal translokasyonlar (%0,8) ve dengesiz insersiyonlar (%0,2) bulunmaktadır. Klinikte belirli bir ön tanı olmadığı durumlarda da tanı konmasını sağlayabilen ve bu özelliği ile tarama niteliği de taşıyan mikrodizin temelli yöntemler, bu gruptaki genomik hastalıklar için en uygun tekniktir.

iii. *Mikrodelesyon Sendromları*: Tek tek nadir görülmelerine rağmen mikrodelesyon sendromları bir grup olarak düşünüldüğünde ZY nedenleri arasında önemli bir yer tutar. Ardışık genlerin silinmesine bağlı oluşan bu sendromlar

fiziksel ve davranışsal özellikler bakımından kendilerine özgü kalıplar oluşturdıklarından klinik olarak tanınabilir hastalıklardır. Prader-Willi, Angelman, Williams, 22q11.2 ve 1p36 mikrolelesyon sendromları en sık görülenlerdir. 2006'da yayınlanmış bir çalışmada 600 hastanın %1,3'ünde mikrolelesyon sendromları bulunmuştur. Klinikte tanınabilir olmaları nedeniyle bu gruptaki hastalıklar için FISH yöntemi en uygun tekniktir.

iv. Kopya Sayısı Değişiklikleri (Copy Number Variation; CNV): CNV'ler referans genom ile karşılaştırıldığında kopya sayısı değişikliği gösteren en az 1 kb uzunluğunda DNA segmenti değişikliklerini ifade eder. İnseriyon, delesyon ve duplikasyonları kapsar. İnsan genomunun %12 kadarını içerebileceği belirlenmiştir. CNV'ler gen dozajını değiştirebilirler ancak, kodlayan dizileri ya da düzenleyici elemanları ilgilendirebilmeleri nedeniyle biyolojik etkileri hiç olmayabilir veya mutasyonlar kadar ciddi de olabilir.

Son yıllarda çok küçük kopya sayısı değişikliklerinin ZY'nin önemli bir nedeni olduğu gösterilmiştir. Bu amaçla ilk geliştirilen yöntem olan *microarray-based comparative genomic hybridization* (aCGH) yöntemi, submikroskopik kopya sayısı değişikliklerinin tüm genomda taranmasında, yüksek çözünürlüklü verilerin elde edilmesini sağlamaktadır. Klonlama yöntemiyle elde edilmiş çok sayıda DNA dizisinden oluşmuş dizinler üzerine hedef DNA'nın FISH yöntemine benzer şekilde hibridize edilmesiyle yapılan bu testler, 0,5-15 Mb arasında değişen DNA dizilerinin kopya sayısı değişikliklerine duyarlıdır. Bundan daha kısa DNA dizilerinin kopya sayısı değişikliklerinin de ZY nedeni olabildiğinin gösterilmesinden sonra, yüksek çözünürlüklü tüm-genom SNP (*single nucleotide polymorphism*) mikrodizini daha ideal bir yöntem olarak denemeye başlamıştır. Çalışmalar SNP mikrodizin setlerinin hem submikroskopik kopya sayısı değişikliklerini, hem de kopya sayısı değişikliği içermeyen uniparental dizomileri belirleyebildiğini göstermiştir. Bu yöntemin çözünürlüğü seçilen teknolojik düzeye göre 600 kb kadar yüksek olabilmekte, tanısal katkısı hasta grubuna ve çözünürlük düzeyine göre %20'ye kadar çıkmaktadır.

Yüksek çözünürlüklü ve tanıya yüksek katkısı olan mikrodizin temelli bu yöntemlerin son yıllarda yaygınlaşması ve ucuzlamasıyla, katkısı ve çözünürlüğü daha düşük olan standart karyotipleme yönteminin yerini alması ve fizik muayenenin doğrudan yönlendirdiği Down sendromu, Angelman sendromu

ve benzeri özgül bir hastalık yoksa, ilk basamak genetik tetkik olması gerektiği yaygın olarak kabul edilmektedir.

Imprinted Genlerin Regülasyonu ile İlgili Bozukluklar: Genomik *imprinting* bir genin seçici olarak, ebeveynlerden gelen iki alelin sadece birinden eksprese edilmesini ifade eder. Bazı genlerde görülen bu ‘alele özgü ekspresyon’ sitozinlerin metilasyonu, histonların asetilasyonu ve metilasyonu gibi epigenetik modifikasyonlar aracılığıyla olur. Germ hücrelerinde bu epigenetik modifikasyonlar silinir ve ebeveynin cinsiyetine göre yeniden yazılır. *Imprinted* genler genomda genellikle kümeler halinde bulunur. Kromozom 7, 11, 14 ve 15 üzerinde böyle kümelerin bulunduğu bölgeler olduğu bilinmektedir.

Günümüzde epigenetik modifikasyonun düzenlenmesinde hatalar olduğu durumlarda ortaya çıkan çeşitli hastalıklar bilinmektedir. Bunlardan en sık ZY nedeni olan hastalıklar Prader-Willi sendromu ve Angelman sendromudur. Sorumlu genetik mekanizmaların ortak etkisi, bunların ilkinde 15q11q13 bölgesinde paternal gen ekspresyonunun kaybı, ikincisinde ise aynı bölgedeki *UBE3A* geninin maternal ekspresyonunun kaybıdır. Prader-Willi sendromunda hastaların yaklaşık %75’inde babadan gelen kromozomda, Angelman sendromunda ise hastaların yaklaşık %75’inde anneden gelen kromozomda 15q11q13 bölgesinde 4 Mb büyüklüğünde delesyon vardır. Ancak, seçici olarak bir ebeveynden gen ekspresyonu olmasını sağlayan epigenetik düzenlemenin bozulması nedeniyle oluşan uniparental dizomi mekanizmasıyla da hastalık görülebilir; Prader-Willi sendromunda hastaların %20’sinde hastalık her iki homolog bölgenin de anneden geldiği “maternal uniparental dizomi” durumuna bağlı olarak, Angelman sendromunda da hastaların %2-3’ünde “paternal uniparental dizomi” nedeniyle *UBE3A* geninin maternal kopyasının eksikliği nedeniyle ortaya çıkar.

Imprinting ile ilişkili hastalıklar altta yatan mekanizmaya göre, metilasyona duyarlı MLPA veya genotip düzeyinde bilgi sağlayan SNP mikrodizini gibi farklı yöntemlerle incelenebilirler.

Tek Gen Hastalıkları: ZY ile ilgili olduğu belirlenen genler arttıkça, bu fenotipin hücresel işlevlerdeki birçok farklı süreci kapsayan ortak yollardaki sorunların ortak bir sonucu olduğu açıkça anlaşılmaktadır. *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) kataloğunun günümüzde ZY ile ilgili literatürde yayınlanan 2500’den fazla geni veya fenotipi kapsadığı bilinmekte ve tüm ge-

nomun üçte birinin insan beyinde eksprese edildiği tahmin edilmektedir. En az 450 gendeki mutasyonun doğrudan ZY nedeni olduğu saptanmış, 200'den fazla X'e bağlı genin de ZY ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir. Günümüzdeki teknolojik ilerlemeler sayesinde yüksek çözünürlüklü tekniklerin geliştirilmesiyle, sorumlu genlerin bulunması da oldukça hızlanmıştır.

i. Otozomal Genlerle ilgili Zihinsel Yetersizlik

Dominant kalıtım özelliği gösteren gen mutasyonları genellikle *de novo* olarak ortaya çıkar ve etkilenmiş bireyler yetersizlikleri nedeniyle genellikle çocuk sahibi olmazlar. Birden fazla etkilenmiş bireyin bulunduğu, otozomal dominant kalıtım kalıbı gösteren geniş ailelerin bulunmaması nedeniyle bu genlerle ilgili bilgiler, geleneksel olarak, ancak dengeli translokasyon, inversiyon veya duplikasyonu olan hastalarda kromozomal kırık noktalarının incelenmesiyle veya moleküler karyotipleme ile elde edilebilmektedir. Buna karşılık *de novo* nokta mutasyonlarının aslında nadir görülmediği, otozomal dominant kalıtım özelliği gösteren genlerin sporadik hastalıktan yüksek sıklıkta sorumlu oldukları düşünülmektedir.

