



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÖZGÜL ÖĞRENME BOZUKLUĞUNDA ANTI-YO
ANTİKORUN SAPTANMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. TUĞÇE ÖNCÜ

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ:

PROF. DR. BURAK DOĞANGÜN

İSTANBUL - 2018

TEŞEKKÜR

Her uzmanlık öğrencisinin kaderi olan tez, adı gibi tez biten birşey değildi aslında... Meraktı, araştırmaydı, mücadeleydi, sabırdı, heyecandı ve bitişiyle bir gururdu. Tek kişilik bir hikaye de değildi, bir ekip işiydi. Ne mutlu ki bu süreçte katkısı bulunan herkese ayrı ayrı teşekkür etme fırsatı sağladı bu sayfa bana.

Başta bilgisiyle, tecrübesiyle her zaman yol gösteren; nezaketiyle, hoşgörüsüyle, insan ilişkileriyle bize daima iyi bir örnek olan, psikiyatrinin temelini hastayla iyi ilişki kurmanın, hastayı anlamanın oluşturduğunu bize aşıl原因, çocuk psikiyatrisi anabilim dalı olarak diğer branşlarla ekip çalışması yapma, kıymetli psikanalistlerden süpervizyon alma olanakları sağlayan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Burak Doğangün'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca tüm bildiklerini benimle paylaşan, polikliniğin işleyişinde büyük emekleri olan, bu bölümü bir aile haline getiren Doç. Dr. Muhammed Tayyib Kadak ve Uzm. Dr. Hülya Bingöl Çağlayan'a,

Kurucusu olduğu anabilim dalına kıymetli vaktini ayırarak, genç çocuk psikiyatristlerinin yetişmesine katkı sağlayan, deneyimi, kültürü ve bakış açısıyla ufukumuzu genişleten saygıdeğer hocam Prof. Dr. Levent Kayaalp'e,

Psikiyatri rotasyonum sırasındaki katkı ve desteklerinden dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. Alaattin Duran, Prof. Dr. Ruhi Yavuz, Prof. Dr. Kemal Arıkan ve Prof. Dr. İbrahim Balcıoğlu başta olmak üzere tüm değerli hocalarıma, birlikte çalışma şansı bulduğum, güzel zamanlar geçirdiğim, sonrasında da desteklerini her zaman hissettiğim başta Murat Kırpınar ve Elshad Gulmammadov olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma ve Psikiyatri Anabilim Dalı çalışanlarına,

Çocuk Nöroloji rotasyonumda bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan, akademik bilgisi haricinde de her konuda desteğini hissettiren kıymetli hocam Prof. Dr. Veysi Demirbilek ve Prof. Dr. Cengiz Yalçınkaya'ya, tüm nöroloji asistanlarına ve çalışanlarına,

Tez sürecimde an be an beni destekleyen, bana immünolojiyi sevdiren, babacan tavrıyla Cerrahpaşa'yı evim bildiren Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Doku Tipi Laboratuvarı sorumlusu Doç. Dr. Erkan Yılmaz'a,

Laboratuvarını bize açarak bu tezin yapımında büyük katkı sağlayan, teknik bilgisiyle bana yol gösteren İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Aziz Sancar Deneysel Tıp ve Araştırma Enstitüsü müdürü Prof. Dr. Günnur Deniz'e ve laboratuvarında çalışmayı bizzat gerçekleştiren Ayşe Engin'e,

4,5 yıllık asistanlık sürecimde ilk tanıştıklarım, gönülden bağlandıklarım, sabırları ve dostluklarıyla desteklerini hep hissettiğim, birbirinden güzel anılar biriktirdiğim

Cerrahpaşa'nın bana kazandırdığı can dostlar Uzm. Dr. Ceren Kaya ve Dr. Z. Seda Sertdurak Albayrak'a,

Polikliniğimizi aile haline getiren, akran süpervizyonlarıyla hasta yükümü benimle paylaşan birlikte çalışmaktan zevk duyduğum asistan arkadaşlarım Dr. Burçin Özlem Ateş, Dr. Yasin Çalışkan, Dr. Abas Hashimov, Dr. Zehra Koyuncu, Dr. Hazal Akman, Dr. Seda Tabak Güneysu, Dr Yavuz Meral ve tatlı çömezlerim Nihal, Beste, Meryem, Elif, Hilal, Aslı, Barika'ya, çocuk psikiyatrisinin tüm çalışanlarına,

Hastane dışındaki zamanlarımla hep yanımda olan, enerjileriyle beni hep mutlu eden moral depolarım Hande Gül, Şerife ve Zehra'ya,

Ve... Uzağımda olsalar da manen en yakınımda olan, doğduğumdan bu yana kocaman elleriyle arkamda durup bana destek olan, sesiyle huzur veren canım babama, stresli dönemlerimde benimle birlikte üzülen tatlı anneme, her telefonda beni güldürmeyi başaran, severken bunalttığım yakışıklı kardeşime sonsuz teşekkürler...

Dr. Tuğçe ÖNCÜ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
KISALTMALAR	ix
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	15
2.1. ÖZGÜL ÖĞRENME BOZUKLUĞU	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe.....	4
2.1.3. DSM-5’ te Özgül Öğrenme Bozukluğu.....	5
2.1.3.1. DSM-5 Tanı Ölçütleri.....	6
2.1.4. Epidemiyoloji	8
2.1.5. Etyoloji	10
2.1.5.1. Genetik – Kalıtsal Etmenler	10
2.1.5.2. Merkezi Sinir Sisteminin Yapısal ve İşlevsel Bozuklukları	12
2.1.5.3. ÖÖB etyolojisini açıklamaya yönelik kuramlar	15
2.1.5.3.1. Fonolojik Kuram	15
2.1.5.3.2. Hızlı İşitsel İşleme Kuramı	17
2.1.5.3.3. Görsel Kuram.....	18
2.1.5.3.4. Magnoselüler Kuram	19
2.1.5.3.5. Serebellar Kuram	19
2.1.6. Klinik Tanı	21
2.1.6.1. Bilgi İşleme Sorunları.....	22

2.1.6.2. Okul Öncesi Dönem Belirtileri.....	23
2.1.6.3. Okul Dönemi Belirtileri.....	24
2.1.6.4. Ergen ve Erişkin Dönem Belirtileri.....	24
2.1.7. Ayırıcı Tanı.....	25
2.1.8. ÖÖB’de Görülen Psikiyatrik Eş Tanılar.....	26
2.2. SEREBELLUM.....	27
2.2.1. Serebellum Anatomisi Ve Fizyolojisi.....	27
2.2.2. Serebellum Histolojisi.....	29
2.2.3. Serebellum Fonksiyonu.....	31
2.2.4. Serebellum İle Öğrenme İlişkisi.....	34
2.3. Psikiyatri ve İmmünoloji.....	35
2.3.1. Özgül Öğrenme Bozukluğu ve İmmünoloji.....	38
2.3.2. Paraneoplastik Sendrom.....	39
2.3.2.1. Paraneoplastik Serebellar Dejenerasyon.....	41
2.3.2.2. Anti- Yo (Anti Purkinje Hücre Antikoru).....	42
3. YÖNTEM VE ARAÇLAR.....	47
3.1. ÖRNEKLEM.....	47
3.2. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI.....	50
3.2.1. Sosyodemografik Veri Formu.....	50
3.2.2. Özgül Öğrenme Bozukluğu Tanı Koyma Bataryası.....	51
3.2.3. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children-Present and Lifetime Version) (ÇDŞG-ŞY).....	53
3.2.4. Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği (WISC-R).....	53
3.2.5. Turgay DSM-IV’ e Göre Yıkıcı Davranım Bozuklukları Tarama Ölçeği ..	54
3.3. SERUM TEMİNİ.....	55

