

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ORTA KARADENİZ BÖLGESİNDE GLOBAL GELİŞİMSEL
GERİLİĞİ OLAN ÇOCUKLARIN RETROSPEKTİF
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özlem EROĞLU KAYACIK

**Samsun
Haziran- 2008**

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ORTA KARADENİZ BÖLGESİNDE GLOBAL GELİŞİMSEL
GERİLİĞİ OLAN ÇOCUKLARIN RETROSPEKTİF
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özlem EROĞLU KAYACIK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Haydar Ali TAŞDEMİR

**Samsun
Haziran- 2008**

TEŞEKKÜR

Eğitim sürem boyunca klinik bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemize katkıda bulunan değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Kemal BAYSAL'a, tez çalışmamın her aşamasında bana yardımcı olan, tecrübeleriyle yol gösteren, asistanlığım boyunca desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Haydar Ali TAŞDEMİR'e, nöroloji kliniğinde birlikte çalışmaktan keyif aldığım hocalarım Doç. Dr. Ömer Faruk AYDIN'a, Yrd. Doç. Dr. Hamit ÖZYÜREK'e, tezim için değerli zamanını ayırıp fikirlerini paylaşan hocam Prof. Dr. Gönül OĞUR'a, çocuk hekimi olmanın onurunu hissettirip ayrıntıları atlamadan, hastayı gözlemleyip titizlikle takip etmenin önemini vurgulayarak eğitimime katkıda bulunan tüm hocalarıma, özverisini örnek aldığım Doç. Dr. Recep SANCAK'a, dostça bir çalışma ortamını paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma, bir yıl boyunca başasistanlıkta birlikte çalıştığım, tezim için de bana destek olan başta Dr. Hülya İNCE olmak üzere arkadaşlarım Dr. Engin UZUNOSMANOĞLU ve Dr. Olcay GÜNGÖR'e, sevgili arkadaşım Dr. Gökçe CELEP'e, hastanemizin özveri ile çalışan tüm personeline, çalışmamın istatistiksel değerlendirmesinde yardımcı olan Dr. Özlem TERZİ'ye teşekkür ederim.

Desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman gurur duyduğum canım annem, babam ve kardeşlerime, eşimin ailesi ile ikiye katlanan, sevgilerini hep hissettiğim büyük aileme teşekkür ederim.

Her zaman bana destek olan, beni tamamlayan, sevmenin sevilmenin mutluluğunu yaşatan canım eşim Gökhan KAYACIK'a, hayatımıza yeni bir anlam katan, şimdilik kıpırtılarıyla varlığını hissettiren, içimi sonsuz sevgiyle dolduran ASYA'ma teşekkür ederim.

ÖZET

ORTA KARADENİZ BÖLGESİNDE GLOBAL GELİŞİMSEL GERİLİĞİ OLAN ÇOCUKLARIN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

Dr. Özlem EROĞLU KAYACIK, Uzmanlık Tezi

Global gelişimsel gerilik, nöromotor gelişimsel bozuklukların bir alt grubu olup beş yaş altındaki çocuklarda kullanılan bir terimdir. Kaba/ince motor hareketler, konuşma/dil, kognitif fonksiyonlar, sosyal/kişisel ilişki kurma ve günlük yaşamı sürdürebilme becerisi olarak sıralanan beş gelişim alanından iki veya daha fazlasında gerilik olması ile ifade edilir. Etiyolojiyi saptama oranı %10-81 gibi geniş bir aralıkta değişkendir.

Çalışmamızda Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda 2000 Ocak-2007 Temmuz tarihleri arasında "global gelişimsel gerilik" tanısı ile takip edilen 5 yaş ve altındaki 272 hastanın demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları retrospektif incelendi; sonuçlar SPSS 15.0 paket programında bilgisayara aktararak değerlendirildi.

Çalışmadaki 272 hastanın 167'si erkek, 105'i kız olup yaşları 1-60 ay arasında (ort. $19,15 \pm 17,44$) değişiyordu. Hastaların başvuru nedenleri arasında en sık nöbet geçirme şikayeti yer alıyordu. İki yüz yirmi iki hastanın prenatal dönem anamnezi normalken en sık karşılaşılan sorunlar çoğul gebelik, enfeksiyon, travma, preeklampsi, eklampsi idi. Doğum sırasında annelerin çoğu (%54,4) 20-35 yaş arasında olup anne yaşı ile etiyojide yer alan hastalıklar arasında anlamlı ilişki kurulamadı. Doğum vücut ağırlığı bilinen 187 hastanın %72,2'sinin vücut ağırlığı gestasyonel haftasına göre normaldi. Doğum ağırlığının SGA, AGA, LGA olması ile serebral hasar arası ilişki kurulamadı. Hastaların anne ve baba arası akrabalık oranı %25,9 olup bu oran literatüre göre yüksekti. Baş çevresi persantili bakılabilen 244 hastanın 128'inde (%52,5) mikrosefali mevcuttu. Mikrosefali ile serebral hasar arası pozitif korelasyon olduğu görüldü. Tiroid fonksiyon testine bakılan 160 hastanın 15'inde (%9,4) hipotiroidi olduğu görüldü. Yüz yetmiş altı hastada EEG çekimi yapılmıştı ve 134'ü (%76,13) epileptik olarak yorumlanmıştı. Konvulziyon geçirme öyküsü olmayan 31 hastanın 15'inde de sonuçlar anormaldi. Anamnez, fizik muayene ve tetkikler ile 272 hastanın 199'unun (%73,2) tanısı konmuştu. Birden çok tanısı olan hastalar vardı. Doksan üç

(%34,2) hastada serebral hasar, 33'ünde (%12,1) serebral disgenez, 16'sında (%5,9) kromozomal anomali, 15'inde (%5,5) hipotiroidi, 13'ünde (%4,8) hidrocefali, 10'unda (%3,7) sendromik hastalıklar, 10'unda (%3,7) vitamin B12 eksikliği, 8'inde (%2,9) West sendromu, 6'sında (%2,2) metabolik hastalıklar, 3'ünde tuberoskleroz (%1,1) mevcuttu. Yetmiş üç (%26,8) hastanın ise tanısı konamamıştı.

Bu çalışmanın sonucunda global gelişimsel gerilik tanısı ile takip edilen hastaların etyolojik nedenleri, istenilen tetkiklerden yararlanma oranları, tanılara yaklaşımdaki eksiklikler gözönüne alınarak bundan sonraki hastaların takibinde kullanılmak üzere tanısal yaklaşım algoritması oluşturmaya çalışıldı.

ABSTRACT

THE RETROSPECTIVE STUDY OF GLOBAL DEVELOPMENTAL DELAY IN CHILDREN IN MIDDLE BLACK SEA REGION

Dr. Özlem EROĞLU KAYACIK, Ph.D. Thesis

‘Global developmental delay’ is one of the subgroups of neuromotor developmental disorders and defined as a significant delay in two or more developmental domains: gross/fine motor, cognition, speech/language, personel/social or activities of daily living. This term is used for children under five years old. Etiology can be detected in % 10-81 of patients.

In our study 272 children who are followed up because of ‘global developmental delay’ in Ondokuz Mayıs University Hospital Pediatric Neurology Department between January 2000-July 2007 and five years old or younger are examined retrospectively according to demographic properties, clinical and laboratory findings. The results were evaluated by SPSS 15.0 programme.

One hundred and sixty-seven of 272 patients were male and 105 of them were female where as their age was 1-60 months (mean: $19,15 \pm 17,44$). Convulsion was the most common reason of application to the doctor. The prenatal history of 222 patients were non-spesific, but multiple pregnancy, infections, trauma, preeclampsia, eclampsia were the most common problems. The age of the mother was 20-35 in most cases and this entity had no relationship with the etiological diseases. The birth weights of 187 patients were known and %72.2 of these were normal for gestational age. There was no relationship between birth weight and cerebral damage. The consanguineous ratio of parents was % 25.9 and this ratio was higher than literature data. Head circumference was measured in 244 patients and %52.5 of them had microcephaly. There was a positive correlationship between microcephaly and cerebral damage. Thyroid functions were tested in 160 patients and hypothyroidism was detected in %9.4. One hundred and seventy patients were examined with EEG and 134 of them were evaluated as epileptic. Thirty one patients have no story of convulsions; but 15 of these had abnormal EEG. One hundred and ninety-nine of 272 patients had specific diagnosis by the help of hisyory, physical examination and laboratory studies. Some patients had more than one diagnosis. Ninety-three (%34,2) of patients had cerebral damage, 33

(%12,1) had cerebral dysgenesis, 16 (%5,9) had chromosomal abnormality, 15 (%5,5) had hypothyroidea, 13 (%4,8) had hydrocephaly, 10(%3,7) had syndromic diseases, 10 (%3,7) vitamine B12 deficiency, 8 (%2,9) had West Syndrome, 6 (%2,2) had metabolic disease, 3 (%1,1) tuberous sclerosis. 73 (%26,8) patients had no final diagnosis.

The result of this study gives us an idea about etiologic factors of developmental delay in children and beneficial ratio of laboratory studies, so that it will be easier for us to determine an algorithm for the diagnosis and follow up of these children.

University of Ondokuz Mayıs Samsun, 2008

SİMGELER VE KISALTMALAR

GGG:	Global Gelişimsel Gerilik
MR:	Mental Retardasyon
DGTT II:	Denver Gelişimsel Tarama Testi II
HİE:	Hipoksik İskemik Ensefalopati
YGB:	Yaygın Gelişimsel Bozukluk
PAH:	Fenilalanin Hidroksilaz
BH4:	Tetrahidrobiopterin
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
TFUSG:	Transfontanel Ultrasonografi
MRS:	Manyetik Rezonans Spektroskopi
EEG:	Elektroensefalografi
PET:	Positron Emission Tomography
BAEP:	Beyin Sapı İşitsel Uyarılma Potansiyelleri
SEP:	Somatosensoriyal Uyarılmış Potansiyeller
MSUD:	Maple Syrup Urine Disease (Akçaağaç şurubu hastalığı)
İVA:	İzovalerik Asidemi
PPA:	Propiyonik Asidemi
MMA:	Metil Malonik Asidemi
GA:	Glutarik Asidemi
NF:	Nörofibromatozis
TSC:	Tuberoskleroz
XLMR:	X'e bağlı Mental Retardasyon
CMV:	Sitomegalovirüs
GP:	Globus Pallidus
SP:	Serebral Palsi
IVH:	İntraventriküler Hemoraji
PVL:	Periventriküler Lökomalazi
FISH:	Fluorescence In Situ Hybridization
EMR:	Erken Membran Rüptürü

NSVY: Normal Spontan Vajinal Yol

C/S: Sezaryen Seksiyo

TFT: Tiroid Fonksiyon Testi

İKAA: İdrar-kan aminoasitleri

TM: Tandem Mass Spektrometrik İnceleme

PET: Positron emission tomography

BAEP: Beyin sapı işitsel uyarılma potansiyelleri

SEP: Somatosensoriyal uyarılmış potansiyeller

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
ABSTRACT	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR	VI
İÇİNDEKİLER	VIII
ŞEKİLLER	IX
TABLolar	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. TANIM	2
2.2. GELİŞİMSEL BOZUKLUK ALT GRUPLARI	5
2.2.1. Motor gerilik	5
2.2.2. Yaygın Gelişimsel Gerilik	5
2.2.3. Dil Gelişim Geriliği	6
2.2.4. Global Gelişimsel Gerilik	6
2.3. GLOBAL GELİŞİMSEL GERİLİKTE ETYOLOJİ	7
2.3.1. Genetik Nedenler	8
2.3.2. Çevresel Nedenler	16
2.4. GLOBAL GELİŞİMSEL GERİLİĞİ OLAN HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ	21
2.4.1. Öykü	21
2.4.2. Fizik Muayene Bulguları	22
2.4.3. Laboratuvar ve Görüntüleme Yöntemleri	26
3. HASTALAR VE YÖNTEM	37
3.1. HASTA BİLGİ FORMU	38
3.2. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	43
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇLAR	83
7. KAYNAKLAR	86

ŞEKİLLER

Sayfa No

Şekil 1. Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı	44
Şekil 2. Global gelişimsel geriliği olan çocuğun değerlendirilmesi (Shevell ve ark.,2003).	77
Şekil 3. Global gelişimsel geriliği olan çocuğun değerlendirilmesi (van Karnebeek ve ark., 2005)	78
Şekil 4. Global gelişimsel geriliği olan çocuğun değerlendirilmesi (McDonald ve ark., 2006)	79
Şekil 5. Çalışmamızın sonucunda geliştirdiğimiz global gelişimsel geriliği olan çocuğa yaklaşım algoritması	82

TABLULAR

Sayfa No

Tablo I.	Denver Gelişimsel Tarama Testi II (DGTT II)	3
Tablo II.	Gelişim basamakları	23
Tablo III.	Bazı hastalıklarda sık görülen MRG bulguları	35
Tablo IV.	Hastaların geldikleri yerlere göre dağılımı	44
Tablo V.	Hastaların nöroloji polikliniğe başvurma nedenleri	45
Tablo VI.	Prenatal dönem sorunlarına göre hastaların değerlendirilmesi	46
Tablo VII.	Hastaların doğum şekli	46
Tablo VIII.	Doğumdaki anne yaşlarının sınıflandırması	47
Tablo IX.	Hastaların doğum haftasına göre ağırlıkları	47
Tablo X.	Hastaların anne-baba arası akrabalık durumu	48
Tablo XI.	Hastaların kardeş ölüm/abortus öyküsü	48
Tablo XII.	Hastaların baş çevresi persantilleri	49
Tablo XIII.	Hastalarda anemi varlığı	50
Tablo XIV.	Hastaların hemoglobin değerleri ve serum demir düzeylerinin karşılaştırılması	51
Tablo XV.	Hastaların hemoglobin değerleri ve vitamin B12 düzeylerinin karşılaştırılması	51
Tablo XVI.	Hastaların tiroid fonksiyon testlerinin sonuçları	52
Tablo XVII.	Hastaların serum glukoz değerleri	53
Tablo XVIII.	Hastalardan istenen TFUSG, BT, MRG oranları	54
Tablo XIX.	Hastaların konvulziyon geçirme öyküleri ile EEG çekim sonuçları	54
Tablo XX.	Hastalarımızdan istenen tetkiklerin yüzde oranları	56
Tablo XXI.	Global gelişimsel gerilik tanılı hastalarda etyolojik nedenler	57
Tablo XXII.	Serebral hasar ile baş çevresi arası korelasyon	58
Tablo XXIII.	Serebral hasar ile ventilatör tedavisi öyküsü arası korelasyon	58
Tablo XXIV.	Doğum şekli ile serebral hasar arası korelasyon	58
Tablo XXV.	Anne yaş grupları ile serebral bulgular arası korelasyon	59

Tablo XXVI. Down sendromlu hastaların anne yaş gruplarının Karşılaştırılması	59
Tablo XXVII. Serebral hasar ve doğum ağırlığı arası korelasyon	60
Tablo XXVIII. Serebral hasar ile konvulziyon geçirme şikayeti arasındaki korelasyon	60
Tablo XXIX. Serebral hasar ile konvulziyon geçirme arasındaki korelasyon	61
Tablo XXX. Kromozomal anomali ile konvulziyon geçirme arasındaki Korelasyon	61
Tablo XXXI. Vitamin B12 eksikliği ile konvulziyon geçirme arasındaki Korelasyon	61
Tablo XXXII. Çalışma sonucu (Özmen ve ark., 2005)	74
Tablo XXXIII. Çalışma sonucu (Majnemer, Shevell, 1995)	74

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişimsel bozukluklar çocuklarda %5-10 oranında görülür ve çocuk kliniklerine değerlendirilmek üzere gönderilen hasta grubunun önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Gelişimsel bozukluk, geriliğin olduğu konuşma/dil, kişisel-sosyal iletişim, ince-kaba motor beceri, anlama/kavrama, günlük yaşamı devam ettirebilme gelişim alanlarına göre alt gruplara ayrılır. Global gelişimsel gerilik (GGG), gelişimsel bozukluğun bir alt grubudur ve sıralanan beş gelişim alanından iki veya daha fazlasında gerilik olması ile tariflenir. Bu grup olgularda özgün tanı, hasta için uygun medikal ve paramedikal tedavilerin belirlenmesi, ilerde gelişebilecek komplikasyon ve fonksiyon bozukluklarının önceden tanınması, eğitimin planlanması ve gereksiz test ve değerlendirmenin önlenmesinde önemlidir. Ayrıca özgün tanı, aile için rehberlik sağlama, aileler arası ilişki ve destek gruplarının oluşturulması, ailedeki diğer doğacak kişilerde taşıyıcılık testi ve prenatal tanı olanağı verecektir. Günümüze kadar bu grup hastalarda etyolojinin aydınlatılmasında etkin faktörlere yönelik çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar değişkendir. Son yıllarda moleküler genetik ve sitogenetik alanlarda ilerlemelerle birlikte serebral görüntüleme yöntemleri ve metabolik testlerin daha ayrıntılı uygulanabilmesi ile etyolojik tanı ve özgün tanı oranının giderek arttığı gözlenmektedir.

Çalışmamızın amacı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Nöroloji polikliniğinde global gelişimsel gerilik tanısı alan olguların dosya bilgilerini retrospektif inceleyerek etyolojik nedenlerini, klinik bulgularını ve laboratuvar sonuçlarını değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Nöromotor gelişimsel bozukluklar çocuklarda %5-10 oranında görülür (Petersen ve ark., 1998; Simeonsson ve Sharp, 1992). Erken çocukluk döneminde gelişim basamaklarını tamamlayamazlar. Gelişimsel bozukluk bu çocukları tanımlamak için kullanılsa da henüz ortak bir tanım yoktur. Birçok yerde mental retardasyona eşdeğer anlamda kullanılırken bazı yerlerde büyüme gelişme geriliği olarak da değerlendirilir. Aslında gelişme geriliği; zeka testi yapılamayacak kadar küçük çocuklarda mental retardasyon (MR) tanısı koymamak için kullanılan geçici bir tanımdır (Petersen ve ark., 1998). Gelişimsel bozukluktan şüphelenilen her çocuk dil gelişimi, sosyal iletişim, görsel ve işitsel fonksiyonlar, kaba-ince motor hareketlerin uygulanması, davranışsal gelişim, sosyoemosyonel gelişim açısından değerlendirilmelidir (Petersen ve ark., 1998). Nöromotor gelişme geriliği olan çocuklarda 6-7 yaştan sonra yapılan testlerde mental retardasyona rastlanmayabilir. Çocukta var olmayan bir tanı nedeniyle anne ve babada ruhsal çöküntü yaratılmamalıdır.

Gelişimsel bozukluk tüm çocuk doktorlarının iyi bilmesi gereken bir problemdir. Bir çocuğun izleminde mental ve motor gelişmenin kontrol edilmesi çocuk doktorunun başlıca görevi olmalıdır. Gelişimsel bozukluk şüphesi veya ön tanısı olan çocuğun ailesini paniğe ve karamsarlığa uğratmadan öykü, fizik ve nörolojik muayene tekrar gözden geçirilerek ve tanı için başvurulacak merkezleri bilerek yaklaşmak önemlidir (Shevell ve ark., 2001; Shevell, 1998).

Gelişim basamaklarının Türk toplumuna standardizasyonu ile yapılan Denver Gelişimsel Tarama Testi II (DGTT II) çocuğun gelişimini değerlendirmek için kullanılabilir, 0-5 yaş grubundaki çocukların gelişimsel basamaklarının normal olup olmadığını kısa sürede anlamaya olanak sağlar (Tablo I). Belirli aralıklarla dört defa uygulanması %96-98 güvenilirlikle çocuğun normal olduğunu gösterir. Herhangi bir yaşta testin anormal bulunması ise etyolojik araştırmayı gerektirir. Görme ve işitme problemi olan çocuklarda geliştirilen başka testler kullanılabilir (Yalaz, 1997).

Tablo I. Denver Gelişimsel Tarama Testi II (DGTT II)



Denver Gelişimsel Tarama Testi II tarama testi kesin tanı yöntemi olmayıp sadece olası bir gelişimsel geriliği gösterir. Test sonucu şüpheli veya anormal ise gelişimsel geriliğe neden olan hastalık araştırılmalıdır.

Nöromotor gelişme geriliğinde doktorlar tarafından en sık yapılan hatalar şunlardır; gelişimsel geriliği görmezden gelmek, gelişimsel geriliği olan bir çocuğa yapacak bir şey olmadığı izlenimi vermek, gelişimsel bozukluk ön tanısı alan bir çocuğu kesin tanı almış gibi değerlendirmek.

Çocukta gelişimsel bozukluktan şüphelenildiği andan itibaren basamak basamak ilerlenmelidir. İlk önce gerçekten yaşitlarına göre geriliği var mı tespit edilmeli; eğer varsa sınıflandırılmalı ve ayrıntılı anamnez ile desteklenerek etyoloji araştırılmalıdır. Gerekirse rehabilitasyon merkezlerine yönlendirilmeli, konvulziyon, spastisite, dikkat eksikliği gibi ek problemler varsa medikal tedavisi verilmelidir (Shevell, 1998).

Nöromotor gelişimsel bozukluk kuşkusu genellikle 3. aydan sonra duyulur. Anne ve babanın eğitimi ve deneyimi, izleyen hekimin bilgi ve dikkat düzeyi ile değişmek üzere çok ileri aylara kayabilir. Genellikle kuşku duyma ile çocuğun nöroloji uzmanına götürülmesi arasında 1-3 yıl geçer. İlk olarak objeye fikse olma ve sese duyarlılıkla değerlendirilirken bebek büyüdükçe zenginleşen bilişsel işlerde kusur ve motor gelişimde gecikme dikkati çeker. Tam bir fizik muayene ve gelişimsel değerlendirme ile tanı kesinleştirilip gecikme alanları belirlenir. Zaman içinde bazı kusurların belirginleşebileceği veya silikleşebileceği unutulmamalıdır (Swaiman ve ark., 1994).

Gelişimsel geriliğin erken saptanması, erken dönemde eğitime başlanması yönünden çok önemlidir. Eşlik eden motor kusurlar için fizik tedavinin erken başlatılması (özellikle küçük bebeklerde) kas tonusunda artma, koordinasyon bozukluğu ve deformiteleri önleme açısından yararlı sonuçlar verir (Shevell ve ark., 2001).

Gelişimsel geriliği olan çocuğu değerlendirirken amaç; onun yaşamını daha güzel ve kolay hale getirmek ve zorlaştıran kusurların olabildiğince erken tanınip düzeltilmesini sağlamaktır. Bunun için çok iyi bir değerlendirme yapılmalı ve konsepsiyon öncesini de kapsayacak şekilde iyi bir anamnez, fizik muayene ve laboratuvar çalışmaları ile tanıya gidilmelidir.

2.2. Gelişimsel Bozukluk Alt Grupları

Gelişimsel bozukluk gelişimin tüm alanlarını (dil, kişisel-sosyal iletişim, ince-kaba motor beceri, anlama/kavrama, günlük yaşamı devam ettirebilme) veya sadece belirli alanlarını kapsamasına göre alt gruplara ayrılır. Alt gruplar ilk başta global gelişimsel gerilik, mental gerilik, dil gelişim geriliği, motor gerilik, serebral palsy, yaygın (pervasive) gelişimsel gerilik ve primer sensöriyal gerilik olarak ifade edilmiş (Petersen ve ark., 1998; Shevell ve ark., 2000b), sonrasında Shevell ve ark. alt grupları global gelişimsel gerilik, dil gelişim geriliği, yaygın gelişimsel gerilik ve izole motor gerilik olarak değerlendirmişlerdir (Shevell ve ark., 2001).

2.2.1. Motor Gerilik

Aileler tarafından en sık fark edilen gelişimsel gerilik motor geriliktir. Çocuğun diğer gelişim basamakları normalken kaba ve ince motor hareketlerde gerilik vardır. Motor gerilik kas gücüne ve tonusunda azalmaya, motor kontrol ve hareketleri planlamada bozukluğa yol açan statik beyin lezyonları sonucu gelişebilir. Nöromusküler hastalıklar, progresif ve dejeneratif bozukluklar da motor gerilik olarak değerlendirilebilir. Ancak sonradan gelişen bu bozuklukların motor gerilik grubuna alınmaması gerekir (Petersen ve ark., 1998). Shevell ve ark. yaptıkları bir çalışmada 5 yaşın altında gelişimsel geriliği olan 224 çocuk değerlendirmeye almışlardır. Bu çocukların 80'inde global gelişimsel gerilik, 72'sinde dil gelişim geriliği, 50'sinde otistik bozukluk (yaygın gelişimsel gerilik), 22'sinde izole motor gerilik saptanmıştır. Motor geriliği olan 22 çocuğun 13'ünde etyolojik neden bulunmuş ve bunların hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), serebral disgenез, benign konjenital hipotoni, miyodisplazi, otozomal resesif spastik ataksi (Charlevoix-Saguenay) ve brakial pleksus felci olduğu tespit edilmiştir (Shevell ve ark., 2001).

2.2.2. Yaygın Gelişimsel Gerilik

Yaygın (pervasive) gelişimsel bozukluk (YGB), erken çocukluk döneminde başlayan sosyal beceri, dil gelişimi ve davranış alanında uygun gelişememe veya kaybın olduğu bir grup psikiyatrik bozukluktur. Genel olarak bu bozukluklar gelişimin birçok alanını etkiler ve işlev bozukluklarına yol açar (Shevell ve ark., 2000b). Karşılıklı sosyal etkileşim ve iletişimde zayıflık, stereotipik hareketler, ilgi alanında kısıtlılık ve

sınırlı aktiviteler şeklinde kendini göstermektedir. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve obsesif kompulsif bozukluklar YGB ile beraber görülebilmektedir (Rutter, 2000; Aras, 2003).

Yaygın gelişimsel bozukluğun alt grupları aşağıdaki gibi sıralanabilir (Malhotra, 2003):

- 1- Tipik otizm
- 2- Atipik otizm
- 3- Rett's sendromu
- 4- Asperger sendromu
- 5- Çocukluk çağı dezintegratif bozuklukları
- 6- Başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk

2.2.3. Dil Gelişim Geriliği

Dil gelişim geriliği çocuğun diğer çocuklara göre konuşmasının karşılaştırılması ile saptanır. Çocuklar konuşmadan önce iletişim için gözlerini, mimiklerini ve hareketlerini kullanırlar. Konuşmadaki sesleri ayırt edebilirler. Obje, hareket, yer, özellik vs. bilinci oluştuktan sonra bunları kodlamaya başlarlar (Schirmer, Fontoura, Nunes, 2004).

Dil gelişim geriliği tanısı koymak için çocukta sensöriyal, entelektüel bozukluk, otistik bulgular veya serebral hasarın olmadığından emin olmak gerekir. Bu faktörlerin dışlanması ile çocuk tanı alabilir (Vasconcelos, Cendes, Montenegro, 2006; Shevell ve ark., 2005).

2.2.4. Global Gelişimsel Gerilik

Global gelişimsel gerilik (GGG), gelişimsel bozukluğun bir alt grubudur ve sıralanan 5 gelişim alanından iki veya daha fazlasında gerilik olması ile tariflenir; kaba/ince motor hareketler, konuşma/dil, kognitif fonksiyonlar (anlama/kavrama), sosyal/kişisel ilişki kurma ve günlük yaşamını sürdürebilme becerisi (Shevell ve ark., 2003).

Global gelişimsel gerilik heterojen etyolojik profili yansıtan klinik bir tanım olup yaşa bağımlı adaptasyon ve öğrenme becerisindeki eksiklikle ilişkilidir. Bu eksiklikler kronolojik yaşlarına göre kıyaslandığında belirgindir. Referans kabul edilen

testlerde ortalamaya göre iki veya daha fazla standart sapmanın altında olması "anlamalı derece eksiklik" olarak kabul edilir (Shevell ve ark., 2000a; Srouf, Mazer, Shevell, 2006).

Mental retardasyon terimi IQ düzeyini belirleyen zeka testlerinin yapılabileceği 5 yaşın üzerindeki çocuklarda kullanılırken global gelişimsel gerilik genellikle 5 yaşın altında kullanılan bir terimdir. Global gelişimsel geriliği olan çocuk hemen mental retarde olarak değerlendirilmemelidir. Çocuklarda serebral palsi, nöromusküler hastalıklar gibi birçok nedenden dolayı global gelişimsel geriliği olabilir ve kognitif fonksiyonları değerlendirilebilecek kadar büyüdüklerinde mental retardasyon grubuna girmeyebilirler (Shevell ve ark., 2003).

Global gelişme geriliğinin kesin prevalansı bilinmemekle beraber 5 yaş altı çocuklarda %1-3 olduğu tahmin edilmektedir (Yeargin-Allsopp ve ark., 1997). Gelişme geriliği olan çocuk değerlendirilirken etyolojisi de aydınlatılmaya çalışılmalıdır. Birçok hastalığın spesifik (özel) bir tedavisi olmamasına rağmen prognozu ve eşlik edebilecek problemleri ve rekürrensi saptamak, özellikle akraba evliliği olan ailelerde tekrarını önlemek için etyolojiyi bilmek önemlidir (Majnemer, Shevell, 1995; Schaefer, Bodensteiner, 1992).

2.3. Global Gelişimsel Gerilikte Etiyoloji

Global gelişimsel geriliğin/Mental motor retardasyonun etyolojisini saptama oranı tahmini olarak %10 ile %81 gibi geniş bir aralıkta değişkendir (Majnemer, Shevell, 1995; Yeargin-Allsopp ve ark., 1997; Schaefer, Bodensteiner, 1992; Shevell ve ark., 2000a; Curry ve ark., 1997; Kahler, Fahey, 2003). Çalışma yapılan toplumların farklı özelliklerinin olması, zamanla teknolojinin, özellikle genetik tanı yöntemlerinde ve görüntülemelerde gelişmesi bu değişkenliğe sebep olmuş olabilir. Sadece anamnez ve fizik muayene ile bir prospektif çalışma %17, iki retrospektif çalışmada %19,1 ve %34,2 oranında tanı konabildiği gösterilmiştir (Majnemer, Shevell, 1995; Shevell ve ark., 2000a; Kahler, Fahey, 2003).

Gelişimsel gerilik genetik, çevresel veya her ikisinin etkileşmesi sonucu gelişmiş olabilir. Hafif derece anormalliklerden kültürel ve sosyal faktörler önemli rol oynar. Genetik faktörler hafif derece anormalliklerden daha çok ciddi olanların etyolojisinden sorumludur (%5-47) (Gillberg, 1998). Etiyolojide rol alan faktörleri oluş

zamanına göre prenatal, perinatal ve postnatal olarak ayırmak hastalığı önleme çalışmaları için önemlidir. Prenatal faktörler daha zor önlenabilir olmasına rağmen %60-75 vakanın etyolojisinde yer alıp, perinatal ve postnatal faktörlere göre daha sıktır (Gillberg, 1998; Birch, Richardson, Baird, 1983). Prenatal dönemde etkilenen fetus doğumda perinatal hasara daha hassas olduğu için problemlerin en sık sebebi perinatal döneme aitmiş gibi değerlendirilir (Gaffney ve ark., 1994).

2.3.1. Genetik Nedenler

Prenatal faktörlerin en önemli alt grubunu genetik faktörler oluşturur.

Gelişme geriliğine/Mental retardasyona neden olan genetik nedenler
(Chiurazzi, Oostra, 2000):

1- Kromozomal anomaliler

- Trizomi 21 (Down sendromu)
- X kromozom bozuklukları (Turner, Klinefelter, tetra/pentasomy X gibi)

2- Parsiyel kromozomal bozukluklar

- Parsiyel trizomiler (4p, 9p gibi)
- Delesyonlar (5p-/Cri du chat, 4-/Wolf Hirschorn)
- Translokasyonlar

3- Subkromozomal anomaliler

- Contiguous (ardışık) gen sendromları
- Cryptic (Subtelomerik) translokasyonlar

4- Monogenik bozukluklar

- Otozomal resesif (familyal)
- Otozomal dominant (genelde sporadik)
- X kalıtım
- Mitokondriyal bozukluklar

5- Poligenik kalıtım

Kromozomal anomaliler farklı sayıda genlerde değişiklik yapar. Fenotipik etkileri pleiotropiktir ve daima multipl konjenital anomali sendromlarına ve mental retardasyona neden olurlar. Fakat bazı genler fenotipi belirlemede major rol oynayabilir. Cri-du-chat/5p- sendromunda 5p terminal delesyondaki kırılma noktası mental

retardasyonun ağırlığını ve delta katenin genin lokasyonunu belirler. Delta katenin genin hemizigot eksikliği ile mental retardasyonun ağırlığı arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır (Chiurazzi, Oostra, 2000; Medina ve ark.,2000).