Sendromik olmayan ZY bulunan hastaların yaklaşık dörtte birinde otozomal resesif kalıtım şeklinin görülebileceği tahmin edilmektedir. Bununla ilgili bilgi birikimi henüz az olmakla birlikte, son yıllarda birçok yeni gen bulunmuştur. 2006'ya kadar otozomal resesif geçişli sendromik olmayan ZY nedeni olduğu kanıtlanmış sadece üç otozomal gen bildirilmişken, 2010'a kadar 30'dan fazla gen bulunmuş ve 40 kadarının sendromik olmayan tipte ZY nedeni olduğu yaklaşık 50 yeni lokus saptanmıştır.

ii. X'e bağlı Zihinsel Yetersizlik (X-linked intellectual disability - XLID)

1938'de ZY'nin toplumda erkeklerde kadınlara göre daha fazla görüldüğünün farkedilmesinden beri geçen zaman içerisinde, X kromozomu üzerinde yer alan ve erkeklerin hemizigot olduğu çok sayıda gen arasından önemli bir kısmının zihinsel işlevlerle ilişkili olduğu, erkeklerde görülen ZY'nin yaklaşık %10-12'sinin X'e bağlı olduğu, XLID'in erkeklerde sıklığının binde 1,66 kadar yüksek, bunun en az üçte ikisinin de sendromik özellikler taşımayan XLID (binde 0,9-1,4) ve çok sayıda gen içeren bu grubun kendi içinde oldukça heterojen olduğu bulunmuştur. Bu heterojen ve klinikte tanınması zor grubun klinisyenler için en büyük önemi, kalıtsal ZY'nin en sık nedeni olan frajil

X sendromunun tek başına XLID'in %20'sinden, genel olarak erkeklerdeki tüm ZY'nin de %2-3 kadarından sorumlu olmasıdır. Günümüze kadar XLID ile ilişkisi bulunan yaklaşık 200 genin hiçbirisi, tek başına XLID grubunun bu kadar büyük bir kısmından sorumlu bulunmamıştır. XLID sendromik olan ve sendromik olmayan diye bilinen iki grupta incelenmekte ve bu sınıflama fiziksel, nörolojik, metabolik vb. diğer bulguların eşlik edip etmemesine göre yapılmaktadır. Ancak son yıllarda, sorumlu genlerle ilgili çalışmalar yapıldıkça, bu iki grup arasındaki ayrımın çok belirgin olmadığı, *XNP*, *RSK2*, *FGD1*, *OPHN1*, *MECP2*, *SLC6A8*, *ARX*, *PQBP1* ve *JARID1C* gibi birçok gendeki mutasyonların her iki duruma da yol açabildiği görülmüştür.

Özgül fiziksel ve davranışsal özellikler gösteren frajil X sendromunun sıklığı erkeklerde 1/4000, kadınlarda 1/7000'dir. Bu hastalarda orta-ağır zihinsel yetersizliğin yanı sıra, makroorşidizm, büyük kulaklar, belirgin çene ve bağ dokusu gevşekliğinin de eşlik ettiği bir fenotip bulunur. Konuşma ile ilgili problemler ve otistik davranışlar görülür. Sosyal fobi, hiperaktivite ve dikkat eksikliğinin belirgin olduğu bir davranış fenotipi gözlenir. Hastalık *FMRI* geninin 5' ucundaki translasyona uğramayan bölgesindeki CGG tekrar sayısındaki artışa ve gen ürünü olan FMRP proteininin işlev kaybına bağlı ortaya çıkan X'e bağlı bir üçlü tekrar hastalığıdır. Aile ağacı ve ailedeki etkilenmiş kişiler, üçlü tekrar hastalıklarının bir özelliği olan antisipasyondan, X'e bağlı kalıtımın genel özelliklerinden ve kadın hastalarda rasgele X inaktivasyonu mekanizmalarından etkilenen değişik klinik tablolar gösterirler. ZY etiyolojisinin saptanmasına yönelik çalışmaların meta-analizlerinde, klinik bulgularına göre uygun seçilmiş hastalarda frajil X sendromu mutasyon analizinin veriminin %7,6'ya kadar yükselebileceği gösterilmiştir. Fiziksel, zihinsel ve davranışsal özellikler frajil X sendromu için çok tipik olmadığında bile, gelişimsel gecikme, sınırda IQ veya otistik bulgular ile kliniğe başvuran hastaların tümüne frajil X sendromu için moleküler test yapılması önerilmekte ve bu hastaların %2-6 kadarında *FMRI* mutasyonu bulunabileceği tahmin edilmektedir.

MECP2 genindeki defektlerin XLID'nin %1-1,5'inden sorumlu olabileceği kabul edilir. Böylece hastalığa neden olma sıklığı açısından *MECP2* geni *FMRI* geninden sonra ikinci sırada gelir. *MECP2*, sendromik olmayan zihinsel yetersizlik dışında, Rett sendromu, erkek bebeklerde fatal neonatal ensefalopati, progressif spastisite, Angelman ve Prader-Willi sendromu benzeri fenotiplere de

neden olur. Şimdiye kadarki çalışmalarda bu iki gen kadar yüksek bir sıklıkta ZY nedeni olan X'e bağlı bir gen bulunmamıştır.

Otistik Spektrum Bozuklukları (OSB)

Otizm, 36. aydan önce başlayan, sosyal becerilerde ve iletişimde sorunların, sınırlı ilgi alanlarında tekrarlayıcı davranışların izlendiği gelişimsel bir bozukluktur (Bakınız Bölüm 6). Davranışsal ve gelişimsel semptomlar tipik olarak ikinci yaş içerisinde dikkate gelir. OSB, DSM-IV sınıflamasına göre, belirli özellikleri nedeniyle özgül olarak tanımlanmış otizmin dışında kalan bazı klinik durumları kapsar; Asperger sendromu, PDDNOS (*pervasive developmental disorder not otherwise specified*) veya sendromik (ya da bir başka hastalığa sekonder olduğu düşünülen) otizm gibi. Yaygın gelişimsel bozuklukların tümü birlikte düşünüldüğünde 20-80/10.000 gibi yüksek sıklıklar bildirilse de, tek başına otizmin sıklığı 13/10.000 olarak bildirilmiştir.

Bir grup olarak ele alındığında OSB çok heterojen olmasına karşın, ailesel yığılım, ikiz çalışmaları ve otistik bozukluklara neden olabilen genetik sendromlar göz önüne alındığında, genetik temeline dair güçlü kanıtlar bulunur. Günümüzde 100'den fazla genetik veya genomik hastalığın OSB nedeni olduğu bilinmektedir. Bu hastalıkların aynı zamanda ZY nedeni olması bu iki nörogelişimsel hastalığın ortak genetik temeli olduğu düşüncesini desteklemektedir. Bunun yanı sıra, hastaların önemli bir kısmında bu iki durumun bir arada olduğu, ZY bulunan hastaların %10-40'ında OSB görüldüğü, bazı hastalıklarda bu birlikteliğin daha da belirgin olduğu, OSB bulunan hastaların da %70'inde ZY, kalan %30'unda da konuşma ve davranış gibi özel sorunların bulunabildiği bilinmektedir.

OSB tanısı olan hastaların ancak %10-20 kadarında altta yatan genetik etiyoloji belirlenebilmektedir. Bunların yaklaşık %5'inde 15q11q13 duplikasyonu veya 2q37, 22q11.2, 22q13.3 delesyonları gibi mikroskopik olarak saptanabilen kromozomal değişiklikler bulunur. OSB, otozomal dominant, otozomal resesif veya X'e bağlı tek gen hastalıklarının bir parçası olarak da izlenebilir. Bunlar arasında en yaygın olanı hastaların %1-5 kadarından sorumlu olabilen frajil X sendromudur. OSB nedeni olabilen diğer tek gen hastalıkları arasında tüberosklerozis (*TSC1* ve *TSC2*), nörofibromatozis (*NF1*), Angelman sendromu (*UBE3A*), Rett sendromu (*MECP2*) ve *PTEN* mutasyonlarına bağlı

durumlar sayılabilir. Prader-Willi sendromu, 22q11.2 delesyonu, Turner sendromu, Cornelia de Lange sendromu, Lesch Nyhan sendromu, Smith-Lemli-Opitz sendromu, Sanfilippo hastalığı, fenilketonüri, Williams sendromu, Smith Magenis sendromu, Cohen sendromu gibi birçok diğer hastalık ve genetik sendrom da OSB nedeni olabilir. Birçok lokusta *de novo* ortaya çıkan submikroskopik kopya sayısı değişikliklerinin hastaların %5-10 kadarında bulunabileceği de son yıllardaki çalışmalarda gösterilmiştir. *NRXN1*, *NLGN3*, *NLGN4*, *SHANK3* ve *SHANK2* gibi genlerdeki nokta mutasyonlarının da OSB'ye neden olabildiği bildirilmiştir.

Nörogelişimsel Hastalıkların Biyolojik Temeli

Zihinsel yetersizlik ve OSB kendi içlerinde de çok heterojen olmalarına karşın, biyokimyasal ve moleküler olarak yakın ilişkilidirler. Günümüzde en az 400 genin nörogelişimsel hastalıklarla ilişkili olduğu bulunmuştur, bu rakamın ilgili genlerin az bir kısmını temsil ettiği düşünülmektedir. Nörogelişimsel hastalıklarla ilişkili genlerin klonlanmasına yönelik çalışmalarda sorumlu genlerin önemli bir kısmının ortak olduğu görülmüştür. Birçok gendeki mutasyonların (*NRXN1*, *CNTNAP2*, *NLGN4*, *SHANK2* ve *SHANK1* gibi.) iki durumdan biriyle sonuçlanabildiği de bilinmektedir. Nörogelişimsel hastalıklarla ilgili genetik temel, tek gen mutasyonlarının yanı sıra delesyon ya da duplikasyon gibi kopya sayısı değişikliklerini de kapsayabilir. Etiyolojide birden fazla gende çeşitli değişikliklerin bir arada bulunması anlamına gelen 'oligogenik kalıtım modeli' de öne sürülmüştür.