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ VE BULGULAR.....	57
4.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	57
4.2. BULGULAR	57
4.2.1. Sosyodemografik Özellikler.....	58
4.2.1.1. Yaş ve Cinsiyet.....	58
4.2.1.2. Anne ve Baba Özellikleri	59
4.2.1.3. Gelişim ve Eğitim Öyküsü	61
4.2.2. WISC-R puanları.....	65
4.2.3. ÖÖB Bataryası	65
4.2.4. Atilla Turgay Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği Puanları	68
4.2.5. ÇDŞG-ŞY	69
4.2.6. ÖÖB'de Anti-Yo Saptanması.....	70
5. TARTIŞMA.....	71
5.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLER VE HASTALIKLA İLGİLİ VERİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	71
5.2. ÖZGÜL ÖĞRENME BOZUKLUĞUNA AİT GELİŞİMSEL ÖZELLİKLER .	72
5.3. WISC-R.....	74
5.4. ÖZGÜL ÖĞRENME BOZUKLUĞU VE EŞTANI.....	74
5.5. ÖZGÜL ÖĞRENME BOZUKLUĞUNDA ANTI-YO	75
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	79
7. KISITLILIKLAR VE GÜÇLÜ YANLAR.....	81
8. KAYNAKLAR	98
9. EKLER	111

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: En sık görülen paraneoplastik nörolojik sendromlar ve ilişkili tümörler	40
Tablo 2: En sık görülen onkonöral antikorlar ve yüzeysel antijen antikorları tümörler.	41
Tablo 3: Katılımcıların Seçilmesi	49
Tablo 4: Grupların Kişi Dağılımı.....	57
Tablo 5: Gruplara Göre Yaş ve Cinsiyetlerin Değerlendirilmesi	58
Tablo 6: Anne ve Baba Özelliklerine Göre Grupların Karşılaştırılması	59
Tablo 7: Gelişim ve Eğitim Özelliklerine Göre Grupların Karşılaştırılması A	61
Tablo 8: Gelişim ve Eğitim Özelliklerine Göre Grupların Karşılaştırılması B	62
Tablo 9: Gelişim ve Eğitim Özelliklerine Göre Grupların Karşılaştırılması C	63
Tablo 10: Gelişim ve Eğitim Özelliklerine Göre Grupların Karşılaştırılması D	64
Tablo 11: ÖÖB Olgularının WISC-R Puanlarının Değerlendirilmesi.....	65
Tablo 12: Gruplara Göre ÖÖB Bataryasının Değerlendirilmesi	65
Tablo 13: Grupların Atilla Turgay Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği Puanlarının Karşılaştırılması	68
Tablo 14: Gruplara Göre Eş Tanıların Değerlendirilmesi (K-SADS)	69
Tablo 15: Grupların Anti-Yo Antikor Pozitifliği Karşılaştırması	70

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Olgu ve Karşılaştırma Gruplarının Dağılımı	58
Şekil 2: Grupların El Dominansı Dağılımı	63
Şekil 3: Olgu ve Araştırma Grubunun Okumayı Öğrenme Zamanlarının Karşılaştırılması	64
Şekil 4: Gruplara Göre Çocukların Lateralizasyon Muayene Sonuçlarının Dağılımı	66
Şekil 5: ÖÖB grubunda Olguların Okuma Bozukluğu, Matematik Bozukluğu, Yazılı Anlatım Bozukluğu Açısından Dağılımı.	67
Şekil 6: Grupların Atilla Turgay Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği Puanlarına Göre Dağılımı. ..	68

KISALTMALAR

- APA :** American Psychiatric Association- Amerikan Psikiyatri Birliği
- DSM III-R:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition Revised
- DSM-IV:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition
- DSM-5:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition LI: Dil Öğrenme Bozukluğu
- ÇDŞG-ŞY:** Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli
- WISC-R:** Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised
- ÖÖB:** Özgül Öğrenme Bozukluğu
- DEHB:** Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
- KOKGB:** Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu
- OSB:** Otizm Spektrum Bozukluğu
- PANDAS:** Streptokok Enfeksiyonları İle İlişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Bozukluk
- SLI:** Specific Learning Disability
- LI:** Sözlü ve / veya yazılı dil öğrenme bozukluğu
- PSD :** Paraneoplastik Serebellar Dejenerasyon
- PNS :** Paraneoplastik Nörolojik Sendrom
- CCAS:** Serebellar Kognitif Affektif Sendrom
- HSV1:** Herper Simpleks Virüs Tip-1
- HER2:** Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
- LTD:** Uzun Vadeli Depresyon
- SLE:** Sistemik Lupus Eritematozus
- SSS:** Santral Sinir Sistemi
- BOS:** Beyin Omurilik Sıvısı
- KBB:** Kan Beyin Bariyeri

PFC: Prefrontal Korteks
ACC: Anterior Singulat Korteks
fMRI: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
EEG: Elektroensefalografi
BT: Bilgisayarlı Tomografi
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET: Pozitron Emisyon Tomografi
SPECT: Single Photon Emission Computerized Tomography
ASO: Anti-Streptolisin O
HLA: İnsan Lökosit Antijeni
MHC: The Human Major Histocompatibility Complex
NK: Natural Killer
IFN: İnterferon
IL: İnterlökin
KIR: Killer-Cell Immunoglobulin-Like Receptors
AQP-4: Aquaporin-4
IQ: Intelligence Quotient
SZB: Sözel Zeka Bölümü
PZB: Performans Zeka Bölümü
TZB: Toplam Zeka Bölümü
Ort: Ortalama
SS: Standart Sapma
SPSS: Statistical Package For The Social Sciences

ÖZET

Amaç: Özgül öğrenme bozukluğu (ÖÖB), okul çağındaki akademik başarısızlıkların önemli bir sebebidir. Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. ÖÖB'nin immünolojik zeminiyle ilgili kısıtlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı, anti-Yo antikorunun ÖÖB etiolojisindeki rolünü saptamak ve özgül öğrenme bozukluğu gelişiminde etkili olabilecek immünolojik mekanizmalara ışık tutmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız kesitsel olarak gerçekleştirilmiştir. Araştırmanın olgu grubu 32, sağlıklı karşılaştırma grubu 35 çocuktan oluşmuştur. Sosyodemografik Veri Toplama Formu, Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (ÇDŞG-ŞY), Turgay Dsm-IV' e Göre Yıkıcı Davranım Bozuklukları Tarama Ölçeği, ÖÖB tanı bataryası kullanılmıştır. ÖÖB tanılı hastalardan ve sağlıklı karşılaştırma grubundan alınacak periferik kan örneklerinde anti-Yo antikorunun varlığı araştırılmıştır. Veriler Kolmogorov-Simirnov testi, Mann-Whitney-U testi, Ki-Kare testi, Fischer's Exact test kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya katılan ÖÖB olguların hiçbirinde anti-Yo antikoru pozitifliği saptanmamıştır. ÖÖB tanılı bireylerin serumunda anti-Yo antikoru varlığı sağlıklı karşılaştırma grubuyla karşılaştırıldığında her iki grup arasında fark bulunmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda ÖÖB tanılı çocuklarda hastalık ile anti-Yo antikoru arasında bir ilişki saptanmamıştır. Ancak, ÖÖB'de bu konuda yeterli sayıda çalışma bulunmadığı için, bu hastalıkta serum antikorların patojenik bir rolü olup olmadığını kesin bir dille söylemek mümkün değildir. ÖÖB'nin etiolojisinde immünolojik faktörlerin aydınlatılması için gelecekte daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Özgül öğrenme bozukluğu, Disleksi, Anti-Yo, Serebellum, Purkinje hücresi

ABSTRACT

Objective: Specific learning disability (SLD) is an important cause of school-age academic failures. Although the etiology is unknown, genetic and environmental factors are thought to be effective. There is a limited number of researches on the immunological basis of SLD. The aim of this study is to determine the role of anti-Yo antibody in the etiology of SLD and to shed light on the immunological mechanisms that may be effective in the development of specific learning disorders.