Kromozomal anomaliler arasında Down sendromu (Trizomi 21) 600 canlı doğanda 1 görülme insidansı ile en sık nedendir. Bu konsepsiyon dönemindeki insidansın yaklaşık yarısıdır. Çünkü çoğu gebeliğin ilk döneminde spontan abortus ile sonuçlanır. Tanısı genellikle neonatal dönemde konur. Annenin 35 yaş üzerinde olması riski artırır ve prenatal tanı önermeyi gerektirir. Down sendromunun yaklaşık %95'inde trizomi 21 mevcut iken mozaik tip %1, translokasyon %4 oranında görülür. Translokasyon genellikle 13, 14, 15 ve 21. kromozomlar arasında olur ve fenotipleri trizomi 21 Down sendromlu hastalardan ayrılamaz. Translokasyon vakalarının yaklaşık yarısında anne-baba dengeli translokasyona sahiptir ve anne-babada translokasyon aranmalıdır (Judith, 2004).

Mental retardasyona neden olan diğer bir genetik neden de monogenik bozukluklardır. Tek genlerdeki mutasyonlar mental retardasyon ile beraber birçok klinik probleme veya tek başına mental retardasyona neden olabilirler. Kromozomal bozukluklar kompleks sendromlara yol açsa da monogenik bozukluklar herhangi bir klinik belirti ile kendini gösterebilirler (Chiurazzi, Oostra, 2000). Monogenik bozukluklara genelde epilepsi , serebral palsi gibi ek problemler eşlik edebilir. Yenidoğan döneminde görülen metabolik hastalıklar bu gruptadır. Prenatal tanı erken gebelik döneminde mümkün olabilir (Chiurazzi, Oostra, 2000).

Metabolik hastalıklara bağlı mental retardasyon, tarama programları etkili yapılan gelişmiş toplumlarda tüm mental retardasyonların %1-5'ini oluşturur (Curry ve ark., 1997). Ülkemizde akraba evliliklerinin sık olması, çoğunluğu otozomal resesif geçiş gösteren bu grupların daha yüksek oranda mental retardasyon etkeni olduğunu düşündürmektedir. Populasyon çalışmalarının eksikliği yanısıra etkene yönelik tüm metabolik taramaların zamanında yapılamaması da bu oranı beklenenden düşük gösterebilir (Curry ve ark., 1997; Srouf, Mazer, Shevell, 2006)).

Metabolik hastalıkların mental retardasyona ne şekilde sebep olduğu konusunda birçok araştırma yapılmış olmakla beraber hala etyopatogeneizde tam açıklığa kavuşmamış noktalar bulunmaktadır. Ancak santral sinir sistemine toksik etki,

nörotransmitterlerin etkilenmesi, de/dismiyelinizasyona yol açması, nöronal yıkım ve gelişim anomalilerine sebep olduğu bilinmektedir.

Metabolik etkenli gelişimsel geriliklerin büyük çoğunluğunun tanınip önlenabilir olması konunun önemini ve pediatristlerin rolünü ve sorumluluğunu belirlemektedir. Özellikle erken tanı konulmadığında, aminoasit metabolizması bozuklukları, organik asidemi ve hiperamonemilerde daha sonra doğru tedavi uygulansa bile mental retardasyonun ve nörolojik sekellerin kalıcı olması erken tanı ve acil tedavilerinin önemini ortaya koymaktadır.

Günümüzde fenilketonüri en ayrıntılı çalışılmış doğumsal metabolik hastalık olup, kan fenilalanin düzeyleri ile takip edilebildiği gibi enzimatik tanısı, genetik danışma için prenatal tanısı yapılabilen ve basit bir mikrobiyolojik kompetitif inhibisyon testi olan Guthrie testi ile yenidoğan taramaları yapılabilen bir hastalık durumuna gelmiştir (Aicardi, 1998). Tarama programına 1960 yılında başlanmıştır. Tedavi edilmeyen fenilketonüri hastalığı mental retardasyona ve konvulziyonlara neden olur. Erken tanı konup diyetle başlanması kliniği değiştirir. Klasik fenilketonüri karaciğerde fenilalanini tirozine dönüştüren fenilalanin hidroksilaz (PAH) enzimini kodlayan gendeki mutasyon ile oluşur. Kanda ve dokularda fenilalanin düzeyi artarken birçok biyolojik aktivitede özellikler L-Dopa yapımında rol alan tirozin azalır. Hidroksilasyonun kofaktörü olan tetrahirobioplerin (BH4) eksikliğinde de fenilalanin, tirozin, triptofan metabolizması bozulur. Ağır derece hiperfenilalaninemi gelişir ki tedavisi klasik fenilketonüriden daha zordur. Fenilalanin hidroksilaz geninde dörtüze yakın mutasyon saptanmıştır. Tanı konur konmaz en önemli tedavisi olan fenilalaninden kısıtlı diyet başlanır (Kahler, Fahey, 2003).

Fenilketonürinin nasıl beyin hasarı yaptığı hala çok açık değildir. Fenilalaninin nörotoksik etkisinden veya tirozinin eksikliğinden kaynaklanıyor olabilir. Hiperfenilalaninemi aynı transport yolunu kullanan diğer aminoasitlerin özellikle de nörotransmitter yapımında rol oynayan tirozin ve triptofanın beyne geçişine izin vermiyor olabilir (Kahler, Fahey, 2003). Fenilketonürlü hastaların manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmalarında beyaz cevherde anormalliklere rastlanmıştır. Bu değişikliklerin sebebi dismiyelinizasyondur. Çok düzenli diyet yapanlarda bile hafif düzeyde mental retardasyon ve MRG değişiklikleri gelişebilir (Thomson ve ark., 1990).

Akçağaç şurubu hastalığı (Maple syrup urine disease-MSUD), homosisteinüri ve değişik aminoasit ve organik asit bozuklukları da tedavi edilebilir hastalıklardır. Bazı metabolik hastalıklarda mental retardasyon yanı sıra dismorfik özellikler görülebilir (mukopolisakkaridoz gibi) (Aicardi, 1998). Finlandiya’da tanımlanmış olan Salla hastalığının etyolojisinde SCL 17A5 geni sorumludur. Sialik asit depolanması sonucu gelişir ve serebellar ataksi, mental retardasyon, hipotoni, organomegali, kaba yüz görünümü mevcuttur (Kahler, Fahey, 2003).

Karbonhidrat metabolizması bozukluğuna bağlı hastalıklardan galaktozemide galaktozun galaktokinaz, galaktoz 1 fosfat üridil transferaz ve üridin difosfat galaktoz 4 epimeraz yolu ile glukozla dönüştürülmesinde sorun vardır. En sık transferaz eksikliği sonucu görülür. Beyaz Avrupalılarda en sık mutasyon Q188R’de görülür (Tyfield ve ark., 1999). Galaktoz alımı sonrası yorgunluk, kusma, diyare, karaciğer enzimlerinde artış, serebral ödem, mental retardasyon, E.Coli sepsisine yatkınlık gelişir (Levy ve ark., 1977). Galaktoz glikoprotein, glikosfingolipid gibi yapıtaşlarının yapımı için gereklidir. Hayati önemi yoktur, glukozdan da sağlanabilir. Tedavi edilmeyen galaktozemide eritrositte galaktoz dolayısı ile de galaktoz 1 fosfat düzeyi, kanda galaktitol düzeyi artar (Ning, Segal, 2000). Diyetle galaktoz en fazla sütte bulunur. Diyet tedavisi ile sepsis (özellikle E.coli), katarakt ve karaciğer hasarı önlenabilir ancak IQ düzeyi düşük saptanabilir. Bayanlarda over yetmezliği de görülebilir (Schweitzer, Shin, Jakops, 1993).

Lizozomal enzim defektleri ile ilgili genetik hastalıklarda, hücre içinde kısmen yıkılmış komponentler erimeyen ürünler olarak birikerek fonksiyon bozukluğuna yol açarlar. Bu durumların yol açtığı klinik durumlara lizozomal depo hastalıkları denir. Otuzdan fazla hastalık tanımlanmıştır. Başta retiküloendotelial sistem ve sinir sistemi olmak üzere birçok dokuda lizozomlarda birikim olur. Santral sinir sistemi hasarı progresif seyreder. Klinikte gelişimsel gerilik, mental retardasyon, dismorfizm görülebilir. Genellikle otozomal resesif kalıtılır. Bu hastalıkların teşhisi, hastaların lökosit ve kültüre edilmiş fibroblastlarında enzimatik aktivitenin tespitine dayanır. Tedavide enzim aktivasyonu, replasmanı, substrat kısıtlaması ve kemik iliği transplantasyonu uygulanır (Wraith, 2001). Başlıca lizozomal depo hastalıkları aşağıda gösterilmiştir (Wraith, 2002).

Başlıca lizozomal depo hastalıkları:

Mukopolisakkaridozlar (MPS): MPS I; Hurler, Scheie

MPS II; Hunter

MPS III; Sanfilippo

MPS IV; Morguio

MPS VI; Maroteaux-Lamy

MPS VII; Sly

MPS IX

Mukolipidozlar: Sialidosis I, I Cell, yalancı Hurler

Sfingolipidozlar: GM-1 gangliosidozis

GM-2 gangliosidozis; Tay-Sachs, Sandhoff

Globoid hücre lökodistrofisi; Krabbe

Metakromatik lökodistrofi

Fabry hastalığı

Gaucher hastalığı

Farber hastalığı

Niemann-Pick A/B

Glikoproteinozlar: Fukosidoz, Aspartilglukozaninüri, Schindler hastalığı

Glikojen depo hastalığı: Pompe

Lipid depo hastalığı: Wolman hastalığı, Niemann –Pick C

Monosakkarid aminoasitleri birikimi: İnfanıl sialik asit depo hastalığı, Salla hast., Danon hast., Kobalamin F hast.

Peptid birikimi: Piknodizostozis

Steroid lipofuksinozlar

Çoklu enzim eksiklikleri: Çoklu sülfataz eksikliği, Galaktosialiozis

Nonketotik hiperglisineminin ağır formunda nöbet, koma, neonatal dönemde apne atakları görülebilir. Çok ağır beyin hasarına rağmen minimal derecede mental retardasyon görülür. Plasental dolaşım glisin düzeyini düşürmek için yeterli olamaz ve prenatal dönemde etkilenme olur. Korpus kallozum olmayabilir. Plazma glisin düzeyini düşürüp nöbetleri kontrol altına almak için sodyum benzoat kullanılır (Neuberger, 2000).

Protein metabolizması sonrası oluşan amonyak, üre siklüsü ile vücuttan atılır. Üre siklüsündeki bozukluklarla ilgili 5 hastalık tariflenmiştir:

- Karbamil fosfat sentetaz eksikliği
- Ornitin transkarbamilaz eksikliği
- Argininosüksinat sentetaz eksikliği (Sitrülinemi)
- Argininosüksinat liyaz eksikliği (Argininosüksinik asidüri)
- Arginaz eksikliği (Argininemi)

Doğumdan birkaç gün sonra proteinli beslenmeyi takiben bebekte emmeme, kusma, takipne, letarji, konvulziyon görülür. Hızla kötüleşerek kardiyovasküler kollaps, solunum güçlüğü, böbrek yetmezliği gelişir, pulmoner ve gastrik kanamalar olabilir. Daha büyük çocuklarda büyüme geriliği, nörolojik belirti ve bulgular (ataksi, ajitasyon, konfüzyon, irritabilite, konvulziyon, birbirini izleyen hipotoni ve hipertoni atakları, mental retardasyon) ortaya çıkar (Kendirci, 2004). Hastalar da asidoz ve ketozis olmaksızın hiperamonemi, idrar organik asit analizinde artmış orotik asit atılımı, plazma aminoasit analizinde artmış glutamin saptanabilir (Poplawski, 2002).

Organik asidemiler aminoasit, karbonhidrat, yağ asitleri ve mitokondri solunum zinciri reaksiyonlarındaki enzimlerin eksikliğine bağlı ortaya çıkan hastalıklardır. Şimdiye kadar elliye yakın organik asidemi tariflenmiştir. En sık görülenleri; MSUD, İzovalelik asidemi (İVA), Propiyonik asidemi (PPA), Metil malonik asidemi (MMA) ve Glutarik asidemidir (GA). Organik asidemilerin çoğu yenidoğan döneminde sistemik hastalık tablosu ve ensefalopati ile klinik bulgu verir ve tedavi edilmezlerse ölümle sonuçlanır. Daha ileri yaşlarda ensefalopati, metabolik asidoz, hipoglisemi, hiperamonemi, hiperketonüri ile kendini gösterebilir. Hastalarda amonyak yüksekliği, metabolik asidoz, ketonüri, hipoglisemi, laktik asidoz, pirüvik asit artışı sık tespit edilen laboratuvar bulgularıdır (Kendirci, 2004).

Propiyonik asidemi ve metil malonik asidemili hastalarda balık ağzı, geniş frontal alın, epikantal katlantılar, burun kökü basıklığı ve uzun filtrum ile karakterize tipik yüz görünümü gelişir. Organik asidemilerde MSUD idrarı çemen, İVA ve GA tip II idrarı terli ayak gibi kokar (Kendirci, 2004).

Metabolik hastalıklardan aminoasidopatilerde ve mitokondriyal hastalıklardan erken dönemde ensefalopati ile klinik bulgu veren tiplerinde genellikle mikrosefali belirgin iken organik asidemilerde makrosefali görülür. Glutarik asidemi tip I'de de

makrosefali doğumdan itibaren mevcut olup vakaların %70'inde hızlı postnatal kafa çevresi büyüklüğü gözlenir. Klinikte hipotoni, iritabilite yanında distonik ve koreatetoid hareketler dikkati çeker. Bazı vakalarda ise mental retardasyon eşlik eder. Bu vakalarda Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve MRGde özellikle frontotemporal-operküler atrofi tipik bulgudur. Ayrıca kronik subdural efüzyon, subependimal psödokistler, bazal gangliada atrofi ve gecikmiş miyelinizasyon mevcuttur (Topçu, 1997).

Elektron transport zincir hasarına bağlı mitokondriyal hastalıklarda progresif beyin hasarı ve fonksiyon kaybı görülür. Leigh sendromunda elektron zincir veya pirüvat dehidrogenaz defekti sonrası intermittan ataksi, okülomotor palsi ve reflekslerin kaybı görülür. Beyin hasarına eşlik eden nörolojik bulguları olan hastalarda genellikle miyopati, kardiyomiyopati ve renal tubuler disfonksiyon da eşlik eder (Kahler, Fahey, 2003).

Homosisteinüri, plazma homosistein düzeyinin artması ile oluşur. İsmine rağmen asıl tetkikler plazmadan yapılır. Sistationin beta sentaz eksikliği birçok nedeninden sadece biridir. Genellikle uzun boylu, marfanoid yapıda, mental retarde hastalardır ve lens dislokasyonu görülebilir. Trombotik inmeler veya küçük vasküler tıkanmalar gelişebilir. Sistationin beta sentaz eksikliği olan hastalar pridoksine iyi yanıt verir. Folat metabolizması bozukluğu da mental retardasyona yol açabilir ve aynı zamanda kan homosistein düzeyi artar (Fowler, 2001).

Kolesterol biyosentez bozukluklarından en önemlisi 7 dehidrokolesterol redüktaz aktivitesindeki mutasyona bağlı eksiklik sonucu gelişen Smith-Lemli-Opitz sendromudur. Mental retardasyona 2. ve 3. ayak parmaklarında sindaktili, pitozis, yukarı kalkık burun, burun kökü basıklığı eşlik eder (Cunniff ve ark., 1997).

Mental retardasyona neden olan, daha nadir görülen metabolik hastalıklar arasında serin biyosentez defekti, nükleotid metabolizma kusurları (adenilosüksinat liyaz, molibdenyum kofaktör, ksantinoksidaz, dihidroprimidin dehidrogenaz, ornitin transkarbamilaz, üreidopropionaz eksikliği gibi), kreatin eksikliği, süksinik semialdehid dehidrogenaz ve GABA transaminaz eksikliği, glukoz transport kusurları, konjenital glikozilasyon bozuklukları, lökotrien C4 eksikliği sayılabilir (Jaeken ve ark., 1996; Hoffmann ve ark., 2002; Stockler-Ipsiroglu, 1997; Chambliss ve ark., 1998; Boles ve ark., 1999; Mayatepek, Hoffmann, 1994).

Nörokutanöz hastalıklar, özellikle tuberoskleroz (TSC) ve nörofibromatozis tip I'de (NF tip I) mental retardasyon görülebilir. Nörofibromatozis tip I'de genellikle mental retardasyon tuberoskleroza göre daha hafif seyreder (Aicardi, 1998). Nörofibromin geninin mutasyonuna bağlı olarak görülür; mutasyon hastaların %50'sinde de novo oluşmuştur, %50'si otozomal dominant geçiş görülür.

Tuberoskleroz (TSC) kalıtsal nörokutanöz multisistem hastalık olup tüm organlarda özellikle deri, beyin, böbrekler, kalp ve gözlerde hamartomlar ile karakterizedir (Leung, Robson, 2007; Baron ve ark., 2002). Her iki cinste görülür. Prevalansı 1/6000-1/10000 olarak tahmin edilir (Jozwiak ve ark., 2000; Kandt, 2003). Otozomal dominant kalıtılır. Yaklaşık %65 vakada spontan mutasyon vardır (Menkes, Maria, 2000). Tuberoskleroz , 9. kromozomun uzun kolunda (9q) lokalize TSC1 (hamartin) genindeki veya 16. kromozomun kısa kolunda (16p) lokalize olan TSC2 (tüberin) genindeki mutasyonlarla ortaya çıkmaktadır (Jozwiak ve ark., 2000; Jozwiak 2006). Ciltte hipopigmente maküller yaklaşık %90 hastada vardır. Doğumda belirgin değildir, 2 yaşına kadar belirgin olur (Sweeney, 2004). Böbrekte anjiomiyolipom ve renal kistler (Laass, 2004), kalpte rabdomyom (Roach, Sparagana, 2004), retinal dokuda hamartomlar (Franz, 2004), oral , vasküler, pulmoner (lenfanjiioleimyomatozis), kemik (kistler), gastrointestinal (hamartamatöz) polipler (Tsao, 2003) görülebilir. Ancak mortaliteyi en çok etkileyen nörolojik tutulumdur. Mental retardasyon %50 hastada görülür ve genellikle nöbetler eşlik eder (Kandt, 2003; Santos, Miller, Roach, 2004). İntrakraniyal tuberler, subependimal nodüller ve dev hücre astrositomları olabilir. Subependimal astrositomların %5'ine obstrüktif hidrosefali gelişebilir (O'Callaghan, Osborne, 2000). Frontal ve parieto-temporal tuberleri olan çocuklarda otizm bulguları olabilir (Curatolo, 1996).

Joubert, Angelman, Rubinstein Taybi sendromları mental retardasyon ile seyreden ve otozomal dominant kalıtılan sendromlardır (Aicardi, 1998; Taşdemir, 2006).

X'e bağlı mental retardasyon (XLMR) üzerinde son otuz yılda çok fazla araştırmalar yapılmış ve 150'e yakın gen ile ilişkisi saptanmıştır. Prevalansının 1000 erkekte 1,66 olduğu tahmin edilmektedir (Glass, 1991; Turner ve ark., 1996). X kromozomu üzerindeki genler için hemizigot olmaları nedeniyle erkeklerde X'e bağlı geçiş gösteren hastalıkların kolayca ortaya çıktığı bilinmektedir (Gecz, Mulley, 2000). X'e bağlı geçiş gösteren mental retardasyon ilk kez 1940'larda tanımlanmış, sendromik

ve sendromik olmayan (nonsendromik, nonspesifik) XLMR olmak üzere iki gruba ayrılmıştır (Stevenson, Schwartz, 2002). Sendromik olmayan XLMR, herhangi bir morfolojik, metabolik veya nörolojik bozukluğun olmadığı durumlarda kognitif fonksiyonları etkileyen, ilerleyici olmayan, genetik olarak heterojen durumdur (Gecz, Mulley, 2000). Sendromik olmayan XLMR ile ilgili 7 farklı gende mutasyon saptanmıştır. Sendromik XLMR'dan Frajil X sendromu, Down sendromu ve subtelomerik delesyondan sonra en sık genetik MR sebebidir (de Vries ve ark., 2003). Xq27.3 lokalizasyonundaki büzüşme sebebi ile kromozomun bir kısmı kopmuş gibi gözükür (Taşdemir, 2006). Yenidoğanlarda relatif makrosefali ve geniş ön fontonel mevcuttur. Erişkinlerde uzun boy, makroorşidizm, relatif makrosefali, uzun yüz, büyük kulaklar tipiktir (Terracciano, Chiurazzi, Neri, 2005). Konuşmada gecikme ve mental retardasyon, eklemelerde laksisite, anksiyete, dikkat eksikliği-hiperaktivite, otizm de görülebilir (Fryns ve ark., 1984). Erkek taşıyıcılarda Frajil X ilişkili tremor/ataksi sendromu gelişebilir (Terracciano, Chiurazzi, Neri, 2005).

2.3.2. Çevresel Nedenler

Gelişimsel gerilik nedenleri arasında genetik faktörlerin dışında çevresel, kazanılmış nedenler de yer alır. Çevresel nedenler etkilenim zamanına göre prenatal, perinatal ve postnatal dönemde incelenebilir (Okan, Özdemir, 2005; Moog, 2005).

Gelişimsel geriliğin çevresel (kazanılmış) nedenleri:

A) Prenatal nedenler

1- İntrauterin enfeksiyonlar; toksoplazmozis, rubella, sitomegalovirüs (CMV), HIV enfeksiyonu, enfeksiyöz hepatit, kabakulak vs.

2- Gelişimsel serebral anomaliler

3- Radyasyon; nükleer ve X ışınları (7-15. haftada)

4- Hipotiroidi

5- Anneye ait nedenler; maternal fenilketonüri, iyot eksikliği, vitamin eksiklikleri (riboflavin), diyabet, alkol kullanımı, ilaçlar (folik asit antagonistleri, steroidler)

7- Diğerleri; prematürite, plasental anomaliler, toksemi, beslenme bozukluğu, nikotin alımı, civa maruziyeti

B) Perinatal nedenler

- 1- Doğum travması; asfiksi, hipoksi
- 2- Edinsel ve metabolik bozukluklar; hipoglisemi, hiperbilirubinemi
- 3- Enfeksiyonlar; bakteriyel menenjit, sepsis, konjenital enfeksiyonlar
- 4- İntrakraniyal kanama
- 5- Neonatal konvulziyon

C) Postnatal nedenler

1- Enfeksiyonlar ve inflamatuvar enfeksiyonlar; menenjit, ensefalit, aşılama ile ilişkili ensefalopati

2- Kafa travmaları

3- İntoksikasyonlar; kurşun ensefalopatisi, kronik antikonvülzan intoksikasyonu

4- Sosyo-kültürel nedenler; psikososyal ve ekonomik problemler, yoksulluk, 13-19 yaş hamilelikleri, malnütrisyon, çocuk istismarı, kötü tıbbi bakım

5- Diğerleri; beyin hipoksi-asfiksi-iskemisi, Reye sendromu, beyin tümörleri, lösemiler, travmalar, böbrek-karaciğer yetmezlikleri, merkezi sinir sistemi tutulumu ile giden nöromusküler hastalıklar

Prenatal nedenler

Maternal enfeksiyonlar fetal morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerindendir. Maternal enfeksiyon embriyo/fetüse iki yol ile yayılır; 1) vajina, serviks uteri ile assendan yol, 2) maternal bakteriyemi/viremi sonrası hematojen yoldur. Assendan enfeksiyonlar daha çok bakteriyel nedenli olup koryoamnionite neden olur. Genelde abortus ile sonuçlanır. Hematojen yayılımında etken daha çok virüslerdir ve plasental enfeksiyon gelişir (Ornøy, 2006). En sık primer CMV enfeksiyonu görülür ve %50 oranında plasenta yolu ile virüs transferi olur ki bunlarında %10-15'inde doğduklarında konjenital CMV enfeksiyon bulguları taşıdıkları saptanır (Gaytant ve ark., 2002; Alford ve ark., 1990; Fowler, Stagno, Pass, 2003). İntrauterin gelişme geriliği, mikrosefali, hepatosplenomegali, peteşi, sarılık, koryoretinit, trombositopeni, anemi ve diğer bulgular olabilir (Rousseau ve ark., 2000; Ivarsson, Jonsson K., Jonsson B., 2003). Embriyo ve fetüsü etkileyen teratojenik biyokimyasal maddelerin tersine çoğu teratojenik enfeksiyon ajanı enfeksiyonun zamanına bağlı olarak organogenez sonrası da fetüsü etkiler. Konjenital CMV enfeksiyonunda en büyük problem

nörogelişimsel hasardır. Kohleanın hasarı sonrası gelişen sensörinöral işitme kaybı ve koryoretinit sonrası gelişen görme kaybı en sık görülen hasarlardır. Ayrıca normal kognitif kapasiteden mental retardasyona kadar değişen derecelerde nörogelişimsel sekel olabilir. Konjenital CMV enfeksiyonu ile ilişkili otizm de bildirilmiştir (Ivarsson ve ark., 1990; Yamashita, 2003). Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ile intrakraniyal kalsifikasyonlar saptanabilir. Bappana ve ark. tarafından semptomatik konjenital CMV enfeksiyonu olan 56 çocuk incelenmiş ve %70'inde intrakraniyal kalsifikasyon saptanmış (Boppana, 1997). Doğum ve sonrasında çocuğun mikrosefali olması ve anormal beyin görüntülemesinin olması mental retardasyonun en duyarlı göstergeleridir.

Rubella, teratojen olarak bulunan ilk virüstür. Gebeliğin ilk zamanlarında olduğunda konjenital rubella sendromu riski çok yüksektir. Spesifik bir tedavisi olmamakla beraber birçok ülkede kadınlarda konsepsiyon öncesi aşılama yapılmaktadır. İlk kez 1941 yılında Gregg tarafından konjenital rubella sendromunun en önemli üç karakteristik bulgusu kalp hastalığı, katarakt ve sağırılık olarak bildirilmiştir (Gregg, 1941). Kalp hastalığı olarak ventriküler septal defekt, patent duktus arteriozus, pulmoner stenoz, aort koarktasyonu görülebilir. Sağırılık ve katarakt etkilenen çocukların %50'sinde var olup aynı zamanda intrauterin büyüme geriliği, ensefalit, nörolojik anomaliler (mikrosefali, mental retardasyon vs.), trombositopeni, hepatosplenomegali, obstrüktif sarılık ve uzun kemiklerde radyolojik bulgular konjenital rubella sendromuna eşlik edebilir (Webster, 1998; Plotkin ve ark., 1965).

Konjenital toksoplazmoz, genellikle asemptomatik olup tanı almazlar. İnkübasyon periyodu 4-21 gündür (Rorman ve ark., 2006). Toksoplazma ile enfekte infantların yaklaşık %20'sinde önemli problemler görülebilir (Taşdemir, 2006). Semptomatik olduğunda sadece lenfadenopati ile ortaya çıkabileceği gibi mikrosefali, hidrocefali, psikomotor gerilik, işitme ve görme bozukluğu, nörogelişimsel gerilik de görülebilir.

Hiperfenilalaninemi bulunan annelerden doğan bebeklerde mikrosefali, düşük doğum ağırlığı, dismorfik yüz görünümü, konjenital kalp hastalıkları, özefagial atrezi, trakeözefagial fistül, intestinal malrotasyon, ürogenital anomaliler, katarakt veya kolobom, yarı damak ve dudak gibi anomaliler yanında mental retardasyon bulunmaktadır. Buna sebep olan hiperfenilalanineminin güçlü teratojenik etkisidir.

Özellikle mental retardasyon, mikrosefali, konjenital kalp hastalığı ve düşük doğum ağırlığı bulunan çocuklarda anne kan fenilalanin düzeyi ölçümü ile tanı konabilmektedir. Annede klasik fenilketonüri bulunabileceği gibi düşük nörolojik defisitli fenilketonüri veya devamlı hiperfenilalaninemi yapan diğer etkenler de rol oynayabilmektedir. Riskli annelerin hamilelik sırasında kan fenilalanin düzeyleri 120-250 $\mu\text{mol/l}$ tutulabilirse fetusta ortaya çıkabilecek yan etkiler önlenmektedir. İdeal olan konsepsiyon öncesinde de kan fenilalanin düzeyinin normal sınırlar içerisinde tutulmasıdır (Topçu, 1997).

Annede diyabet olması durumunda etkilenen bebekte konjenital kalp hastalıkları yanında her türlü doğumsal defektler, sakral agenezi ve anensefali ortaya çıkabilmektedir. Annede diyabetin regüle edilememesi bebeğin entelektüel etkilenmesine yol açabilir. Diyabetik anne bebeklerinde yenidoğan döneminde görülebilen hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi ve polisitemi mental retardasyon için risk teşkil etmektedir (Topçu, 1997).

Fetal alkol sendromu hafiften orta dereceye kadar değişen mental retardasyona yol açması nedeniyle önemlidir. Çocuklar düşük doğum ağırlığı ile doğar ve dismorfik özellikler, mikrosefali olabilir. Optik atrofi ve hiperaktivite eşlik edebilir (Aicardi, 1998).

Anne diyetindeki iyot eksikliği maternal hipotiroidizme sebep olarak plasentadan geçen tiroid hormonu seviyesini azaltmakta ve fetal hipotiroidizme yol açmaktadır. Nörolojik olarak; mental retardasyon, piramidal traktus bulguları, ekstrapiramidal fokal/generalize distoni ve denge bozuklukları, hareketlerde yavaşlama, ekstremitelerde diz ve kalçada fleksiyon deformiteleri, sensörinöral işitme kaybı gelişebilir. Maternal hiperfenilalaninemide olduğu gibi bu bireylerde tiroid hormonları normal olabilir. İyot eksikliği özellikle fetal gelişimin erken dönemlerinde etkilerini göstermektedir (Aicardi, 1998).

Konjenital hipotiroidizm mental retardasyonun önlenbilir ve tedavi edilebilir bir sebebidir. Prevalansı 1/3000-1/4000 canlı doğandır. Tiroid hormonu büyüme, beyin ve serebellum gelişimi için gereklidir. Tiroid hormon reseptörleri serebellumda da gösterilmiştir (Koibuchi, 2003). Tedaviye ne kadar geç başlanırsa mental retardasyon ve zayıf motor koordinasyon, ataksi, spastik dipleji, musküler hipotoni, strabismus, öğrenme güçlüğü ve dikkat eksikliği gibi birçok nörolojik sekele neden olma ihtimali o

kadar artar (Büyükgebiz, 2003). Konjenital hipotiroidizmin en sık sebebi tiroid disgenezidir (%85-90); etyolojisinde TTF1, TTF2, PAX 8 transkripsiyon faktör genleri rol oynar. Konjenital hipotiroidizme eşlik eden kardiyak defektler ve başka doğumsal defektler tanımlanmıştır. Tiroid hormonogenezis genelde otozomal resesif kalıtım gösterir ve etyolojide %10-15 rol oynar. Geçici konjenital hipotiroidizmin yenidoğan tarama programında bebeklerin %10'unu, özellikle prematüreleri etkilediği görülmüştür. Konjenital hipotiroidizmin klinik bulguları hipotiroidizmin ağırlığına bağlıdır ve uzamış sarılık, geniş fontanel ve umbilikal herni görülebilir. Laboratuvar değerlerinde TSH>20 micromIU/L ve düşük T4 düzeyi varsa mutlaka tekrarlanıp tanı konulmalıdır. Kalıcı hipotiroidizmde genellikle TSH>50 micromIU/L olur. Ultrasonografi, tiroid sintigrafisi, kemik grafilere ve serum tiroglobulin konsantrasyonu tanıda kullanılan diğer tetkiklerdir (Büyükgebiz, 2003).