Nörogelişimsel hastalıklarla ilişkili genlerin kodladığı proteinlerin işlevlerine göre değerlendirilmesiyle, altta yatan hücresel ve moleküler mekanizmalar da anlaşılmaya başlamıştır. Günümüzde bilinen genler saptanabilen işlevlerine göre kromatin düzenlemesi, transkripsiyon, translasyon ve gen ekspresyonunun düzenlenmesinde işlev gören çeşitli proteinlerin düzenlenmesi, protein modifikasyonu, aktin hücre iskeleti yapısı ve nörit büyümesi, enerji metabolizması, küçük molekül transportu, RNA ile ilgili işlemler ve ubiquitinasyon gibi çok çeşitli hücresel süreçlerde rol oynayabilirler. Sinaptik veziküllerin transportu ve diğer işlevleriyle ilgili proteinleri kodlayan genler, reseptörler, hücre adezyon molekülleri gibi sinaps yapısında yer alan veya işlev gören proteinleri kodlayan çok çeşitli genler de, nöron işlevi ve dolayısıyla ZY ile ilişkili olabilir.

Nöron hücre iskeleti yapısında ve nörit büyümesinde işlev gören proteinleri kodlayan genler: Nöronların aktin iskeleti, akson ve dendrit büyümesi, sinaps oluşumu, sinaptik matürasyon ve stabilizasyon açısından kritik önem taşır. Aktin filamentler ve mikrotübüllerin oluşturulması, polimerizasyonu ve düzenlenmesi ile ilgili temel moleküller arasında, aktin bağlayan proteinler ve küçük RhoGTPazlar olarak bilinen bir protein ailesinin üyeleri bulunur. RhoGTPaz proteinleri, G-protein döngüsünü düzenleyerek, hücre dışından gelen sinyallerin hücre içine alınmasında ve uyarılar doğrultusunda hücrede aktin iskeletinin oluşumunu yönlendirerek nöronal ağın şekillenmesinde önemli rol oynayan sinyal proteinleridir. RhoGTPaz proteinleri GTP bağlı olduklarında aktif, GDP bağlı olduklarında inaktif konfigürasyona sahiptirler. Bu konfigürasyon GTPaz aktive edici proteinler (GAP), guanin-nükleotid değişim faktörleri (GEF) ve guanin-nükleotid disosiasyon faktörleri (GDI) tarafından kontrol edilirler. Dolayısıyla, RhoGTPaz döngüsü ile ilgili çeşitli düzenleyici proteinleri kodlayan genler ZY nedeni olabilirler. Çeşitli genlerin mutasyonlarında hastalarda nöron göçünün bozulmasına bağlı nöronal migrasyon anomalileri görüldüğü, dendritik çıkıntıların sayılarının azaldığı, normalde mantar gibi olması gereken dendritlerin daha uzun ve daha ince olduğu gösterilmiştir. Günümüzde bilinen çok sayıda gene örnek olarak *OPHN1*, *ARHGEF6*, *PAK3*, *MEGAP*, *DCX*, *OCRL1*, *ARHGEF9*, *FGD1*, *LIMK1* ve *IQSEC2* sayılabilir.

Sinaptik veziküllerle ilgili işlev gören proteinleri kodlayan genler: Presinaptik membranda sinaptik vezikül transportu, füzyonu, geri dönüşümü gibi birçok düzenleyici basamakta rol alan çok sayıda molekülü kodlayan genlerdeki mutasyonlar, nörogelişimsel hastalıklarla ilişkili bulunmuştur. Bunlar arasında sinapsinler olarak bilinen bir protein ailesinin üyeleri presinaptik membranda sinaptik veziküllerin birikmesi, birbirleriyle ve aktin hücre iskeletiyle etkileşime girmesi ile ilişkilidir ve bu üyelerden birini kodlayan *SYN1* genindeki mutasyonların insanlarda OSB ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. RabGTPaz ailesiyle ilişkili olarak görev yapan proteinleri kodlayan genler de bu grupta yer alırlar; bu proteinler sinaptik vezikül transportu, geri dönüşümü ve nörotransmitter salınımı basamaklarında rol alırlar. RabGTPaz proteinlerinin GTP bağlı aktif formu veziküllerin membranlarında, GDP bağlı inaktif formları sitoplazmada bulunur. RabGTPaz aktivitesi de, RhoGTPaz aktivitesi gibi,

GTPaz aktivitelerini artıran GAP proteinleri, GDP/GTP değişimini düzenleyen GEF proteinleri ve vezikül membranında GDP bağlı olarak kalmış enzimlerin sitoplazmaya geçerek sitoplazmadaki rezervuarın daha sonraki kullanımlar için temin edilmesinde rol oynayan GDI proteinleri tarafından düzenlenir. Bu gruba dâhil proteinleri kodlayan genler arasında *GDII* ve *ILIRAPLI* bulunur. *ILIRAPLI* geninin kodladığı protein, kalsiyum-bağımlı ekzositozis, nörotransmitter salınımı ve nörit büyümesinde de rol alır. Sinaptik veziküllerin geri dönüşümünde rol oynayan adaptör protein ailesinin üyeleri çeşitli tiplerdeki veziküllerin oluşumunda görev yaparlar. Bu proteinleri kodlayan genlerden AP4B1, AP4E1 ve AP4S1 gibi birimleri kodlayan genlerdeki mutasyonların ZY ile ilişkili olduğu yakın zamanda bildirilmiştir. Bunlar dışında bu grupta *SYP*, *CASK*, *NRXN1*, *KIRREL3*, *SLC6A8*, *NLGN4* ve *DLG3* gibi diğer bazı genlerin rolü de bildirilmiştir.

Gen ekspresyonunun düzenlenmesinde işlev gören proteinleri kodlayan genler: Öğrenme, bellek ve davranış ile ilgili zihinsel gelişim için nöronal ağın uygun şekilde farklılaşması ve işlev görmesi, genlerin seçici olarak eksprese edilmesini veya inhibe edilmesini gerektirir. Bunlarla ilgili düzenleyici genler, kromatin yapısının düzenlenmesi, bir genden matür işlevsel proteinin sentezlenmesi ve işlevi biten proteinlerin yıkılmasına kadar izlenen çok basamaklı süreçte görev yapan çeşitli moleküllerin aktivitelerinin düzenlenmesi aşamalarında görev yaparlar. Ubikitin proteazom sisteminde protein yıkımıyla ilgili görev yapan proteinleri kodlayan ve ZY ile ilişkilendirilmiş çok sayıda gen arasında *UBE3A*, *UBE2A*, *UBE3B*, *HUWE1*, *MID1*, *CUL4B* ve *UBR1* vardır. Otizm ile ilişkili bulunmuş *UBE3A*, *PARK2*, *RFWD2*, *FBOX40*, *PCDH10*, *MEF2* ve *FMR1* gibi birçok gen ürünü de, ubikitin proteazom sistemiyle ilişkili görevler üstlenirler. Ekspresyon düzenleyici *nonsense-mediated mRNA decay* mekanizmasıyla ilişkili genlerden *UPF3B*, *UPF3A*, *SMG6*, *EIF4A3*, *RNPS1*, *RBM8A* da ZY ve OSB ile ilişkisi bildirilmiş diğer genlerdir. Transkripsiyonun düzenlenmesinde görev yaptıkları bilinen *MECP2*, *PQBPI*, *ATRX* ve *FMR2* genleri de ZY ile ilişkili oldukları iyi bilinen genlerdendir.

Hücre adezyon moleküllerini kodlayan genler: Hücre adezyon molekülleri presinaptik ve postsinaptik kompartmanlar arasında kurulan ilişkide, işlevsel olgunlaşmada ve sinapsların idamesinde rol oynarlar. Sinaptik aralıktaki hücre adezyon moleküllerinin çoğu ya kadherin, immünoglobulin, integrin ailelerin-

den ya da presinaptik nöreksinlerden ve onlarla etkileşime giren postsinaptik nöroliginlerden oluşmaktadır. *CDH9*, *CDH10*, *CDH15*, *PCDH9*, *PCDH10*, *PCDH19*, *CNTN4*, *CNTNAP2*, *NLGN3*, *NLGN4X*, *NRXN1* bu proteinleri kodlayan ve ZY ile ilişkili olduğu bulunan genlerden bazılarıdır.