Materials and Methods: Our study was carried out cross-sectional. The case group consisted of 32 children and the healthy group consisted of 35 children. Sociodemographic Data Collection Form, Emotional Disorders and Schizophrenia Interview Schedule for the School Age Children-Now and Lifetime Version (ÇDŞG-ŞY), Disruptive Behavior Disorders Screening Scale according to Turgay Dsm-IV, and SLD diagnostic battery were used. The presence of anti-Yo antibody in peripheral blood samples from patients with SLD and control group was investigated. Data were evaluated using Kolmogorov-Smirnov test, Mann-Whitney-U test, Chi-Square test, Fischerns Exact test.

Results: Anti-Yo antibody positivity was not detected in any of the SLDs participating in the study. When the presence of anti-Yo antibody in serum of individuals with SLD was compared with healthy comparison group, no difference was found between the two groups.

Conclusion: In our study, no association was found between the disease and anti-Yo antibody in children with SLD. However, since there is not a sufficient number of studies in SLD, it is not possible to say whether serum antibodies have a pathogenic role in this disease. Further studies are needed to clarify the immunological factors in the aetiology of SLD.

Keywords: Specific learning disorder, Dyslexia, Anti-Yo, Cerebellum, Purkinje cell.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Okul, gelecekte sahip olunacak mesleğe yönelik temellerin atıldığı, sosyal çevrenin genişlemeye başladığı ve entelektüelitenin geliştiği bir kurumdur. Okul başarısızlığı ise bireyin sadece akademik başarısını etkilemekle kalmaz, sosyal çevre tarafından etiketlenme, benlik saygısında azalma, bunlara sekonder psikiyatrik tablolara neden olması sebebiyle çocuk psikiyatrisine başvuruların en sık sebeplerinden birisi haline gelmiştir.

Öğrenmeye bağlı okul başarısızlıklarının sebeplerinden biri olan özgül öğrenme bozukluğu (ÖÖB), DSM-IV-TR’de (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı yeniden gözden geçirilmiş 4. baskısı) “Bireysel olarak uygulanan standart testlerde, kişinin kronolojik yaşı, ölçülen zeka düzeyi ve aldığı eğitim göz önünde bulundurulduğunda; okuma, matematik ve yazılı anlatım becerilerinin, beklenenin önemli ölçüde altında olması” şeklinde tanımlanmış, bu uyumsuzluk ölçütü DSM-5’te (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 5. baskısı) kaldırılmış, uygun müdahaleye rağmen yetersiz yanıt ÖÖB tanısını koymada yeterli olmuştur. (American Psychiatric Association (APA) 2000; APA 2013).

ÖÖB’nin etyolojisi tamamen aydınlatılamamış olup, genetik ve çevresel faktörlerin ÖÖB’nin ortaya çıkmasında etkili olduğu düşünülmektedir. ÖÖB’nin etyolojisine yönelik yapılan çalışmalarda bazı yazarlar uyaranların duyu organlarınca algılanmasında, beyinde işlenmesinde, kaydedilmesinde ya da ifadeye dönüştürülmesinde bir takım sorunlar olduğunu ileri sürmektedirler (akt. Karaman ve ark. 2012).

Serebellum motor becerilerdeki rolü yanı sıra dil gelişimi, öğrenme süreci ve yüksek kognitif fonksiyonların gelişiminde önemli bir yere sahiptir (Rapoport ve ark. 2000). Dislekside serebellar fonksiyon bozukluğu ve magnoselüler nöronların azalmış boyutu ile karakterize serebellar anormallikler bildirilmiştir (Livingston ve ark. 1991, Fawcett ve ark. 1996; Nicolson ve ark. 1999). Yapılan görüntüleme çalışmalarında dislektik bireylerde serebellar aktivasyonda sağlıklı kontrollere göre anlamlı farklılıklar gözlemlenmiştir (Brunswick ve ark. 1999).

Çocukluk çağındaki pek çok bozukluğun temelinde otoimmün hipotezler yer almaktadır (Toto ve ark. 2015; Singer ve ark. 2004; Hak ve ark. 2013).

Serebellar nöral hücrelere karşı antikörlerin varlığının tespit edilmesi otizmin patofizyolojisinde immünolojik mekanizmaların etkisini desteklemektedir (Wills ve ark. 2009). Son dönemlerde plasentayı geçip fetal antijenlere bağlanan maternal antikörlerin varlığı ile karakterize immün mekanizmaların disleksi etyolojisinde rolü olabileceği düşünülmektedir (Vincent ve ark. 2002).

Anti-Yo antikoru, anti-Hu, anti-Tr, anti-Ri ve anti-mGluR1 antikörlerini takiben subakut serebellar dejenerasyonda en sık saptanan antikördür (Shams'ili ve ark. 2003).

Bu projede belirli kriterlere uygun olarak seçilen ÖÖB tanılı hastalardan alınan periferik kan örneklerinin anti-Yo antikoru pozitifliği açısından sağlıklı kontrol grubundaki çocuklar ile karşılaştırılması ve elde edilen bulguların ÖÖB etyolojisinde etkili olması muhtemel immünolojik mekanizmaların aydınlatılmasında yardımcı olması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÖZGÜL ÖĞRENME BOZUKLUĞU

2.1.1. Tanım

Özgül öğrenme bozukluğu, kişinin kronolojik yaşı, aldığı eğitim ve zeka düzeyi göz önüne alındığında, okuma, matematik ve yazılı anlatım becerilerinde beklenen düzeyin altında başarı göstermesiyle karakterize bir nörogelişimsel bozukluktur (APA 2013). Pek çok farklı kaynaktan özgül öğrenme bozukluğu yerine ‘özel öğrenme güçlüğü’, ‘özellikle öğrenme güçlüğü’ ya da okuma bozukluğu ile seyreden ‘disleksi’ gibi farklı terminolojiler kullanılmaktadır. En yaygın görülen ve en sık çalışılmış alt tip olan ‘disleksi’, sıkça karşılaşılabilecek terminolojik terimdir. Ancak bu tezde DSM-5’ te kullanılan ‘Özellikle Öğrenme Bozukluğu’ terimi kullanılacaktır.

Disleksi nörobiyolojik kökenli, doğru ve\veya akıcı bir şekilde kelimeyi tanıma, okumada, kod çözme ve yazma becerilerinde güçlüklerle karakterize bir özgül öğrenme bozukluğudur. Bu zorluklar genellikle dilin fonolojik bileşenindeki bir eksiklikten kaynaklanmaktadır (akt. Shaywitz ve Shaywitz 2005).

Bir dili okumayı öğrenmek için hem sözlü (fonoloji) hem de yazılı biçimini (yazım biçimi) anlamamız gerekir. İngilizce gibi alfabetik dillerde, basılı karakterler (graphemler), sesleri oluşturan en küçük anlamlı ses birimi olan fonemlere karşılık gelir (Talcott ve ark. 2000). Nöral prosesin verimliliğini etkileyen biyolojik ve çevresel faktörler, hızla sunulan veya hızla değişen dinamik duyuşsal uyarılara ait sinirsel işlemler hem okuma ve yazmanın ortografik ve fonolojik bileşenlerini önemli ölçüde etkilemektedir.