Perinatal nedenler

Prenatal sebeplere göre daha seyrek görülürler; yaklaşık %10 vakanın etyolojisinde perinatal nedenler rol oynar. Neonatal dönemde konvulziyonların olması, sonrasında mental-motor retardasyonun gelişmesi ile çok ilişkilidir. Bunun nedeni konvulziyonların muhtemel beyin hasarının habercisi olmasıdır. Perinatal nedenlere bağlı mental retardasyon hiçbir zaman tam izole edilemez (Aicardi, 1998; Perlman, 1997). Perinatal anoksinin nörolojik sekeli daha çok serebral palsi (SP) tablosudur ve motor gerilik hakimdir. Hipoksi-iskemi, özellikle düşük doğum ağırlıklı ve prematüre bebeklerde yenidoğan döneminde ensefalopati tablosuna sebep olur. Sekel olarak mental retardasyon değişik oranlarda görülür. Genel tonusta ve reflekslerde artış perinatal hipoksiyi destekleyici bulgulardır (Aicardi, 1998).

Serebral palsi; statik, progresyon göstermeyen, zaman içinde iyileşmeyen, prenatal-perinatal-postnatal dönemdeki nedenlere bağlı beyin hasarı sonucu oluşan major gelişimsel gerilik nedenidir. Spesifik bir hastalıktan çok semptomlar topluluğudur. Motor fonksiyonlarda bozulma ile karakterizedir. Konuşma, öğrenme, bağımsız yaşama, kognitif fonksiyonlar gibi diğer gelişimsel basamaklardaki gerilik de eşlik edebilir (Shevell, Bodensteiner, 2004; Jones ve ark., 2007). Tanısı için anamnez ve fizik muayene yeterlidir (Russman, Ashwal, 2004). İlk kez William Little tarafından 1862'de "Little's hastalığı" olarak tanımlanmıştır ve doğumdaki oksijen yetmezliği nedeni ile geliştiği düşünülmüştür. 1887'de intrauterin nedenlerin de serebral palseye neden

olabileceği saptanmıştır (Accardo, 1982). 1980'lere kadar doğum asfiksisinin serebral palsinin tek nedeni olduğu düşünülmüştür. Günümüzde serebral palsinin prenatal, natal ve postnatal nedenlere bağlı olabileceği bilinmektedir. Ancak genellikle %30'unda risk faktörü saptanamamaktadır (Rosenbaum, 2003). İntrauterin gelişimin etkilenmesi, konjenital anomaliler, herhangi bir gestasyonel dönemde asfiksi, preterm doğum vakaların çoğunun etyolojisini oluşturur (Moster ve ark., 2001). Progresyon gösteren dejeneratif hastalıklar da motor fonksiyon bozukluğu yaptığı için ayırıcı tanıda dikkat edilmeli, dejeneratif hastalıklar dışlanmalıdır (McLaughlin, 2007).

Preterm hastalardaki serebral palsinin en büyük nedeni periventriküler beyaz cevher hasarıdır ki, bu durumda intraventriküler kanamaya veya periventriküler lökomalaziye neden olur. Bu hasarlar özellikle gestasyonun 24-32. haftalarında gelişir (Naeye ve ark., 1989). 36. gebelik haftasından daha önce doğanların 18-24. aya kadar gelişimsel değerlendirmesi düzeltilmiş yaşlarına göre yapılmalıdır (Jones ve ark., 2007).

Serebral palsy; spastik ve spastik olmayan serebral palsy olarak ikiye ayrılır. Spastik hastalar diplejik, hemiplejik, quadriplejik ve monoplejik/triplejik olabilir. Dipleji spastik SP'nin %30-40'ını oluşturur, %50'si preterm doğmuştur. Hemiplejik tip %20-30'undan sorumludur, genellikle vasküler malformasyonlar, inme, intraventriküler hemoraji (IVH)/periventriküler lökomalazi (PVL) ile ilişkilidir. Quadripleji %10-15 hastada vardır. Tüm infantlardaki ciddi asfiksi ve preterm doğanlardaki ciddi IVH/PVL varlığı ile ilişkilidir. Spastik olmayan serebral palsy diskinetik (bazal ganglionlar, talamus hasarı) veya ataksik (serebellum hasarı) tipte olabilir.

2.4. Global Gelişimsel Geriliği Olan Hastanın Değerlendirilmesi

2.4.1. Öykü

Gelişimsel gerilik/mental-motor retardasyon düşünüldüğünde doğru ve çok ayrıntılı anamnez alınıp fizik muayenesi yapılmalıdır. Anamnezde özellikle prenatal, natal ve postnatal dönemi kapsayacak şekilde özgeçmişi ve 3 kuşak soygeçmişi sorgulanmalıdır. Mental-motor gelişim basamakları, varsa geçirdiği hastalıklar, aldığı tedaviler, öğrenme problemi olup olmadığı, statik mi yoksa progresif mi olduğu öğrenilmelidir. Anamnez, fizik-nörolojik muayene, laboratuvar tetkikleri ile gelişimsel

geriliğin nedeni saptanabilir. Özellikle tedavi edilebilir ve aile içinde tekrarı önlenabilir hastalıkların tanısı çok önemlidir.

2.4.2. Fizik Muayene Bulguları

Nörolojik değerlendirme ile disleksi, işitme kaybı, otizm, nonkonvulzif status gibi mental retardasyon izlenimi veren durumlar ayrılabilir.

Yenidoğanda nörolojik değerlendirmede Apgar skoru ilk basamaktır; Apgar skorunun düşük olması gelişimsel gerilik gelişebileceği yönünde bir ipucu olabilir. Doğumdan 2-3 saat sonra rahat bir ortamda bebek özellikle postürü, ağlaması, spontan hareketleri açısından izlenir. Yenidoğanda fleksiyon postürü hakimdir, eller yumruk şeklinde tutulur. Bacakların tam ekstansiyonu tonus artışının, opustotonus tonus artışının ve ekstrapiramidal tutulumun, kurbağa pozisyonunda yatış hipotoninin, asimetrik postür hemiplejinin, kırık veya periferik sinir zedelenmesinin, bacakların makaslaması dipplejinin işareti olabilir. Serebral palside tiz, yüksek sesli ve sürekli; hipotiroidide kaba sesli; 5p delesyonunda kedi miyavlaması şeklinde; spinal muskuler atrofide zayıf sesli ağlama duyulur. Bebekte tremor, sıçrama, silkinme ve pedal çevirme hareketleri, uyku düzeninin bozukluğu da serebral etkilenmenin işareti olabilir. Mental retardasyonlu çocukta kranial sinir tutulumları genellikle eşlik eden bulgu olarak görülebilir. Göz dibi muayenesi optik atrofi, koryoretinit, retinitis pigmentoza, papilla hipoplazisi, pigmenter retina dejenerasyonu, Japon bayrağı görünümü yönünden değerlendirilmelidir.

Değişik yöntemlerle kas tonusu hakkında bilgi edinilebilir. Postür değerlendirmesi, kasların palpasyonu, pasif harekete direnç varlığı, ekstansiyon-fleksiyon-abduksiyon-adduksiyon hareket dizisinin yapılabilmesi tonus hakkında yol gösterir. Ekstremitelerin yer çekimine karşı kaldırılmasında yetersizlik, kısa sürede bırakma iyi bir gösterge olabilir. Daha büyük çocukların yatma, oturma ve yürüyüşünün gözlenmesi ile kas gücü ve tonusu hakkında fikir edinilebilir.

Derin tendon reflekslerindeki değişiklikler mental retardasyonla beraber motor etkilenmenin de olduğunu gösterir. Hiperaktif refleksler 1.nöron hasarına işaret ederken, hipoaktif refleksler ekstrapiramidal tutulum, 2.nöron, periferik sinir hasarı, kas-sinir kavşağı ve kas hastalıkları için ipucu olur. Babinski işareti, aşıl klonusu 1.nöron tutulumunu gösterme yönünden çocuğun yaşı büyüdükçe daha çok bilgi verir.

Yenidoğan döneminde ilkel reflekslerin genel depresyonu, yani alınması gereken dönemde alınmaması, asimetrik olmaları ve kaybolması gereken dönemde reflekslerin devamı yaygın serebral etkilenmeyi akla getirir. Gelişimsel değerlendirme motor, algısal ve bilişsel alanları kapsar (TabloII). Bu yönde değişik yaş grupları için testler geliştirilmiş ve standardize edilmiştir. Kısa bir eğitimi gerektirdiği, kolay kullanılabilir olduğu ve normalden sapmayı kısa sürede gösterdiği için Denver gelişimsel tarama testi kullanılabilir.

Tablo II. Gelişim Basamakları (Batshaw, 1993)

GELİŞİM BASAMAKLARI				
YAŞ	KABA MOTOR	İNCE MOTOR	DİL GELİŞİM	SOSYAL-KİŞİSEL
Doğum	Primitif reflekslerle başını baskın tarafa çevirir	Yüze odaklanabilir	Ağlar	Zamanın çoğunu uyuyarak geçirir
1 Aylık	Baş kontrolü yoktur	Objeyi 90° takip eder, yumruk yapar	Sese karşı sessiz kalır	Günde 14 saatten fazla uyur
2 Aylık	Baş kontrolü daha iyidir, çenesini yerden kaldırır	Objeyi 180° takip eder		Gülümser, beslenmeyi bekler
3 Aylık	Primitif refleksler azalmıştır, göğsünü yerden kaldırır	Objeyi 360° takip eder, objelere elini vurur	Daha fazla ses çıkarır	Anne-babasını tanır, giysileri çeker, güler
4 Aylık	Sırtüstünden yüzüstüne döner, yüzme hareketleri yapar	Objeleri yakalar, ellerini orta hatta birleştirir, çingirak sallır	Farklı ihtiyaçlar için farklı ses çıkarır	Sesli güler
5 Aylık	Yüzüstünden sırtüstüne döner		Sese döner	Oyundan hoşlanır

YAŞ	KABA MOTOR	İNCE MOTOR	DİL GELİŞİM	SOSYAL-KİŞİSEL
6 Aylık	Destekle oturur	Tırmalar, objeyi bir elinden diğerine geçirir	Sessiz harfleri söylemeye başlar, arkadaşça veya kızılarak söylenen şeyleri ayırt eder	Kayıp eşyaları arar, aynaya bakarken güler
7 Aylık	Destekle oturur, gövdesinden tutulunca zıplar	Yemeğini kendi yemeye çalışır, bardaktan içer	Sesleri taklit eder, ismine tepki verir	
8 Aylık		Zil, çingirak çalar	‘Hayır’ ı anlar, anlamsız ‘mama’ der	Objeleri fırlatır
9 Aylık	Emekler	Objeleri inceler	Alışılmış kelimeleri tanır	Tüm objeleri ağzına götürür
10 Aylık	Destekle ayakta durur		Anamlı ‘baba’ der	‘Bay-bay’ yapar
11 Aylık	Objelerin etrafında döner	Parmakları ile yakalar	El hareketleri ile verilen emirleri anlar	
12 Aylık	İlk adımı atar	Objeleri kutuya koyar	2-3 spesifik kelime söyler	İhtiyaçlarına göre pozisyonunu belirler, olduğu yerde dönebilir
13 Aylık	Objeleri almak için eğilir, tırmanır, ayakta iken oturabilir, müzikle dans eder	Parmağı ile işaret eder, kayıp oyuncaklarını arar, küpleri içiçe koyabilir	‘Mama, baba’ gibi kelimelere ek 3-4 kelime daha söyler, ismini bildiği obje sorulduğunda o objeye bakar, ismi söylendiğinde dönüp bakar, ‘Onu bana ver’ emrine uyar	Problemlerini çözmek için huysuzlaşır, oynamak ister, ayrılık anksiyetesi yaşar, uyumamak için direnir
14 Aylık	Elleri ve dizleri üzerinde merdiven tırmanır	Giyinirken işbirliği yapar	Dışarı gitme isteğini kaba bir şekilde ifade eder, ailedeki tüm fertlerin isimlerini söyler	Yemeklerde tercih kullanır, karanlıktan ve yabancılarından korkar, kendi başına oynayabilir

YAŞ	KABA MOTOR	İNCE MOTOR	DİL GELİŞİM	SOSYAL-KİŞİSEL
15 Aylık	Bağımsız hareket eder	Kalem tutabilir, küpleri üst üste koyar, oyuncak arabayı iterek oynar	4-6 kelime söyler, vücudundan 1-2 bölgenin adını bilir	Altını ıslattığını anlatır, küçük işleri taklit eder, öpücük verir
18 Aylık	Koşabilir, karyolasından dışarı doğru tırmanır	Kağıda karalama yapar, kıyafetlerini çıkarır, şişe içine topları koyabilir	10kelimesöyler(en sık'hayır'ı kullanır) iki basamaklı emirleri yapar	Oyuncakları ile oynar, tuvalet eğitimi için hazırdır
24 Aylık	Geri geri yürür, koşar, merdiven iner, çıkar, yerden cisimleri toplar	Kavanoz kapağı çevirebilir, 4-5 küp kule yapar, kaşık kullanabilir, dikey çizgi çizer	İki kelimelik cümle kurar	İki resim-cisim arası bağlantı kurar, anlamlı oyunlar oynar
3 Yaş	Üç tekerlekli bisiklet kullanabilir	Çok az yardımla kendi kendine yer	Adını soyadını bilir, söyler	Karşılıklı oyun kurar
4 Yaş	Top atar, ayak parmakları üzerinde zıplar	Az yardımla giyinir, soyunur, düğme ilikler, elini yüzünü yıkar	Tam cümlelerle konuşur	İki-üç renk bilir, iki kademeli emirleri yerine getirir
5 Yaş	Tek ayak üzerinde hoplar, sıçrar, merdiven inerken sırayla iki ayağını kullanır	Ayakkabı bağcığı, bağlar, yardımsız giyinir, soyunur, anlaşılabilir insan resmi çizer	Yaşını söyler, zıt-benzer kelimeleri ayırt eder	Dikkat süresi 5 dakikadır, üç kademeli isteği yerine getirir

Gelişimsel gerilik değerlendirmesinde deri muayenesi önemlidir. Özellikle nörookutan hastalıklarda tanıya yardımcıdır. Cafe au lait lekeleri normal bireylerde de olabildiği gibi nörofibromatozis, ataksi-telanjektazi, tuberosklerozda da görülür. Nörofibromatozis tanısı için cafe au lait lekeleri puberte öncesi dönemdeki hastalarda en az beş (>5mm), pubertel dönemden sonra ise en az altı adet (>15mm) bulunmalıdır. Doğumda mevcuttur, yaş ilerledikçe büyüklük ve sayıları ile, pigmentasyon derecesi artar. Koltuk altı ve kasık bölgelerinde 2-3 mm çapında çiller, iriste Lish nodülleri, nörofibromlar bulunabilir.

Tuberosklerozda ilk görülen deri bulgusu depigmente lekelerdir. Doğumda mevcut olabilir. Sarışınlarda wood ışığı altında bakmak gerekir. Shagren lekeleri tuberoskleroz için patognomoniktir.

Sturge-Weber tanısında trigeminal sinir trasesi üzerindeki hemanjiomlar karakteristiktir.

Cockayne sendromu, Rothmund Thomson sendromu, Xeroderma Pigmentozum, Hartnup hastalığında fotosensitif dermatid; Sjögren Larsson sendromunda iktiyozis; mukopolisakkaridoz, Rubinstein-Taybi sendromunda hipertrikoz görülebilir.

Gelişimsel gerilikte kalp bulguları, karaciğer ve dalak büyüklüğü, böbrek bulguları, iskelet sistemi ile ilgili bozukluklar ve saç yapısı etyoloji hakkında bilgi verebilir. Biyotinidaz eksikliği (kısmi veya tam alopesi), Chediak Higashi sendromu (gümüş gri renkte saç, ışık mikroskobunda saç gövdesi boyunca küçük, düzenli yerleşimli pigment kümeleri), Griscelli hastalığı (gümüş gri renkte saç, ışık mikroskobunda saç gövdesi boyunca geniş, düzensiz yerleşimli pigment kümeleri), dev hücreli aksonal nöropati (sert, kıvrıkcık saçlar), Menkes hastalığı (ince, seyrek, kırılğan, metalik gri renkte saçlar) tanısında saç yapısı önemlidir (Köse, 2006).

2.4.3. Laboratuvar ve Görüntüleme Yöntemleri

Global gelişimsel geriliği değerlendirmek için hazırlanan bir algorithmada (Şekil 2) ayrıntılı anamnez ve fizik muayene sonrası global gelişimsel geriliği olan her çocuğa işitsel ve görsel değerlendirme yapılması gerektiği vurgulanmıştır (Shevell ve ark., 2003). Eğer yenidoğan tarama programı uygulanmamışsa, sistemik bulgular varsa metabolik tarama ve tiroid fonksiyon testlerinin yapılması, anamnezde nöbet/epilepsi şüphesi varsa elektroensefalografi (EEG) çekilmesi, ayırıcı tanıda otizm, dil gelişim geriliğinin dışlanması önerilmiştir. Algoritmaya göre aile hikayesinde gelişimsel gerilik, bilinen metabolik veya genetik hastalık, tanı konamayan hastalık varlığı sorgulanmalı, eğer bilinen bir hastalık varsa o hastalığa yönelik tetkikler istenmelidir. Hastanın fizik muayenesinde dismorfik özellikler, genetik hastalıklara ve hipotiroidizme ait deliller aranmalıdır. Anamnez intrapartum asfiksiyi düşündürüyorsa, fizik muayenede santral sinir sistemi hasarını/disgenezi düşündüren mikrosefali, makrosefali, serebral palsi bulguları saptanmışsa veya semptomatik fokal nöbet varsa MRG/BT ile

görüntülenmelidir. Çevresel toksik madde (kurşun gibi) anamnezi alınıyorsa kan düzeyi ölçülmelidir. Soygeçmişte anne-baba arasında akrabalık, ölen kardeş öyküsü, özgeçmişte kazanılan fonksiyonların kaybı varsa değerlendirmenin daha geniş bir açıda (MRG, metabolik testler, EEG, sitogenetik tarama, genetik konsültasyon) yapılması gerektiği belirtilmiştir. Eğer hiçbiri yoksa basamak değerlendirmesi (MRG, sitogenetik tarama, Frajil-X testi, metabolik testler, subtelomerik analiz, Rett sendromu araştırılması) önerilmiştir (Shevell ve ark., 2003).

Global gelişimsel gerilikte etyolojiyi belirleme, tanı koyma oranı çalışılan toplumun özelliklerine ve teknik/laboratuvar imkanlarına göre %10 ile %81 arasında çok değişkendir (Shevell ve ark., 2003). Aynı zamanda etyolojide yer alan hastalıkların oranı da çok farklıdır; teratojen maruziyeti, enfeksiyon gibi nedenler etyolojide %18,6-%44,5 yer alırken %17,4-%47,1’inde genetik nedenler saptanmıştır (Stevenson ve ark., 1996; Bunday ve ark., 1985; Hennekam, 1998; Hunter, 2000).

Amerikan Pediatri Akademisi Genetik Komitesi (American Academy of Pediatrics Committee on Genetics) tarafından gelişimsel geriliğin genetik değerlendirmesinde van Karnebeek tarafından geliştirilen algoritma (Şekil 3) önerilmektedir (Moeschler, Shevell, 2006). Algoritmaya göre; özgeçmiş ve aile hikayesi ayrıntılı sorgulanıp fizik muayene yapılmalı, varsa dismorfik özellikler ve nörolojik problemler saptanmalıdır. Eğer bu değerlendirmeler ile klinik tanı konur veya şüphe olursa sitogenetik, FISH (Fluorescence In Situ Hybridization), subtelomerik analiz, Frajil-X testi, diğer moleküler genetik testler, metabolik testler yapılabilir. Eğer sonuç elde edilemezse ayrıntılı metabolik testler ve mikrosefali, makrosefali gibi bulgular varsa MRG istenebilir. Eğer baştan itibaren herhangi bir tanıya yönelinemezse Frajil-X testi, rutin >650 band sitogenetik değerlendirme, FISH ile subtelomerik analiz ve metabolik testler istenir. Bu şekilde de tanıya ulaşılamazsa yine ayrıntılı metabolik testler ve MRG ile araştırmaya devam edilebilir (Moeschler, Shevell, 2006).

Sitogenetik analiz: Gelişimsel geriliğin etyolojisinin değerlendirilmesinde sitogenetik analizin yeri birçok çalışmada farklı oranlarda saptanmıştır; Curry ve ark. etyolojisi açıkça belli olmayan mental retardasyonda 500 band karyotip incelemesinin, eğer spesifik mikrolelesyon sendromlarını düşündüren bulgu varsa FISH çalışmasının yapılmasını önermiş ve mental retardasyon etyolojisinde kromozomal anomaliyi %4-28 oranında saptamıştır (Curry ve ark., 1997). Gelişimsel geriliğin etyolojisi ile ilgili

literatürdeki çalışmalar incelendiğinde bu oranın %4-34,1 oranında değiştiği görülmüştür (Battaglia, Carey, 2003). Yapılan bir çalışmada ile rutin sitogenetik çalışmada kromozomal anomali oranını %2,93-11,6, ortalama %3,7 bildirmiş ve dismorfik özelliği, klinik bulgusu olmasa bile mental retardasyonda rutin sitogenetik çalışma yapılmasını önermiştir (Shevell ve ark., 2000a). Gelişimsel geriliği olan 266 çocukta yapılan prospektif bir çalışmada 21 çocukta (%8,3) kromozomal anomali bulunmuştur (van Karnebeek ve ark., 2002a).

Subtelomerik analiz: Telomerler kromozomların uç bölgelerinde yer alırlar. Hücre içerisinde kromozomların birbirine dolaşmasını, yapışmalarını önlerler, kromozomları parçalanmaktan korurlar. İnsan telomerleri 5'TTAGGG3' dizisinin yaklaşık 2000 tekrarından oluşur (Rooms, Reyniers, Kooy, 2005; Louis, Vershinin, 2005; Vries, Winter, Schinzel, 2003). İlk kez 1996 yılında her bir telomeri inceleyebilecek özel FISH problemleri geliştirildi. Subtelomerik bölgenin yeniden yapılandırılması (subtelomeric rearrangements) sırasındaki bozukluklar birçok genetik hastalığa neden olur. Genelde bu hastalıklara fenotipik dismorfik özellikler ve mental retardasyon eşlik eder (Carpenter, 2001). Açıklanamayan mental retardasyonda subtelomerik inceleme ile bir çok hastaya tanı konabilir. Ancak yüksek maliyet nedeniyle inceleme için endikasyonlar belirlenmiştir; 1) Ailede mental retardasyon öyküsü olması, 2) Prenatal gelişme geriliği, 3) Postnatal büyümede anormallikler, 4) ≥ 2 fasiyal dismorfik özellik, 5) Bir veya daha fazla fasiyal olmayan dismorfik özellik ve/veya konjenital anomaliler (Vries, Winter, Schinzel, 2003; Carpenter, 2001).

Frajl-X testi: Frajl X sendromunun laboratuvar tanısı FMR1 geninin moleküler analizi ile yapılmalıdır. Bu analiz normal CGG tekrar segmentini (50'den az), premutasyonu (50-230 tekrar) ve tam mutasyonu (230'dan fazla tekrar) gösterir. FMR1 geninin delesyon ve nokta mutasyonu nadirdir. FMR1 mutasyonları, mental retarde olgularda erkeklerin %2-6'sında, kızların %2-4'ünde bulunur. Frajl X sendromlu aile hikayesi bulunan hastalarda daha yüksek oranda FMR1 mutasyonu bulunmuştur.

Metabolik testler: Metabolik hastalıklar gelişimsel geriliğin etyolojisinin yaklaşık %1'ini oluşturur (Moeschler, Shevell, 2006). Nadir olmasına rağmen tedavi ile prognozu çok değiştiği için önemlidir. Shevell ve ark. gelişimsel geriliği olan her çocukta rutin metabolik tarama yapıldığında %1'inden daha azında metabolik hastalıklara rastlamıştır ve endikasyona, basamak algoritmasına uyarak tetkik

istendiğinde daha yüksek oranların bulunabileceğini belirtmiştir (Shevell ve ark., 2000a). Shevell 2003’de yaptığı bir derlemede tipik metabolik taramada genellikle aminoasit, organik asit, amonyak, laktat düzeylerinin kullanıldığını görmüştür (Shevell ve ark., 2003). Curry mental retardasyon etyolojisinde metabolik hastalıkların önemli ama nadir (%0-5) yeri olduğu için endikasyona göre, gereken tetkikin yapılmasını önermiştir. Şüpheli hastalığa göre kan gazı, idrar-plazma amino ve organik asit düzeyleri, tiroid fonksiyon testleri, lizozomal enzim analizi, idrar-plazma karnitin analizi, plazma çok uzun zincirli yağ asit düzeyi çalışabileceğini belirtmiş ve metabolik tarama için gerekli klinik, laboratuvar bulguları sıralamıştır. Bunlar; gelişimsel gerilik, tekrarlayan açıklanamayan hastalık, nöbetler, ataksi, psikomotor fonksiyonlarda gerileme, hipotoni, kaba yüz görünümü, göz anomalileri (katarakt, oftalmopleji, korneal bulanıklık, anormal retina), tekrarlayan koma atakları, anormal seksüel farklılaşma, araknodaktili, hepatosplenomegali, metabolik/laktik asidoz, hiperürisemi, hiperamonemi, düşük kolesterol, yapısal saç anomalileri, açıklanamayan sağırılık, kemik anomalileri, cilt hastalıklarıdır (anjiokeratom, portakal kabuğu cilt, iktiyozis) (Curry ve ark., 1997). Bu bulguların hiçbirisi olmasa bile bazı yazarlar açıklanamayan gelişimsel gerilikte de metabolik taramanın yapılması gerektiğini savunmuştur (Moeschler, Shevell, 2006).

Görüntüleme yöntemleri: Gelişimsel gerilik/mental-motor retardasyon tanısında görüntüleme yöntemlerinin rolü büyüktür. Son zamanlarda görüntüleme yöntemlerinin, özellikle de MRG’nin kullanımının artması ile gelişimsel geriliğin etyolojisi daha yüksek oranda saptanabilmektedir. Curry ve ark.(Curry ve ark., 1997) tarafından oluşturulan konsensusta şunlara değinilmiştir; MRG daha iyi bir anatomik inceleme, miyelinizasyon ve beyaz-gri cevher ayırımını değerlendirme imkanı verdiği için BT’e tercih edilmelidir. Bilgisayarlı tomografideki şüpheli lezyonlar için MRG istendiği zaman maliyet artacağı için ilk olarak MRG istenebilir. MRG ile beyindeki yapıların (ventrikül, serebellum) ölçümleri yaşa uygun bir şekilde yapılabilir. Hasarın, anomalinin oluş zamanı (prenatal, perinatal, postnatal) MRG/BT ile belirlenebilir. Görüntüleme yöntemi özellikle hastada mikrosefali, makrosefali, nöbet, psikomotor kazanılan fonksiyonları kaybı, nörolojik bulgular (spastisite, nöbet, distoni, ataksi, reflekslerin kaybı veya artışı) varlığında daha önemlidir. Fokal nörolojik bulgusu olmayan normosefali hastalarda MRG/BT’nin değeri tartışmalıdır (Curry ve ark., 1997). Battaglia ve Carey ise bu hastalarda da MRG/BT’nin önemli olduğunu

savunmuştur (Battaglia, Carey, 2003). Literatüre bakıldığında da endikasyonların net olarak belirlenemediği görülmüştür. Gelişimsel geriliği olan hastalardaki MRG/BT ile kraniyal anomali saptama oranı da değişkendir. Schaefer ve Bodensteiner bu oranın %9 ve %80 arasında olduğunu belirtmiştir (Schaefer, Bodensteiner, 1998). Shevell gelişimsel gerilikte görüntüleme yöntemleri rutin olarak uygulandığında anomali saptama oranını %13,9, endikasyon koyarak uygulandığında ise %41,2 olarak bulmuştur (Shevell ve ark., 2000a). Anormal bulgular yaklaşık %30 oranında saptansa da etyolojik tanıyı %0-3,9 oranında tespit eder (Moeschler, Shevell, 2006).

Gelişimsel gerilikte nöronal görüntüleme bulguları 3 büyük grupta incelenebilir; serebral hasar, serebral malformasyon ve serebral disgenez (Schaefer, Bodensteiner, 1998). Özellikle hipoksik iskemik ensefalopati ve konjenital enfeksiyonlar idiyopatik mental retardasyonda görülen serebral hasara neden olabilirler. Hipoksik iskemik ensefalopatide periventriküler lökomalazi (daha çok prematürelde), ensefaloklastik hasar, hemoraji, ekstra serebral sıvıda artış, ventrikülomegali olabilirken intrakraniyal kalsifikasyon konjenital enfeksiyon bulgusu olarak görülebilir. Serebral malformasyonlar ise şu şekilde ayrılabilir; 1) Ventral indüksiyonda bozukluk (holoprozensefali, korpus kallozum agenezisi, septo-optik displazi), 2) Migrasyonel anomaliler (lizensefali, şizensefali, pakigiri ve polimikrogiri), 3) Beyaz cevher gelişim bozukluğu (demyelinizasyon/dismiyelinizasyon sendromları). Serebral disgenезin alt gruplarının çoğu özel bir nörolojik sendrom ile birlikte değildir, genellikle mental retardasyon, gelişimsel gerilik, hipotoni veya epilepsi gibi generalize bulgular ile beraberdir (Schaefer, Bodensteiner, 1998).

Serebral disgenезin alt grupları (Schaefer, Bodensteiner, 1998):

- Geniş kavum septum pellucidum
- Persistan kavum septum pellucidum
- Korpus kallozum hipoplazisi
- Makro sisterna magna
- Açık operkulum
- Makro serebellum
- Kolposefali
- Fokal kortikal displazi

- Çift kat korteks
- Bilateral perisilvian sendrom
- Hemimegalensefali
- Serebral hemiatrofi
- Anormal miyelin maturasyonu

Görüntüleme yöntemleri değerlendirilirken nöroradyolog ile diyalog içinde olunmalı, hastanın anamnez ve fizik muayenesi hakkında bilgi verilmelidir. Prematürite varlığında beyaz cevher anomalisi periventriküler lökomalaziye düşündürürken bu anamnez olmadan adrenolökodistrofi veya metakromatik lökodistrofi olarak yorumlanabilir (Accardo, Kammann, Hoon, 2004). Manyetik rezonans görüntüleme sonuçları bir tanı değil birçok neden ile birlikte görülebilen bulgulardır. Korpus kallozumun hafif anomalileri birçok edinsel hastalıkta (PVL gibi) ve genetik hastalıkta (Turner sendromu, Cohen sendromu gibi) görülebilir. Normal bir nörolojik muayene beyindeki anomalileri tamamen dışlamaz. Korpus kallozum agenezisi veya difüz pakigiri nadiren de olsa nörolojik bulgu olmaksızın sadece izole mental retardasyon ile bulgu verebilir (des Portes ve ark., 2002).