Son yıllarda güncel bir teknolojik ilerleme olan, tüm-genom ve tüm-ekzom sekanslamayı kapsayan yeni nesil dizileme yöntemleriyle, nadir görülen, klinikte tanınabilir olmayan, fakat güçlü bir şekilde genetik temeli olduğu düşünülen her türlü hastalık için tek gen mutasyonları araştırılabilmektedir. Bu yöntemler 20.000 kadar genin tüm ekzonlarının ve hatta ekzonlar arası kodlanmayan bölgelerin aynı anda dizilenmesini, tüm dizi değişikliklerinin saptanmasını ve yapılacak biyoinformatik analiz sonrasında da hastalık nedeni olabilecek değişikliklerin belirlenmesini olanaklı kılmaktadır. Günümüzde tüm genlerin %85-92 kadarını kapsayan bu yöntemlerin tanıya katkısının, kullanılan diğer genetik testlere ilave olarak, %20-30 arasında olduğu bildirilmektedir. Bu yöntemler henüz çok pahalı olmakla ve bazı özel tanısal kısıtlılıklar içermekle birlikte, yüksek tanısal katkı değeri ve hastalıklarla ilgili yeni genlerin belirlenmesi olanağı sunmaları nedeniyle klinik uygulamaya hızla girmektedir. Konuyla ilgili bir örnek olarak, gelişimsel gecikmesi olan beş yaşından küçük 109 hastanın ekzom sekanslama yöntemiyle incelendiği bir çalışmada, verimin %41 kadar yüksek olabildiği gösterilmiştir.

Zihinsel yetersizliğin neden olduğu ciddi ve yaşam boyu süren özel gereksinimler, etkilenmiş kişilerin aileleri ve toplum üzerinde ağır bir yük oluşturmaktadır. Etiyolojisi aydınlatılamadığında, hastaların çeşitli ZY nedenleri için tekrar tekrar tetkik edilmesi ile emek, zaman ve maddi kaynak harcanmaktadır. ZY için tedavi seçeneklerinin belirlenmesi ve olası seyrin öngörülmesinin yanı sıra, önemli bir diğer klinik yaklaşım, hastalığın tekrarlamasının önlenmesi olduğundan, etiyolojik tanının bir an önce konarak yeni gebeliklerde aileye genetik danışma/prenatal tanı verilmesi de amaçlanmalıdır.

Kaynaklar

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (DSM-IV, text revision). Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.
2. Basel-Vanagaite L. Genetics of autosomal recessive non-syndromic mental retardation: Recent advances. *Clin Genet* 2007; 72: 167-174.
3. Betancur C, Sakurai T, Buxbaum JD. The emerging role of synaptic cell-adhesion pathways in the pathogenesis of autism spectrum disorders. *Trends Neurosci* 2009; 32: 402-412.
4. Chelly J, Mandel JL. Monogenic causes of X-linked mental retardation. *Nat Rev Genet* 2001; 2: 669-680.
5. Curry CJ, Stevenson RE, Aughton D, et al. Evaluation of mental retardation: Recommendations of a consensus conference. *Am J Med Genet* 1997; 72: 468-477.
6. de Vries BB, Winter R, Schinzel A, van Ravenswaaij-Arts. Telomeres: A diagnosis at the end of the chromosomes. *J Med Genet* 2003; 40: 385-398.
7. de Vries BBA, White SM, Knight SJL, et al. Clinical studies on submicroscopic subtelomeric rearrangements: A checklist. *J Med Genet* 2001; 38: 145-150.
8. Flint J, Knight S, The use of telomere probes to investigate submicroscopic rearrangements associated with mental retardation. *Curr Opin Genet Dev* 2003;13: 310-316.
9. Fombonne E. Epidemiology of Autistic Disorder and Other Pervasive Developmental Disorders. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (Suppl 10): 3-8.
10. Frints SGM, Froyen G, Marynen P, Fryns JP. X-linked mental retardation: Vanishing boundaries between non-specific (MRX) and syndromic (MRXS) forms. *Clin Genet* 2002; 62: 423-432.
11. Hagerman RJ. The physical and behavioral phenotype. In: Hagerman RJ, Hagerman PJ (eds). *Fragile X syndrome. Diagnosis, Treatment and Research*. 3rd edition. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 2002: 3-110.
12. Hersh JH, Saul RA. Health Supervision for Children with Fragile X Syndrome. *Pediatrics* 2011; 127: 994-1006.
13. International Classification of Diseases; 10th Revision; 10th ed.; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 1994.
14. Knight SJL, Regan R, Nicod A, et al. Subtle chromosomal rearrangements in children with unexplained mental retardation. *Lancet* 1999; 354: 1676-1681.
15. Koolen DA, Pfundt R, Leeuw N, et al. Genomic microarrays in mental retardation: A practical workflow for diagnostic applications. *Hum Mutat* 2009; 30: 283-292.
16. Lee H, Deignan JL, Dorrani N, et al. Clinical exome sequencing for genetic identification of rare mendelian disorders. *JAMA* 2014; 312: 1880-1887.
17. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus Statement: Chromosomal Microarray is a First-Tier Clinical Diagnostic Test For Individuals with Developmental Disabilities or Congenital Anomalies. *Am J Hum Genet* 2010; 86: 749-764.

18. Moeschler JB. Neurodevelopmental disabilities: Global developmental delay, intellectual disability, and autism. In: Rimoin DL, Pyeritz RE, Korf B (eds). *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics* (6th Ed). Elsevier; 2013. ISBN: 978-0-12-383834-6.
19. Pinto D, Pagnamenta AT, Klei L, et al. Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders. *Nature* 2010; 466: 368–372.
20. Rauch A, Hoyer J, Guth S, et al. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *Am J Med Genet* 2006; 140 A: 2063–2074.
21. Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, et al. Global variation in copy number in the human genome. *Nature* 2006; 444: 444–454.
22. Renieri A, Pescucci C, Longo I, Ariani F, Mari F, Meloni I. Non-Syndromic X-Linked mental retardation: From a molecular to a clinical point of view. *J Cell Physiol* 2005; 204: 8–20.
23. Rooms L, Reyniers E, van Luijk R, et al. Subtelomeric deletions detected in patients with idiopathic mental retardation using multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA). *Hum Mut* 2004; 23: 17–21.
24. Shapiro BK, Batshaw ML. Mental retardation. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* 18th Ed. Philadelphia: Saunders, 2007: 191–197.
25. Shevell M, Ashwal S, Donley D, et al. Practice parameter: Evaluation of the child with global developmental delay. Report of the Quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurol* 2003; 60: 367–380.
26. Srivastava AK, Schwartz CE. Intellectual disability and autism spectrum disorders: Causal genes and molecular mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev* 2014; 46P2: 161–174.
27. Stevenson RE, Procopio-Allen AM, Schroer RJ, Collins JS. Genetic syndromes among individuals with mental retardation. *Am J Med Genet* 2003; 123A: 29–32.
28. Stevenson RE, Schwartz CE. X-Linked intellectual disability: Unique vulnerability of the male genome. *Dev Disabil Res Rev* 2009; 15: 361–368.
29. Stromme P, Hagberg G. Aetiology in severe and mild mental retardation: A population-based study of Norwegian children. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 76–86.
30. Utine GE, Çelik T, Alanay Y, et al. Subtelomeric rearrangements in mental retardation: Hacettepe University experience in 130 patients. *Turk J Pediatr* 2009; 51: 199–206.
31. Utine GE, Haliloğlu G, Volkan-Salancı B, et al. Etiological yield of SNP microarrays in idiopathic intellectual disability. *Eur J Paediatr Neurol* 2014; 18: 327–37.
32. van Bokhoven H. Genetic and epigenetic networks in intellectual disabilities. *Annu Rev Genet* 2011; 45: 81–104.
33. Wilkins J, Matson JL. A comparison of social skills profiles in intellectually disabled adults with and without ASD. *Behav Modif* 2009; 33: 143–155.

ÇALIŞAN BELLEK

Dr. Tuba Çelen Yoldaş*, Dr. Elif N. Özmert**

Karmaşık ve heterojen nörogelişimsel bozuklukları olan çocuklar aynı zamanda yönetici fonksiyon yetersizlikleri açısından da risk altındadırlar. Bu çocukların günlük hayat fonksiyonlarını arttırarak, yaşam kalitesi üzerine olumlu etkide bulunabilmek önemli bir konu olduğu için, bu yazıda yönetici fonksiyonların temel bileşenlerinden biri olan çalışan bellek hakkında bazı güncel bilgilerin aktarılması hedeflenmiştir.

Yönetici Fonksiyonlar

Bilginin geçici depolanmasını ve aynı zamanda yönlendirilmesini sağlayan çalışan bellek (*Working Memory*) bilişsel kontrol fonksiyonları olan yönetici fonksiyonların temel bileşenlerinden biridir. Bir şeye odaklanmak ve düşünmek zorunda olduğumuzda ya da uyaran karşısında eylemimizi harekete geçirirken, yönetici fonksiyonlara ihtiyaç duyarız.

Yönetici fonksiyonların temel bileşenleri bilişsel esneklik (*flexibility, shifting*), baskılama (inhibisyon, otokontrol, otodüzenleme) ve çalışan bellektir. Yönetici fonksiyonlar problem çözme, muhakeme etme ve planlama becerisi gibi daha karmaşık becerileri de içerir. Hayat boyu başarıyı, pozitif zihin ve fizik sağlığını etkilemesi nedeni ile önemlidir.

Son dönemde, yönetici fonksiyonların çocuğun okula hazır olup olmadığının belirlenmesinde zekâ bölümünden (*intelligence quotient – IQ*) daha önemli olduğu bildirilmektedir. Bu yüzden, çocuğu okula hazırlamak ve akademik başarıyı arttırmak için yönetici fonksiyonları geliştirmek önemlidir. Yönetici fonksiyonları geliştirmek için bilgisayar içeren ve içermeyen birleşik oyunlar,

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gelişimsel Pediatri Bilim Dalı, Ankara.

** Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gelişimsel Pediatri Bilim Dalı, Ankara.

aerobik egzersiz, farkındalık egzersizleri, dövüş sanatları gibi destekler okul müfredatlarına eklenebilir.

Çalışan Bellek

Çalışan bellek, bilginin saniyeler içinde işlenmesini, geçici depolanmasını ve yönlendirilmesini sağlayan temel bir bilişsel beceridir. Dikkat ve yönetici fonksiyonların temel bileşeni olan çalışan bellek, dikkatin kontrolü altında olan güncel bir depolama sistemidir. Amaca yönelik davranışların ve daha yüksek bilişsel fonksiyonların yerine getirilmesini sağladığı için önemlidir. Çocukluk çağında bilişsel fonksiyonlar üzerinde güçlü bir etkisi vardır. Öğrenme, okuma, yazma, aritmetik, dil gibi temel akademik becerilerin gelişimi, planlama ve problem çözme için gerekli olan kapasiteyi sağlar.

Yakın zamanda, genel toplumda yapılan çalışmalar, çalışan bellek kapasitesinin akademik başarılar için kritik önemi olduğunu desteklemektedir. Akademik başarı ve çalışan bellek arasındaki ilişkinin genel zekadan (*intelligence*) bağımsız olduğu görülmüş, akademik başarının çalışan bellek ile IQ'dan daha yakın bir ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Bu ilişki IQ açısından kontrol edildiğinde ve ortalama IQ'su olan çocuklar için sınırlandırıldığında da devam etmiştir.

Literatürde çalışan bellek bozuklukları öğrenme güçlüğü ile de ilişkilendirilmiştir. Bir metaanalizde okuma güçlüğü olan çocuklar yaşitlarına göre yaklaşık olarak 1 Standart Deviasyon Skoru (SDS) altında sözel ve 2/3 SDS altında görsel çalışan bellek performansı göstermişlerdir. Matematik alanında güçlü olan çocuklar yaşitlarına göre yaklaşık olarak 1 SDS altında sözel ve 1/2 SDS altında görsel çalışan bellek performansı göstermişlerdir.

Çalışan belleği değerlendirmek için '*Automated Working Memory Assessment*' (AWMA), '*Wechsler Memory Scale*' (WMS), '*Developmental Neuropsychological Assessment*' (NEPSY), '*Learning and Memory Test*' (MLT) gibi ölçekler kullanılabilir.

Prematüre Doğan Çocuklarda Çalışan Bellek

Okul çağına gelen ve gestasyonel haftası 28 haftanın altında olan çocukların, term doğan çocuklara göre daha zayıf çalışan bellek ölçümleri gösterdikleri

bulunmuştur. Başka bir çalışmada, gestasyonel haftası 32 hafta altında olan çocukların sözel çalışan bellek ve akademik başarıları arasında önemli bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu çocukların temel akademik beceriler açısından daha zayıf oldukları, daha fazla sınıf tekrarı yaptıkları ve daha fazla bireysel eğitim servislerine başvurdukları görülmüştür. Bu durum daha düşük eğitim düzeyi, yüksek işsizlik oranı, düşük maaş, duygusal güçlükler, kendine güvenin zayıf olması gibi davranışsal, sosyal ve ekonomik sorunlar ile sonuçlanır. Daha erken gestasyon haftaları ve daha düşük doğum ağırlığında bu güçlükler daha belirgindir. Bütün bunlar göz önüne alındığında bu hasta grubunda, yeni ve önleyici yaklaşımlarla sonuçları iyileştirmek, uzun vadede sorunları azaltmak çok önemlidir.

Çalışan Bellek Eğitimleri

Son yıllarda, birkaç bilişsel eğitim programı çalışan bellek kapasitesini arttırmak için denenmiştir. Genelde bu programlar bireyin özgül çalışan bellek aktivitelerinde performansını iyileştirmekte başarılı olmuştur. Fakat, akademik performans gibi günlük fonksiyonlarda iyileştirmeye geçiş etkisi (*transfer effect*) görülebilmiştir. Az miktarda bilişsel eğitim programı bu geçiş etkisini diğer fonksiyonlar için de sağlayabilmiştir. Bunlardan biri, Klingberg ve arkadaşları tarafından 1999 yılında Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) olan çocuklar için geliştirilmiş ve ilk sonuçları 2002’de yayınlanmıştır. Çalışan bellek kapasitesini hem tedavi edilen alanda, hem de tedavi edilmeyen alanlarda ilerlettiğini (genelleme etkisi) göstermesi nedeni ile diğer eğitimlerden farklıdır. Bu yakın geçiş etkisi (*near-transfer effect*) bir dizi çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca, bu iyileşmenin eğitimden 6 ay sonra dahi sürdüğü belirlenmiş ve daha uzun izlem çalışmaları da başlatılmıştır.

Çalışan Bellek Eğitimi Kimlere/Neden Verilir ?

- Prematür doğan çocuklar term doğan yaşıtlarına göre daha çok dikkat ve çalışan bellek içeren yönetici fonksiyon sorunları gösterdiği için,
- Serebral palsili (SP) çocuklarda, DEHB ve çalışan bellek içeren yönetici fonksiyon bozuklukları gibi bilişsel sorunlar daha sık görüldüğü için,

- DEHB (dikkat eksikliği alt tipi),
- Öğrenme güçlüğü olan,
- Travmatik beyin hasarı olan,
- Serebrovasküler olay geçiren,
- Lösemi nedeni ile kemoterapi alan çocuklarda kullanılabilir.

Preterm doğan grupta SP olsun ya da olmasın azalmış çalışan bellek kapasitesi ve yüksek prevelans gösteren DEHB gibi bilişsel bozukluklar erişkin çağa kadar devam edebileceği için bu grupta kullanılması çok önemlidir.

Okul öncesi dönem, okul çağı ve yetişkin yaşlar için ayrı programlar vardır. Erken okul yaşı temel akademik becerilerin ilerletilmesine müdahale etmek için idealdir.

Çalışan Bellekte Nörobilim

Sinapsların uyarana tekrarlayan maruziyetinin, davranışı etkileyen nöronal değişikliklere neden olması olarak tanımlanan nöroplastisite, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları ile belirlenebilmiştir. Özellikle fonksiyonel MRG çalışmaları adaptif çalışan bellek eğitiminin prefrontal ve parietal alanlardaki aktivasyonu uyurabildiğini göstermiştir.

Çocuklardaki fonksiyonel MRG çalışmalarında süperior frontal ve intraparietal alanlarda çalışan bellek kapasitesinin aktivasyonla korelasyon gösterdiği ve bu alanlardaki aktivasyonun yaşla beraber arttığı görülmüştür. Böylece çalışan bellek kapasitesinin gelişimini sürdürdüğü, çocukluk ve adölesan çağı boyunca arttığı söylenebilmiştir.

Başka bir MRG modeli olarak difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile beyaz cevher yapı ve organizasyonundaki değişiklikler traktografi ve difüzyon değerleri ile belirlenebilmiştir. Bu değişiklikler mikrotübül ve nörofilamanlar gibi aksonal nörofibrillerin büyümesi olarak yorumlanabilir. *Superior longitudinal fasikulus* gibi beyaz cevher lif yollarındaki matürasyonun frontal ve parietal alanlardaki fonksiyonel aktivasyon ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir.

Fronto-parietal ağlardaki bağlantıların (*connectivity*) güçlenmesi, çalışan bellek eğitiminden sonraki ilerlemenin anahtar noktası olarak birkaç çalışmada

vurgulanmıştır. Fronto-parietal ağlarda multi-modal (yönetici kontrol, yanıt inhibisyonu, duygusal uyarının işlenmesi) olarak bilindiği için bu ağları güçlendirmenin, eğitim programı sonrası neden diğer alanlarda da ilerleme gösterdiğini kısmen açıklayabilmektedir.

Dopaminerjik sistem de birkaç yolla çalışan bellek eğitiminin etkisine dahil olur. İnsanlardaki pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmaları ve deneysel hayvan çalışmalarında, çalışan bellek eğitiminin dopamin salınımında ve dopamin reseptör yoğunluğunda (kortikal D1) değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada, bellek eğitiminden sonra kortikal kalınlıkta artış gösterilmiştir.

Çalışan Bellek ve Duyusal İşleme

Bir bütünü tanımlamak için kullanılan duyusal işleme terimi, merkezi ve periferik sinir sistemi aracılığı ile çevreden alınan duyu girdisini yönetme, ayarlama, birleştirme, uyarılma ve organize etme süreçlerini içine alan karmaşık bir terimdir. Duyusal işleme, bireyin çevreden aldığı çoklu duyusal bilgileri entegre edebilmesini ve günlük yaşam aktivitelerine anlamlı katılımı sağlayabilmesi için, duyusal çevreye uygun cevaplar oluşturabilmesi olarak tanımlanır.