Boder disideisia, disfonezi ve disfoneidesia olmak üzere üç alt tip belirlemiştir (Boder 1973). Disideisia tipi, kelimeleri görsel olarak algılamakta ve işitsel kelimelerle eşleştirmekte zorlukla karakterizedir. Görsel canlandırma kusuru da denebilir. Dislektik bireyler içinde disideisia prevalansı %10-30 arasında değişmektedir. Öte yandan disfonetik bireyler yabancı sözcüklerle karşılaştıklarında grafem-fonem ilişkisini kurmakta zorluk yaşarlar. Dislektik bireylerde disfonezi prevalansı ise %55-70 arasındadır. Üçüncü tip olan disfoneidesia, diğer iki alt tipin kombinasyonu olup,

prevalansı dislektik bireylerin yaklaşık %10'u kadardır (Flynn ve Boder 1991). Nörolojik çalışmalarda disideia ve disfonezi beynin farklı bölümlerinin etkilendiğini göstermiştir. Fonetik olarak düzensiz kelimelerin yazımında güçlük çeken ve yazım hataları çoğunlukla fonetik olarak doğru olan (örn. Weapon için wepon) disideetik bireylerde yapılan bilgisayarlı tomografi (BT) taramasında sol posterosuperior angular gyrusta ve parietookcipital lobülde lezyonlar saptanmıştır. Fonolojik agrafia olarak da adlandırılabilen, fonetik olarak düzenli olmayan sözcükleri ve anlamlı bir kelime ifade etmeyen yazıları yazmada güçlük çeken disfonetik bireylerde ise supramarjinal gyrus ya da derindeki insulada lezyonlar ve angular gyrusta ayrılma gözlenmiştir (Roeltgen ve Heilman 1984). EEG çalışmalarında da okuma ve dinleme sırasındaki Teta oranı, sol temporal parietal üzerinde disfonetikler ve normal okuyucularla karşılaştırıldığında, disideetik bireylerde daha fazladır (Flynn ve Deering 1989).

2.1.2.Tarihçe

Tarihte disleksi terimi yetişkinlerde ilk kez 19. Yüzyılın ikinci yarısında, 1872'de Alman doktor Rudolf Berlin'in bildirdiği beyin hasarı sonrası gelişen okuma güçlüğü vakası ile kayıtlara geçmiştir (akt. Brunswick 2012). 1892 yılında Dejerine, sol occipito-temporal infarkt sonrası yazma becerisi korunan ancak okuma becerisini kaybeden bir erkek vaka bildirimini yapmıştır (akt. Henderson 1986). Çocuklarda ilk bildirim ise 1896 yılında İskoçyalı oftalmolog James Hinshelwood ve İngiliz hekim W. Pringle Morgan tarafından konjenital disleksi vakası olarak yapılmıştır. Morgan, 14 yaşındaki Percy adlı zeki bir gencin, matematik işlemlerini kolaylıkla yapabilmesine rağmen, kelimeleri zihninde tutamadığını ve dikte ile yazamadığını fark etmiştir. Percy, 785,852,017 sayısını hızlıca okuyabilirken, 'and', 'of', 'the' kelimeleri dışında en basit kelimeleri bile, kaç defa karşılaşmış olursa olsun, okuyamamaktadır. Vakanın gözlerinin normal olduğunu, hemianopsi olmadığını belirten Morgan bu klinik tabloyu 'Konjenital kelime körlüğü' olarak tanımlamış ve angular gyrusun etyolojideki rolünden ilk bahseden isim olmuştur. Bu beyin bölgesinin görsel bilginin sözel sunuma çevrilmesinden sorumlu alan olduğu düşünülmektedir (Morgan 1896). 1925 yılında Amerikalı nörolog Samuel Orton, gelişimsel disleksinin görsel algı problemi olduğu fikrini öne sürmüştür. Ters

harfleri karıştırma (örn: -b ile -d) ya da kelime içindeki harflerin yerini değiştirme (örn: ‘saw’ yerine ‘was’) gibi belirtiler için ‘Strophosymbolia fenomeni’ terimini kullanmıştır (‘stropho’ Yunancada ‘döndürmek’, ‘symbolon’ ise ‘işaret, belirti’ anlamına gelmektedir.). Orton yazılı bir metni okurken harflerin dominant beyin hemisferinde tanımlandığını, harflerin ayna hayalinin ise non-dominant beyin yarısında tanımlandığını öne sürmüştür (akt. Brunswick 2012). Sonraki çalışmalarda öğrenme güçlüğünün beyin hasarından kaynaklanan bir bozukluk olduğu düşünülmüştür (Werner ve Strauss 1941). ‘Minimal beyin disfonksiyonu’ terimi ilk kez 1966’da Clements ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır (Clements 1966). 1962 yılında ilk kez Samuel Kirk ‘öğrenme güçlüğü’ terimini kullanmıştır (Kirk ve Bateman 1962).

DSM tanı sistemlerinde ilk kez DSM-III’te ‘Özgün Gelişimsel Bozukluklar’ başlığı altında tanımlanmıştır (APA 1980). DSM-III-R’ de ‘Özgün Gelişim Bozuklukları’ başlığı altında, ikinci eksen tanıları içinde ‘okul beceri bozuklukları’ kategorileri tanımlanmış; görme, işitme gibi duyu kusurları ya da nörolojik bir bozukluğun olması dışlama kriteri olarak kabul edilmiştir (APA 1987). DSM-IV’ te ‘Öğrenme Bozuklukları’ birinci eksen tanıları arasına alınmış ve ‘gelişimsel’ terimi çıkarılmıştır (APA 1994). DSM IV-TR’de genellikle “Bebeklik, Çocukluk ve Ergenlik Döneminde Tanı Alan Hastalıklar” kategorisinde yer almıştır (APA 2004). DSM-5’ te ise ‘Özgün Öğrenme Bozukluğu’ ‘Nörogelişimsel Bozukluklar’ başlığı altına alınmıştır (APA 2013).

2.1.3. DSM-5’te Özgün Öğrenme Bozukluğu

DSM-IV-TR’ de ÖÖB tanımında bulunan ‘Bireysel olarak uygulanan standart testlerde, kişinin kronolojik yaşı, ölçülen zeka düzeyi ve aldığı eğitim göz önünde bulundurulduğunda; okuma, matematik ve yazılı anlatımın, beklenenin önemli ölçüde altında olması’ ifadesi tanıyı akademik başarı ile zeka düzeyi arasındaki uyumsuzluğa dayandırmaktaydı. Kişinin ÖÖB tanısı alabilmesi için bu uyumsuzluğun 1 ya da 2 standart sapma düzeyinde olması beklenmekteydi. Ancak zamanla bu duruma eleştiriler gelmesi üzerine ‘Müdahaleye Yanıtsızlık’ terimi öne sürülmüş ve uygun müdahaleye

rağmen yetersiz cevap ÖÖB tanısı koymada yeterli olarak belirtilmiştir (Hale ve ark. 2004).

DSM-IV-TR'de yer alan okuma bozukluğu, matematik bozukluğu, yazılı anlatım bozukluğu ve başka türlü adlandırılmayan öğrenme bozukluğu alt tipleri DSM-5' te ÖÖB başlığı altında birleştirilmiş olup ÖÖB'nin alt tanımlayıcıları olarak kodlanmaktadır. Bunun yanında DSM-5'te şiddet belirleyici ölçütler de eklenmiştir (APA 2013).