Nöral tüp 4.gestasyonel haftada kapanır. Gestasyonun 5.ayının ikinci yarısında nöronal proliferasyon çok hızlanır ve kortekste nöronal migrasyon başlar ve altı katmanlı korteks oluşur. Bunları sinaps ve miyelinizasyon oluşumu izler. Bu gelişim sırasında beyin dışardan gelecek hasarlara karşı çok hassastır. Erken dönemdeki hasarlar ve genetik anomaliler beyini global olarak etkiler ve holoprozensefali, korpus kallozum anomalileri gibi orta hat defektleri, mikrosefali, migrasyonel anomaliler ortaya çıkar (Sarnat, Flores-Sarnat, 2001; Bale, Miner, Petheram, 2002; Kato, Dobyns, 2003). İkinci trimestir sonu ve üçüncü trimestir başında korteks ve subkorteks beyaz cevher hasarlara en hassas bölgedir. Hipoksi-iskemi, enfeksiyon, maternal metabolik bozukluklar bu dönemde hasar oluşturabilir. Bu dönemde beyaz cevher hasarı başlığı altında periventriküler hemorajik infarkt, periventriküler lökomalazi, periventriküler ekodansite artışı, hipo veya hiperekoin lezyonlar görülebilir. Otuziki-otuzdört gestasyonel haftadan önce iskemiye en hassas alanlar periventriküler bölge iken term infantta erişkinde olduğu gibi büyük damarların sulama sınırında kalan bölgedir (Leviton, Dammann, 1997; Back ve ark., 2001; Saliba, Maret, 2001).

Hidrocefali, nöronal migrasyon bozukluğu, korpus kallozum agenezisi gibi erken dönem beyin gelişim anomalisi olan çocuklar prematür olarak doğabilirler. Ancak prematür bebeklerde en sık periventriküler lökomalazi ve periventriküler hemorajik infarkt görülür. Tanıda ultrasonografi kullanılabilir. Periventriküler lökomalazi hafif nörolojik disfonksiyondan quadriplejik serebral palsiye kadar değişen derecede motor hasara neden olabilir. En çok alt ekstremitelerde spastisite (dipleji), trunkal hipotoni, üst ekstremitelerde atetoz ve distoni görülür (Özdirim, 1997).

Neonatal ensefalopati term infantlardaki tonusta, reflekslerde, bilinçte değişiklikler, beslenme ve solunum problemleri, nöbet gibi anormal nörolojik fonksiyonları tanımlar. Beyin malformasyonları, genetik veya metabolik bozukluklar, enfeksiyonlar, kernikterus, hipoksik-iskemik ensefalopati (HİE), maternal tiroid fonksiyon bozuklukları, ciddi preeklampsi, trombofilik bozukluklar, plasental vaskülopati neonatal ensefalopatiye neden olabilir (Johnston, 2003).

Hipoksik-iskemik ensefalopati ilk kez Sarnat ve Sarnat tarafından kategorize edilen neonatal ensefalopatidir. Günümüzde 4 bulgu ile tariflenir; fetal distres, neonatal ensefalopati, sonradan serebral palsi gelişmesi, diğer nedenlerin yokluğu. Akut ve total hasarda putamende bazal ganglion ve talamus hasarı görülür (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2003).

Serebral palsi genetik hastalıklar ve kazanılmış hasarlar sonrası gelişen bir grup motor yetersizlik olarak tanımlanabilir. Spastik, diskinetik, ataksik/atonik veya mikst tip olabilir (Yakut, 2006). Ekstrapiramidal tipte daha çok bazal ganglion hasarı varken spastik tipte genellikle beyaz cevher hasarı görülür. Ayırıcı tanıda genetik veya kazanılmış birçok hastalık vardır. Spastik dipleji en çok PVL'yi düşündürür ancak konjenital HIV enfeksiyonu, dopa dirençli distoni, herediter spastik parapleji, arginaz eksikliği, Sjögren Larsson sendromu sonucu da görülebilir (Accardo, Kammann, Hoon, 2004).

Spastisite ile seyreden hastalıkların ayırıcı tanısı

Spastik dipleji

- Periventriküler lökomalazi
- Dopa dirençli distoni (Segawa hast.)
- HIV enfeksiyonu
- Hidrocefali

- Arginaz eksikliği
- Sjögren Larsson sendromu

Spastik quadripleji

- Periventriküler lökomalazi (ciddi)
- Beyin malformasyonları
- TORCH enfeksiyonları
- Hipoksik iskemik ensefalopati (uzamış hasar)
- Hidrosefali
- Travma

Spastik hemipleji

- Prenatal-perinatal-postnatal inme
- Şizensefali
- Grade 4 intraventriküler hemoraji

Manyetik rezonans görüntülemenin kernikterusu değerlendirmede büyük bir katkısı olmuştur. Bugün kernikterus tanısı MRG ile doğrulanabilmektedir. Manyetik rezonans görüntülemeye bazal ganglion, talamik ve subtalamik tutulum bildirilmekle birlikte karakteristik görüntüleme bulgusu globus pallidusta (GP) bilateral, simetrik sinyal artışıdır. Globus pallidusta izlenen değişikliklerin ne kadar erken ortaya çıktığı veya her olguda görülüp görülmediği tam olarak bilinmemektedir (Newman, 2002).

İntrauterin enfeksiyonların tanısında BT intrakraniyal kalsifikasyonları göstermesi açısından değerlidir. Polimikrogiri varsa geçirilmiş CMV enfeksiyonuna işaret eder (Saatçi, 1997).

Geçirilmiş ensefalit veya menenjit sekeli, bunlara sekonder gelişmiş vaskülit komplikasyonları ile hidrosefali özellikle MRG ile değerlendirilebilir. Menenjit geçirenlerde leptomeningeal kalınlaşma ve hatta kontrast tutulumunu göstermek mümkün olur. Etiyoloji MRG ile belirlendikten sonra hidrosefali takibi için BT yeterlidir.

Nörokutanöz sendromlardan tuberosklerozda; kortikal tuberler, subependimal hamartomlar, dev hücreli astrositom, beyaz cevher lezyonları, Sturge Weber sendromunda; BT'de pial anjiomatozis altındaki korteksin kalsifikasyonu, Klippel-Trenaunay Weber sendromunda anjiodisplazi, kortikal-subkortikal kalsifikasyonlar, kontrast tutulumu olan koroid pleksuslar ve serebral atrofi görülebilir.

Migrasyon anomalilerinin tanısında MRG seçilecek tetkik yöntemidir. Lizenfali tip 1 kortikal displazi derecesi ile orantılı olarak mikrosefali ve retardasyona neden olur. Bu grup içinde Miller Dieker sendromu sayılabilir. Lizenfali tip 2’de ise klasik olarak Waller-Warburg sendromu şeklinde kendini gösterir. Bu grup içinde Fukuyama’nın konjenital muskuler distrofisi de sayılabilir. Şizenfali ise pial yüzeyden lateral ventriküllerin endimine kadar tüm hemisfer kalınlığı boyunca uzanan ve gri cevher ile çevrili yarıklar olup yarığı çevreleyen gri cevher displazik yapıdadır. Retardasyon derecesi ve klinik bulgular yarığın uni-bilateral, açık-kapalı olmasına, yarığı çevreleyen gri cevherin displazi derecesine göre değişir.

Dandy-Walker malformasyonu ve mega sisterna magna posterior fossanın kistik malformasyonları spektrumu içinde sayılabilir ve genellikle "Dandy-Walker Kompleksi" başlığı altında toplanabilir. Bu gruptaki gelişme geriliği beraberindeki hidrosefalinin kontrolü ve eşlik edebilecek supratentoryal anomalilere bağlıdır.

Metabolik ve dejeneratif hastalıklarda görüntülemenin ilk amacı mevcut olan beyin parankim lezyonlarını pre-perinatal dönemde çeşitli nedenlerle oluşabilecek hasara bağlı sekel değişikliklerinden ayırmak, elde edilen verilerle ileri laboratuvar incelemelerinin sadece gerekli vakalarda yapılmasını ve ailenin genetik danışma açısından doğru yönlendirilmesini sağlamaktır. Ayırıcı tanının kesin yapılamadığı durumlarda parankimal yıkımı göstermek açısından takipte MRG yol gösterici olacaktır. Lezyonların görüntüleme (MRG/BT) bulguları ile tanılar en aza indirilmeye çalışılır. Nadiren lezyon dağılımı, tutulan bölgeler ve görüntüleme özellikleri ile kesin tanıya ulaşılabilir. Operküler atrofi ve buna eşlik eden bazal gangliyon tutulumunun olduğu Canavan Hastalığı’nda MRG ile tanı konabilir. Operküler atrofi ve buna eşlik eden bazal gangliyon lezyonları ile Glutarik asidüri tip 1 tanısı konabilir. Bilateral bazal gangliyon tutulumu ile beraber beyin sapı tutulumu mitokondriyal hastalıkları düşündürür. Fenilketonüride bilateral posterior ve bazen de frontal periventriküler beyaz cevherde intensite değişikliği görülür ancak hastalık için tanımlayıcı değildir. Metabolik-dejeneratif hastalıklarda dikkat edilmesi gereken diğer bir nokta ise geç evrede lezyon paterni tüm hastalıklarda birbirine benzer.

Genetik hastalıklarda MRG bulguları tanı koydurtucu değil ancak tanı koyduktan sonra kraniyal etkilenmenin niteliğini saptamaya yöneliktir (Saatçi, 1997).

Tablo III. Bazı hastalıklarda sık görülen MRG bulguları (Accardo, Kammann, Hoon, 2004; Battaglia, 2003)

Hastalık	Primer etkilenen bölge
Angelman sendromu	Normal
Ataksi-Telanjiektazi	Serebellar atrofi
Dopa dirençli distoni	Normal
Glutarik asidüri tip 1	Kaudat, putamen
GMI tip 3	Putamen
Hipoksik-iskemik ensefalopati	Putamen, talamus
Jüvenil Huntington	Kaudat, putamen
Kernikterus	Globus pallidus
Leigh's hastalığı	Kaudat, putamen, beyin sapı, beyaz cevher
Metilmalonik asidemi	Globus pallidus
Mitokondriyal ensefalomiyopati	Kaudat, putamen
Propiyonik asidemi	Globus pallidus, ±putamen
Periventriküler lökomalazi	Kortikal beyaz cevher
Rett sendromu	Normal
Wilson hastalığı	Putamen, pons, atrofi

Elektroensefalografi (EEG): Gelişimsel geriliği olan hastaların primer beyin patolojilerine bağlı olarak konvulziyonların olması yanısıra epileptik hastaların da belirli faktörlere bağlı olarak mental ve kognitif fonksiyonlarında bozulmalar ortaya çıkabilir. Epilepsi hastalarının okul problemlerinin olduğu, özellikle okuma ve matematik derslerinde zorlandıkları bilinmektedir. Epilepsiyi yaratan lezyonun yeri, nöbetlerin sıklığı ve tipi, subklinik nöbetler, interiktal deşarjlar ve alınan antikonvulzif ilaçlardan (özellikle fenobarbital ve fenitoin) etkilenme olabilir.

Mental retardasyonu olan hastaların %20-30'unda epilepsi mevcuttur. Hafif retarde hastaların sadece %7'sinde epilepsiye rastlanmışken ağır retardasyon gösteren hastalarda bu oran %26'a kadar çıkmaktadır.

Progresif nörodejeneratif hastalıklar ile statik ensefalopatiji, beyaz cevher hastalıkları (genellikle difüz yüksek amplitüdlü yavaşlama) ile gri cevher hastalıklarını (normal/hafif posterior baskın ritimde yavaşlama) birbirinden ayırabilir. Kromozom

anomalileri ile giden hastalıklarda da epilepsi görülebilir. Angelman sendromu %82'lik oran ile ilk sırada yer alır iken Frajil X'de dağınık ve yüksek amplitüdlü diken aktivitesi görülebilir. Otistik bozukluklarda epilepsiye %11 oranında rastlanabilir (Sheth, 1998). Nörokutanöz hastalıklardan tuberosklerozda %50-90 oranında, nörofibromatoziste ise %5 oranında nöbetler görülebilir. Tuberosklerozda zaman zaman lokalize diken ve yavaş dalga deşarjları şeklinde, çok vakada ise infantil spazm vakalarına benzer şekilde miyoklonik deşarjlar olabilir. Fenilketonüri gibi birçok metabolik hastalıkda da beyin malformasyonlarında hem mental retardasyon hem de epilepsi sıklıkla bir aradadır (Renda, 1997).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu retrospektif dosya inceleme çalışmasını Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda 2000 Ocak-2007 Temmuz tarihleri arasında "global gelişimsel gerilik" tanısı ile takip edilen 5 yaş ve altındaki 272 hasta oluşturmaktadır. Bu hastaların dosyaları incelenerek bilgiler hasta bilgi formuna kaydedildi.

Çalışmaya;

- Global gelişimsel geriliğin tanı kriterlerine uyan,
- 2000 Ocak-2007 Temmuz tarihleri arasında takip edilen,
- 5 yaş ve altındaki hastalar alındı.

Çalışmadan;

- Poliklinik takiplerine uymayan,
- Tetkikleri istenmiş ancak sonuçlandırılmamış olan,
- Nörodejeneratif hastalık tanısı veya ön tanısı olan,
- Kronik hastalıklar nedeni ile gelişimsel geriliği olan hastalar çıkarıldı.

2000 Ocak-2007 Temmuz tarihleri arasındaki servis ve poliklinik hasta kayıt defterleri incelendi, "serebral palsi, mental-motor retardasyon, metabolik hastalık, kernikterus tanılarıyla veya başını tutamama, oturamama, yürüyememe, konuşamama, hareketsizlik, baş çevresinin küçüklüğü veya büyüklüğü şikayetleriyle" kaydedilen 1550 hastanın dosyası arşivde incelendi. Dosyaların yaklaşık yarısına ulaşamadı. Ulaşılan dosyalardan çalışma kriterlerine uyan 272 tanesindeki bilgiler hasta bilgi formuna kaydedildi.

3.1. HASTA BİLGİ FORMU

Adı-Soyadı Yaş	Dosya no	Doğum tarihi
Cinsiyet	Geldiği yer	Başvuru tarihi
Başvuru yaşı	Gelişim geriliğinin ailede fark edilme yaşı	
Başvuru şikayetleri		

♣ÖZGEÇMİŞ

Prenatal öykü →	Annenin ilaç kullanımı	Madde bağımlılığı
	Radyasyona maruziyeti	Travma
	Enfeksiyon öyküsü	Ek risk faktörü var mı?
Natal öykü→	Doğum şekli	Gestasyonel hafta
		Vücut ağırlığı Doğumda anne yaşı
Postnatal öykü→	Küvözde kalma	Ventilatörde kalma
	Hiperbilirubinemi	
	Tüm gelişim basamakları: Baş kontrolü	
		Destekli oturma
		Desteksiz oturma
		Yürüme
		Konuşma (kelime /cümle)
	Konvulziyon geçirme	
	Ek hastalık öyküsü (enfeksiyon, kronik hastalık)	

♣SOYGEÇMİŞ

Anne-Baba arası akrabalık var mı?

Ölen kardeş öyküsü var mı? Varsa nedeni?

Gelişimsel geriliği olan kardeşi var mı?

Akrabalarında gelişimsel geriliği/MMR'u olan var mı?

♣FİZİK MUAYENE

Vücut ağırlığı	Boy	Baş çevresi
Morfolojik muayene (Dismorfik özellikleri var mı?)		

Sistem muayeneleri: Cilt bulguları

Kardiyovasküler sistem

Solunum sistemi

Gastrointestinal sistem

Genitoüriner sistem bulguları

Nörolojik sistem muayenesi:

Bilinç muayenesi:

<u>Kranial sinirler:</u>	Işık refleksi	Pupiller
	Göz hareketleri	Strabismus
	Nistagmus	Pitozis
	Diplopi	Kornea refleksi
	İşitme	Fasiyal asimetri
	Tad alma	Öğürme refleksi
	Dirence karşı omuz kaldırma-baş çevirme	
	Dil hareketleri	

Motor fonksiyonlar:

Baş kontrol	Kas hacmi
Destekli oturma	Spastisite
Desteksiz oturma	Kas tonusu
Yürüme	Kas gücü muayenesi
Konuşma (kelime /cümle)	

Refleksler: Çene refleksi

Triceps refleksi

Aşıl refleksi

Yüzeyel refleksler: Karın derisi

Kremaster

Planter

Anal

Patolojik refleksler: Babinski

Patella klonus

Aşıl klonus

Patolojik primitif refleks

Biceps refleksi

Patella refleksi

Serebellar testler: Dismetri

Ataksi

Disdiaokokinezi

İstemsiz hareketler: Tik

Atetoz

Diskinezi

Fasikülasyon

Tremor

Hemiballismus

Myoklonus

Kore

Distoni

Tortikollis

Duyu muayenesi: Hipoestezi

Anestezi

Derin duyu muayenesi: Romberg

Hipaljezi

Analjezi

Pozisyon duygusu

Kişisel-sosyal iletişimi yaşı ile uyumlu mu?

Objektif

Sese yönelme

İstenen Tetkikler

→ Tam kan sayımı

Biyokimyasal tetkikler Elektrolitler

Glukoz

AST

ALT

Ürik asit

Alfa-fetoprotein

Trigliserit

Kolesterol

Vitamin B12

Folik asit

Seruloplazmin

CPK

İdrar keton düzeyi

Kan keton düzeyi

Tiroid fonksiyon testleri (TFT)

→ Görüntüleme yöntemleri: TFUSG

BT

MRG

MRSpect

SPECT, PET

→ Elektrofizyolojik çalışma: EEG , ENMG , VEP , BAEP , SEP ...

→Metabolik testler: Kan gazı

Amonyak

Laktat

İdrar-kan aminoasitleri

İdrarda organik asit düzeyi

Tandem Mass spektrometrik analiz

Biotidinaz enzim aktivitesi

Peroksizomal hastalık taraması

Lizozomal enzimler

♣Gelişim değerlendirme testi: Denver II

Kişisel-Sosyal gelişim

Kaba motor hareket

İnce motor hareket

Dil gelişimi

Diğer testler:

♣Genetik değerlendirme: Sitogenetik inceleme

Moleküler tanı yöntemleri

Fragil X mutasyon değerlendirmesi

MECP2 gen delesyonu (Rett sendromu?)

Diğer moleküler tanı yöntemleri

FISH

Ek tetkikler

♣Kas/Periferik sinir biyopsisi

♣Toksin düzeyi (kurşun vb)

♣Görme ve işitme değerlendirmesi

EK BULGULAR:

3.2. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

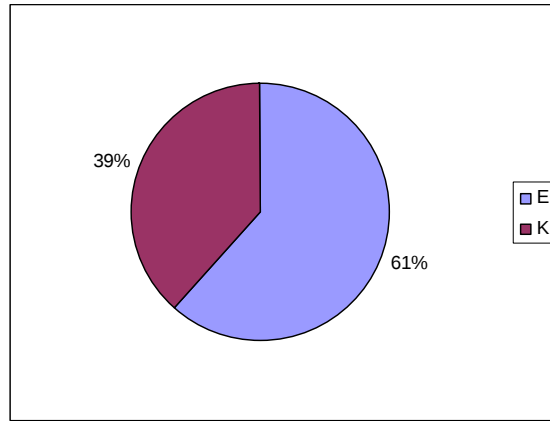
Araştırmadan elde edilen veriler kodlandıktan sonra SPSS 15.0 paket programında (Software Package 15.0) bilgisayara aktarılmış ve analiz edilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilir iken sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak, frekans veriler ise yüzde ile ifade edilmiştir. Frekans verileri karşılaştırılmasında iki grup için dört gözlü ki-kare, ikiden çok grubun karşılaştırılmasında ise çok gözlü ki-kare testi kullanılmıştır.

Etik Onay: Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızdaki 272 hastanın 167'si (%61,4) erkek, 105'i (%38,6) kız olup (Şekil 1) yaşları bir ay ile 60 ay arasında değişiyordu. Başvuru anındaki kız hastaların yaş ortalaması $20,76 \pm 18,19$ ay (min1-max60) (median 13 ay), erkek hastaların yaş ortalaması $18,14 \pm 16,92$ ay (min1-max60) (median 12 ay), tüm hastaların yaş ortalaması $19,15 \pm 17,44$ ay (median 12 ay) idi. Kız ve erkek hastaların başvuru yaş ortalaması arasında anlamlı fark yoktu.

Şekil 1. Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı



Hastaların geldikleri yerler 269'unda kaydedilmişti, üçünde ise bilinmiyordu. İki yüz altmış dokuz hastanın 175'i (%64,3) Samsun'dan, 47'si (%17,3) Ordu'dan, 20'si Amasya'dan (%7,4), 11'i (%4) Sinop' tan, 11'i (%4) Tokat'tan, 3'ü (%1,1) Giresun'dan, 1'i (%0,4) Çorum'dan, 1'i (%0,4) Artvin'den gelmişti (TabloIV)

Tablo IV. Hastaların geldikleri yerlere göre dağılımı

Geldiği Yer	Sayı	%
Samsun	175	64,3
Ordu	47	17,3
Amasya	20	7,4
Sinop	11	4,0
Tokat	11	4,0
Giresun	3	1,1
Çorum	1	0,4
Artvin	1	0,4

Hastaların 200'ü (%73,5) "nöbet geçirme, başını tutamama, oturamama, yürüyememe, konuşamama, gelişme geriliği, görmeme, duyamama, baş çevresinin küçük olması, huzursuzluk, sağ veya sol tarafında hareketsizlik" şikayetleri ile getirilir iken, 72'si (%26,5) diğer polikliniklerden ve bölümlerden gönderilmişti. Bazı hastalar birden fazla şikayet ile getirilmişti. Doksan bir hasta ile "nöbet geçirme" en sık şikayet nedeniydi (%45,5). Ailelerin ifadesiyle 200 hastanın 35'inde (%17,5) yürüyememe, 25'inde (%12,5) gelişme geriliği, 17'sinde (%8,5) konuşamama, 17'sinde (%8,5) oturamama, 13'ünde (%6,5) başını tutamama şikayeti vardı (Tablo V).

Tablo V. Hastaların nöroloji polikliniğe başvurma nedenleri

Başvuru nedeni	Hasta sayısı	%
Nöbet geçirme	91	45,5
Yürüyememe	35	17,5
Gelişme geriliği	25	12,5
Konuşamama	17	8,5
Oturamama	17	8,5
Başını tutamama	13	6,5
Diğer şikayetler	9	4,5
TOPLAM	200	

Yetmiş iki hasta diğer polikliniklerden ve bölümlerden konvulziyon geçirme, gelişme geriliği, mikrosefali, makrosefali, kusma etyolojisi araştırılmak üzere nöroloji polikliniğine yönlendirilmişti. Başvuru ve takipleri sırasında toplam 168 hastanın (%61,8) konvulziyonu olmuş. Kusma şikayeti nedeni ile konsulte edilen global gelişimsel geriliği olan beş hastadan dördü "Down sendromu, serebral hasar, West sendromu, tuberoskleroz" tanıları ile takip edilmiş, bir hastanın ise tanısı konulamamış.

Hastaların çoğunun anamnezinde ailenin gelişimsel geriliği fark etme yaşı belirtilmediği için başvuru yaşı ve ailenin gelişimsel geriliği farketme yaşı arasındaki süre belirlenemedi.

Prenatal dönem anamnezi 272 hastanın 268'inde (%98,5) kaydedilmişti. Kaydedilen 268 hastanın 222'sinin (%82,8) prenatal dönem anamnezi normalken

11'inde (%4,1) çoğul gebelik, 7'sinde (%2,6) enfeksiyon (gribal enfeksiyon, idrar yolu enfeksiyonu), 7'sinde (%2,6) abortus riski, 6'sında (%2,2) travma, 5'inde (%1,8) preeklampsi, 4'ünde (%1,5) eklampsi, 2'sinde (%0,7) oligohidramnios, 2'sinde (%0,7) epilepsi, 1'inde (%0,4) ultrasonografide hidrosefali bulgusu, 1'inde (%0,4) erken membran rüptürü (EMR) mevcuttu (Tablo VI).

Tablo VI. Prenatal dönem sorunlarına göre hastaların değerlendirilmesi

Prenatal dönem	Hasta sayısı	%
Özellik yok	222	82,8
Çoğul gebelik	11	4,1
Enfeksiyon	7	2,6
Travma	6	2,2
Preeklampsi	5	1,8
Eklampsi	4	1,5
Oligohidramnios	2	0,7
Epilepsi	2	0,7
USGde hidrosefali	1	0,4
EMR	1	0,4
Anamnez alınabilen Toplam hasta	268	100,0

Hastaların 144'ü (%52,9) normal spontan vajinal yolla (NSVY), 92'si (%33,8) sezaryan (C/S) ile doğmuştu, 36'sının (%13,2) ise doğum anamnezi bilinmiyordu (Tablo VII).

Tablo VII. Hastaların doğum şekli

Doğum şekli	Hasta sayısı	%
NSVY	144	52,9
C/S	92	33,8
Bilinmiyor	36	13,2
TOPLAM	272	100,0

Doğum sırasındaki anne yaşları 20 yaş ve altı, 21-34 yaş arası, 35 yaş ve üzeri olarak sınıflandırıldı. Toplam 195 (%71,7) annenin yaşı biliniyordu. Yetmiş yedi (%28,3) annenin yaşı dosyalarda kayıtlı değildi. Otuz dört anne 20 yaş ve altında, 148 anne 21-34 yaş arasında, 13 anne 35 yaş ve üzerindeydi (Tablo VIII).

Tablo VIII. Doğumdaki anne yaşlarının sınıflandırması

Anne yaşı		Hasta sayısı	%
Bilinen	≤ 20 yaş	34	12,5
	21-34 yaş	148	54,4
	≥ 35 yaş	13	4,8
	Toplam	195	71,7
Bilinmeyen		77	28,3
TOPLAM		272	100,0

Hastalardan 187'sinin (%68,8) doğumdaki vücut ağırlığı öğrenilebildi. Bu 187 hastanın 135'i (%72,2) doğum haftasına göre normal ağırlıkta (Appropriate for gestational age-AGA), 29'u (%15,5) doğum haftasına göre fazla ağırlıkta (Large for gestational age-LGA), 23'ü (%12,3) doğum haftasına göre düşük ağırlıkta (Small for gestational age-SGA) idi (Tablo IX).

Tablo IX. Hastaların doğum haftasına göre ağırlıkları

Doğum vücut ağırlığı		Hasta sayısı	%
Bilinen	AGA	135	72,2
	LGA	29	15,5
	SGA	23	12,3
	Toplam	187	100,0

Anamnezi alınabilen 267 hastanın (beş hastada anamnez alınmamış) 92'si (%34,5) doğum sonrası kuvözde kalmış, 21'i (%7,9) ventilatör tedavisi almıştı. Hiperbilirubinemi ise, öyküsü sorgulanan 266 hastadan 42'sinde (%15,8) mevcuttu (272 hastadan altısının hiperbilirubinemi öyküsü sorgulanmamıştı). Ancak çoğu hastada hiperbilirubinemi fizyolojik mi yoksa fototerapi veya exchange gerektirecek sınırdaki mı

olup olmadığı belirtilmemişti. Konvulziyon geçirme öyküsü 270 hastada sorulmuştu, 168’inde (%62,2) vardı.

Hastaların 270’inin dosyasından anne ve babalarının arasında akrabalık olup olmadığı, varsa kaçınıcı dereceden olduğu öğrenilebildi. İkiyüz yetmiş hastanın 70’inin (%25,9) anne ve babası akrabaydı (Tablo X).

Tablo X. Hastaların anne-baba arası akrabalık durumu

Anne-baba arası akrabalık		Hasta sayısı	%
Bilinen	Akrabalık yok	200	74,1
	3.derece akrabalık	53	19,6
	4.derece akrabalık	3	1,1
	5.derece akrabalık	14	5,2
	Toplam	270	100,0
Bilinmeyen		2	
TOPLAM		272	

Hastaların 261’inin dosyasından kardeş ölüm veya abortus öyküsü öğrenilebildi. Bunların 217’sinin (%83,1) anamnezi normal iken 27’sinde (%10,3) ölen kardeş, 12’sinde (%4,6) abortus, 5’inde (%1,9) hem ölen kardeş hem de abortus öyküsü vardı. Yani ölen kardeş ve/veya abortus öyküsü 44 hastada (%16,9) mevcuttu (Tablo XI)

Tablo XI. Hastaların kardeş ölüm/abortus öyküsü

Kardeş ölüm/abortus	Hasta sayısı	%
Yok	217	83,1
Ölen kardeş	27	10,3
Abortus	12	4,6
Ölen kardeş+Abortus	5	4,6
TOPLAM	261	100,0

Yine 261 hastanın 8’inin (%3,1) kardeşinde gelişme geriliği, 262 hastanın 10’unun (%3,8) ailesinde ise mental motor geriliği olan vardı.

Hastaların dosyalarından ilk başvuru anındaki, eğer yoksa bir sonraki kontrolü sırasındaki vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi persantillerine bakıldı. Dosyalarda 272 hastanın 251’inin vücut ağırlığı, 210’unun boy, 244’ünün baş çevresi persantili yazılı idi.

Vücut ağırlığı 251 hastanın 184'ünde (%73,3) normal (3-97 persantil), 61'inde (%24,3) <3 persantilde, 6'sında (%2,4) >97 persantildeydi. Boy ölçüsü bakılan 210 hastanın 151'i (%71,9) normal boyda iken 57'si (%27,1) <3 persantilde, 2'si (%1) >97 persantildeydi. Baş çevresi ölçümüne 244 hastada bakılmıştı ve bu hastaların çoğunda (%52,5) mikrosefali (<3per.) mevcuttu (Tablo XII).

Tablo XII. Hastaların baş çevresi persantilleri

Baş çevresi		Hasta sayısı	%
Bilinen	<3per.	128	52,5
	3-97per.	109	44,7
	>97per.	7	2,9
	Toplam	244	100,0
Bilinmeyen		28	
TOPLAM		272	

Tüm hastaların 47'sinde (%17,3) dismorfik bulgular olduğu görülmüş. Dismorfik bulgular bazı hastalarda belirtilir iken, bazılarında sadece dismorfizm varlığı belirtilmiş. Dismorfik bulguları olan 47 hastanın 12'si Down sendromu idi. Geriye kalan hastalardan dokuzu sendromik hastalıklar, dördü kromozomal anomaliler, ikisi holoprozensefali, biri hidrozefali, biri West sendromu, üçü hipotiroidi, dördü serebral disgenез, üçü serebral hasar, biri metil malonik asidemi tanısı almış. Yedi hastanın ise tanısı yoktu.

Hastaların 261'inin (%96) kraniyal sinir muayenesi mevcuttu. Bunlardan 192 (%73,6) hastanın muayenesi normal iken 33'ünde (%12,6) strabismus, 23'ünde (%8,8) nistagmus, altısında (%2,3) strabismus ve nistagmus, altısında (%2,3) pitozis olduğu görülmüş. Bir (%0,4) hastanın ışık refleksi alınamamış.

Fizik muayene notlarında 261 (%96) hastanın zekası hakkında yorum yapılmış. İki yüz elli (%95,8) hastanın zekası geri, 11 (%4,2) hastaninki normal olarak değerlendirilmiş. Denver gelişimsel tarama testi 107 (%39,3) hastada uygulanmış ve kişisel-sosyal gelişim, kaba motor hareket, ince motor hareket, dil gelişim alanları değerlendirilmiş. On iki (%11,2) hastada iki, 17'sinde (%15,8) üç, 78'inde (%72,8) dört gelişim alanında gerilik olduğu görülmüş.

Dosya incelemelerinde hastaların 34'ünün (%12,5) muayenesinde üfürüm duyulduğu görüldü. Bu hastaların 27'sine ekokardiyografik (EKO) inceleme yapılmış, beş hastanın normal iken 22 hastada atriyal septal defekt (ASD), ventriküler septal defekt (VSD), hafif aort koarktasyonu, hafif pulmoner stenoz, mitral valv prolapsusu (MVP), mitral yetmezlik (MY), dektrokardi, atriyoventriküler kanal defekti, patent foramen ovale (PFO), patent duktus arteriozus (PDA) gibi kardiyak defektlere rastlanmış. Yedi hastada ise ekokardiyografik inceleme istenmemiş.

Down sendromu tanısı alan 12 hastanın sekizinde üfürüm saptanıp yedisine EKO yapılmış ve biri normal iken diğerlerinde PFO, ASD, VSD, atriyoventriküler kanal defekti olduğu görülmüş. Üfürüm duyulmayan dört hastanın ise üçüne EKO yapılmış, normal bulunmuş.

Hastaların 241'inin hemoglobin (Hb) değeri vardı ve 150'sininki (%62,2) normal sınırlarda iken 91 hastanın (%37,8) anemisi vardı (Tablo XIII).