Günlük hayatta görme, işitme, tat alma, koklama, dokunma duyuları ile sürekli bir bilgi akışı tecrübe etmekteyiz. Çoğu zaman bu tecrübeler pek çok duyuyu içerdiği halde, çalışan bellek alanında yapılan çalışmalarda çoğunlukla duyusal uyarıların izole olarak ele alındığı görülmüştür. Yakın zamanda ise çoklu duyuların farklı aşamalarda nasıl etkileşim göstererek işlemlendiğini, çeşitli modellemelerle anlamaya çalışan araştırmalar yapılmıştır. Çünkü, ancak bu şekilde çalışan belleğin bilgiyi oluşturma ve yönlendirme şeklinin gerçekçi bir anlayış ile başarılabileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak, günümüzde duyusal bilginin klasik modellemelerle açıklananlara göre daha çok birbiri ile etkileştiği gösterilmiştir .

Çeşitli nörogelişimsel sorunları olan çocukların günlük yaşam aktivitelerini arttırabilmek için, duyusal işleme ile çalışan belleğin işleyiş mekanizmasının birlikte düşünülmesi, bireysel tedavi şekillerinin belirlenmesi için önemli olabilir.

Kaynaklar

1. Aarnoudse-Moens C, Weisglas-Kuperus N, Van Goudoever JB, Oosterlaan J, Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics* 2009; 124: 717-728.
2. Constantinidis C, Klingberg T. The neuroscience of working memory capacity and training. *Nat Rev Neurosci* 2016; 17: 438-449.
3. Diamond A, Lee K. Interventions shown to aid executive function development in children 4 to 12 years old. *Science* 2011; 333: 959-964.
4. Engvig A, Fjell AM, Westlye LT, et al. Effects of memory training on cortical thickness in the elderly. *Neuroimage* 2010; 52: 1667-1676.
5. Galván A. Neural plasticity of development and learning. *Hum Brain Mapp* 2010; 31: 879-890.
6. Jäncke L. The plastic human brain. *Restor Neurol Neurosci* 2009; 27: 521-538
7. Johnson S, Hennessy E, Smith R, et al. Academic attainment and special educational needs in extremely preterm children at 11 years of age: The EPICure study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94: 283-289.
8. Klingberg T, Forssberg H, Westerberg H. Training of working memory in children with ADHD. *J Clin Exp Neuropsychol* 2002; 24: 781-791.
9. Klingberg T, Forssberg H, Westerberg H. Increased brain activity in frontal and parietal cortex underlies the development of visuospatial working memory capacity during childhood. *J Cogn Neurosci* 2002; 14: 1-10.
10. Lohaugen GC, Beneventi H, Andersen GL, et al. Do children with cerebral palsy benefit from computerized working memory training? Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014; 15: 269-278.
11. Olesen PJ, Westerberg H, Klingberg T. Increased prefrontal and parietal activity after training of working memory. *Nat Neurosci* 2004; 7: 75-79.
12. Pascoe L, Roberts G, Doyle LW, et al. Preventing academic difficulties in preterm children: A randomised controlled trial of an adaptive working memory training intervention -IMPRINT study. *BMC Pediatr* 2013; 13: 144-156.
13. Quak M, London RE, Talsma D. A multisensory perspective of working memory. *Front Hum Neurosci* 2015; 9: 197-208.
14. Westerberg H, Klingberg T. Changes in cortical activity after training of working memory -a single-subject analysis. *Physiol Behav* 2007; 92: 186-192.

GELİŞİM GERİLİĞİ DURUMLARINDA TEDAVİ YÖNTEMLERİNDE YENİLİKLER

Dr. İbrahim Öncel*, Dr. Banu Anlar**

Nörolojik nedenle gelişim geriliği olan çocuklarda altta yatan esas hastalığa, hastalığın belirti ve bulgularına, ya da komplikasyonlarına yönelik tedavi yöntemlerindeki gelişmeler yaşam süresini ve kalitesini arttırmada önemli rol oynamaktadır. Bu bölümde tedavi yöntemleri, örnekler eşliğinde genel olarak gözden geçirilecektir.

Plastisiteyi kullanan tedaviler

Gelişimsel geriliklerde yapılan özel eğitim ve rehabilitasyon girişimlerinin ve uyaran zenginleştirme uygulamalarının temelinde, santral sinir sisteminin çevresel etmenlerle yapısal ve işlevsel değişikliklere uğrayarak uyum gösterebilme yeteneği, ‘plastisite’ kavramı yatmaktadır. Temel hedef, hasarın oluşumu sonrasında geçen zamana göre değişir. Rehabilitasyonun erken döneminde amaç, duyuşal ve motor uyarı zenginleştirmek iken, subakut dönemde iyileşmeyi hızlandırmak, bağımsız yürümeyi geliştirecek ortezler, cihazlar gibi dengeleyi sağlayacak mekanizmalar geliştirmek, gelişimsel becerilerin devamlılığını sağlamaktır. Geç dönemde ise, çeşitli çevre ve eğitim materyali düzenlemeleri ile çocuğun aile, okul ve toplum yaşantısına uyumu, verimi sağlanmaya çalışılır.

Uyaranlara veya beyin hasarına yanıt olarak ortaya çıkan öğrenme, hafıza ve nöronal ağların yeniden organizasyonu ‘nöroplastisite’ olarak adlandırılır.

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Ankara.

** Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Ankara.

lır. Mekanizmaları; hasarlanan bölgenin çevresinin yeniden organizasyonu, işlevin lezyon tarafında ya da karşı hemisferde başka bölgelere aktarılması, bağlantıların yer değiştirmesi, etkilenmemiş yolların ve sinapsların görevi üstlenmesidir. Nörogelişimsel rehabilitasyon uygulamaları bu mekanizmaların bir veya birkaçı üzerinden fonksiyonel kapasiteyi arttırmayı hedefler.

‘Nöromodülasyon’ olarak da adlandırılan bu yeni tedavi modellerinden birisi de “hareket kısıtlayıcı tedaviler” (*constraint-induced therapy*)’dir. Erişkin hemiparetik inmeli hastalarda fonksiyonel kapasiteyi arttırmak amacıyla kullanılmış ve uygulama alanı giderek genişlemiştir. Wolf ve arkadaşlarının hemiparetik hastalarda yaptığı çok merkezli bir klinik çalışmada, iki hafta süresince uyanık kalınan saatlerin çoğunluğunda daha az etkilenmiş olan kolun hareketleri atel veya splintler aracılığı ile kısıtlanmış ve etkilenen kola yönelik hareket içeren fizyoterapi uygulanmış, sonuç olarak el fonksiyonlarında anlamlı iyileşme saptanmış, etkinin çalışmanın sonlandırılmasından bir yıl sonra da devam ettiği gözlenmiştir. Doğum sonrası dönemde meydana gelen hasarlarda ortaya çıkan “öğrenilmiş kullanmamanın” veya doğumdan itibaren var olan hasarlarda gözlenen “gelişimsel ihmalin” geriye çevrilmesi ve kortikal yeniden organizasyonu hedefleyen bu tedavi sonrasında yapılan fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmalarında, kortikal aktivasyonun hasar bölgesini çevreleyen alanlara, bilateral asosiasyon kortekslerine ve ipsilateral motor kortekse kaydığı gözlenmiştir. Hemiparetik serebral palsili (SP) çocuklarda kullanımı ile ilgili az sayıda çalışma olmakla birlikte, bu çalışmalarda el fonksiyonlarında anlamlı iyileşme olduğu gösterilmiştir. Ancak, çocuklarda kullanımı için uygulanacak kısıtlamanın yöntemi (splint, bandaj, atel, eldiven vb.), süresi, tekrarlayan uygulamaların etkinliği ve başlama yaşı konusunda görüş birliği olmaması sebebiyle, bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Ambliyopik göz tedavisinde de hareket kısıtlayıcı tedaviler ile benzer bir mekanizma kullanılmaktadır. Ambliyopi (göz tembelliği) tek gözde görme keskinliğinin azalması ve normal binoküler görmenin bozulması olarak tarif edilen gelişimsel bir anormalliktir. Süt çocukluğu ve çocukluk çağında kırma kusurlarından sonra en sık karşılaşılan görme kaybı sebebidir. Ambliyopinin mekanizması sıklıkla anizometri, şaşılık ve katarakt gibi sebeplerle retina-da tek ve net bir görüntünün oluşturulamaması ve bunun sonucunda kortikal görme merkezindeki ilgili hücrelerde uyaran eksikliğine bağlı olarak kortikal süpresyon gelişmesi şeklinde açıklanabilir.