2.1.3.1. DSM-5 Tanı Ölçütleri

A. Gerekli girişimlerde bulunmuş olmasına karşın en az altı ay süren aşağıdaki belirtilerden en az birinin varlığı ile belirli eğitsel becerileri öğrenme ve kullanma güçlükleri:

1. Sözcükleri yanlış ya da yavaş ve fazla çaba göstererek okuma
2. Okuduğunu anlama güçlüğü
3. Sözcüklerin harflerini söyleme ve yazma güçlükleri
4. Yazılı anlatım güçlükleri
5. Sayıları, sayılarla ilgili kuralları kavrama ya da hesaplama güçlükleri
6. Sayısal akıl yürütme güçlükleri

B. Eğitsel beceriler, standart ölçümler ve kapsamlı klinik değerlendirme ile doğrulandığı üzere, kronolojik yaşa göre beklenenin önemli ölçüde ve ölçülebilir derecede altındadır ve okul ya da işle ilgili başarıyı ya da günlük yaşam etkinliklerini belirgin düzeyde etkiler. On yedi yaşında ve üzerinde olan kişilerde, işlevselliği bozan öğrenme güçlüğü öyküsü standart değerlendirmelerin yerine geçebilir.

C. Öğrenme güçlükleri okul yıllarında başlar, ancak beklenen eğitsel beceriler kişinin kısıtlı kapasitesini aşana kadar tam olarak kendini göstermeyebilir.

D. Anlıksal yetersizlik, düzeltilmemiş görme ya da işitme kusurları, diğer ruhsal ve nörolojik bozukluklar, psikososyal olumsuzluklar, eğitsel yönergelerde kullanılan dili bilmeme ya da eğitsel yönergelerin uygunsuzluğu gibi öğrenme güçlüklerini daha iyi açıklayacak bir durum yoktur.

Not: Dört tanı ölçütü kişinin öyküsünün, okuldan edinilen bilgilerin, ruhsal-eğitsel değerlendirmelerin klinik olarak birleştirilmesi ile karşılanır.

Birden çok alanda bozukluk olduğunda her biri aşağıdaki belirleyicilere göre kodlanmaktadır.

Okuma bozukluğu ile giden:

Sözcükleri doğru okuma

Okuma hızı ve akıcılığı

Okuduğunu anlama

Yazılı anlatım bozukluğu ile giden:

Sözcüklerin harflerini doğru söyleme ve yazma

Dilbilgisi ve noktalama doğruluğu

Yazılı anlatımın açıklığı ya da düzeni

Matematik bozukluğu ile giden:

Sayı algısı

Aritmetik bilgilerin ezberlenmesi

Doğru ve akıcı hesaplama

Doğru sayısal akıl yürütme

Ağırlık düzeyine göre;

Hafif: Bir ya da iki eğitsel alandaki öğrenme becerilerinde bazı güçlükler olabilir, ancak özellikle okul yıllarında uygun düzenlemeler ya da destek ile bu güçlüklerin üstesinden gelebilir ve işlevselliğini koruyabilir.

Orta: Bir ya da iki eğitsel alandaki öğrenme becerilerinde belirgin güçlükler vardır, dolayısıyla okul yıllarında yoğun ve özel eğitim almadan kişinin yeterlilik gösterme olasılığı düşüktür. Aktivitelerini doğru ve etkin bir biçimde tamamlayabilmesi için, okulda, işyerinde ya da evde, en azından günün bir bölümünde, bazı düzenlemelerin yapılması ya da destek verilmesi gerekebilir.

Ağır: Öğrenme becerilerinde birçok eğitsel alanı etkileyen ağır güçlükler vardır, okul yıllarının çoğunda yoğun, bireysel ve özel eğitim almadan kişinin bu becerileri öğrenme olasılığı düşüktür. Evde, okulda ya da işyerinde uygun düzenlemeler yapılması ya da destek verilmesi durumunda bile kişi tüm aktivitelerini etkin bir biçimde tamamlayamayabilir.

2.1.4. Epidemiyoloji

Özgül öğrenme bozukluğunun genel olarak kabul edilmiş tanı kriterleri olmaması ve tanı koyan kişilerin farklı yaklaşımları sebebiyle gerçek sıklığı ve yaygınlığı tam olarak bilinmemektedir (Silver 2002). ÖÖB sıklığı ve prevalansı, örneklemin büyüklüğüne ve dahil edilme kriterlerine bağlı olarak farklı oranlarda belirtilmiştir. Görülme sıklığı %5 ile %17,5 arasında olup, belki de çocukları en sık etkileyen nörodavranışsal bozuklukluktur (Shaywitz 1998). DSM-5'te ise ÖÖB'nin okul çağındaki çocuklarda yaygınlığı %5-15, erişkinlerdeki yaygınlığı ise %4 olarak bildirilmiştir.

Epidemiyolojik çalışmalar, okuma bozukluğu için % 4-9 ve matematik bozukluğu için % 3-7 prevalans oranları bildirmektedir (APA 2013).

Erkek\kız oranı 2\1-3\1 civarında olup, matematik bozukluğu ile giden formun kızlarda, okuma ve yazılı anlatım bozukluğu ile giden formun ise erkeklerde daha sık görüldüğü saptanmıştır (Rutter ve ark. , 2004; Moll ve ark. 2014).

Disleksi, en sık çalışılmış ve en yaygın görülen alt tipidir. Son dönemde yapılan epidemiyolojik veriler, disleksinin hipertansiyon ve obezite gibi boyutsal bir modele uyduğunu göstermektedir. Bir başka anlatımla, normal bir popülasyonda okuma becerisi ve okuma güçlüğü süreklilik gösteren bir yelpaze olarak kabul edilirse, okuma becerisinde bozukluk bu yelpazenin alt kısmında yer alır (Shaywitz ve ark. 1992).

Özgül öğrenme bozukluğu tanılı bireylerin yaklaşık %80'i disleksi ile seyreder (Shaywitz ve ark. 2007). Disleksinin ülkemizdeki oranının "öğretmen anketi" yöntemiyle saptanmasına yönelik Ankara'da yapılan çalışmada ilkokul 2. sınıflarda %2.1, 4. sınıflarda ise %0.6 gibi düşük oranlarda bulunması, Türk dilinin yazıldığı gibi okunması ve hem "harf-harf birleştirme", hem de "bütünü okuma" yöntemleriyle okunabilmesiyle ilişkilendirilmiştir (Bingöl 2003).

Epidemiyolojik veriler yaş ve sosyokültürel etmenlerden etkilenmektedir. Örneğin, Londra, Birleşik Krallık'ta yapılan bir epidemiyolojik araştırmada disleksi prevalansı metropol alanında % 3' iken, daha yoksul kesimdeki okullarda yapılan anketlere göre %6 olarak bulunmuştur. Sosyoekonomik düzeyin benzer etkisi, Güney Hindistan'ın Bangalore kentinde yapılan anketlerde gözlenmiştir. Orta sosyo-ekonomik sınıflara mensup ailelere hitap eden ve egemen olmayan bir dilde (İngilizce) eğitim veren okullar arasında yaygınlık oranı % 18'dir. Bununla birlikte, ana dilinde (Kannada) okumayı öğrenen kurumsal bir evde kalan suça sürüklenen çocuklarda prevalans oranı % 60'a yükselmiştir (akt. Nag ve Snowling 2012).