Tablo XIII. Hastalarda anemi varlığı

Hemoglobin değeri		Hasta sayısı	%
Bakılan	normal	150	62,2
	anemi	91	37,8
	Toplam	241	100,0
Bakılmayan		31	
TOPLAM		272	

Serum demir, vitamin B12, folik asit düzeyi bakılabilen hastaların sonuçları kaydedildi. Demir düzeyi 114 hastada bakılabiliyordu. Otuz sekizinin normal iken 76'sının (%66,7) azalmıştı. Bir hastanın dosyada hemoglobin değeri olmaksızın demir düzeyi bakılmıştı. Yüz on üç hastanın hemoglobin ve demir düzeyi karşılaştırıldı. Anemisi olan 91 hastanın 54'ünün demir düzeyine bakılmıştı ve 91 hastanın 42'sinin (%46,2) demir düzeyi düşük saptanmıştı. Hemoglobin değeri normal olan 150 hastanın ise 59'unun demir düzeyine bakılmıştı ve 150 hastanın 33'ünün (%22) demirdüzeyi düşük saptanmıştı (Tablo XIV). Yani serum demir düzeyi görülen hastalardan anemisi olanlarda %77,7, anemisi olmayanlarda %55,9 oranında demir düzeyi düşük saptanmış.

Tablo XIV. Hastaların hemoglobin değerleri ve serum demir düzeylerinin karşılaştırılması

		Demir			Toplam
		bakılmayan	normal	azalmış	
Hemoglobin	Normal	91 (%60,7)	26 (%17,3)	33 (%22,0)	150(%100,0)
	Anemi	37 (%40,7)	12 (%13,2)	42 (%46,2)	91 (%100,0)

Vitamin B12 düzeyi 91 hastada (%33,5) bakılmıştı. Bunların 73'ü (%26,9) normal iken 18'inde (%6,6) düşük düzeyde olduğu bulunmuş (On sekiz hastanın altısının aynı zamanda demir düzeyi düşüktü). Hastaların üçünde hemoglobin değeri olmaksızın vitamin B12 düzeyi mevcuttu. Dolayısıyla toplam 88 vitamin B12 düzeyi ile hemoglobin değeri karşılaştırıldı. Anemisi olan 91 hastanın sekizinde (%8,8) vitamin B12 düzeyi düşüktü (32 hastaninkine bakılmış, sekizinin -%25- düzeyi düşük bulunmuştu). Anemisi olmayan 150 hastanın ise dokuzunda (%6) vitamin B12 düzeyi düşüktü (56 hastaninkine bakılmış, dokuzunun -%16- düzeyi düşük bulunmuştu (Tablo XV).

Tablo XV. Hastaların hemoglobin değerleri ve vitamin B12 düzeylerinin karşılaştırılması

		Vitamin B12			Toplam
		bakılmayan	normal	düşük	
Hemoglobin	Normal	94 (%62,7)	47 (%31,3)	9 (%6,0)	150 (%100,0)
	Anemi	59 (%64,8)	24 (%26,4)	8 (%8,8)	91 (%100,0)

Vitamin B12 düzeyi düşük saptanan 18 hastadan onuna tedavi verilmişti. Tedavi verilen on hastanın ikisinin kraniyal MRG'si normal iken sekizinde atrofi bulgusu vardı. On hastanın beşinde anemi var iken dördünün hemoglobin değeri normaldi, bir hastanın ise hemoglobin değeri yoktu. Tedavi verilmeyen sekiz hastanın üçünün anemisi vardı ve dört hastanın kraniyal MRG'de atrofi bulgusu vardı (İki hastanın hem anemisi hem de kraniyal atrofi bulgusu vardı).

Folik asit düzeyi 64 hastada bakılmış, üç hastaninkisi (%4,68) düşük bulunmuştu. Bu üç hastanın sadece birinin anemisi vardı ve folik asit tedavisine gerek görülmemişti.

Hastaların 208'inin sodyum ve potasyum, 183'ünün kalsiyum değeri mevcuttu. Sodyum değeri bakılan 208 hastanın 195'inde (%93,8) normal sınırlarda iken dördünde artmış (%1,9), dokuzunda (%4,3) azalmış bulunmuş. Hiponatremik konvulziyona bir hastada rastlanılmış. Potasyum değeri ise 208 hastanın 202'sinde (%97) normal, altısında (%3) artmış bulunmuş. Anormal sodyum ve potasyum değerlerinin bazılarına müdahale edilmiş. Hepsinin kontrol değeri normal gelmiş. Kalsiyum değeri 183 hastada bakılmış ve 160'ı (%87,4) normal, 17'si (%9,3) artmış, altısı (%3,3) azalmış bulunmuş. Bazılarının kontrol değerleri normal iken bazılarının kontrol bakılmamış. Kalsiyum yüksekliği veya düşüklüğü için tedavi uygulanmasına rastlanmadı.

Ürik asit düzeyi 88 hastada bakılmış. Seksen hastanın (%29,2) normal iken bir hastada artmış (%0,4), sekiz hastada (%3) azalmış bulunmuş. Ürik asit düzeyi düşük olan bir hastanın kontrolü normal bulunur iken diğerlerine kontrol bakılmamış.

Seruloplazmin düzeyi dört hastada bakılmış ve normal bulunmuş.

Hastaların 160'ının tiroid fonksiyon testine (TFT) bakılmış ve 145'i (%90,6) normal sınırlarda bulunur iken 15 hastanın (%9,4) hipotiroidik olduğu görülmüş (Tablo XVI). On beş hastanın beşinde (%33,3) Down sendromu mevcuttu. Down sendromlu 12 hastanın dokuzunun tiroid fonksiyon testine bakılmış. Dokuz hastanın dördünde (%44,4) normal sınırlarda iken beşinde (%55,5) hipotiroidi saptanmış.

Tablo XVI. Hastaların tiroid fonksiyon testlerinin sonuçları

TFT		Hasta sayısı	%
Bakılan	Normal	145	90,6
	Hipotiroidik	15	9,4
	Toplam	160	100,0
Bakılmayan		112	
TOPLAM		272	

İki yüz altı hastanın aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerine bakılmış. Aspartat aminotransferaz 187 hastada (%90,7) normal, 19 hastada (%9,3) artmış, alanin aminotransferaz ise 189 hastada (%91,7) normal, 17 hastada (%8,3) artmış bulunmuş. Artmış değerlerin çoğu kontrollerde düzelir iken bazı hastalar tekrar kontrole gelmemiş.

Hastaların 166'sının (%61) takibinde glukoz değerine bakılmış. Bunlardan 163'ü (%98,2) normalmiş. Üç hastanın (%1,8) serum glukoz değeri <50mg/dl olarak bulunmuş (Tablo XVII). Bu üç hastadan ikisi holoprozensefali ve Smith-Magenis sendromu tanıları ile takip edilmişler ki takiplerinde kan şekeri normale gelmiş ve TM/İKAA sonuçları normal olarak yorumlanmış. Üçüncü hasta hipoglisemik konvulziyon nedeni ile takip edilmiş ve Non-ketotik hiperglisinemi tanısı almış.

Tablo XVII. Hastaların serum glukoz değerleri

Glukoz		Hasta sayısı	%
Bakılan	Normal	163	98,2
	<50mg/dl	3	1,8
	Toplam	166	100,0
Bakılmayan		106	
TOPLAM		272	

Yüz on dört hastanın kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyi görülmüş. Bunlardan 15'inin (%13) enzim düzeyi artmış, 99'ununki normalmiş. Enzim düzeyi artan hastaların değerleri <500U/L olup takiplerde çoğu normale gelmiş ve anlamlı kabul edilmemişler.

İki yüz yetmiş iki hasta grubunun 243'üne (%89,3) kranial görüntüleme yöntemleri (transfontanel ultrasonografi (TFUSG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)) uygulanmış. Bu 243 hastanın birinde (%0,41) TFUSG, 24'ünde (%9,9) BT, 122'sinde (%50,2) MRG, sekizinde (%3,3) TFUSG ve BT, 28'inde (%11,5) TFUSG ve MRG, 43'ünde (%17,7) BT ve MRG, 17'sinde (%7) her üç tetkik de yapılmış (Tablo XVIII). Transfontanel ultrasonografi istenen 54 hastadan 17'si (%31,5), BT istenen 92 hastanın 77'si (%83,7), MRG istenen 210 hastanın 178'i (%84,7) anormal olarak yorumlanmış. Yüz yetmiş sekiz anormal MRG bulgusundan 114'ü (%64) hastanın tanısının konmasını sağlamış.

Tablo XVIII. Hastalardan istenen TFUSG, BT, MRG oranları

Görüntüleme yöntemi		Hasta sayısı	%
Var	TFUSG	1	0,41
	BT	24	9,9
	MR	122	50,2
	TFUSG + BT	8	3,3
	TFUSG + MR	28	11,5
	BT + MR	43	17,7
	TFUSG + BT + MR	17	7,0
	Toplam	243	100,0
Yok		29	
TOPLAM		272	

Hastalardan hiçbirine manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) uygulanmamış. Sekiz hastaya difüzyon ağırlıklı MRG istenmiş. Bu hastaların yedisine diğer görüntüleme yöntemleri de uygulanmış. Difüzyon ağırlıklı MRG' lerin dördü normal iken diğer dördü TFUSG, BT ve/veya MRG ile uyumlu bulunmuş.

Elektroensefalografi (EEG) çekimi 176 hastada yapılmış ve 134'ü (%76,13) epileptik olarak yorumlanmış. Konvulziyon geçirme öyküsü olmayan 31 hastaya da EEG çekilmiş, 15'i anormalmiş. Konvulziyon geçirme öyküsü olan 168 hastadan 23'üne EEG çekilmemiş. Geriye kalan 145 hastaya EEG çekilmiş ve 26'sı normal iken 119'u anormal bulunmuş (Tablo XIX).

Tablo XIX. Hastaların konvulziyon geçirme öyküleri ile EEG çekim sonuçları

		EEG çekimi			TOPLAM
		Yok	Normal	Anormal	
Konvulziyon geçirme	Yok	73 (%70,2)	16 (%15,4)	15 (%14,4)	104 (%100,0)
	Var	23 (%13,7)	26 (%15,5)	119 (%70,8)	168 (%100,0)
TOPLAM		96 (%35,3)	42 (%15,4)	134 (%49,3)	272 (%100,0)

Metabolik hastalık araştırması için hastaların 135'inden (%49,6) idrar-kan aminoasitleri (İKAA), 44'ünden (%16,17) Tandem Mass spektrometrik inceleme (TM),

9'undan (%3,3) biotidinaz enzim düzeyi, 4'ünden (%1,47) lizozomal enzim düzeyi, 38'inden (%13,97) idrar organik asit analizi istenmiş.

İdrar-kan aminoasitleri 135 hastada incelenmiş ve 132'si normal iken iki hastaya fenilketonüri, bir hastaya akça ağaç şurubu hastalığı (Maple syrup urine disease-MSUD) tanısı konmuş (%2,22 anormal). Tandem Mass spektrometrik inceleme 44 hastada yapılmış ve bir hastada fenilketonüri saptanmış (%2,27 anormal). Geri kalan 43 hastanın normalmiş. Aminoasidopati saptanan dört hastadan sadece İKAA veya sadece TM istenmiş. Hastaların 112'sinden İKAA veya TM istenmemiş. Yüz on altı hastadan sadece İKAA, 25 hastadan sadece TM, 19 hastadan her iki tetkik de istenmiş.

Dokuz hastadan (%3,3) biyotinidaz enzim düzeyi, dört hastadan da lizozomal enzimler (%1,47) istenmiş ve normal olarak sonuçlanmış. Hastaların hiçbirinden peroksizomal enzimler istenmemiş. Otuz sekiz hastadan (%13,97) idrar organik asit analizi istenmiş ve birinde (%2,63) metil malonik asidemi saptanmış.

Amonyak düzeyi 95 hastada görülmüş. Üç hastanın amonyak düzeyi yüksek bulunmuş. Bu hastaların hiçbirinden kan gazı görülmemiş, üçünün idrar-kan aminoasitleri normal iken idrar organik asit analizi iki hastada normal, bir hastada MSUD ile uyumlu bulunmuş. Hastalardan birinde vitamin B12 eksikliği bulunmuş, diğerine ise tanı konamamış. Laktat düzeyi ise 104 hastada görülmüş, ikisinde yüksekmiş. Bir hasta holoprozensefali tanısı almış ve herhangi bir metabolik tetkik istenmemiş. Diğer hasta ise West sendromu olup TM ve idrar organik asit analizi normalmiş. Kan gazı iki hastada da görülmemiş.

Metabolik hastalık araştırması (amonyak, laktat, İKAA, TM, idrar organik asit analizi, lizozomal enzimler ve/veya biyotinidaz) 190 hastada (%69,9) yapılmış, 82 hastada (%30,1) yapılmamış. Araştırma yapılmayan 82 hastadan 17'si (%20,7) tanısız grupta yer alıyor.

Genetik açıdan hastalar önceleri dış merkezlerde ve fakültemiz Tıbbi biyoloji bölümünde, anabilim dalımızda Genetik bölümü kurulduktan sonra ise Genetik bölümünde değerlendirilmiş. Toplam kırk hastaya sitogenetik çalışma yapılmıştı. On iki hasta Down sendromu, 3 hasta 9p delesyonu, 1 hasta 4p mikrolelesyonu olmak üzere toplam 16 hastada kromozom anomalisi mevcuttu. Nöroloji ve Genetik bölümleri tarafından 10 hasta sendromik hastalık tanısı almıştı. Bu sendromlar Sjögren Larsson (2), Prader Willi (1), Joubert (2), Pallister Killian (1), Smith Magenis (1), Williams (1),

Sotos (1), Cockayne (1) sendromlarıydı. Genetik bölümüne konsulte edilen hastaların yaklaşık yarısı konsültasyona veya randevularına uymamış. Değerlendirilebilen 26 hastanın 10'u tanı almış. Geriye kalan on altı hastanın çoğu da takiplerine devam etmeyen hastalardı.

Global gelişimsel gerilik nedeni ile takip edilen hastalardan etyolojik tanıyı araştırmak için istenen tetkiklerin yüzde oranları Tablo XX'de gösterilmiştir.

Tablo XX. Hastalarımızdan istenen tetkiklerin yüzde oranları

Tetkikler	Tetkik istenen hasta oranları	Tetkiklerin anormal sonuçlanma oranları
MRG	%77,2	%84,7
Metabolik hastalık araştırması (amonyak, laktat, İKAA, TM, idrarda organik asitler, lizozomal enzim, biyotinidaz)	%69,9	%3,0
Elektroensefalogram	%64,7	%76,1
Tiroid fonksiyon testi	%58,8	%9,0
BT	%33,8	%83,7
TFUSG	%19,9	%31,5
Karyotip	%14,7	%40,0

Bu tetkiklerin dışında hastaların %88,6'sında tam kan sayımı, %76,1'inde sodyum ve potasyum, %75,7'sinin karaciğer aminotransferaz, %67,3'ünde kalsiyum, %41,9'unda kreatin fosfokinaz, %33,4'ünde vitamin B12 ve %1,5'inde seruloplazmin düzeyi bakılmış.

Anamnez, fizik muayene ve tüm bu tetkikler ile 199 (%73,2) hastanın tanısı konmuş. Yetmiş üç (%26,8) hastanın ise tanısı yoktu. Bazı hastalar birden çok tanı grubunda yer alıyordu. Doksan üç (%34,2) hastada serebral hasar, 33'ünde (%12,1) serebral disgenез, 16'sında (%5,9) kromozomal anomali, 15'inde (%5,5) hipotiroidi, 13'ünde (%4,8) hidroşefali, 10'unda (%3,7) sendromik hastalıklar, 10'unda (%3,7) vitamin B12 eksikliği, 8'inde (%2,9) West sendromu, 6'sında (%2,2) metabolik hastalıklar, 3'ünde tuberoskleroz (%1,1) mevcuttu (Tablo XXI). Tanı konamayan 73 hastadan 37'sinde kraniyal görüntülemeye atrofi bulgusu mevcuttu. Dört hastada ise

kraniyal görüntüleme, metabolik tarama (amonyak, laktat, İKAA/TM, idrar organik asit analizi), elektroensefalografik inceleme yapılmasına rağmen tanı konamamıştı.

Tablo XXI. Global gelişimsel gerilik tanılı hastalarda etyolojik nedenler

Etyolojik nedenler	Hasta sayısı	%
Serebral hasar	93	34,2
Serebral disgenез Korpus kallozum agenezisi (5) Lizensefali (5) Şizensefali (5) Holoprozensefali (2) Pakigiri (1) Korpus kallozum hipoplazisi (11) Mega sisterna magna (4)	33	12,1
Kromozomal anomali	16	5,9
Hipotiroidi	15	5,5
Hidrocefali	13	4,8
Dismorfik sendromik hastalıklar	10	3,7
Vitamin B12 eksikliği	10	3,7
West sendromu	8	2,9
Metabolik hastalıklar	6	2,2
Tuberoskleroz	3	1,1
TOPLAM (birden fazla tanısı olan hasta var)	199	73,2
(Tanısı olmayan hasta grubu)	(73)	(26,8)

Etyolojide yer alan tanılar ile bazı fizik muayene bulguları ve laboratuvar tetkik sonuçları karşılaştırıldı. Serebral hasar ile baş çevresi arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Diğer tanılar ile ilişki kurulamadı ($p>0,05$) (Tablo XXII).

Tablo XXII. Serebral hasar ile baş çevresi arası korelasyon

		Baş çevresi			Toplam
		<3 per.	3-97 per.	>97 per.	
Serebral hasar	yok	73 (%44,8)	83 (%50,9)	7 (%4,3)	163 (%100,0)
	var	55 (%67,9)*	26 (%32,1)	0 (%0,0)	81 (%100,0)
Toplam		128 (%52,5)	109(%44,7)	7 (%100,0)	244 (%100,0)

* p<0,05

Serebral hasar tanısı olan hastalarda hasar olmayanlara göre ventilatör tedavisi alma anamnezi anlamlı derecede daha sıkı (p<0,05). Serebral hasarı olan hastalarda %15,1 oranında ventilatör tedavisi öyküsü var iken serebral hasarı olmayanlarda bu oran %4'dü (Tablo XXIII).

Tablo XXIII. Serebral hasar ile ventilatör tedavisi öyküsü arası korelasyon

		Ventilatör tedavisi öyküsü		Toplam
		yok	var	
Serebral hasar	yok	167 (%96,0)	7 (%4,0)	174 (%100,0)
	var	79 (%84,9)	14 (%15,1)*	93 (%100,0)
Toplam		246 (%92,1)	21 (%7,9)	267 (%100,0)

* p<0,05

Doğum şekli ile serebral hasar arasında anlamlı ilişki yoktu (p>0,05)(Tablo XXIV).

TabloXXIV. Doğum şekli ile serebral hasar arası korelasyon *

		Serebral hasar		Toplam
		yok	var	
Doğum şekli	NSVY	95 (%66,0)	49 (%34,0)	144 (%100,0)
	C/S	59 (%64,1)	33 (%35,9)	92 (%100,0)
Toplam		154 (%65,3)	82 (%34,7)	236 (%100,0)

* p>0,05

Anne yaş grupları (≤ 20 , 21-34, ≥ 35 yaş) ile global gelişimsel gerilikli hastaların etyolojik nedenleri olan serebral hasar, malformasyon, atrofi (Tablo XXV), hidrosefali, hipotiroidi, kromozomal anomali, sendromik hastalıklar, vitamin B12 eksikliği, tuberoskleroz, metabolik hastalık, West sendromu ve tanısız hasta grubu karşılaştırıldı. Anne yaş grupları ile aralarında ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo XXV. Anne yaş grupları ile serebral bulgular arası korelasyon *

		Serebral hasar %		Serebral disgenез%		Serebral atrofi %	
		yok	var	yok	var	yok	var
Anne yaşı	≤ 20 yaş	18,1	16,2	17,6	16,0	18,5	11,1
	21-34 yaş	73,2	80,9	75,3	80,0	76,2	74,1
	≥ 35 yaş	8,7	2,9	7,1	4,0	5,4	14,8
TOPLAM		100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

* $p>0,05$

Down sendromlu 12 hastadan onunun anne yaşlarına bakılabildi ve bu grupta anne yaşı ile arada ilişki kurulamadı ($p>0,05$). Down sendromlu yedi (%70) hastanın annesi 21-34 yaş arasında, ikisinin (%20) annesi ≤ 20 yaşında, birinin (%10) annesi ≥ 35 yaşında idi (Tablo XXVI).

Tablo XXVI. Down sendromlu hastaların anne yaş gruplarının karşılaştırılması *

		Down sendromu		Toplam
		yok	var	
Anne yaşı	≤ 20 yaş	32 (%17,3)	2 (%20,0)	34 (%17,4)
	21-34 yaş	141 (%76,2)	7 (%70,0)	148 (%75,9)
	≥ 35 yaş	12 (%6,5)	1 (%10,0)	13 (%6,7)
Toplam		185 (%100,0)	10 (%100,0)	195 (%100,0)

* $p>0,05$

Doğum ağırlığı ile etyolojik nedenler arasında da ilişki bulunmadı. Tanısız grup ile de arada bir ilişki yoktu ($p>0,05$). Özellikle serebral hasar ile doğum ağırlığı Tablo XXVII'de karşılaştırıldı.

Tablo XXVII. Serebral hasar ve doğum ağırlığı arası korelasyon *

		Serebral hasar		Toplam
		yok	var	
Doğum ağırlığı	SGA	13 (%56,5)	10 (%43,5)	23 (%100,0)
	AGA	90 (%66,7)	45 (%33,3)	135 (%100,0)
	LGA	21 (%72,4)	8 (%27,6)	29 (%100,0)
Toplam		124 (%66,3)	63 (%33,7)	187 (%100,0)

* $p>0,05$

Hastaların en sık başvuru şikayetleri olan "konvulziyon geçirme, baş tutamama, oturamama, konuşamama, yürüyememe, gelişme geriliği" ile global gelişme geriliğinin etyolojisinde yer alan nedenler (serebral hasar, malformasyon, hidrocefali, hipotiroidi, kromozomal anomali, sendromik hastalıklar, vitamin B12 eksikliği, tuberoskleroz, metabolik hastalık, West sendromu) karşılaştırıldı. Konvulziyon geçirme ile West sendromu dışındaki diğer nedenler karşılaştırıldığında sadece serebral hasar arasında anlamlı ilişki vardı ($p<0,05$) (Tablo XXVIII). Diğer şikayetler ile etyolojik nedenler ve tanısız grup arasında ilişki kurulamadı ($p>0,05$).

Tablo XXVIII. Serebral hasar ile konvulziyon geçirme şikayeti arasındaki korelasyon

		Konvulziyon geçirme şikayeti		Toplam
		yok	var	
Serebral hasar	yok	83 (%63,8)	47 (%36,2)	130 (%100,0)
	var	26 (%37,1)	44 (%62,9)*	70 (%100,0)
Toplam		109 (%54,5)	91 (%45,5)	200 (%100,0)

* $p<0,05$

Konvulziyon geçirme şikayeti ile gelmese de anamnezinde konvulziyon geçirme şikayeti olan hastalar ile West sendromu dışında etyolojik nedenler ve tanısız

grup karşılaştırıldığında serebral hasar, kromozomal anomaliler ve vitamin B12 eksikliği arasında anlamlı ilişki vardı ($p<0,05$) (Tablo XXIX/XXX/XXXI). Serebral hasarı olan 93 hastanın 72'sinde (%77,4), hasarı olmayan 179 hastanın 96'sında (%53,6) konvulziyon geçirme anamnezi vardı. Kromozomal anomalisi olan 16 hastanın 4'ünde (%25), kromozomal anomalisi olmayan 256 hastanın ise 164'ünde (%64,1) konvulziyon geçirme anamnezi vardı. Yani kromozomal anomalisi olanlarda konvulziyon geçirme daha az orandaydı. Vitamin B12 eksikliği olanlarda da konvulziyon geçirme oranı daha azdı. Diğer nedenler ile arada ilişki yoktu ($p>0,05$).

Tablo XXIX. Serebral hasar ile konvulziyon geçirme arasındaki korelasyon

		Konvulziyon geçirme anamnezi		Toplam
		yok	var	
Serebral hasar	yok	83 (%46,4)	96 (%53,6)	179 (%100,0)
	var	21 (%22,6)	72 (%77,4)*	93 (%100,0)
Toplam		104 (%38,2)	168 (%61,8)	272 (%100,0)

* $p<0,05$

Tablo XXX. Kromozomal anomali ile konvulziyon geçirme arasındaki korelasyon

		Konvulziyon geçirme anamnezi		Toplam
		yok	var	
Kromozomal anomali	yok	92 (%35,9)	164 (%64,1)*	256 (%100,0)
	var	12 (%75,0)	4 (%25,0)	16 (%100,0)
Toplam		104 (%38,2)	168 (%61,8)	272 (%100,0)

* $p<0,05$

Tablo XXXI. Vitamin B12 eksikliği ile konvulziyon geçirme arasındaki korelasyon

		Konvulziyon geçirme anamnezi		Toplam
		yok	var	
Vitamin B12	Bakılmamış	56 (%30,9)	125 (%69,1)	181 (%100,0)
	normal	36 (%49,3)	37 (%50,7)	73 (%100,0)
	azalmış	12 (%66,7)	6 (%33,7)*	18 (%100,0)
Toplam		104 (%38,2)	168 (%61,8)	272 (%100,0)

* $p<0,05$

5. TARTIŞMA

Global gelişimsel gerilik, daha çok küçük çocuklar için kullanılan bir terimdir. Beş yaşından önce IQ değerlendirilemediği için "mental retardasyon" tanımını kullanmak doğru olmaz ve bu çocuklar "gelişimsel gerilik" grubunda incelenir (Petersen ve ark., 1998; Moeschler, Shevell, 2006; Shevell ve ark., 2003).

Gelişimsel bozukluk kendi içinde farklı zamanlarda farklı gruplara ayrılmıştır. Peterson ve ark. (Peterson ve ark.,1998) gelişimsel bozuklukları global gelişimsel gerilik, mental retardasyon, gelişimsel dil bozukluğu, motor gerilik, serebral palsi, yaygın gelişimsel bozukluk, primer sensörinöral bozukluk (sağırlık, körlük) olarak ayırmıştır. Shevell ve ark. (Shevell ve ark., 2000a) ise global gelişimsel gerilik, motor geilik, serebral palsi, gelişimsel dil bozukluğu, yaygın gelişimsel bozukluk olarak gruplandırmış ancak daha sonraki yayınlarında (Shevell ve ark., 2000b) serebral palsiyi global gelişimsel gerilik ve motor gerilik içinde incelemişlerdir.

Global gelişimsel gerilik, Majnemer ve Shevell (Majnemer, Shevell, 1995) tarafından kaba motor, ince motor, kognitif fonksiyonlar, konuşma/dil, kişisel/sosyal veya günlük yaşamsal aktiviteyi sürdürebilme gelişimsel basamaklarından iki veya daha fazlasında önemli derecede (ortalama performansdan iki standart deviasyon altı) gerilik olarak tanımlanmış ve bu tanım daha çok beş yaşın altındaki çocuklar için kullanılmıştır. Daha sonraki yazarlar tarafından (Shevell, 1998; McDonald ve ark., 2006; Shevell ve ark., 2000a; Shevell ve ark., 2000b) kaba ve ince motor tek basamak olarak değerlendirilmiştir. Biz de çalışmamızda kaba/ince motor, kognitif fonksiyonlar, konuşma/dil, kişisel/sosyal veya günlük yaşamsal aktiviteyi sürdürebilme gelişimsel basamaklarından iki veya daha fazlasında önemli derecede gerilik olan hastaları global gelişimsel geri olarak tanımladık.

Gelişimsel bozukluklar çocukların %5-10'unu etkiler (Simeonsson ve Sharp, 1992). Global gelişimsel geriliğin prevalansı bilinmemekle beraber bu yaş grubunun mental retardasyon prevalansı %1-3 olarak belirtilmektedir (Yeargin-Allsopp ve ark., 1997). Çalışmamızda literatür taraması sırasında ülkemizde global gelişimsel gerilik hakkında yapılmış çalışmaya, prevalans değerine rastlamadık.

Global gelişimsel geriliği olan 272 hastayı retrospektif olarak incelediğimizde 167'sinin erkek (%61,4), 105'inin (%38,6) kız olduğunu gördük (E/K:1,59). Literatürde

yer alan diğer çalışmaların çoğunda da erkek hastalar çoğunlukta idi. Erkek hastaların kız hastalara oranını Majnemer ve Shevell (Majnemer, Shevell, 1995) 2,15; Özmen ve ark. (Özmen ve ark., 2005) 1,22; Srou, Mazer ve Shevell (Srou, Mazer, Shevell, 2006) 2,84 olarak bulurken Shevell ve ark.'nın (Shevell ve ark., 2000a) yaptığı çalışmada kız hastalar çoğunlukta olup bu oran 0,46 olarak belirtilmiştir. Bizim bulduğumuz sonuç, çalışmaların çoğunluğundaki gibi olup ülkemizden Özmen ve ark.'nın (Özmen ve ark., 2005) sonucuna daha yakındı.

Hastaların doktora getirilme yaşı ve ailenin gelişimsel geriliği fark etme yaşı çalışmalarda ayrı ayrı incelenmiştir. Majnemer ve Shevell (Majnemer, Shevell, 1995) çalışmalarında tüm çocukluk dönemini incelemişler, yaş sınırı koymamışlar ve ailelerin fark etme yaşını 7,92 ($\pm 8,28$) ay, ilk değerlendirme yaşını 42,9 (± 29) ay olarak bulmuşlardır. Shevell ve ark. (Shevell ve ark., 2000a) ailelerin fark etme yaşını 23,7 (± 13) ay, başvuru yaşını 37,6 ($\pm 15,2$) ay olarak, Srou, Mazer ve Shevell (Srou, Mazer, Shevell, 2006) ise aile fark etme yaşını 18 ($\pm 10,8$) ay, başvuru yaşını 33,6 ($\pm 15,6$) ay olarak bulmuşlardır. Özmen ve ark (Özmen ve ark., 2005) sadece başvuru yaşına bakabilmişler ve 24,2 ($\pm 20,3$) ay olduğunu görmüşlerdir. Bu çalışmalar Majnemer ve Shevell (Majnemer, Shevell, 1995) çalışmasından farklı olarak beş yaş altındaki çocukları almışlardır. Biz de hastaları retrospektif olarak incelediğimizde sadece başvuru yaşlarını değerlendirebildik. Başvuru yaşı erkek hastalarda 18,14 ($\pm 16,92$) ay, kız hastalarda 20,76 ($\pm 18,19$) ay olup arada anlamlı bir fark yoktu. Tüm hastaların ise yaş ortalaması 19,15 ($\pm 17,44$) ay olup diğer çalışmalara göre bu ortalama daha küçük idi.

Çalışmamızda global gelişimsel geriliği olan çocukların dosyalarından başvuru şikayetlerini, varsa prenatal anamnezlerini, doğum anındaki anne yaşını, doğum şeklini, postnatal dönemde küvöz veya ventilatörde takip edilip edilmediğini, varsa hiperbilirubinemi, konvulziyon, ailede gelişimsel gerilik, mental retardasyon, kardeş ölüm öyküsünü, doğum haftasını ve vücut ağırlığını, muayene özelliklerini, laboratuvar değerlerini kaydettik. Ancak global gelişimsel gerilik ile ilgili yapılan diğer yayınlarda bu bulgular yer almadığı için karşılaştırma yapamadık.

Retrospektif olarak değerlendirdiğimiz 272 hastanın 200'ü (%73,5) "nöbet geçirme, başını tutamama, oturamama, yürüyememe, konuşamama, gelişme geriliği, görmeme, duymama, baş çevresinin küçük olması, huzursuzluk, sağ veya sol tarafında

hareketsizlik" şikayetleri ile getirilmişti. Doksan bir hasta ile nöbet geçirme en sık şikayet nedeniydi (%45,5). İki yüz hastanın 35'inde (%17,5) yürüyememe, 25'inde (%12,5) gelişme geriliği, 17'sinde (%8,5) konuşamama, 17'sinde (%8,5) oturamama, 13'ünde (%6,5) başını tutamama şikayeti vardı.