Klasik ambliyopi tedavisi, ambliyopik olmayan gözün gün içinde belirli sürelerle kapatılması, böylece ambliyopik gözün fiksasyona zorlanması ile gerçekleştirilir. Ambliyopi sekiz yaş sonrasında ortaya çıkmaz. Buradan yola çıkarak, görsel gelişimde ambliyopi oluşumu için kritik bir periyod olduğu çalışmalarla gösterilmiş ve sonrasında aynı kritik periyodun tedavi açısından da önemli olduğu düşünülmüştür. Son yıllara kadar hakim olan görüş kapama tedavisine 9 yaştan önce başlanması gerektiği, görsel gelişim için kritik kabul edilen bu periyodun kaçırılması halinde tedavinin belirgin bir etkinliğinin olmayacağı şeklinde iken, yakın dönemde fonksiyonel MRG ile yapılan çalışmalar ile bu görüşün pek de haklı olmadığı ortaya konulmuştur. Scheiman ve arkadaşlarının yaptığı randomize klinik çalışmada, 13-17 yaş aralığındaki çocuklarda kapama tedavisinin aynı derecede etkin olduğu; Levi ve arkadaşlarının yaptığı klinik çalışmada daha büyük çocuklarda kapama tedavisinin yanında, ambliyopik göze egzersiz verilmesinin konvansiyonel tedaviye göre belirgin olarak daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Ayrıca erişkin ambliyopi hastalarında, ambliyopik olmayan gözde yaşa bağlı maküler dejenerasyon olduğunda, ambliyopik gözde görme keskinliğinin bir miktar düzeldiği dikkati çekmiştir. Buradan yola çıkarak, nöroplastisite mekanizmalarının sadece kritik dönemde değil, ileri yaşlarda bile bir ölçüde elde edilebildiği düşünülmüştür. Zaman (yaş) dışında yapısal nedenler de plastisiteyi kısıtlayabilir; bunlar arasında, perinöronal ağların ve miyelinin nörit büyümesini inhibe etmesi düşünülmektedir. Yapısal kısıtlılıklara müdahale etmek olası değilken, fonksiyonel olarak eksitator ve inhibitör nöromodülatörleri (norepinefrin, asetilkolin, serotonin veya dopamin) kullanarak plastisitenin ileri yaşlarda bile etkinleştirilebileceği saptanmıştır. Farmakolojik etki olarak da, ambliyopik farelerde uzun süreli fluoksetin kullanımının intrakortikal inhibisyonu azaltıp beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) salınımını arttırarak plastisiteyi arttırdığı gösterilmiştir.

Transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) bir diğer işlevsel yöntemdir. Bu yöntemde kullanılan elektrik akımının oluşturduğu kuvvetli manyetik alan ile primer motor korteks nöronları uyarılarak bu nöronlarda bir aksiyon potansiyeli oluşturulur. Tanı amaçlı kullanıldığında, uyarılan motor alanla ilgili ekstremitelere yerleştirilen yüzey elektrotları ile bu uyarıma ait motor yanıtlar ölçülür ve bu sayede kortikospinal ve kortikobulber yolların fonksiyonel

bütünlüğünün de değerlendirilmesine olanak sağlanır. TMS yöntemi inmeye bağlı hemiparezili hastalarda tedavi amaçlı olarak da kullanılmaktadır. TMS uygulamasında frekans değişiklikleri yapılarak, kortikal aktivite üzerine eksitator veya inhibitör etki elde edilebilmektedir.

TMS yönteminin SP'li çocuklarda kullanımı ile ilgili Feng ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü klinik çalışmada, konvansiyonel fizyoterapi eşliğinde üç aylık düzenli uygulamanın sonunda çocukların oturma, emekleme, yakalama, eklem hareketliliği, el kullanımı ve kaba-motor fonksiyon skorlarında belirgin iyileşme olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde, 20 gün boyunca günde 15 dakika konvansiyonel fizyoterapi eşliğinde TMS uygulanan SP'li çocukların kas spastisitesinin, kontrol grubuna göre anlamlı azaldığı görülmüştür.

Derin beyin stimülasyonu (DBS) kronik ağrı, Parkinson hastalığı, primer distoniler (DYT1) ve esansiyel tremor tedavisi için kullanılmış, son yıllarda diskinetik SP'li çocuklarda kullanılmaya başlanmıştır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte bazal ganglionlara yüksek frekanslı elektriksel uyarı vererek düzensiz patolojik aktiviteyi ortadan kaldırdığı ve bazal ganglion-talamus-korteks ağını modüle ettiği düşünülmektedir. DBS'nin diskinetik SP'li çocuklarda etkisi, primer distonilerdeki kadar net değildir. Romito ve arkadaşlarına ait çalışmada, pallidal DBS uygulanan 15 diskinetik SP'li hastada 6 yıllık izlem sonrasında motor skorlarda %50' ye yakın iyileşme gözlenmiş, distoninin şiddetli ve spastisiteyle birlikte oluşunun tedaviye cevabı olumsuz etkilediği saptanmıştır.

Biyokimyasal bozukluğa yönelik tedaviler

Lizozomal depo hastalıkları, lizozomal enzim eksiklikleri sebebiyle kompleks makromoleküllerin yıkılamaması veya transport sistemlerindeki bozukluklar nedeniyle birikmesi ile karakterize bir grup kalıtsal metabolik hastalıktır. Dokularda biriken çeşitli substratlar hücre ve organ disfonksiyonuna sebep olur. Klinik seyir değişken olmakla birlikte santral sinir sistemi sıklıkla etkilenir. Eksik enzimin dışarıdan verilmesi; enzim yerine koyma tedavisi (enzim replasman tedavisi, ERT) ve substrat azaltma tedavileri son yıllardaki en önemli yeniliklerdir. ERT ilk kez Gaucher hastalığında başarı ile kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde mukopolisakkaridozlar başta ol-

mak üzere altı lizozomal depo hastalığında onaylı olarak kullanılmakta, farklı hastalıklarda kullanımı için de klinik çalışmalar devam etmektedir. Substrat azaltma tedavileri, moleküllerin sentezi ile enzimatik yıkımı arasındaki dengeyi düzenlemeye yöneliktir. Substratın biyosentezinde rol alan enzimin inhibitörü olan küçük moleküller kullanılarak gerçekleştirir. Gaucher ve Niemann–Pick tip C hastalıkları için onaylanmıştır.

Nörolojik bulguları ön planda olan hastalıklar arasında erken bebeklikte hipotoni ve hipertrofik kardiyomiyopati ile başvuran Pompe hastalığında, rekombinan DNA teknolojisi ile üretilen alfa glukozidaz enzimi intravenöz yolla verilir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) 2006 yılında erken-başlangıçlı Pompe hastalarında, 2010 yılında ise geç-başlangıçlı Pompe hastalarında 8 yaşına kadar kullanımına onay vermiştir. Tedavinin olabildiğince erken başlanması elde edilecek sonuçları iyileştirdiği çeşitli araştırmalar ile gösterilmiştir. Bu nedenle, Tayvan ve Amerika Birleşik Devletleri'nin bazı eyaletleri Pompe hastalığını yenidoğan tarama programları içerisine dahil etmiştir. Geç-başlangıçlı Pompe hastalarından ERT alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında, tedavinin kardiyak fonksiyonları iyileştirdiği, motor becerileri ve zorlu vital kapasiteyi arttırdığı, 6 dakika yürüme testi sonuçlarını iyileştirdiği ve uzun dönemde yaşam süresini ve ambülasyonu arttırdığı görülmüştür. Son yıllarda ERT ile ilgili klinik araştırmaların büyük bir kısmı tedaviye karşı gelişen, enzim aktivitesini ve enzimin hedefe ulaşmasını etkileyen immün yanıtı yöneliktir. Erken-başlangıçlı Pompe hastalarında rekombinant enzime karşı antikor varlığında tedavinin etkinliği belirgin olarak düşmektedir.

Fabry hastalığında da, uygulanan enzime karşı antikor gelişmesi halinde idrar ve plazmada depolanan materyalin arttığı görülmüştür. Erken-başlangıçlı Pompe hastalığında da bu soruna yönelik olarak rituximab, metotreksat ve/veya intravenöz immünoglobulin ile immüntolerans indüksiyonu denenmiş ve etkili olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca, enzimlerin lipozom ile enkapsüle biçimde verilmesi ve tedavide alternatif enzimlerin kullanılması denenmektedir.

Genetik mutasyona özgü tedaviler

Duchenne musküler distofi (DMD) son yıllarda gen tedavileri konusunda üzerinde en çok çalışılan hastalıklardan birisidir. X'e bağlı resesif kalıtılan ve distrofin proteininin eksikliğine bağlı ilerleyici kas güçsüzlüğü bulunan

DMD’de, hastalar tipik olarak 4-5 yaşında fark edilen kuvvetsizlik yakınması ile başvurur. Bu zamana kadar etkinliği net olarak kanıtlanmış tek tedavi, hücresel düzeydeki etki mekanizması hala tam olarak bilinmemekle birlikte, kortikosteroidlerdir.