Almanca, İtalyanca, Fince gibi saydam alfabetik ortografilerde okumayı öğrenmenin, İngilizce'den daha hızlı olduğu gösterilmiştir (Seymour ve ark. 2003). Çince gibi logografik dillerde disleksi, alfabetik ortografileri olan dillerdeki gibi fonolojik bozukluklarla ilişkili bulunmuştur (McBride-Chang ve ark. 2008).

Disleksinin zamanla kendiliğinden çözümlenmesi beklenemez. Yapılan prospektif ve retrospektif çalışmalar persistan ve kronik bir tablo olduğunu göstermektedir. Geçici gelişimsel duraklama söz konusu değildir. Zamanla iyi okuyanlar ve zayıf okuyanlar, okuma yeteneği spektrumunda mevcut durumlarını devam ettirme eğilimindedirler (Shaywitz ve ark. 1995).

2.1.5. Etyoloji

Özgül öğrenme bozukluğunun nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Çeşitli alanlarda etyolojiye yönelik çalışmalar sürmektedir. En yaygın kabul edilen görüş, özgül öğrenme bozukluğunun genetik, çevresel ve biyolojik etmenlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkmış, okuma, yazma, konuşma, aritmetik becerileri için gerekli olan bilişsel işlevlerin gelişmesinde gecikmeye neden olan bir işlevsel bozukluk olduğu yönündedir.

2.1.5.1. Genetik – Kalıtsal Etmenler

Disleksi, gelişen bir davranış (dil) ile kültürel bir buluş (okur yazarlık) arasındaki keşişmenin ilginç bir örneğidir. Okuma veya diğer nispeten yeni kültürel buluşlar (tarım, bankacılık ve futbol) için genler olamazken, bu kültürel buluşların yeterliliği için gerekli olan evrimleşmiş bilişsel ve davranışsal özelliklerde genetik etkiler olabilir. Zira bilişin ve davranışın pek çok alanındaki bireysel farklılıklar üzerinde genetik etkiler üzerine geniş kapsamlı kanıt mevcut olduğundan, okuma ve yazım becerileri üzerinde genetik etkilerin olması şaşırtıcı değildir.

Okuma ve fonolojik becerilerin yüksek oranda kalıtsal olduğu, dolayısıyla ailevi geçişin önemi bilinmektedir (Pennington ve Olson 2005). Özgül öğrenme bozukluğu ile ilgili yapılan genetik çalışmaların çoğunluğu disleksi vakalarında yapılmıştır. Disleksinin ailesel ve kalıtsal nedenlere bağlı olduğu düşünülmektedir (akt. Shaywitz ve Shaywitz 2005). Genetiğin etkisi yüksek IQ'lu çocuklarda düşük IQ'lu olanlara göre daha belirgindir (Knopik 2002).

Aile öyküsü, en önemli risk faktörlerinden biridir ve dislektik bir ebeveyni olan çocukların %23-65'inin bu bozukluğa sahip olduğu bildirilmektedir (Scarborough 1990).

İkiz çalışmaları, bu eğilimin öncelikli olarak genlerden kaynaklandığını ve kalıtım derecesinin tahmini %54 ila %84 arasında değiştiğini ortaya koymuştur (Astrom ve ark. 2007; DeFries ve ark. 1987).

Çeşitli çalışmalarda öğrenme bozukluğunda konkordans oranı tek yumurta ikizlerinde %68 bulunurken, çift yumurta ikizlerinde bu oran %38 olarak verilmiştir (DeFries ve Alarcon 1996). Ancak, ikiz çalışmalarındaki bu yüksek oranlarda kalıtımın önemli rolü

olmakla beraber, çevresel etmenlerin özellikle fenotip üzerine önemli bir etkisi vardır ve yapılan ikiz çalışmalarında benzer çevresel etmenlerin varlığı dikkat çekmektedir (Reynolds ve ark. 1996).

Disleksi, kromozom 6 üzerinde bağışıklık tepkilerini kontrol eden MHC genlerine yakın bir bölgeye bağlantı gösterir (Cardon ve ark. 1994; Fisher ve ark. 1999). Magnosellüler hücrelerin gelişiminin bu polimorfik MHC genlerinden etkilenebileceği öne sürülmüştür (Stein 2001). Aslında, yeni kanıtlar bu hücre popülasyonu içindeki bağlantıların gelişiminin bazı sınıf I MHC antijenlerinin ekspresyonuna bağlı olduğunu göstermektedir (Huh ve ark. 2000).

Okuma bozukluğu duyarlılık bölgesi olan DYX1, ilk olarak 1983'te 15. kromozomda bildirilmiştir (Smith ve ark. 1983) Daha sonra lokuslar, 1, 2p15-16, 3p13, 6p, 6q, 7q32, 11, 15q21 ve 18p11.2 kromozomları üzerinde tarif edilmiştir (Turic ve ark. 2003; Kaplan ve ark. 2002; Fisher ve ark. 2002; Ahn ve ark. 2001; Grigorenko ve ark. 2000; Gayán ve ark. 1999; Fisher ve ark. 1999). Bağlantı çalışmaları dislekside 2, 3, 6, 15 ve 18 numaralı kromozomlar üzerinde lokus içerdiğini göstermektedir (Fisher ve DeFries 2002).

Grigorenko ve arkadaşları, 6. Kromozom ile fonolojik farkındalık ve fonetik kod çözme; 15. Kromozom ile tek kelimeleri okuma arasında güçlü bir bağlantı gözlemlemiştir (Grigorenko ve ark. 1997).

1p ve 6p lokuslarının, hızlı isimlendirme ve fonolojik şifre çözmeyi içeren benzer bir mekanizma ile okuma bozukluğunda ayrı fakat ortaklaşa hareket ettiklerine dair güçlü kanıtlar mevcuttur (Grigorenko ve ark. 2001).

6p22 üzerindeki DYX2, okuma bozukluğunda en fazla çoğalan lokustur. DCDC2 geninin intron 2'sinde beyin ile ilişkili transkripsiyon faktörü bağlama alanlarının tandem tekrarlarını kodlayan büyük bir polimorfik delesyon tespit edilmiştir. Nöronal göç için kritik bir gen olduğu bilinen DCDC2, bozulmuş nöronal migrasyon hipotezini de desteklemektedir. Bu nedenle, DCDC2'nin okuma bozukluğu için aday bir gen olduğu ileri sürülmüştür (Meng ve ark. 2005).

Genom geniş bağlantı analizlerine dayanarak son zamanlarda, ÖÖB ile dört aday gen, DCDC2, KIAA0319, ROBO1 ve DYX1C1 ilişkili bulunmuştur. Bütün bu genler, disleksi için umut verici aday genler olup nöronal göçte önemli bir rol oynar (Schulte-Koerne ve ark. 2006; Scerri ve ark. 2011).

2.1.5.2 Merkezi Sinir Sisteminin Yapısal Ve İşlevsel Bozuklukları

Özgül öğrenme bozukluğunun beyindeki yapısal ve işlevsel kökenlerini araştıran çok sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalar otopsi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme gibi yapısal görüntüleme çalışmaları; SPECT, PET, fonksiyonel MRG gibi işlevsel görüntüleme çalışmaları ve elektrofizyolojik çalışmalardan oluşur. Otopsi örneğinde beynin incelenmesi veya BT ya da MRG'e dayalı statik morfometrik indeksler, beyin bölgelerinin boyutunun ölçülmesi ile sınırlı iken, fonksiyonel görüntüleme, deneklerin bilişsel görevlerle meşgulken belirli beyin bölgelerinde metabolik aktivitede ve kan akışındaki değişiklikleri ölçer.