Global gelişimsel gerilik, sıkça son tanı olarak kabul edilmiş ve altta yatan etyoloji araştırılmamıştır (Shevell, 1998; Levy, Hyman, 1993; First, Palfrey, 1994). Etyolojik nedenleri saptama oranı %10-81 arasında değişmektedir (Shevell ve ark., 2003, Curry ve ark., 1997, van Karnebeek ve ark, 2002b, 2005). Etyolojik nedenler geniş bir dağılım gösterir. Çeşitli yayınlarda vakaların %18,6-44,5'inde ekzojen nedenlerin (teratojenler, infeksiyon gibi), %17,4-47,1'inde genetik nedenlerin rol oynadığı yazılmıştır (Stevenson ve ark., 1996; Bunday ve ark., 1985; Hennekam, 1998; Hunter, 2000). Moeschler, Shevell ve Genetik komitesine göre (Moeschler, Shevell, 2006) etyolojide yer alan tanı aileye anlatılabilir olmalı, prognoz, rekürrens, risk ve tedavi önerilerini içermeli. Örneğin "korpus kallozum agenezi" bir tanı değil bulgudur. Ancak yapılan çalışmalarda (Shevell ve ark.,2000; Majnemer, Shevell, 1995; Srouf, Mazer, Shevell, 2006; Shevell ve ark., 2000a; Özmen ve ark., 2005) korpus kallozum agenezi etyolojik tanı olarak alınmıştır. Biz de çalışmamızın sonucunda diğer çalışmalarda olduğu gibi korpus kallozum agenezi etyolojik tanı olarak aldık. Bu aynı zamanda diğer çalışmalar ve bizim çalışmamızın etyolojik sonuçlarını karşılaştırmak için gerekliydi.

Nörolojik muayenenin tek başına önemine van Karnebeek ve ark. (van Karnebeek ve ark., 2005) tarafından değinilmiştir; beş çalışma (Hunter, 2000; van Karnebeek ve ark., 2002a ; McDonald, 1973; Hagberg ve ark.,1981; Stromme, 2000) incelenmiş ve gelişimsel gerilikte tek başına nörolojik muayene ile hastaların %42,9'unun tanısının konulabileceğini savunmuştur. Bu muayene bulgularında özellikle serebral palsi bulguları, kas güçsüzlüğü, spastisite, parezi, mikrosefali bulguları yer almıştır. Hunter (Hunter, 2000) 411 hastayı retrospektif olarak incelemiş ve fizik muayenenin tanı için en önemli etken olduğunu saptamıştır. Van Karnebeek ve ark. (van Karnebeek ve ark., 2002a) global gelişimsel geriliği olan 281 hastayı prospektif olarak incelemişler, 150'sinin (%54) tanısını koymuşlardır. Bu çalışmada hastaların 1/3'ünün tanısı anamnez ve fizik muayene ile konmuştur. Sadece anamnez ile 20 hastadan birine, sadece fizik muayene ile 30 hastadan birine, anamnez ve fizik muayene

ile birlikte üç hastadan birine tanı konulabilmiştir. Battaglia ve Carey (Battaglia, Carey, 2003) tüm hastaların %80'ine tanı koymuşlar ki bunun yarısı anamnez ve fizik muayene ile olmuştur. Shevell ve ark. (Shevell ve ark., 2000a) global gelişimsel geriliği olan 99 çocuktan 44'üne tanı koymuşlardır. Bunların 15'inin (%38,6) tanısı anamnez ve fizik muayene ile konmuştur. Özellikle nörokutanöz hastalıklar için wood ışığı altında inceleme ve dismorfik incelemenin önemi vurgulanmıştır. Majnemer ve Shevell (Majnemer, Shevell, 1995) global gelişimsel geriliği olan hastaların %63,3'ünün tanısını koyabilmişlerdir. Hastaların %18,4'ünün tanısı sadece anamnez ve fizik muayene yeterli olmuştur.

Global gelişimsel geriliğin etyolojisinin araştırılmasında son zamanlardaki sitogenetik analiz ve görüntüleme yöntemlerindeki teknolojik gelişmeler ile tanı konulabilirlik oranı artmıştır (Flint ve ark., 1995; Bodensteiner, Schaefer, 1990). Global gelişimsel geriliğin etyolojik yaklaşımında genetik araştırmada anamnez çok önemlidir (Moeschler, Shevell, 2006). Prenatal, natal, postnatal dönem ve en az üç kuşak aile öyküsü sorgulanmalıdır. Aile öyküsünde; ailede mental retardasyon, gelişme geriliği, psikiyatrik hastalık, konjenital malformasyon, abortus, erken çocukluk döneminde ölüm olup olmadığı sorgulanmalıdır. Aile hikayesinde benzer hastalığı olanlar varsa yol göstericidir. Özellikle hastalık erkeklerde ortaya çıkmış ise X kalıtmı genetik bir hastalığı işaret edebilir (Moeschler, Shevell, 2006). Geleneksel olarak sitogenetik analiz önemli dismorfolojisi olan çocuklara uygulanır (Flint ve ark., 1995; Tharapel ve ark., 1989). Hemen göze çarpmayan dismorfolojisi olan gelişimsel gerilikli çocuklarda kromozomal anomaliler %6 oranında etyolojik neden olarak saptanmıştır (Flint ve ark., 1995). Birçok çalışmada anamnez ve muayene sonucu etyoloji belirsiz ise kromozom analizi yapılması önerilmiştir (Majnemer, Shevell, 1995; Shevell ve ark., 2000a; Battaglia, Bianchini, Carey, 1999; Schaefer, Bodensteiner, 1992; Shevell ve ark., 2003; Curry ve ark., 1997; Shevell, 1998; Levy, Hyman, 1993; Whiting, 2001; Newton, Wraith, 1995; FitzPatrick ve ark., 2002; Battaglia, Carey, 2003). Shevell ve ark. (Shevell ve ark., 2003) toplam 3672 global gelişimsel geriliği olan hastayı kapsayan birçok çalışmayı incelediklerinde sitogenetik anomali oranının %2,93 (White ve ark., 1999); %3,9 (Graham, Selikowitz, 1993); %4,7 (Volcke ve ark., 1990); %5,4 (Lamont, Dennis, Seabright, 1986); %7,1 (Shevell ve ark., 2000a) ve %11,6 (Battaglia, Bianchini, Carey, 1999) olduğunu görmüşler ki bu da global gelişimsel geriliği olan çocuklarda

kromozom anomali oranının ortalama %3,7 olduğunu göstermiştir. En sık rastlanan sitogenetik anomaliler ise Down sendromu, sex kromozom anomalileri (47XXY), frajil X sendromu, çeşitli translokasyon/delesyon sendromları olmuştur. Bu çalışmaların birinde (Graham, Selikowitz, 1993) iki veya daha fazla dismorfik özelliğin olmasının sitogenetik anomali tanı oranını artırdığı (%20) görülmüştür. Shevell ve ark. (Shevell ve ark., 2003) anamnez ve fizik muayeneden sonra tanı konamayan global gelişimsel geriliği olan hastalarda dismorfik özelliği olmasa bile rutin sitogenetik analizin yapılmasını önermişlerdir. McDonald ve ark. (McDonald ve ark., 2006) ilk basamakta kullanılacak tetkikler açısından Shevell ve ark.dan (Shevell ve ark., 2003) ayrılrsa da bu konuda onlara katılmışlardır. Ayrıca hastada dismorfik ve sendromik özellikler (özellikle baş çevresi olmak üzere büyüme anomalileri, duyma-görme bozuklukları, hiperfaji, onikotillomani (tırnakların koparılması veya tırnak yeme alışkanlığı) gibi alışılmamış davranış şekli veya ailede benzer vaka) varsa genetik departmanına yönlendirilip sitogenetik analiz ile saptanamayan subtelomerik anomalilerin araştırılmasını önermişlerdir. Moeschler, Shevell ve Genetik komitesine göre (Moeschler, Shevell, 2006) yüksek rezolüsyonlu karyotipleme ile (≥ 650 band) global gelişimsel gerilikte kromozom anomali oranı %9-36 arasındadır. Van Karnebeek ve ark. (van Karnebeek ve ark., 2002b) tarafından yapılan bir çalışmada ise 10 hastadan birinde kromozom anomalisine rastlanmıştır. Yine van Karnebeek ve ark. (van Karnebeek ve ark., 2002a) tarafından mental retardasyonu olan 266 hastada yapılan prospektif bir çalışmada 21 çocukta (%8,3) kromozom anomalilerine rastlanmıştır (8 sayısal, 13 yapısal). Muayenede anomali bulgusu arttıkça (özellikle >6) kromozomal anomali oranının arttığı görülmüştür. Tanısı bilinmeyen global gelişimsel geriliği olan hastalarda kromozom analizinin yapılması gerektiği vurgulanmıştır.

Graham ve Selikowitz de (Graham, Selikowitz, 1993) yaptıkları incelemede global gelişimsel geriliği veya mental retardasyonu olan hastalardan kromozom anomalisi olan her 10 hastadan dördünde dismorfik özellikler olmayabileceğini belirtmiştir.

Yapısal kromozom anomalilerinin yaklaşık yarısı telomerleri içermektedir. Kromozomların fonksiyonel uçlarının kaybının yani subtelomerik anomalilerin saptanması global gelişimsel geriliğin tanı konulma oranını artıracaktır (Moeschler, Shevell, 2006). Telomerlerdeki delesyonlar ve bu delesyonlar sonucu oluşan sendromlar

(örneğin cri-du-chat sendromu) klasik FISH yöntemleri ile saptanabilir. Fakat subtelomerik bölgedeki delesyonlar özel fenotipik özellikler gösterebilir ve rutin karyotiplendirme ile saptanamazlar. Yakın zamanda geliştirilen FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) tekniği ile gelişimsel geriliğe neden olan subtelomerik anomaliler saptanmaya başlanmıştır (Bacino ve ark., 2000; Flint ve ark., 1995; Joyce ve ark., 2001; Knight, Flint, 2000; Knight, Regan, 1999; Riegel ve ark., 2001; Rosenberg ve ark., 2001; Slavotinek ve ark., 1999). Komple FISH prop setleri kullanılmaya başlandığından beri daha önce sitogenetik analizi normal olarak bulunan mental retardasyonu olan hastaların birçoğunda saptanan subtelomerik anomaliler Down sendromundan sonra ikinci sırayı almıştır (Knight, Flint, 2000; Biesecker, 2002). Yeni geliştirilen FISH tekniği ile daha önce kromozom analizi normal olarak bulunan orta-ağır mental retarde hastaların yaklaşık %7,4'ünde subtelomerik anomaliler saptanmıştır (Knight, Flint, 2000; Biesecker, 2002). Hafif derece mental retardasyonu olanlarda da %0,5 oranında gizli telomer anomalilerine rastlanmıştır (Knight, Flint, 2000; Biesecker, 2002). Günümüzde henüz subtelomerik sendromlardan az bir kısmı tarif edilebilmiştir. Subtelomerik delesyonların bazıları selim ailesel varyasyonlar olup global gelişimsel geriliği olan bazı hastalarda yanlış pozitif olarak değerlendirilebilir (van Karnebeek ve ark., 2002a). Biesecker (Biesecker, 2002) yapılan birçok çalışmayı incelemiş; bu çalışmalarda mental retardasyon, büyüme geriliği, major-minör anomalileri olan 1718 hasta alınıp tanısı bilinenler dışlanmıştır. Seçilen vakalar değişkenlik göstermesine rağmen FISH tekniği ile subtelomerik anomaliler %6 oranında saptanmıştır. Major ve minör fiziksel anomaliler tanı oranını etkilememiştir.

Frajl X sendromu global gelişimsel geriliğe neden olan en sık rastlanan kalıtsal hastalıktır ve kız, erkek karışık global gelişimsel geriliği olan populasyonda frajl X sendromuna %0,3-5,3 (ort.%2,6) oranında rastlanabilir (Shevell ve ark., 2003). Frajl X sendromunu klinik bulguları belirsiz olabileceği için birçok çalışma (Battaglia, Bianchini, Carey, 1999; Schaefer, Bodensteiner, 1992; Shevell, 1998; Levy, Hyman, 1993; FitzPatrick ve ark., 2002; Battaglia, Carey, 2003) FMR1 mutasyon analizinin rutin olarak araştırılmasını önerir iken bazı çalışmalar (Majnemer, Shevell, 1995; Shevell ve ark., 2000a; Curry ve ark., 1997; Whiting, 2001) frajl X sendromundan şüphelenildiğinde araştırılmasını önermişlerdir. Shevell ve ark. (Shevell ve ark., 2003) özellikle aile anamnezi olan global gelişimsel geriliği olan hastaların frajl X sendromu

açısından araştırılmasını önermiştir. Yüksek risk nedeniyle özellikle erkeklerde araştırma yapılması ancak kızların da atlanmaması gerektiği vurgulanmıştır. Van Karnebeek ve ark. (van Karnebeek ve ark., 2005) frajil X sendromunun prevalansının %0 ile %28,6 arasında değiştiğini belirtmişlerdir. Yaptıkları çalışmada ise ağır derece mental retardasyonda frajil X sendromunu %4,1, hafif derece mental retardasyonda ise %1 oranında bulmuşlardır. Açıklanamayan global gelişimsel geriliği olan her erkek çocukta frajil X sendromunun rutin olarak, kız çocuklarında ise aile anamnezinin olması gibi durumlarda araştırılmasını önermişlerdir. Majnemer ve Shevell (Majnemer, Shevell, 1995) global gelişimsel geriliği olan 60 hastanın 40'ından (%66,7) karyotip, 26'sından (%43,3) FMR1 gen mutasyon analizi çalışmışlar ve frajil X mutasyonu (iki hastada), tetrazomi 15, kromozom 16 inversiyonu, 22q ve 9p delesyonu tespit etmişlerdir. Özmen ve ark. (Özmen ve ark., 2005) global gelişimsel geriliği olan 247 hastadan 25'inden (%10) karyotip, 7'sinden (%3) FMR1 gen mutasyon analizi istemişler ve 24 hastada kromozomal anomali (14 Down, 2 Turner, 1 Wolf-Hirschhorn sendromu, 1 5p delesyonu, 1 trizomi 18), 6 hastada sendromik hastalık (4 Prader Willi, 2 Seckel sendromu) saptamışlardır. Bizim çalışmamızda 272 hastadan 40'ına (%14,7) sitogenetik çalışma yapılmıştı. On iki hasta Down sendromu, 3 hasta 9p delesyonu, 1 hasta 4p delesyonu olmak üzere toplam 16 hastada (sitogenetik analiz istenen hastaların %40'ında, tüm hastaların %5,9'unda, tanı konan hastaların %8'inde) kromozom anomalisi mevcuttu. Nöroloji ve Genetik bölümleri tarafından 10 hasta sendromik hastalık tanısı almıştı. Bu sendromlar Sjögren Larsson (2), Prader Willi (1), Joubert (2), Pallister Killian (1), Smith Magenis (1), Williams (1), Sotos (1), Cockayne (1) sendromlarıydı. Hiçbir hastadan FMR1 gen mutasyon analizi çalışılmamıştı.

Global gelişimsel geriliğin etyolojisinde metabolik hastalıklar nadiren (%1) yer almasına rağmen tanı konup tedavisinin yapılması hasta için çok önemlidir (Moeschler, Shevell, 2006). Shevell ve ark. (Shevell ve ark., 2003) global gelişimsel gerilik tanısında rutin olarak metabolik tarama yapıldığında tanı koyma oranının %1'den az olacağını ve basamak değerlendirmesiyle klinik gerekliliğe göre tetkik istendiğinde tanı koyma oranının artacağı belirtilmişlerdir. Papavasiliou ve ark. da (Papavasiliou ve ark., 2000) benzer bulgular ortaya koymuşlardır. Curry ve ark. (Curry ve ark., 1997) metabolik tarama yöntemi ile tanı koyma oranının çok düşük olduğunu ve metabolik testlerin anamnez ve fizik muayene sonrası gerekirse yapılmasını önermişlerdir. Curry

ve ark. a göre metabolik hastalık düşündürmesi gereken klinik ve laboratuvar bulguları şunlardır;

- Büyüme geriliği
- Tekrarlayan ve açıklanamayan hastalıklar, koma atakları
- Nöbet geçirmek
- Ataksi
- Psikomotor kazanılmış yeteneklerin kaybı
- Hipotoni
- Göz anomalileri (katarakt, oftalmopleji, korneal opasite, anormal retina)
- Anormal seksüel farklılaşma
- Araknodaktili
- Hepatosplenomegali
- Metabolik/laktik asidoz
- Hiperürisemi
- Hiperamonyemi
- Düşük kolesterol
- Yapısal saç anomalileri
- Açıklanamayan sağırılık
- Kemik anomalileri
- Cilt anomalileri (anjiokeratom, iktiyozis gibi)
- Kaba yüz görünümü

Van Karnebeek ve ark. (van Karnebeek ve ark., 2005) 16 çalışmayı inceledikleri literatür taramasında metabolik tanı oranının %0,2 ile %8,4 (ort%1) arasında değiştiğini görmüşlerdir. En yüksek oranlar spesifik metabolik hastalıkların sık olduğu ülkelerden (örneğin Finlandiya’da aspartilglikozaminüri) bildirilmiştir. Majnemer ve Shevell (Majnemer, Shevell, 1995) global gelişimsel geriliği olan 60 hastayı incelediklerinde hastaların %63,3’ünden laktat, %48,3’ünden amonyak, %51,7’sinden serum amino asitleri, %13,3’ünden idrar organik asitleri istendiğini ve 3 hastaya (%5) (2 hastada pirüvat dehidrogenaz eksikliği, 1 hastada Leigh hastalığı) metabolik hastalık tanısı konduğunu görmüşlerdir. Anne-baba arası akrabalık, daha önce etkilenmiş kardeş, beslenme bozuklukları, çoklu organ hasarı veya gelişimsel basamaklarda gerileme olan hastalarda metabolik tetkikler istendiğinde daha yüksek

oranda tanı konulabileceğini vurgulamışlardır. Özmen ve ark. (Özmen ve ark., 2005) hastalarının %68'inden metabolik tetkik istemişler ve %4 hastada metabolik hastalık (fenilketonüri, glutarik asidüri, laktik asidemi) tespit etmişlerdir. Srour, Mazer ve Shevell (Srour, Mazer, Shevell, 2006) global gelişimsel geriliği olan 261 hastadan 31'inden (%12) metabolik tetkikler istediklerinde 1 hastada karbonik anhidraz II enzim eksikliği bulmuşlardır. Özmen ve ark. gibi fenilketonüri hastalığına rastlayamamalarını yenidoğan tarama programlarının düzenli işlemesine ve ülkemizdeki kadar akraba evliliklerinin olmamasına bağlamışlardır. Bizim hastalarımızın da %69,9'undan metabolik tetkikler (amonyak, laktat, İKAA, TM, idrarda organik asitler, lizozomal enzim, biyotinidaz) istenmişti ve global gelişimsel geriliği olan hastaların %2,2'sinde (tanı konan hastaların %3'ünde) metabolik hastalık (MSUD, fenilketonüri, metil malonik asidemi) bulunmuştu.

Son yıllarda görüntüleme yöntemleri artmıştır. Global gelişme geriliği olan çocuklarda MRG ile serebral disgenез alt grupları sıkça saptanmış ve otopsi serileri ile doğrulanmıştır (Shevell, 1998). Önceki çalışmalarda genellikle BT kullanılmış ve serebral atrofi dışında çok özel bulgular vermemişlerdir ve tanı koyma oranı düşük iken MRG sonrası tanı koyma, anomalilerin saptanma oranı artmıştır (Vorsanova, 2001). Schaefer ve Bodensteiner (Schaefer, Bodensteiner, 1998) yaptıkları literatür derlemelerinde görüntülemelerde %9-80 arası anomaliye rastlandığını görmüşlerdir. Shevell ve ark. da (Shevell ve ark., 2003) benzer oranlardan söz etmişlerdir. Üç ayrı çalışmada toplam 329 global gelişimsel geriliği olan hasta değerlendirilmiş, genellikle BT, az bir kısmında da MRG kullanılmıştır. Özel bir neden saptama, tanı koyma oranı %31,4 (Majnemer, Shevell, 1995), %27 (Shevell ve ark., 2000a), %30 (Demaerel ve ark., 1993) olarak belirtilmiştir. Van Karnebeek ve ark. (van Karnebeek ve ark., 2005) MRG kullanan 9 çalışmayı incelemiş, anomali saptama oranının %6,2'den %48,7'e değiştiğini (ort.%30) görmüşlerdir. Birçok yayın (Schaefer, Bodensteiner, 1992; Battaglia, Bianchini, Carey, 1999; Shevell, 1998; Newton, Wraith, 1995; Battaglia, Carey, 2003; Schaefer, Bodensteiner, 1998) global gelişimsel geriliği olan her çocuğa görüntüleme yöntemlerinin uygulanmasını savunur iken bazıları da (Curry ve ark., 1997; Levy, Hyman, 1993; Whiting, 2001) anormal baş çevresi, nörolojik muayene bulguları, beklenmedik davranışsal değişiklikler, nöbet sıklaşması gibi endikasyonların varlığında uygulanması gerektiğini savunmuştur. Shevell ve ark.'a

(Shevell ve ark., 2000a) göre MRG sadece özel endikasyonlar varlığında, seçilmiş vakalarda uygulanırsa anomali saptama oranı artar. Yaptıkları araştırmada tarama olarak uygulandığında %13,9, endikasyon konarak uygulandığında %41,2 oranında anomali saptandığını görmüşlerdir. Shevell ve ark. (Shevell ve ark., 2003) görüntüleme yöntemlerinin tanıda önemli yerinin olduğunu, mikrosefali, fokal motor bulgular gibi anormal fizik muayene bulgularının varlığında görüntüleme yöntemlerinin istenmesi gerektiğini vurgulamışlar, MRG'nin BT'e tercih edilmesini önermişlerdir. Eğer global gelişimsel geriliği olan hastanın anamnez, fizik muayene ile tanısı konamıyorsa basamak basamak yapılan tetkiklerin içinde MRG'nin de uygulanabileceğini vurgulamışlardır. Curry ve ark. (Curry ve ark., 1997) fokal nörolojik bulgusu olmayan normosefali hastalarda rutin olarak BT veya MRG'nin uygulanmamasını, hastanın takibinde gereklilik olursa yapılmasını önermişlerdir. Shevell (Shevell, 1998) fonksiyonel değerlendirme yapan PET (Positron emission tomography), MRS'in (Magnetic resonance spectroscopy) gelişmesi ile de tanı konulabilirliğinin daha da artacağını belirtmiştir.

Schaefer ve Bodensteiner (Schaefer, Bodensteiner, 1998) radyolojik bulguları üç grupta incelemiştir; serebral hasar, serebral malformasyon, serebral disgenез. Serebral hasar grubunda periventriküler lökomalazi, post-hemorajik değişiklikler, ventrikülomegali, ekstraserebral BOS (beyin-omurilik sıvısı) mesafesinde artış ve konjenital enfeksiyon bulguları (intrakraniyal kalsifikasyon olan veya olmayan serebral hasar bulguları) yer almıştır. Serebral malformasyon ve serebral disgenез grupları birbirinin içine geçtiği için gruplandırmanın zor olduğu vurgulanmıştır. Holoprozensefali, korpus kallozum agenezi, septooptik displazi, migrasyonel anomaliler, beyaz cevher anomalileri daha çok malformasyon grubunda, geniş, persistan kavum septum pellucidum, korpus kallozum hipoplazisi, mega sisterna magna disgenез grubunda incelenmiştir. Ancak yapılan çalışmaların sonuçlarına baktığımızda serebral malformasyon ve serebral disgenез olarak iki ayrı grup yerine sadece serebral disgenез tanısının kullanıldığını gördük. Majnemer ve Shevell (Majnemer, Shevell, 1995) hastalarının %85'inden BT, %18,3'ünden MRG istemişler; ve %16,7 hastada serebral disgenез (serebral hipoplazi, korpus kallozum agenezi) olduğunu görmüşlerdir. Shevell ve ark. (Shevell ve ark., 2000a) ise hastalarının %58,6'sından BT, %17,2'sinden MRG istediklerinde yaklaşık %10 hastada serebral disgenез saptamışlardır. Srouf, Mazer ve

Shevell (Srouf, Mazer, Shevell, 2006) %83 hastadan BT, %28 hastadan MRG istemişler ve %16,3 hastada serebral disgenез (serebral hipoplazi, şizensefali, hemimegalensefali, frontal disgenезi, bitemporal hipoplazi, pakigiri, serebral atrofi) olduğunu bulmuşlardır. Özmen ve ark. (Özmen ve ark., 2005) ise hastalarının %66'sına MRG, %51'ine BT, %18'ine TFUSG uygulamışlar ve %18 hastada serebral disgenез (kortikal displazi, korpus kallozum agenezi, polimikrogiri, hidroşefali, serebellar disgenезi, şizensefali) olduğunu bulmuşlardır. Özmen ve ark. daha fazla hastaya MRG uyguladıkları halde serebral disgenез tanı oranı çok fazla değişmemiştir. Çalışmaların sonuçlarında hipoksik iskemik ensefalopati, intrauterin enfeksiyon tanıları da yer alıyor olup ne kadarına görüntüleme yöntemi ile tanı konduğu belirtilmemiştir. Bizim hasta grubumuzun değerlendirmesinde santral sinir sistemi hasarını ve disgenез düşündüren anamnez (intrapartum asfiksi) veya fizik muayene bulgusu (mikroşefali, serebral palsy, fokal bulgular) var ise görüntüleme yöntemleri istenmiş. Ancak tanısı konamayan global gelişimsel geriliği olan hastalarda da basamak değerlendirmesinde görüntüleme yöntemleri istenmiş. Hastalarımızın %77,2'sine MRG, %33,8'ine BT, %19,9'una TFUSG uygulanmış ve doksan üç (%34,2) hastada serebral hasar, 33'ünde (%12,1) serebral disgenез, 13'ünde (%4,8) hidroşefali tespit edilmiş. Hidroşefali diğer çalışmalarda (Majnemer, Shevell, 1995; Shevell ve ark., 2000a; Srouf, Mazer, Shevell, 2006) tanı olarak yer almaz iken Özmen ve ark. (Özmen ve ark., 2005) hastalarının %2,5'inde hidroşefali olduğunu görmüşler ve serebral disgenез grubunda ele almışlardır. Biz hidroşefaliyi ayrı bir grup olarak değerlendirdik. Eğer aynı grupta yer verseydik hastalarımızın %16,9'u serebral disgenез tanısı almış olacaktı. Bizim de MRG uygulama oranımız literatürdeki yayınlardan fazla olmasına rağmen serebral disgenез tanı oranımız benzerdir. Çalışmamızdaki görüntüleme yöntemlerinin verimliliğine bakacak olursak; transfontanel ultrasonografi istenen 54 hastadan 17'si (%31,5), BT istenen 92 hastanın 77'si (%83,7), MRG istenen 210 hastanın 178'i (%84,7) anormal olarak yorumlanmış. Yani MRG ve BT verimlilik oranları yakın olmakla beraber MRG'de biraz daha fazladır. Yüz yetmiş sekiz anormal MRG bulgusundan 114'ü (%64) hastanın tanısının konmasını sağlamış. Tanı konamayan 73 hastadan 37'sinde kraniyal görüntülemede atrofi bulgusu mevcuttu. Atrofi birçok hastalığa eşlik edebileceği için tanı olarak kabul etmedik.

Elektroensefalografi (EEG) global gelişimsel geriliği olan hastalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Battaglia ve ark. (Battaglia ve ark., 1999) gelişimsel geriliği olan çocuklarda EEG tanı oranının yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Uyanık-uyku video EEG poligrafik çalışmaların sadece nöbet/epilepsi anamnezi olan hastalarda değil aynı zamanda konuşma bozukluğu, Angelman sendromu, inv dup (15) sendromu ve Wolf-Hirschhorn sendromunda da tanıda faydalı olduğunu göstermişlerdir. Elektroensefalografinin tipik bir patern gösterip tanıda çok önemli rol oynadığı metabolik hastalıklar da saptanmıştır (Pampiglione ve Harden, 1974; Harden ve Pampiglione 1982). Bazı genetik/kromozomal bozukluklarda da EEG etyolojideki patolojiyi anlamak için faydalı olabilir (Kivittie-Kallio ve Norio, 2001). Shevell ve ark. (Shevell ve ark., 2003) global gelişimsel geriliği olan hastaların anamnezleri veya muayeneleri epilepsi düşündürüyorsa EEG uygulanmasını önermişler, epilepsi şüphesi olmayan çocuklara EEG uygulanmasını önermek için yeterli çalışma olmadığını belirtmişlerdir. McDonald ve ark. (McDonald ve ark., 2006) EEG'nin rutin olarak değil nöbet, nörodejeneratif hastalık, Landau-Kleffner sendromu gibi şüpheli durumlarda uygulanmasını önermişlerdir. Özmen ve ark. (Özmen ve ark., 2005) çalışmalarında EEG'nin sadece nöbet/epilepsi anamnezi olan hastalarda değil konuşma bozukluğu ile çeşitli sendromların tanınmasında da önemli olduğunu vurgulamışlar ve takip ettikleri 247 hastanın %76'sından EEG istemişler, herhangi bir hastalık için özel bir EEG paternine rastlamamışlar, fakat EEG'nin nöbet gibi ikincil problemleri çözmek için çok önemli olduğunu belirtmişlerdir. Elektroensefalografinin hastaların kaçında bozukluk gösterdiği ise yazılarında yer almamıştır. Majnemer ve Shevell (Majnemer, Shevell, 1995) çalışmalarındaki global gelişimsel geriliği olan hastaların %83,3'ünden EEG istemişler ve %3,3 hastada özel epileptik sendrom olduğunu görmüşlerdir. Bizim hasta grubumuzda elektroensefalografi 176 hastada (%64,7) uygulanmış ve bu hastaların 134'ünde (%76,13) epileptik olarak yorumlanmış. Konvulziyon geçirme öyküsü olmayan 31 hastaya da EEG çekilmiş, 15'i anormalmiş. Konvulziyon geçirme öyküsü olan 168 hastadan 23'üne EEG çekilmemiş. Geriye kalan 145 hastaya EEG çekilmiş ve 26'sı normal iken 119'u anormal bulunmuş (Tablo XIX). Literatür incelememizde istenilen tetkiklere iki çalışmada tam olarak yer verildiğini gördük, bu iki çalışma ile bizim tetkik isteme oranlarımızı tablo halinde gösterdik (Tablo XXXII/XXXIII/XX).

Tablo XXXII. (Özmen ve ark., 2005)

Tetkikler	Tetkik istenen hasta oranları
Elektroensefalografi	%76,0
Metabolik hastalık tarama (amonyak, laktat, serum amino asitleri, idrarda organik asitler)	%68,0
MRG	%66,0
BT	%51,0
Kraniyal USG	%18,0
Karyotip	%10,0
Tiroid fonksiyon testleri	%9,0
Frajil X	%3,0
Diğer testler	%14,0

Tablo XXXIII. (Majnemer, Shevell, 1995)

Tetkikler	Tetkik istenen hasta oranları
BT	%85,0
Elektroensefalografi	%83,3
Karyotip	%66,7
Kan gazı	%65,0
Laktat	%63,3
Tam kan sayımı	%55,0
Serum amino asitleri	%51,7
Beyin sapı işitsel uyarılma potansiyelleri (BAEP)	%51,7
Amonyak	%48,3
Frajil X	%43,3
Somatosensoriyal uyarılmış potansiyeller (SEP)	%26,7
Tiroid fonksiyon testleri	%26,7
MRG	%18,3
Karaciğer fonksiyon testleri	%15,0
İdrarda organik asitler	%13,3
Diğer testler	%48,3

Tablo XX. Hastalarımızdan istenen tetkiklerin yüzde oranları

Tetkikler	Tetkik istenen hasta oranları	Tetkiklerin anormal sonuçlanma oranları
MRG	%77,2	%84,7
Metabolik hastalık araştırması (amonyak, laktat, İKAA, TM, idrarda organik asitler, lizozomal enzim, biyotinidaz)	%69,9	%3,0
Elektroensefalogram	%64,7	%76,1
Tiroid fonksiyon testi	%58,8	%9,0
BT	%33,8	%83,7
TFUSG	%19,9	%31,5
Karyotip	%14,7	%40,0

Bu tetkiklerin dışında hastalarımızın %88,6'sında tam kan sayımı, %76,1'inde sodyum ve potasyum, %75,7'sinin karaciğer aminotransferaz, %67,3'ünde kalsiyum, %41,9'unda kreatin fosfokinaz, %33,4'ünde vitamin B12 ve %1,5'inde seruloplazmin düzeyi bakılmış.