Distrofin geninde hastalıktan sorumlu olan mutasyonların yaklaşık %60-70’i geniş delesyonlar, %10’u geniş duplikasyonlar, %15-30’u küçük nokta mutasyonlarıdır. Nokta mutasyonlarının yaklaşık olarak %15’i *nonsense* mutasyonlar olup genin translasyonu sırasında prematür stop kodon oluşturarak distrofin proteininin sentezini bozar. Ataluren isimli polisiklik organik molekül ribozomların prematür stop kodona karşı hassasiyetini azaltarak, translasyonun erken sonlanmasını önler. Böylelikle distrofin proteininin, yapısı normal olmasa da, sentezlenmesini sağlar. Randomize klinik bir çalışmada, yaşları 5-20 arasında değişen 173 DMD hastasında 48 haftalık tedavi sonunda 6 dakika yürüme testindeki kayıp, tedavi grubunda kontrol grubuna göre 30 metre daha az olmuştur. Bu çalışmada atalurenin, hastalığı tam olarak tedavi etmediği, ancak ilerleyişini yavaşlattığı ve DMD’li çocuklarda güvenle kullanılabilceği sonucuna varılmıştır. Ataluren, 2014 yılında Avrupa İlaç Ajansı (EMA: *European Medical Agency*) tarafından onay almış ve 2016 yılı itibari ile *Translarna*TM adı ile 35 ülkede ticari erişimi sağlanmıştır.

Ekzon atlama yöntemi, hastadaki mutasyona özgül olarak, pre-mRNA üzerindeki sekanslara karşılık gelen 20-50 nükleik asit dizisi (*antisense oligonucleotides*, AON) verilerek DMD’lerin yaklaşık %60-70’indeki geniş delesyonlar sonucunda oluşan, gen okuma çerçevesindeki (*reading frame*) kaymanın onarılmasıdır. Distrofin geninde ekzon-intron sınırları üzerinde yer alan *exon splicing enhancer* (ESE) adı verilen bölgeler ait oldukları ekzonun translasyonunu arttıran bölgelerdir. AON’ler hedeflenen ekzonun ESE bölgesine bağlanarak, bu bölgelerin inaktif hale gelmesine sebep olurlar. Böylelikle ekzon yapısal olarak var olmasına rağmen, fonksiyonel olarak sessiz bir hale gelir. Delesyona uğrayan ekzon bu şekilde inaktif hale getirilerek, okuma çerçevesinin devamlılığı sağlanır. Sonuçta, düşük düzeyde de olsa distrofin proteini sentezlenir. Genetik tanısı konulmuş DMD hastalarının yaklaşık olarak %13’ü ekzon 51 atlama tedavisine duyarlıdır. Ekzon 51 atlama tedavisinde kullanılan AON olan drisapersenin, subkütan olarak 24 hafta sürekli kullanıldığı randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalarda, 6 dakika yürüme testinde

kontrol grubuna göre artış sağladığı, ancak 48 haftalık tedavi sonunda anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir.

Rejeneratif tedaviler

Lökodistrofi modellerinde, deneysel çalışmalarda hematopoetik ve non-hematopoetik kökenli kök hücreler santral sinir sisteminde engraftman sağlayabilmiş ve nöronal hücrelerin tamirini hızlandırmıştır. Yine deneysel çalışmaları takiben, son yıllarda SP'li çocuklarda kök hücre tedavilerinin etkinliği araştırılmaya başlanmıştır. Luan ve arkadaşlarının 94 SP'li hasta ile yaptığı klinik çalışmada, nöral progenitor hücreler lateral ventriküle enjekte edildikten sonra hastalar kaba-motor, ince-motor ve bilişsel fonksiyonlar açısından takip edilmiş ve bir yıllık izlem sonunda tüm alanlarda kök hücre tedavisi alan grubun, kontrol grubuna oranla anlamlı biçimde iyileşme gösterdiği görülmüştür. Literatürde, SP'li çocuklarda kök hücre tedavisi ile ilgili bugüne kadar tek randomize, çift-kör ve plasebo kontrollü çalışma Min ve arkadaşlarına aittir. Bu çalışmada, düzenli fizyoterapinin yanı sıra umbilikal kord kanı ve rekombinant eritropoietin birlikte kullanılmış ve altı aylık izlem sonunda hastaların kaba-motor fonksiyon ölçümü ve Bayley gelişim skalası skorlarının kontrol grubuna göre anlamlı biçimde yüksek olduğu saptanmıştır. Beyindeki yapısal değişiklikleri izlemek amacıyla difüzyon tensör görüntüleme ile hastalar değerlendirilmiş, kontrol grubuna göre tüm bölgelerde fraksiyonel anizotropi değerlerinin anlamlı biçimde yüksek olduğu gözlenmiştir. Elde edilen veriler neticesinde kök hücre tedavilerinin SP'li çocuklarda umut verici tedavi seçeneklerinden biri olabileceği tartışılmıştır.

Kaynaklar

1. Banugaria SG, Prater SN, Patel TT, et al. Algorithm for the early diagnosis and treatment of patients with cross reactive immunologic material-negative classic infantile pompe disease: a step towards improving the efficacy of ERT. PLoS One 2013; 8: e67052. DOI: 10.1371/journal.pone.0067052
2. Baroncelli L, Maffei L, Sale A. New perspectives in amblyopia therapy on adults: a critical role for the excitatory/inhibitory balance. Front Cell Neurosci 2011 Nov ; 5: 25: 1-6. doi: 10.3389/fncel.2011.00025.

3. Bavelier D, Levi DM, Li RW, Dan Y, Hensch TK. Removing brakes on adult brain plasticity: From molecular to behavioral interventions. *J Neurosci* 2010; 30: 14964-14971.
4. Bushby K, Finkel R, Wong B, et al. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve* 2014; 50: 477-487.
5. Eliasson AC, Krumlinde-Sundholm L, Gordon AM, et al. Guidelines for future research in constraint-induced movement therapy for children with unilateral cerebral palsy: An expert consensus. *Dev Med Child Neurol* 2014; 56: 125-137.
6. Escolar ML, Poe MD, Provenzale JM, et al. Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 2069-2081.
7. Gordon AL, di Maggio A. Rehabilitation for children after acquired brain injury: Current and emerging approaches. *Pediatr Neurol* 2012; 46: 339-344.
8. Gupta M, Lal Rajak B, Bhatia D, Mukherjee A. Effect of r-TMS over standard therapy in decreasing muscle tone of spastic cerebral palsy patients. *J Med Eng Technol* 2016; 40: 210-216.
9. Hsu J, Northrup L, Bhowmick T, Muro S. Enhanced delivery of alpha-glucosidase for Pompe disease by ICAM-1-targeted nanocarriers: comparative performance of a strategy for three distinct lysosomal storage disorders. *Nanomedicine* 2012; 8: 731-739.
10. Hubel DH, Wiesel TN. The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. *J Physiol* 1970; 206: 419-436.
11. Johnston MV. Plasticity in the developing brain: Implications for rehabilitation. *Dev Disabil Res Rev* 2009; 15: 94-101.
12. Keen JR, Przekop A, Olaya JE, Zouros A, Hsu FP. Deep brain stimulation for the treatment of childhood dystonic cerebral palsy. *J Neurosurg Pediatr* 2014; 14: 585-593.
13. Koy A, Timmermann L. Deep brain stimulation in cerebral palsy: Challenges and opportunities. *Eur J Paediatr Neurol.* (2016) [Article in Press] doi: 10.1016/j.ejpn.2016.05.0515
14. Leslie N, Tinkle BT. Glycogen Storage Disease Type II (Pompe Disease). In Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH et al eds. *GeneReviews(R)* Seattle (WA). 1993
15. Levy CE, Nichols DS, Schmalbrock PM, Keller P, Chakeres DW. Functional MRI evidence of cortical reorganization in upper-limb stroke hemiplegia treated with constraint-induced movement therapy. *Am J Phys Med Rehabil* 2001; 80: 4-12.
16. Maya Vetencourt JF, Sale A, Viegi A, et al. The antidepressant fluoxetine restores plasticity in the adult visual cortex. *Science* 2008; 320: 385-388.
17. Meier C, Middelani J, Wasielewski B, et al. Spastic paresis after perinatal brain damage in rats is reduced by human cord blood mononuclear cells. *Pediatr Res* 2006; 59: 244-249.

18. Min K, Song J, Kang JY, et al. Umbilical cord blood therapy potentiated with erythropoietin for children with cerebral palsy: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Stem Cells* 2013; 31: 581-591.
19. Morishita H, Miwa JM, Heintz N, Hensch TK. Lynx1, a cholinergic brake, limits plasticity in adult visual cortex. *Science* 2010; 330: 1238-1240.
20. Parenti G, Andria G, Ballabio A. Lysosomal Storage Diseases: From Pathophysiology to Therapy. *Annu Rev Med* 2015; 66: 471-486.
21. Rossini PM, Rossi S. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential. *Neurology* 2007; 68: 484-488.
22. Schoser B, Stewart A, Kanters S, et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2016 [Epub ahead of print] Doi: 10.1007/500415.016.8219.8.
23. Taub E. Parallels between use of constraint-induced movement therapy to treat neurological motor disorders and amblyopia training. *Dev Psychobiol* 2012; 54: 274-292.
24. Taub E, Uswatt G. Constraint-Induced Movement therapy: Answers and questions after two decades of research. *NeuroRehabilitation* 2006; 21: 93-95.
25. Welch EM, Barton ER, Zhuo J, et al. PTC124 targets genetic disorders caused by nonsense mutations. *Nature* 2007; 447: 87-91.