Yapılan ilk çalışmalar postmortem beyin incelemeleri olmuştur. Yapısal olarak en çok incelenen ve okuma güçlüğünden sorumlu tutularak farklılığı konusunda fikir birliğine varılan bölge temporal lob ve planum temporale alanıdır. Bu alan işitsel uyaranların kavranmasından sorumlu işitsel asosiasyon alanı olup, fonemlerin görsel grafemlere çevrildiği yerdir (Leonard ve ark. 1993). Planum temporale solda, sağa göre ortalama 1/3 oranında daha büyüktür. Dislektik bireyler okuma sırasında fonolojik kodlama stratejisini kullanırlar. Sol planum temporale ile işitsel dil işlevleri yakın ilişki içerisindedir. Okuma güçlüğü görülen bireylerde yapılan MRG çalışmasında planum temporalede simetri ya da sağda daha geniş olmak üzere ters asimetri olduğu saptanmıştır (Kushch ve ark. 1993, Leonard ve ark. 1993).

Makroskobik düzeyde dislektik bireylerin temporal loblarında planum temporale simetrisi ya da ters asimetrisi, hücresel düzeyde ise sol sylvian fissür çevresinde ektopik hücreler, displaziler ve mikroglialar saptanmıştır (Galaburda ve Kemper 1979; Galaburda ve ark. 1985; Galaburda 1989).

Başka bir postmortem beyin incelemesinde sol posterior superior temporal lob beyaz cevher hacminin sağdan daha büyük olduğu, aksonlarının daha kalın miyelinlendiği

saptanmıştır. Bu sonuçlar hızlı işitsel işleme için sol hemisfer hakimiyetini ve dil için fonksiyonel bir asimetriye yol açan ve daha büyük bir sol planum temporale için miyelinsasyon asimetrisini göstermektedir (Anderson ve ark. 1999).

Beyin görüntüleme çalışmalarında okumada sol hemisfer ağı frontal, temporoparietal ve occipitotemporal kortikal bölgelerinin rol oynadığı ortaya koyulmuştur (Richlan ve ark. 2009; McCandliss ve Noble 2003; Turkeltaub ve ark. 2002).

Başka bir MRG çalışmasında sağlıklı bireylerle kıyaslandığında dislektik bireylerin sol Heschl gyrusta dublikasyon, sol serebellar anterior lobda asimetri, sağ serebral asimetri ve silvian fissürün çıkan arka kolunda ve planum temporalede sol asimetri gösterdikleri gözlenmiştir (Leonard ve ark. 2001).

Bilişsel performans sırasında beyin aktivasyonunun ölçüldüğü fMRI çalışmasında ise dislektik çocuklarda fonolojik analiz sırasında, beyin aktivasyon paternlerinde önemli farklılıklar bulunmuştur. Okuma bozukluğu olmayan çocuklar, inferior frontal, superior temporal, parieto-temporal ve orta temporal-orta oksipital gri cevher ve sağ hemisfer alanları dahil olmak üzere sol hemisfer bölgelerinde disleksik çocuklara kıyasla belirgin şekilde daha fazla aktivasyon sergilemektedirler (Shaywitz ve ark. 2002).

Difüzyon tensor görüntüleme çalışmalarında sol arcuat fasikülüste kısmi azalmış anizotropi gösterilmiş ve sol arcuat fasikülüsün okuma gelişiminde önemli bir rol oynadığı ve okuma için iki önemli ağ olan sol temporoparietal alan ile sol inferior frontal girus arasındaki bağlantıyı sağladığı düşünülmüştür. 20 disleksi vakası ile 20 tipik okuyucu karşılaştırılarak yapılan bu çalışmada sol arcuat fasikülüsün, grafem-fonem şifresini çözmeyi içeren dorsal fonolojik rotayı sürdürdüğü, sol inferior fronto-occipital fasikülüsün ise doğrudan kelime erişimi ile okumayı sağlayan ventral ortografik rotayı desteklediği öne sürülmüştür (Vandermosten ve ark. 2012).

Sol supramarginal girus, sol angular girus, bilateral medial temporal girus ve superior temporal girus okuduğumuzu anlamakla görevlidir (Constable 2004; Cutting 2006). İntraparietal sulkus doğru yazım ile, lateral temporal korteks kafiye oluşturmakla, sol hemisferde oksipitotemporal alan ve inferior frontal girus arasındaki bağlantılar doğru okuma davranışı ile ilişkili bulunmuş; fonasyondaki en önemli alanın ise sağ ve sol inferior frontal girus olduğu gösterilmiştir (Richards ve Berninger 2008).

Fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları sürekli olarak disleksik okuyucularda sol oksipitotemporal korteksin daha az aktivasyonu olduğunu göstermiştir. Bu bölge akıcı okuma için kritik kabul edilir ve yetişkin okuyuculardaki hasar okuma becerisinde ciddi eksikliklere yol açar. T1 ağırlıklı MR görüntüleri ile optimize edilmiş Voxel Tabanlı Morfometride disleksik okuyucularda sol ve sağ fusiform girus, bilateral anterior serebellum ve sağ supramarjinal giruslarda daha az gri cevher hacmi bulunmuştur. Disleksik okuyucuların sol ve sağ fusiform giruslarında azalmış gri madde hacmi bu beyin bölgesinin gelişimsel disleksi için önemini vurgulamaktadır. Sağ oksipitotemporal kortekste yapısal anormallikler disleksinin kalıcı bir bozukluk olabileceğini düşündürmektedir. Disleksik okuyucularda serebellumdaki azalmış gri madde hacminin genişletilmiş alanları serebellumdaki yapısal anormalliklerin disleksiyle güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu ve daha fazla araştırmayı gerektirdiğini göstermektedir (Kronbichler ve ark. 2008).

Alfabetik (ör. İngilizce) dilleri okuyanlar için, son zamanlardaki nörogörüntüleme çalışmaları, disleksinin sol temporoparietal ve oksipitotemporal bölgelerdeki zayıf okumaya bağlı aktivite ile ilişkili olduğunu ve bu aktivite farklılığının bu bölgelerdeki gri madde hacmindeki azalmaları yansıtabildiğini göstermiştir. Normal gelişen kontroller ile karşılaştırıldığında, logografik Çince'de okuma bozukluğu olan çocuklar, daha önce Çince okuma ve yazma için önemli olduğu gösterilen bir sol medial frontal girus bölgesinde azalmış gri madde hacmi sergilemiştir. Kortikal bölgelerin dil ile ilişkili aktivasyonunu incelemek amacıyla yapılan fonksiyonel MRI çalışmasında kontrollere kıyasla Çin dislektiklerde aynı sol medial frontal girus bölgesinde azalmış aktivasyon saptanmış ve gri madde hacmi ile dil görevindeki aktivasyon arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Siok ve ark. 2008).

BT/MRG çalışmalarının sonuçları, dislektik beyinlerde, dilin gecikmesi ve el dominansının belirsiz olması ile ilişkili olabilen planum temporale ve parietooksipital korteks bölgesinde artan simetri insidansı olduğunu göstermektedir. Postmortem / sitoarkitektonik çalışmalarda planum simetrisi, talamik tutulum ve sol frontal, sol temporal ve sağ frontal bölgeleri içeren, yaygın olarak dağıtılmış fokal displazi tabloları bildirilmiştir (Hynd ve Semrud-Clikeman 1989).