Shevell ve ark. (American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society) (Shevell ve ark., 2003) global gelişimsel geriliği olan çocuğun değerlendirilmesinde kullanılmak üzere bir algoritma geliştirmişlerdir (Şekil 2). Curry ve ark. (Curry ve ark., 1997) ise hastaya yaklaşımın doğru veya yanlış olduğunu gösteren, her hastaya ve duruma uygun olabilecek bir algoritma, konsensus olmadığını belirtmişlerdir. Teen ve ark. (Teen ve ark., 2004) yaptıkları çalışmada Shevell ve ark.'nın geliştirdiği algoritma kullanıldığında veya hiçbir tanısal algoritma kullanılmadığında etyolojik tanıyı bulma oranının değişmediğini görmüşlerdir. Amerikan Pediatri Akademisi Genetik Komitesi'ne (Moeschler, Shevell, 2006) göre van Karnebeek ve ark. (van Karnebeek ve ark., 2005) tarafından geliştirilen başka bir algoritmanın (Şekil 3) kullanılmasını desteklemektedir. Bu algoritmanın klinik ve aile anamnezinin önemini ve genetik tanı basamaklarını daha iyi vurguladığı düşünülmektedir.

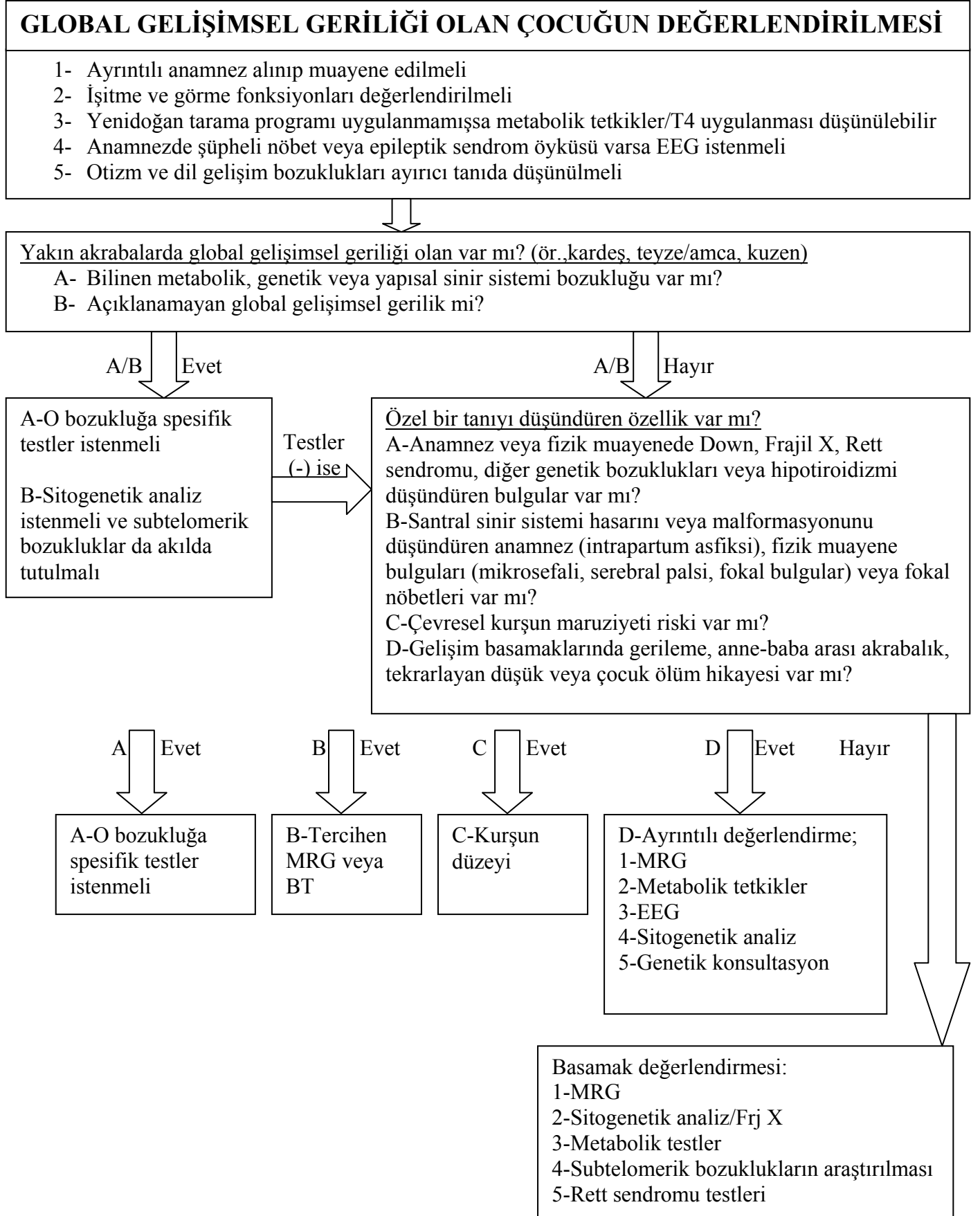
Amerika'da yayınlanan bu yayınlar sonrasında Birleşik Devletler'den McDonald ve ark. (McDonald ve ark., 2006) tarafından bir makale yayınlanmıştır. Shevell ve ark. (Shevell ve ark., 2003) kan kurşun düzeyine eğer kurşuna maruziyet

varsa, tiroid fonksiyon testlerine ise şüphelenilecek sistemik özellikler varsa bakılmasını önermektedir. McDonald ve ark. (McDonald ve ark., 2006) ise Shevell ve ark.'dan (Shevell ve ark., 2003) farklı olarak kan kurşun düzeyi ve tiroid fonksiyon testlerine ilk basamakta tarama şeklinde bakılmasını, ayrıca Shevell ve ark. tarafından belirtilmeyen kreatin kinaz ve biyotinidaz enzimi ile kalsiyum düzeyine de yine ilk basamakta bakılmasını önermektedir (Şekil 4). Tanıda kullanılacak sitogenetik analiz, FMR1 mutasyon araştırması, görüntüleme yöntemleri ve metabolik testler için her iki makale de benzer önerilerde bulunmaktadır.

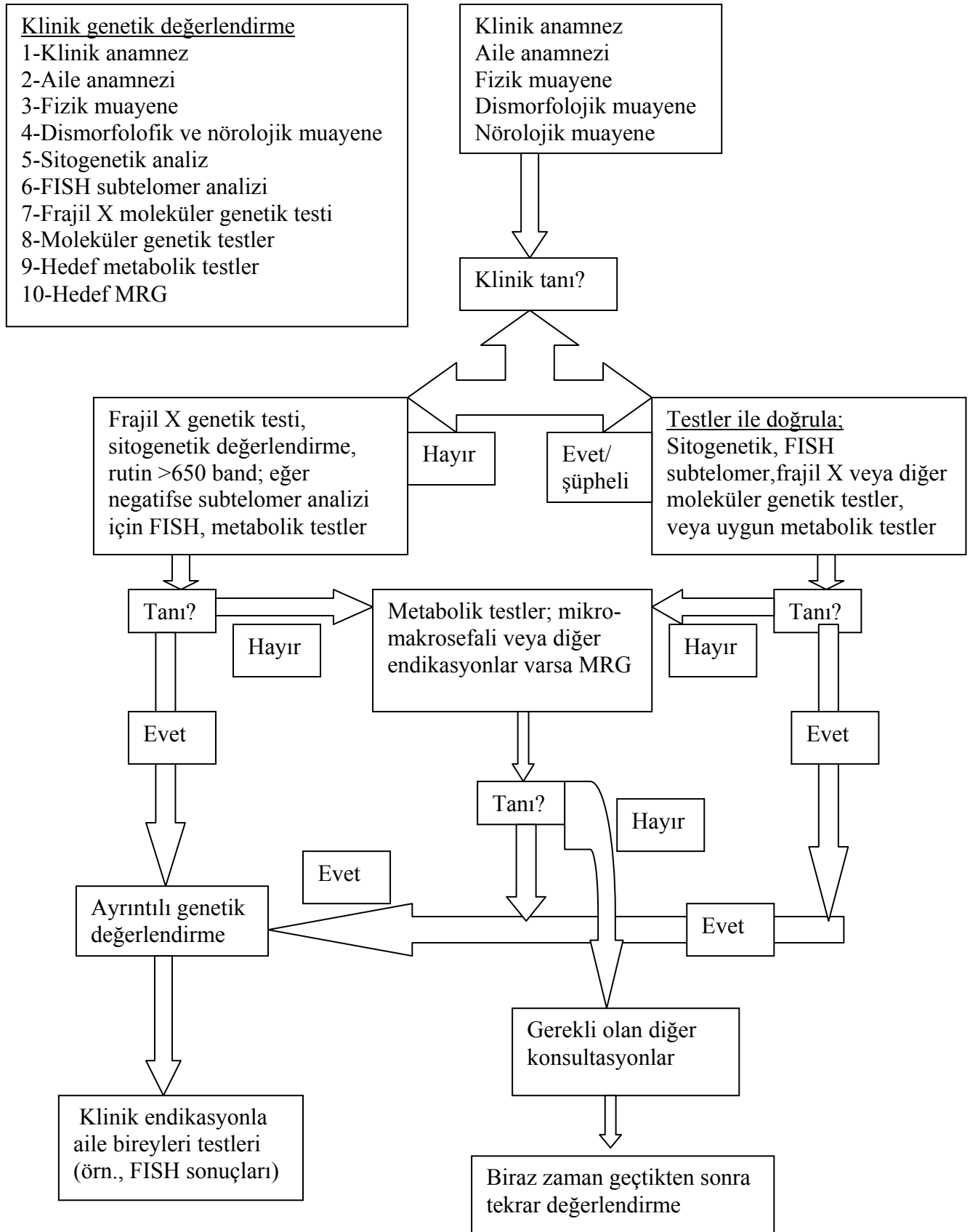
Gelişim geriliği olan çocukların kan kurşun konsantrasyonu normal çocuklardan daha fazla olabilir (Lewendon ve ark., 2001). McDonald ve ark. (McDonald ve ark., 2006) tedavi edilebilir olduğu için global gelişimsel geriliği olan çocuklarda kurşun düzeyine rutin olarak bakılmasını önermektedir. Bizim hastalarımızın hiçbirine kurşun düzeyi bakılmamıştı. Literatür taramasında da rutin kurşun düzeyine bakan çalışmaya rastlayamadık.

Biyotinidaz eksikliğinin araştırılması birçok ülkede yenidoğan tarama programındadır (Eltze, 2004). Erken tanı ile global gelişimsel geriliğin önlenabilir bir nedenidir (Weber, Scholl, Baumgartner, 2004; Grunewald ve ark., 2004). McDonald ve ark.'a (McDonald ve ark., 2006) göre biyotinidaz eksikliği olan hasta başka hiçbir bulgu olmadan sadece global gelişimsel gerilik nedeni ile başvurabilir ve biyotinidaz düzeyine rutin olarak erken dönemde bakılmalıdır. Diğer çalışmalarda (Shevell ve ark., 2000a; Özmen ve ark., 2005; Majnemer, Shevell, 1995; Srour, Mazer, Shevell, 2006; Shevell ve ark., 2003) biyotinidaz düzeyine bakılmamış ve biyotinidaz enzim eksikliği olan hasta saptanmamıştır. Bizim hastalarımızın 9'unda (%3,3) biotinidaz enzim eksikliğinden şüphelenilerek düzey istenmiş ve hepsi normal olarak sonuçlanmıştı.

Şekil 2. Global gelişimsel geriliği olan çocuğun değerlendirilmesi (Shevell ve ark.,2003)

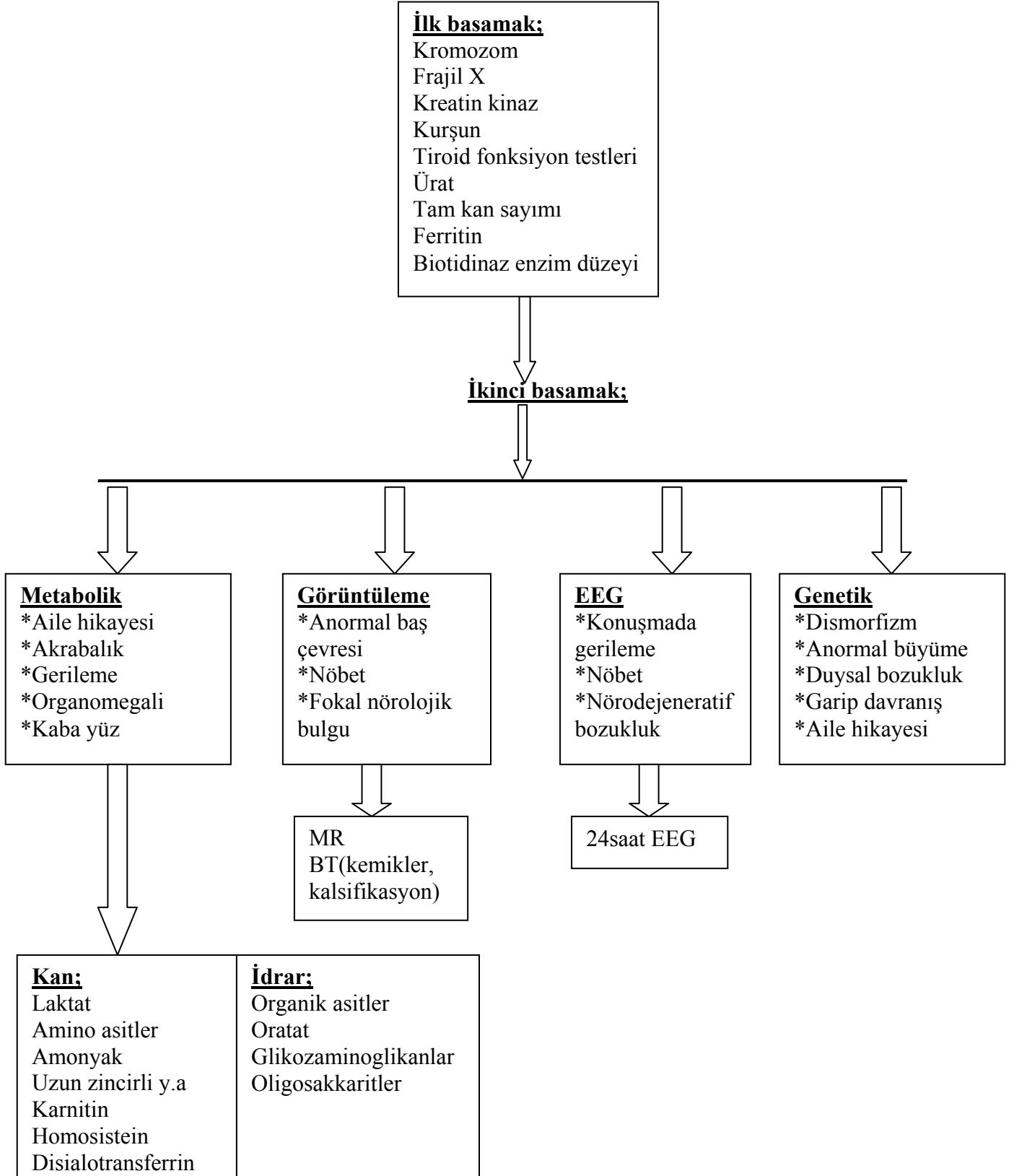


Şekil 3. Global gelişimsel geriliği olan çocuğun değerlendirilmesi (van Karnebeek ve ark., 2005)



Şekil 4. Global gelişimsel geriliği olan çocuğun değerlendirilmesi (McDonald ve ark., 2006)

Eğer anamnez ve fizik muayene sonrası tanı konamamışsa;



Ülkemizde tiroid fonksiyon testleri tarama programında olmasına rağmen düzenli uygulanmadığı ve tiroid fonksiyon bozuklukları birçok kromozomal anomaliye de (trizomi 21, 45 X, 22q11del gibi) (McDonald ve ark., 2006) eşlik edebileceği için bölümümüzde gelişme geriliği nedeni ile takip edilen hastaların mümkün olduğunca tiroid fonksiyon testlerine bakılmaktadır. Konjenital hipotiroidizm gelişimsel geriliğin önlenabilir ve tedavi edilebilir bir nedenidir. Yenidoğan ve erken çocukluk döneminden sonra tanı konulursa sonrasında nörogelişimsel sekel kalır (Tarim, Yordam, 1992). Yenidoğan tarama programı uygulanmaya başlandığından beri bu sekeller daha az görülmektedir (Illicki, Larsson, 1988; Willi, Moshang, 1991). Yenidoğan tarama programının uygulanmadığı veya yetersiz olduğu ülkelerde konjenital hipotiroidizm pediatrik nöroloji kliniklerinde görülen kognitif geriliklerin 17/560 (%3,8) 'sinden sorumludur (Al-Qudah, 1998). Bu çocukların çoğunda sistemik semptomlar da görülmektedir. Srour, Mazer ve Shevell (Srour, Mazer, Shevell, 2006) 98 hasta incelemişler ve bir hastada konjenital hipotiroidizm saptamışlardır. Majnemer ve Shevell (Majnemer, Shevell, 1995) çalışmalarındaki 60 hastanın 16'sından (%26,7) tiroid fonksiyon testi istemiş ancak hipotiroidi tanısı alan hasta olmamıştır. Shevell ve ark. (Shevell ve ark., 2000a) global gelişimsel geriliği olan 90 çocuğu inceler iken hiçbirinden tiroid fonksiyon testi istememişler, etyolojide hipotiroidizm tanısı olan hasta yer almamıştır. Özmen ve ark. (Özmen ve ark., 2005) 247 çocukta 22'sinden (%9) tiroid fonksiyon testi istemişler ve 10 hastada hipotiroidizm saptamışlardır ki bu etyolojik nedenlerin %4'üdür. Bizim çalışmamızdaki hastaların 160'ının (%58,8) tiroid fonksiyon testine (TFT) bakılmış ve 145'i (%90,6) normal sınırlarda bulunur iken 15 hastanın (%9,4) hipotiroidik olduğu görülmüştü. Yani etyolojik nedenlerin %5,5'ini konjenital hipotiroidizm tanısı oluşturmaktadır. Bu iki çalışmada da (Özmen ve ark., 2005 ve bizim çalışmamız) etyolojik nedenler arasındaki hipotiroidizmin yeri Al-Qudah'ı (Al-Qudah, 1998) doğrulamaktadır. Ülkemizde de tarama programı tam olarak uygulanmadığı için gelişim geriliği olan hastalarda tiroid fonksiyon testlerine bakmak gerekmektedir.

Duchenne muskuler distrofi global gelişimsel gerilik ile başvurabileceği için kreatin kinaz enzim düzeyine erken dönemde bakılması önerilmektedir (McDonald ve ark., 2006; Essex, Roper, 2001). Hastalarımızdan 114'ünün kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyi görülmüştü. Bunlardan 15'inin (%13) enzim düzeyi artmıştı, 99'ununki

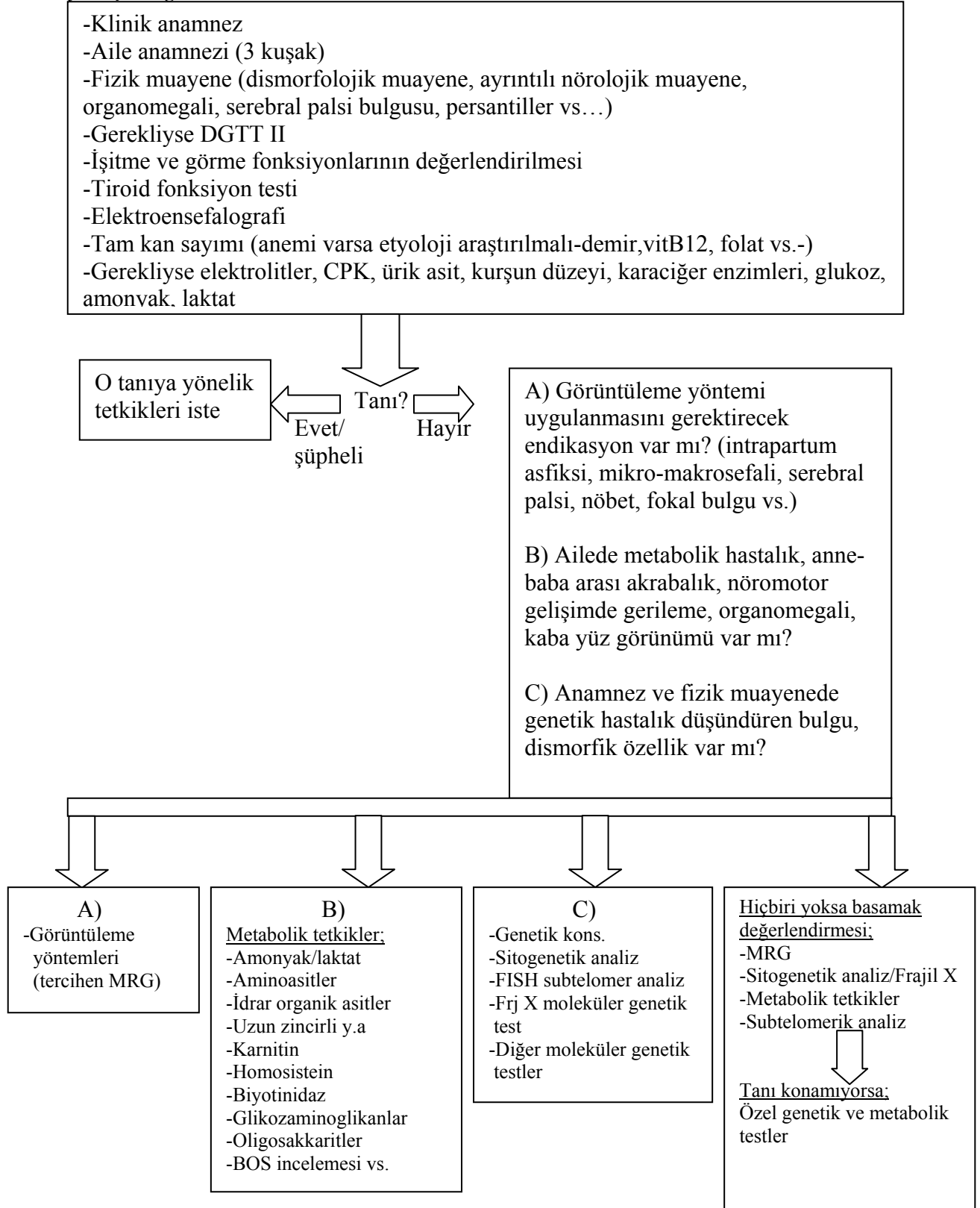
normaldi. Enzim düzeyi artan hastaların değerleri <500U/L olup takiplerde çoğu normale gelmiş ve anlamlı kabul edilmemişlerdi.

Kalsiyum düzeyi, DiGeorge sendromu, Williams sendromu ve psödohipoparatiroidizm gibi hastalıkların tanısında önemlidir (Stephenson, King, 1992). McDonald ve ark. (McDonald ve ark., 2006) kalsiyum düzeyinin rutin olarak ölçülmesini önermektedir. Diğer çalışmalarda (Shevell ve ark., 2000a; Özmen ve ark., 2005; Majnemer, Shevell, 1995; Srour, Mazer, Shevell, 2006; Shevell ve ark., 2003) kreatin kinaz enziminin ve kalsiyum düzeyinin ölçümü ile ilgili bulguya rastlanmadı. Hastalarımızın kalsiyum değerlerine rutin olarak bakılmaya çalışılmıştı ve 183 hastanın dosyasında kalsiyum değeri mevcuttu. Bunların 160'ı (%87,4) normal, 17'si (%9,3) artmış, altısı (%3,3) azalmış bulunmuştu.

Literatürde global gelişimsel geriliğin/Mental motor retardasyonun etyolojisini saptama oranı tahmini olarak %10 ile %81 gibi geniş bir aralıkta belirtilmiştir (Majnemer, Shevell, 1995; Yeargin-Allsopp ve ark., 1997; Schaefer, Bodensteiner, 1992; Shevell ve ark., 2000a; Curry ve ark., 1997; Kahler, Fahey, 2003; Özmen ve ark., 2005). Takip ettiğimiz hastaların %73,2'sinin etyolojisi saptanmıştı.

Bizim çalışmamızın en önemli sonucu; etyolojide yer alan tanıları, tetkiklerin yarar oranlarını göz önüne alarak, eksikliklerimizi görerek global gelişimsel geriliği olan hastalarda tanıya yaklaşımda oluşturduğumuz algoritmamızdır.

Şekil 5. Çalışmamızın sonucunda geliştirdiğimiz global gelişimsel geriliği olan çocuğa yaklaşım algoritması



6. SONUÇLAR

Bu çalışmada Ocak 2000-Temmuz 2007 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda global gelişimsel gerilik tanısı konulan 272 hastanın demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları retrospektif değerlendirildi. Çalışmada varılan sonuçlar aşağıda sunuldu.

Çalışmamızdaki hastaların çoğunluğu erkektir (E/K=1,59).

Çalışmaya global gelişimsel geriliği olan 5 yaş altındaki çocuklar alındı ve ortalama başvuru yaşının $19,15 \pm 17,44$ ay olduğu görüldü.

Hastaların çoğu (%64,3) Samsun'dan, geri kalanları Ordu, Amasya, Sinop, Tokat, Giresun, Çorum ve Artvin'den başvurmuştu.

Hastaların nöroloji polikliniğine en sık (%45,5) başvurma nedeninin nöbet geçirme şikayeti olduğu görüldü. Ayrıca yürüyememe, gelişme geriliği, konuşamama, oturamama, başını tutamama şikayetleri ile de getirilmişler. Diğer bölümlerden ve polikliniklerden ise konvulziyon geçirme, mikrosefali, makrosefali, kusma etyolojisi araştırılmak üzere de nöroloji polikliniğine yönlendirilmişti.

Prenatal dönem anamnezi 268 hastada kaydedilmiş ve 222'sinin anamnezi normalmiş. En sık prenatal sorunların çoğul gebelik (11), enfeksiyon (7), travma (6), preeklampsi (5), eklampsi (4) olduğu görülmektedir.

Doğum sırasında annelerin çoğu (%54,4) 21-34 yaş arasında olup %12,5'i ≤ 20 yaş, %4,8'i ≥ 35 yaşındaymış. %28,3 hastanın ise anne yaşı kaydedilmemiş. Anne yaşı ile etyolojide yer alan hastalıklar arasında anlamlı ilişki kurulamadı.

Yüz seksen yedi hastanın doğum vücut ağırlığı biliniyordu ve bunların %72,2'sinin vücut ağırlığı gestasyonel haftasına göre normaldi. Doğum ağırlığının SGA, AGA, LGA olması ile serebral hasar arası ilişki kurulamadı.

Hastaların 70'inin (%25,9) anne ve babası akrabaymış ki bu oran literatüre göre yüksektir.

Hastaların kardeş ölüm/abortus öyküsü sorgulanmış ve 44'ünde (%16,9) mevcut olduğu görülmüş. On hastanın ise ailesinde mental motor geriliği varmış. Baş çevresi persantili bakılabilen 244 hastanın 128'inde (%52,5) mikrosefali olduğu görülmüş. Mikrosefalisi olan hastaların 55'inde (%67,9) ise serebral hasar mevcutmuş.

Mikrosefali ile serebral hasar arası pozitif korelasyon mevcut olup mikrosefali görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasında endikasyon teşkil etmektedir.

Kraniyal sinir muayenesinde en sık strabismus ve nistagmus rastlanmıştır.

Denver Gelişimsel Tarama Testi 107 hastada istenmiş ve hepsinde de gelişimsel gerilik tespit edilmiş. Muayenede gelişimsel gerilikten şüphe ediliyor ancak tam tanı konamıyorsa DGTT istenmeli, ancak global gelişimsel geriliği belirgin olan her hastadan DGTT istenmemelidir.

Hastaların sodyum, potasyum, kalsiyum, ürik asit, glukoz, CPK, AST, ALT değerlerine sıklıkla bakılmış ve çoğu normal olarak değerlendirilmiş. Biyokimya tetkikleri her hastadan rutin olarak istenmemeli, hastaya göre değerlendirilmelidir.

Tiroid fonksiyon testine 160 hastada bakılmış ve 15'inde (%9,4) hipotiroidi görülmüş. Literatürde ilk basamakta her hastaya TFT bakılması önerilmez iken ülkemizde metabolik tarama düzenli yapılmadığı için ve birçok hastalığa ikincil tiroid fonksiyon bozukluğu eşlik ettiği için biz ilk basamakta TFT bakılmasını öneriyoruz.

Yüz yetmiş altı hastada EEG çekimi yapılmış ve 134'ü (%76,13) epileptik olarak yorumlanmış. Konvulziyon geçirme öyküsü olmayan 31 hastanın 15'inde de sonuçlar anormalmiş. Bizim hasta grubumuzun aileleri nöbeti tarif edemedikleri veya anlayamadıkları için anamnez alır iken dikkatli olunmalıdır. Öykü alınamadığı halde 31 hastanın 15'inde EEG'nin epileptik olmasını da göz önüne alarak global gelişimsel geriliği olan hastalarda ilk basamakta EEG çekilmesini öneriyoruz.

Literatürdeki çalışmalarda metabolik taramanın tanı oranlarının düşük olduğu ve endikasyon varlığında yapılması önerilmiş. Bizim çalışmamızda metabolik hastalığa özellikle fenilketonüriye daha sık rastlanmıştır. Ülkemizde tarama programı tam uygulanamadığı ve akraba evliliği sık olduğu için metabolik hastalık hep akılda tutulmalıdır.

Serebral hasar ile mikrosefali, ventilatör tedavisi alma öyküsü arası anlamlı ilişki olmasına rağmen doğum şeklinin NSVY veya C/S olması ile serebral hasar arası anlamlı ilişki saptanamamıştır.

İstenen tetkiklerden özellikle görüntüleme yöntemlerinin tanısal değerinin daha yüksek olduğu görülmektedir.

Anamnez, fizik muayene ve tetkikler ile 272 hastanın 199'unun (%73,2) tanısı konmuştu. Birden çok tanısı olan hastalar vardı. Doksan üç (%34,2) hastada serebral

hasar, 33'ünde (%12,1) serebral disgenez, 16'sında (%5,9) kromozomal anomali, 15'inde (%5,5) hipotiroidi, 13'ünde (%4,8) hidrosefali, 10'unda (%3,7) sendromik hastalıklar, 10'unda (%3,7) vitamin B12 eksikliği, 8'inde (%2,9) West sendromu, 6'sında (%2,2) metabolik hastalıklar, 3'ünde tuberoskleroz (%1,1) mevcuttu. Yetmiş üç (%26,8) hastanın ise tanısı konamamıştı.

7. KAYNAKLAR

1. Accardo J, Kammann H, Hoon A. H. Neuroimaging in cerebral palsy. *J Pediatr.*, 2004; 145: 19-27.
2. Accardo, P. J. Freud on diplegia: Commentary and translation. *American Journal of Diseases of Children*, 1982; 136: 452-456.
3. Aicardi J. The etiology of developmental delay. *Seminars in Pediatric Neurology*, 1998; 5: 15-20.
4. Akın H, Yüce H, Tekedereli İ. X'e bağlı mental retardasyon. *Fırat Tıp Dergisi*, 2007; 12: 135-136.
5. Alford CA, Stagno S, Pass RF, et al. Congenital and perinatal cytomegalovirus infections. *Rev Infect Dis.*, 1990;12(Suppl.7): 745-751.
6. Al-Qudah AA. Screening for congenital hypothyroidism in cognitively delayed children. *Ann Trop Pediatr.*, 1998; 18: 285-288.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. Neonatal encephalopathy and cerebral palsy: defining the pathogenesis and pathophysiology. Washington, DC; 2003.
8. Aras Ş. Rett sendromu: Klinik özellikler ve genetik etiyoloji. *Demans Dergisi*, 2003; 3: 93-99.
9. Bacino CA, Kashork CD, Davino NA, et al. Detection of a cryptic translocation in a family with mental retardation using FISH and telomere region-specific probes. *Am J Med Genet.*, 2000; 92: 250-255.
10. Back SA, Luo NL, Borenstein NS, et al. Late oligodendrocyte progenitors coincide with the developmental window of vulnerability for human perinatal white matter injury. *J Neurosci.*, 2001; 21: 1302-1312.
11. Bale JF, Miner L, Petheram SJ. Congenital cytomegalovirus infection. *Curr Treat Options Neurol.*, 2002; 4: 225-230.
12. Barron R. P, Kainulainen V. T, Forrest C. R, et al. Tuberous sclerosis: Clinopathologic features and review of the literature. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 2002; 300: 361-366.
13. Batshaw ML Mental Retardation. In Batshaw ML (ed) *The Child With Developmental Disabilities. The Pediatric Clinics of North America*, 1993; 3(40): 507-21.
14. Battaglia A, Bianchini E, Carey JC. Diagnostic yield of the comprehensive assessment of developmental delay/mental retardation in an institute of child neuropsychiatry. *Am J Med Genet.*, 1999; 82: 60-66.

- 15.** Battaglia A, Carey J.C. Diagnostic evaluation of developmental delay/mental retardation. *American Journal of Medical Genetics Part C (Semin. Med. Genet.)*, 2003; 117: 3-14.
- 16.** Battaglia A. Neuroimaging studies in the evaluation of developmental delay/mental retardation. *American Journal of medical genetics part C (Semin. Med. Genet.)*, 2003; 117C: 25-30.
- 17.** Biesecker LG. The end of the beginning of chromosome ends. *Am J Med Genet.*, 2002; 107: 263-266.
- 18.** Birch HG, Richardson SA, Baird D. Mental subnormality in the community. Baltimore, Williams and Wilkins, 1983.
- 19.** Bodensteiner JB, Schaefer GB. The wide cavum septum pellucidum: A marker of disturbed development. *Pediatr Neurol.* 1990; 6: 391-394.
- 20.** Boles RG, Seashore MR, Mitchell WG, et al. Glucose transporter type 1 deficiency: a study of two cases with video-EEG. *Eur J Pediatr.*, 1999; 158: 978-983.
- 21.** Boppana SB, Fowler KB, Vaid Y, et al. Neuroradiographic findings in the newborn period and long-term outcome in children with symptomatic cytomegalovirus infection. *Pediatrics*, 1997; 99: 409-414.
- 22.** Bunday S, Webb TP, Thake A, et al. A community study of severe mental retardation in the West Midlands and the importance of the fragile X chromosome in its aetiology. *J Med Genet.*, 1985; 22: 258-266.
- 23.** Büyükgebiz A. Congenital hypothyroidism clinical aspects and late consequences. *Pediatr Endocrinol Rev.*, 2003; 12: 185-190.
- 24.** Carpenter N. Molecular Cytogenetics. *Seminars in Pediatric Neurology*, 2001; 8: 135-146.
- 25.** Chambliss KL, Hinson DD, Trettel F, et al. Two exon-skipping mutations as the molecular basis of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency (4-hydroxybutyric aciduria). *Am J Hum Genet.*, 1998; 63: 399-408.
- 26.** Chiurazzi P, Oostra B. A. Genetics of mental retardation. *Curr Opin Pediatr.*, 2000; 12: 529-535.
- 27.** Coşkun A, Yıkılmaz A, Kumandaş S, et al. Kernikterus: akut MR görüntüleme bulguları. *Erciyes Tıp Dergisi*, 2004; 26: 62-68.
- 28.** Cunniff C, Kratz LE, Moser A, et al. Clinical and biochemical spectrum of patients with RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome and abnormal cholesterol metabolism. *Am J Med Genet.*, 1997; 68: 263-269.

- 29.** Curatolo P. Neurological manifestations of tuberous sclerosis complex. *Child's Nervous System*, 1996; 12: 515-521.
- 30.** Curry J.C, Stevenson R.E, Aughton D, et al. Evaluation of mental retardation: Recommendation of a consensus conference. *American Journal of Medical Genetics*, 1997; 72: 468-477.
- 31.** Decobert F, Grabar S, Merzong V, et al. Unexplained mental retardation: is brain MRI useful? *Pediatr Radiol.*, 2005; 35: 587-596.
- 32.** Demaerel P, Kingsley DP, Kendall BE. Isolated neurodevelopmental delay in childhood: clinicoradiological correlation in 170 patients. *Pediatr Radiol.*, 1993; 23: 29–33.
- 33.** des Portes V, Abaoub L, Joannard A, et al. So-called 'cryptogenic' partial seizures resulting from subtle cortical dysgenesis due to a doublecortin gene mutation. *Seizure*, 2002; 11: 273-277.
- 34.** Eltze C. 'ABC' of developmental disorders: biotinidase deficiency (BTD): a treatable disorder. *British Academy of Childhood Disability Newsletter.*, 2004; 10: 4–5.
- 35.** Essex C, Roper H. Late diagnosis of Duchenne's muscular dystrophy presenting as global developmental delay. *BMJ*, 2001; 323: 37-38.
- 36.** First LR, Palfrey JS. The infant or young child with developmental delay. *N Engl J Med.*, 1994; 330: 478-483.
- 37.** FitzPatrick DR, Pearson P, Halpin S, et al. A school based study of children with learning disability indicates poor levels of genetic investigation. *J Med Genet.*, 2002; 39: 19.
- 38.** Flint J, Wilkie AO, Buckle VJ, et al. The detection of subtelomeric chromosomal rearrangements in idiopathic mental retardation. *Nat Genet.*, 1995; 9: 132–140.
- 39.** Flint J, Wilkie AOM, Buckle VJ, et al. The detection of subtelomeric chromosomal arrangements in idiopathic mental retardation. *Nat Genet.*, 1995; 9: 132-139.
- 40.** Fowler B. The folate cycle and disease in humans. *Kidney Int Suppl.*, 2001; 78: 221-229.
- 41.** Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *JAMA*, 2003; 289:1008-1011.
- 42.** Franz D. N. Non-neurologic manifestations of tuberous sclerosis complex. *Journal of Child Neurology*, 2004; 19: 690-698.

- 43.** Fryns JP, Jacobs J, Kleckowska A, et al. The psychological profile of the fragile X syndrome. *Clin Genet.*, 1984; 25:131-134.
- 44.** Gaffney G, Sellers S, Flaver J, et al. Case-control study of intrapartum care, cerebral palsy and perinatal death. *BMJ*, 1994; 308: 743-750.
- 45.** Gaytant MA, Steegers EA, Semmekrot BA, et al. Congenital cytomegalovirus infections: review of the epidemiology and outcome. *Obstet Gynecol Surv.*, 2002; 57: 245-256.
- 46.** Gecz J, Mulley J. Genes for cognitive function: developments on the X. *Genome Res* 2000; 10: 157-163.
- 47.** Gillberg C. Mental retardation, in Aicardi J (ed): *Diseases of the Nervous System in Childhood* (ed 2). London, MacKeith Press, 1998.
- 48.** Glass IA. X linked mental retardation. *J Med Genet* 1991; 28: 361–371.
- 49.** Graham SM, Selikowitz M. Chromosome testing in children with developmental delay in whom the aetiology is not evident clinically. *J Paediatr Child Health.*, 1993; 29: 360–362.
- 50.** Graham SM, Selikowitz M. Chromosome testing in children with developmental delay in whom the aetiology is not evident clinically. *J Paediatr Child Health.*, 1993; 29: 360–362.
- 51.** Gregg NmcA. Congenital cataract following German measles in the mother. *Trans Ophthalmol Soc Aust.*, 1941; 3: 35-46.
- 52.** Grunewald S, Champion MP, Leonard JV, et al. Biotinidase deficiency: a treatable leukoencephalopathy. *Neuropediatrics*, 2004; 35: 211–216.
- 53.** Hagberg B, Hagberg G, Lewerth A, et al. Mild mental retardation in Swedish school children. II. Etiologic and pathogenetic aspects. *Acta Paediatr Scand.*, 1981; 70: 445–452.
- 54.** Harden A, Pampiglione G. Neurophysiological studies (EEG/ERG/VEP/SEP) in 88 children with so-called neuronal ceroid lipofuscinosis. In: Armstrong D, Koppang N, Rider JA, editors. *Ceroid lipofuscinosis (Batten's disease)*. Elsevier Biomedical Pres., 1982; Chap. 4.
- 55.** Hennekam RC. Abnormal mental development. In: Tindall B, ed. *Bailliere's Clinical Pediatrics*. London, England: Bailliere Tindal; 1998: 317-322.
- 56.** Hoffmann GF, Nyhan WL, Zschocke J, et al. *Inherited metabolic diseases*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2002; Chap. 28.

- 57.** Hunter AG. Outcome of the routine assessment of patients with mental retardation in a genetics clinic. *Am J Med Genet.*, 2000; 90: 60-68.
- 58.** Illicki A, Larsson A. Psychomotor development of children with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *Acta Paediatr Scand.*, 1988; 77: 142–147.
- 59.** Ivarsson SA, Bjerre I, Vegfors P, et al. Autism as one of several disabilities in two children with congenital cytomegalovirus infection. *Neuropediatrics* 1990; 21: 102-103.
- 60.** Ivarsson SA, Jonsson K, Jonsson B. Birth characteristics and growth pattern in children with congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2003; 16: 1233-1238.
- 61.** Jaeken J, Detheux M, van Maldergem L, et al. 3-Phosphoglycerate dehydrogenase deficiency and 3-phosphoserine phosphatase deficiency: inborn errors of serine biosynthesis. *J Inherit Metab Dis.*, 1996; 19: 223-226.
- 62.** Johnston MV. MRI for neonatal encephalopathy in full-term infants (commentary). *Lancet*, 2003; 361: 713-714.
- 63.** Jones M. W, Morgan E, Shelton J, et al. Cerebral palsy: introduction and diagnosis. *J Pediatr Health Care*, 2007; 21: 146-152.
- 64.** Joyce CA, Dennis NR, Cooper S, et al. Subtelomeric rearrangements: results from a study of selected and unselected probands with idiopathic mental retardation and control individuals by using high-resolution G-banding and FISH. *Hum Genet.*, 2001; 109: 440–451.
- 65.** Jozwiak J. Hamartin and tuberlin: Working together for tumour suppression. *International Journal of Cancer*, 2006; 118: 1-5.
- 66.** Jozwiak S, Schwartz R, Janniger C. K & Bielicka-Cymerman J. Usefulness of diagnostic criteria of tuberous sclerosis complex in pediatric patients. *Journal of Child Neurology*, 2000; 15: 652-659.
- 67.** Judith GH. Chromosomal Clinical Abnormalities. In: Behrman RE, Kliegman RM, JJenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics* (17 th edition), WB Saunders Company, Philadelphia, USA. 2004: 382-391.
- 68.** Kahler S, Fahey M. Metabolic disorders and mental retardation. *American Journal of medical genetics part C (Semin. Med. Genet.)*, 2003; 117C: 31-41.
- 69.** Kandt R. S. Tuberous sclerosis complex and neurofibromatosis type 1: The two most common neurocutaneous diseases. *Neurologic Clinics of North America*, 2003; 20: 983-1004.

- 70.** Kato M, Dobyns WB. Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration. *Hum Mol Genet.*, 2003; 12: R89-96.
- 71.** Kendirci M. Yenidoğan döneminde metabolik aciller ve metabolik hastalıklar. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Özel*, 2004; 2: 798-808.
- 72.** Kivitie-Kallio S, Norio R. Cohen syndrome: essential features, natural history, and heterogeneity. *Am J Med Genet.*, 2001; 102: 125-135.
- 73.** Knight SJ, Flint J. Perfect endings: a review of subtelomeric probes and their use in clinical diagnosis. *J Med Genet.* 2000; 37: 401–409.
- 74.** Knight SJ, Regan R, Nicod A, et al. Subtle chromosomal rearrangements in children with unexplained mental retardation. *Lancet.* 1999; 354: 1676–1681.
- 75.** Koibuchi N, Jingu H, Iwasaki T, et al. Current perspectives on the role of thyroid hormone in growth and development of cerebellum. *Cerebellum*, 2003; 2(4): 279-89.
- 76.** Köse G. Mental-Motor gerileme. *Türkiye Çocuk Nörolojisi Dernek Kitabı*, 2006; 178-186.
- 77.** Laass M. W, Spiegel M, Jauch A, et al. Tuberous sclerosis and polycystic kidney disease in a 3-month-old infant. *Pediatric Nephrology*, 2004; 19: 602-608.
- 78.** Lamont MA, Dennis NR, Seabright M. Chromosome abnormalities in pupils attending ESN/M schools. *Arch Dis Child.*, 1986; 61: 223–226.
- 79.** Leung A, Robson L.M. Tuberous sclerosis complex: A review. *Journal of Pediatric Health Care*, 2007; 21: 108-114.
- 80.** Leviton A, Dammann O. Maternal intrauterine infection, cytokines and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr Res.*, 1997; 42: 1-8.
- 81.** Levy HL, Sepe SJ, Shih VE, et al. Sepsis due to *Escherichia coli* in neonates with galactosemia. *N Engl J Med*, 1977; 297: 823-825.
- 82.** Levy SE, Hyman SL. Pediatric assessment of the child with developmental delay. *Pediatr Clin North Am.*, 1993; 40: 465-477.
- 83.** Lewendon G, Kinra S, Nelder R, et al. Should children with developmental and behavioural problems be routinely screened for lead? *Arch Dis Child*, 2001; 85: 286-288.
- 84.** Louis E, Vershinin A. Telomeres: a diversity of solutions to the problem of chromosome ends. *Chromosome Research*, 2005; 13: 425-429.
- 85.** Majnemer A, Mazer B. New directions in the outcome evaluation of children with cerebral palsy. *Seminars in Pediatric Neurology*, 2004; 11: 11-17.

- 86.** Majnemer A, Shevell M. Diagnostic yield of the neurologic assessment of the developmentally delayed child. *Journal of Pediatrics*, 1995; 127: 193-199.
- 87.** Malhotra S, Chakrabarti S, Gupta N, et al. Pervasive developmental disorders and its subtypes: Sociodemographic and clinical profile. *German J Psychiatry*, 2003; 6: 33-39.
- 88.** Mayatepek E, Hoffmann GF. SSIEM Award. Impaired metabolism of leukotrienes in inherited metabolic disorders. *J Inherit Metab Dis.*, 1994; 17: 263-266.
- 89.** McDonald A. Severely retarded children in Quebec: prevalence, causes, and care. *Am J Ment Defic* 1973; 78: 205–215.
- 90.** McDonald L, Rennie A, Tolmie J, et al. Investigation of global developmental delay. *Archives of Disease in Childhood*, 2006; 91: 701-705.
- 91.** McLaughlin J. F. Definition of cerebral palsy: clinical perspective. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 2007; 49: 27-28.
- 92.** Medina M, Marinescu RC, Overhauser J, et al. Hemizyosity of *deltacatenin* (*CTNND2*) is associated with severe mental retardation in cri-du chat syndrome. *Genomics* 2000; 63: 157–164.
- 93.** Menkes J. H, & Maria B. L. Tuberous sclerosis. In J. H. Menkes & H. B. Sarnat (Eds.), Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. *Child neurology*, 2000; 865-872.
- 94.** Moeschler J.B, Shevell M and the Committee on Genetics. Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delay. *Pediatrics*, 2006; 117: 2304-2316.
- 95.** Moog U. The Outcome of diagnostic Studies on the Etiology of Mental Retardation: Considerations on the Classification of the Cause. *Am J Med Genet.*, 2005; 137A: 228-231.
- 96.** Moster D., Lie, R. T., Irgens, L., et al. The association of Apgar score with subsequent death and cerebral palsy: A population-based study in term infants. *Journal of Pediatrics*, 2001; 138: 798-803.
- 97.** Naeye, R. L., Peters, E., Bartholomew, et al. Origins of cerebral palsy. *American Journal of Disease of Children*, 1989; 143: 1154-1161.
- 98.** Neuberger JM, Schweitzer S, Rolland MO, et al. Effect of sodium benzoate in the treatment of atypical nonketotic hyperglycinaemia. *J Inherited Metab Dis.*, 2000; 23: 22-26.
- 99.** Newman TB, Maisels MJ. Magnetic resonance imaging and kernicterus. *Pediatrics* 2002; 109: 555.

- 100.** Newton RW, Wraith JE. Personal practice: investigation of developmental delay. *Arch Dis Child.*, 1995; 72: 460–465.
- 101.** Ning C, Segal S. Plasma galactose and galactitol concentration in patients with galactose-1-phosphate uridylyltransferase deficiency galactosemia: determination by gas chromatography/mass spectrometry. *Metab Clin Exp.*, 2000; 49: 1460-1466.
- 102.** O’Callaghan, F. J., & Osborne, J. P. Advances in the understanding of tuberous sclerosis. *Archives of Disease in Childhood*, 2000; 83: 140-142.
- 103.** Okan M, Özdemir Ö. Çocuklarda mental retardasyon. *Güncel Pediatri*, 2005; 3: 62-66.
- 104.** Ornoy A, Diav-Citrin O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. *Reproductive Toxicology*, 2006; 21: 399-409.
- 105.** Ornoy A. Intrauterin infections: introductory comments. *Reproductive Toxicology*, 2006; 21: 343-344.
- 106.** Özdirim E. Çocuk Hekimi ve Mental-motor retardasyon. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Bölümü ve Çocuk Nörolojisi Derneği Semineri. 1997; 11-16.
- 107.** Özmen M, Tatli B, Aydınli N, et al. Etiologic Evaluation in 247 Children with Global Developmental Delay at Istanbul, Turkey. *J Trop Pediatr.*, 2005; 51: 310-313.
- 108.** Pampiglione G, Harden A. An infantile form of neuronal storage disease with characteristic evolution of neurophysiological features. *Brain*, 1974; 97: 355-360.
- 109.** Papavasiliou AS, Bazigou H, Paraskevoulakos E, et al. Neurometabolic testing in developmental delay. *J Child Neurol.*, 2000; 15: 620–622.
- 110.** Perlman JM: Intrapartnm hypoxic-ischemic cerebral injury and cerebral palsy. *Pediatrics*, 1997; 99: 851-859.
- 111.** Petersen M.C, Kube D.A, Palmer F.B. Classification of developmental delays. *Seminars in Pediatric Neurology*, 1998; 5: 2-14.
- 112.** Plotkin SA, Oski F, Hartnett EM, et al. Some recently recognized manifestations of the rubella syndrome. *J Pediatr*, 1965; 67: 182-191.
- 113.** Poplawski NK, Harrison JR, Norton W, et al. Urine amino and organic acids analysis in developmental delay. *J Paediatr Child Health*, 2002; 38: 475-480.
- 114.** Renda Y. Çocuk Hekimi ve Mental-motor retardasyon. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Bölümü ve Çocuk Nörolojisi Derneği Semineri. 1997; 27-31.

- 115.** Riegel M, Baumer A, Jamar M, et al. Submicroscopic terminal deletions and duplications in retarded patients with unclassified malformation syndromes. *Hum Genet.*, 2001; 109: 286–294.
- 116.** Roach E. S, Sparagana S. P. Diagnosis of tuberous sclerosis complex. *Journal of Child Neurology*, 2004; 19: 643-649.
- 117.** Rooms L, Reyniers E, Kooy F. Subtelomeric Rearrangements in the mentally retarded: a comparison of detection methods. *Human Mutation*, 2005; 25: 513-524.
- 118.** Rorman E, Zamir C. S, Rilkis I, et al. Congenital toxoplasmosis-prenatal aspects of *Toxoplasma gondii* infection. *Reproductive Toxicology*, 2006; 21: 458-472.
- 119.** Rosembaum, P. Cerebral palsy: What parents and doctors want to know. *British Medical Journal*, 2003; 326: 970-974.
- 120.** Rosenberg MJ, Killoran C, Dziadzio L, et al. Scanning for telomeric deletions and duplications and uniparental disomy using genetic markers in 120 children with malformations. *Hum Genet.*, 2001; 109: 311–318.
- 121.** Rousseau T, Douvier S, Reynaud I, et al. Severe fatal cytomegalic inclusion disease after documented maternal reactivation of cytomegalovirus infection during pregnancy. *Prenat Diagn*, 2000; 20: 333-336.
- 122.** Russman B, Ashwal S. Evaluation of the child with cerebral palsy. *Seminars in Pediatric Neurology*, 2004;11: 47-57.
- 123.** Rutter M. Genetic studies of autism: from the 1970s into the millennium. *J Abnorm Child Psychol.*, 2000; 28: 3-14.
- 124.** Saatçi I. Çocuk Hekimi ve Mental-motor retardasyon. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Bölümü ve Çocuk Nörolojisi Derneği Semineri. 1997; 57-64.
- 125.** Saliba E, Marret S. Cerebral white matter damage in the preterm infant: pathophysiology and risk factors. *Semin Neonatol.*, 2001; 6: 121-133.
- 126.** Santis M, Cavaliere A. F, Straface G. Rubella infection in pregnancy. *Reproductive Toxicology*, 2006; 21: 390-398.
- 127.** Santos C. C, Miller V. S & Roach E. S. Tuberous sclerosis. In W. G. Bradley, R. B. Daroff, G. M. Fenichel & J. Jankovic (Eds.), *Philadelphia: Butterworth Heinemann. Neurology in clinical Practice*, 2004; 1867-1873.
- 128.** Sarnat HB, Flores-Sarnat L. Neuropathologic research strategies in holoprosencephaly. *J Child Neurol.*, 2001;16: 918-931.
- 129.** Schaefer GB, Bodensteiner JB. Evaluation of the child with idiopathic mental retardation. *Pediatr Clin North Am.*, 1992; 39: 929-943.

- 130.** Schaefer GB, Bodensteiner JB. Radiological findings in developmental delay. *Semin Pediatr Neurol.*, 1998; 36: 33-38.
- 131.** Schirmer C, Fontoura D, Nunes M. Language and learning disorders. *Journal of Pediatrics*, 2004; 80: 95-103.
- 132.** Schweitzer S, Shin Y, Jakobs C. Long-term outcome in 134 patients with galactosaemia. *Eur J Pediatr.*, 1993; 152: 36-43.
- 133.** Sheth R. D. Electroencephalogram in developmental delay: specific electroclinical syndromes. *Seminars in Pediatric Neurology*, 1998; 5: 45-51.
- 134.** Shevell M, Ashwal S, Donley D, et al. Practice parameter: Evaluation of the child with global developmental delay. *Neurology*, 2003; 60: 367-380.
- 135.** Shevell M, Bodensteiner J. B. Cerebral palsy: defining the problem. *Seminars in Pediatric Neurology*, 2004; 11: 2-4.
- 136.** Shevell M, Majnemer A, Platt R.W, et al. Developmental and functional outcomes in children with global developmental delay or developmental language impairment. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 2005; 47: 678-683.
- 137.** Shevell M, Majnemer A, Rosenbaum P, et al. Etiologic determination of childhood developmental delay. *Brain & Development*, 2001; 23: 228-235.
- 138.** Shevell M, Majnemer A, Rosenbaum P, et al. Etiologic yield of subspecialists' evaluation of young children with global developmental delay. *Journal of Pediatrics*, 2000a; 136: 593-598.
- 139.** Shevell M. The evaluation of the child with a global developmental delay. *Seminars in Pediatric Neurology*, 1998; 5: 21-26.
- 140.** Shevell MI, Majnemer A, Rosenbaum P, et al. Etiologic yield of single domain developmental delay: a prospective study. *Journal of Pediatrics*, 2000b; 137: 633-637.
- 141.** Simeonsson RJ, Sharp MC. Developmental delays. In: Hoekelman RA, Friedman SB, Nelson NM, et al, eds. *Primary Pediatric Care*. St Louis, MO: Mosby-Year Book, 1992; 867-870.
- 142.** Slavotinek A, Rosenberg M, Knight S, et al. Screening for submicroscopic chromosome rearrangements in children with idiopathic mental retardation using microsatellite markers for the chromosome telomeres. *J Med Genet.*, 1999; 36: 405-411.
- 143.** Srour M, Mazer B, Shevell M. Analysis of clinical features predicting etiologic yield in the assessment of global developmental delay. *Pediatrics*, 2006; 118: 139-145.

- 144.** Stephenson JBP, King MD. Handbook of neurological investigations in children, revised reprint. Butterworth Heinemann, 1992.
- 145.** Stevenson RE, Massey PS, Schroer RJ, et al. Preventable fraction of mental retardation: analysis based on individuals with severe mental retardation. *Ment Retard.*, 1996; 34:182-188.
- 146.** Stevenson RE, Schwartz CE. Clinical and molecular contributions to the understanding of X-linked mental retardation. *Cytogenet Genome Res* 2002; 99: 265-275.
- 147.** Stockler-Ipsiroglu S. Creatine deficiency syndromes: a new perspective on metabolic disorders and a diagnostic challenge. *J Pediatr.*, 1997; 131: 510-511.
- 148.** Stromme P. Aetiology in severe and mild mental retardation: a population-based study of Norwegian children. *Dev Med Child Neurol.*, 2000; 42: 76–86.
- 149.** Swaiman KF. Neurologic Examination of the children. *Pediatric Neurology*, 1994; 1: 58-63.
- 150.** Sweeney S. M. Pediatric dermatologic surgery: A surgical approach to the cutaneous features of tuberous sclerosis complex. *Advances in Dermatology*, 2004; 20: 117-135.
- 151.** Tarim OF, Yordam N. Congenital hypothyroidism in Turkey: a retrospective evaluation of 1000 cases. *Turk J Pediatr.*, 1992; 34: 197–202.
- 152.** Taşdemir HA. Mental-Motor retardasyon. *Türkiye Çocuk Nörolojisi Dernek Kitabı*, 2006; 159-178.
- 153.** Teen LN, Bawle EV, Majkowski M, et al. Evaluating children with developmental delay: quality and cost of diagnostic work-ups [abstract 36]. Presented at: the Annual Meeting of the American College of Medical Genetics., March 7, 2004; Orlando, FL.
- 154.** Terracciano A, Chiurazzi P, Neri G. Fragile X syndrome. *American Journal of medical genetics part C (Semin. Med. Genet.)*, 2005; 137C: 32-37.
- 155.** Tharapel AT, Qumsiyeh MB, Martens PR, et al. Identification of the origin of centromeres in whole arm translocations using fluorescent in situ hybridization with alpha satellite DNA probes. *Am J Med Genet.*, 1989; 40:117-120.
- 156.** Thompson AJ, Smith I, Brenton D, et al. Neurological deterioration in young adults with phenylketonuria. *Lancet*, 1990; 336: 602-605.
- 157.** Topçu M. Çocuk Hekimi ve Mental-motor retardasyon. *Hacettepe Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Bölümü ve Çocuk Nörolojisi Derneği Semineri*. 1997; 32-39.

- 158.** Tsao H. Tuberous sclerosis. In J. L. Bologna, J. L. Jorizzio & R. P. Rapini (Eds.), Philadelphia: Mosby. Dermatology, 2003; 858-867.
- 159.** Turner G, Webb T, Wake S, et al. Prevalence of fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 64: 196–197.
- 160.** Tyfield L, Reichardt J, Fridovich-Keil J, et al. Classical galactosemia and mutations at the galactose-1-phosphate uridyl transferase (GALT) gene. *Hum Mutat*, 1999; 13: 417-430.
- 161.** van Karnebeek CD, Koevoets C, Sluijter S, et al. Prospective screening for subtelomeric rearrangements in children with mental retardation of unknown aetiology: the Amsterdam experience. *J Med Genet.*, 2002a; 39: 546-553.
- 162.** van Karnebeek CDM, Scheper FY, Abeling NG, et al. Aetiology of mental retardation or borderline cognitive delay in 281 children referred to a tertiary care center: a prospective study. In: van Karnebeek CDM, ed. *Mental Retardation: Diagnostic Studies on Aetiology* [doctoral thesis]. Amsterdam, Netherlands: Department of Pediatrics/Emma Children's Hospital and Department of Clinical Genetics, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, 2002b: 75–108.
- 163.** van Karnebeek CD, Jansweijer MC, Leenders AG, et al. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: a systematic literature review of their usefulness. *Eur J Hum Genet.*, 2005; 13:6–25.
- 164.** Vasconcelos Hage S, Cendes F, Montenegro M.A. Specific language impairment. *Arq Neuropsiquiatr*, 2006; 64:173-180.
- 165.** Volcke P, Dereymaeker AM, Fryns JP, et al. On the nosology of moderate mental retardation with special attention to X-linked mental retardation. A diagnostic genetic survey of 274 institutionalized moderately mentally retarded men. *Genet Couns.*, 1990; 1: 47–56.
- 166.** Vorsanova SG, Yurov YB, Ulas VY, et al. Cytogenetic and molecularcytogenetic studies of Rett syndrome (RTT): a retrospective analysis of a Russian cohort of RTT patients (the investigation of 57 girls and three boys). *Brain Dev.*, 2001; 23 suppl 1: 196–201.
- 167.** Vries B. A, Winter R, Schinzel A. Telomeres: a diagnosis at the end of the chromosomes. *J Med Genet.*, 2003; 40: 385-398.
- 168.** Weber P, Scholl S, Baumgartner ER. Outcome in patients with profound biotinidase deficiency: relevance of newborn screening. *Dev Med Child Neurol.*, 2004; 46: 481–484.
- 169.** Webster WS. Teratogen update: congenital rubella. *Teratology*, 1998; 58: 13-23.

- 170.** White BJ, Ayad M, Fraser A, et al. A 6-year experience demonstrates the utility of screening for both cytogenetic and FMR-1 abnormalities in patients with mental retardation. *Genet Test.*, 1999; 3: 291–296.
- 171.** Whiting K. Investigating the child with learning difficulty. *Curr Paediatr.*, 2001; 11: 240–247.
- 172.** Willi SM, Moshang Jr T. Results of screening tests for congenital hypothyroidism. *Pediatr Clin North Am.*, 1991; 38: 555–566.
- 173.** Wraith J.E. Lysosomal disorders. *Semin Neonatol.*, 2002; 7: 75-83.
- 174.** Wraith JE. Advances in the treatment of lysosomal storage diseases. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2001; 43: 639-646.
- 175.** Yakut A. Serebral Palsi. *Türkiye Çocuk Nörolojisi Dernek Kitabı*, 2006; 420-466.
- 176.** Yalaz K. Çocuk Hekimi ve Mental-motor retardasyon. *Hacettepe Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Bölümü ve Çocuk Nörolojisi Derneği Semineri*. 1997; 5-10.
- 177.** Yamashita Y, Fujimoto C, Nakajima E, et al. Possible association between congenital cytomegalovirus and autistic disorder. *J Autism Dev Disord*, 2003; 33: 455-459.
- 178.** Yeargin Allsopp M, Murphy CC, Cordero JF, et al. Reported biomedical causes and associated medical conditions for mental retardation among 10 year old children, metropolitan Atlanta, 1985 to 1987. *Dev Med Child Neuro.*, 1997; 139: 142-149.
- 179.** Yeargin-Allsopp M, Murphy CC, Cordero JF, et al. Reported biomedical causes and associated medical conditions for mental retardation among 10 year old children, metropolitan Atlanta, 1985 to 1987. *Dev Med Child Neurol.*, 1997; 39: 142-149.