2.1.5.3. ÖÖB Etyolojisini Açıklamaya Yönelik Kuramlar

Özgül öğrenme bozukluğunu bilişsel ve biyolojik anlamda en iyi temsil eden üç nedensel çerçeve öne sürülmüştür. Bunlar disleksinin, dil becerilerinde zorlukları takip ettiğini öne süren fonolojik defisit / sylvian fissür çerçevesi, dislekside görülen duyu açıklarını, magnosellüler sistemdeki bir işlev bozukluğuyla ilişkilendiren magnosellüler defisit çerçevesi ve otomatizasyon becerilerindeki bozuklukla ilişkili problemleri içeren serebellar defisit çerçevesidir (akt. Brookes ve Stirling, 2005). Başka bir kaynakta ise bu kuramlar fonolojik teori (Ramus ve ark. 2003a, b); hızlı işitsel işlem teorisi (Tallal 2000; Tallal ve ark. 1993); görsel teori (Livingstone ve ark. 1991; Lovegrove ve ark. 1986); serebellar teori (Nicolson ve Fawcett 1990; Nicolson ve ark. 2001) ve magnosellüler teori (Galaburda ve ark. 1994; Livingstone ve ark. 1991; Chase ve Stein 2003; Stein ve Walsh 1997) olarak sınıflandırılmıştır (Shaywitz ve Shaywitz 2005).

2.1.5.3.1. Fonolojik Kuram:

Okuma, kod çözme ve anlama olmak üzere iki ana süreçten oluşur (Gough ve Tunmer 1986). Dislekside, fonolojik modül düzeyinde bir bozukluk, konuşulan kelimeyi altta yatan fonolojik öğelere bölme ve daha sonra her harfi karşılık gelen sese bağlama yeteneğini bozar. Sonuç olarak, okuyucu ilk önce sözcüğü çözerken ve ardından onu tanımlarken güçlük çeker. Ancak bu kişilerde, genel zeka, muhakeme, kelime dağarcığı, sentaks gibi dil becerileri ve yüksek kognitif fonksiyonlar sağlamdır. Bu durum (yüksek bilişsel fonksiyonlar sağlamken fonolojik analizde defisit bulunması), akıllı, yetenekli kişilerdeki okuma güçlüğü paradoksunu açıklamaktadır. Modele göre, alt kademedeki sınırlandırılmış bir açık dilsel işlev (fonoloji), üst düzey süreçlere erişimi ve metinden anlam çıkarma becerisini engeller. Sorun şu ki, etkilenen okuyucu, basılı sözcük ilk çözümlenip tanımlanıncaya kadar, daha üst düzeydeki dil becerilerini kullanarak anlamaya erişemez (akt. Shaywitz ve Shaywitz 2005). Dislektik bireylerin sözcüklerin fonolojik analizinde, diğer bir deyişle, kelimelerin fonetik segmentlere ayrılarak kodunun çözülmesinde, sağlıklı kontrollerden önemli derecede yetersiz olduğu gösterilmiştir (Pennington ve ark. 1990).

Fonolojik kuram, bir alfabetik sistemi okumayı öğrenmenin, grafem-fonem ilişkisini, yani harfler ile konuşmayı oluşturan sesler arasındaki ilişkiyi öğrenmesini gerektirdiğine

işaret ederek, dislektiklerin okuma zayıflığını açıklar. Bu seslerin zayıf bir şekilde temsil edilmesi, depolanması veya alınması, alfabetik sistemlerin okunmasının temelini oluşturan yazı-sesli yazışmaların öğrenilmesini etkilemektedir (akt. Ramus ve ark. 2003a). Teorisyenler fonolojik sorunların doğası hakkında farklı görüşler edinirken, fonolojik bilgilerin disleksideki merkezi ve nedensel rolü üzerinde hemfikirdirler. Dolayısıyla fonolojik teori, bir bilişsel bozukluk ile açıklanacak davranışsal sorun arasında basit bir bağlantı olduğunu varsaymaktadır. Nörolojik seviyede genellikle bozukluğun kökeninde, fonolojik temsillerin altında yatan sol hemisfer perisilvian beyin bölgelerinin veya fonolojik ve ortografik gösterimler arasında bağlantının konjenital bir işlev bozukluğu olduğu varsayılır (Ramus ve Szenkovits 2008).

Dislektik olgularda fonolojik kod çözme becerisinde sorunların sık görülmesi, yapılan PET tarama çalışmalarında Broca alanı ile süperior temporal ve inferior parietal korteks arasında köprü görevi gören sol insulanın disfonksiyonel olduğu gözlemlenmesi ile, MRI görüntüleme çalışmalarında ise dil ile ilişkili bir alan olan Heschl gyrusunda dublikasyon varlığı ile ilişkilendirilmiştir (Paulesu ve ark. 1996; Leonard ve ark. 2001).

Normal beyin dil bölgelerindeki postmortem elektron mikroskobu çalışmaları sonucunda sol posterior superior temporal lobun aksonlarının daha kalın miyelinlendiği bilinmektedir (Anderson ve ark. 1999). Disleksisi olanların beyinlerinin morfolojik incelenmesi genellikle serebral korteks ile sınırlıdır ve çoğunlukla temporal yüzey üzerinde yoğunlaşmıştır. Galaburda ve arkadaşları postmortem dislektik bireylerin beyinlerini incelemiş ve temporal lobdaki dil alanı olan planum temporalede simetri olduğunu tespit etmiştir. Bu simetriyi sol tarafta görece azalmadan ziyade sağ taraftaki büyümenin etkisi olarak değerlendirilmiştir (Galaburda ve ark. 1985). Kortikal simetri daha sonra değişmiş nöronal migrasyon paternleri ve / veya gelişim sırasında nöronal budanma oranında azalmaya bağlı sağ hemisfer nöron sayısındaki artış ile ilişkili bulunmuştur (Galaburda ve ark. 1986).

2.1.5.3.2. Hızlı İşitsel İşleme Kuramı

Alfabetik dillerde yazılı karakterler (grafemler), bir kelime oluşturmaya yarayan en küçük anlamlı ses birimi olan fonemlere karşılık gelir. Konuşma içindeki fonemik

segmentleri tanımlamak ve ayırt etmek için kritik olan akustik değişikliklerin birçoğu, onlarca milisaniye içinde gerçekleşir ve akustik işleme hızı gerektirir (Tallal ve ark. 1998). Gelişimsel okuma bozuklukları olan bireylerin, zamansal ses işleme ve dizileme ile ilgili zorluklar sergiledikleri bildirilmiştir (Wood ve ark. 1991).

Dislektik bireylerde, sağlıklı kontrollere kıyasla kelimelerin fonolojik analizinde (kelimeleri fonetik parçalarına dönüştürmede) anlamlı ölçüde bozukluk mevcuttur (Pennington ve ark. 1990).

Sözlü ve / veya yazılı dil öğrenme bozukluğu (LI) olan bireyler, zayıf dil ve okuma yazma becerilerine ek olarak, dinamik (kısa, hızla değişen) işitme ve görsel duyu uyarılarına karşı daha az duyarlıdırlar (Farmer ve Klein 1995; Tallal ve ark. 1993). Hızlı sunulan veya hızla değişen işitsel uyarıların farkedilmesinde eksikliklerin, fonolojik gelişim ve bozukluklarda doğrudan rol oynadığı, özellikle konuşma içinde fonemik unsurları tanımlamak ve ayırt etmek için kritik olan milisaniyelik akustik işlemlerin dil öğrenme bozukluğu olan birçok bireyde bozulmuş olduğu gösterilmiştir (Tallal ve ark. 1998).

Erken ve geç işitsel uyarılmış potansiyelleri EEG eşliğinde kaydedilen okuma ve yazma güçlüğü çeken 14 çocuk ve sağlıklı kontrolden oluşan bir çalışmada, dislektik bireylerde erken (beyin sapı) işitsel uyarılmış potansiyellerde merkezi iletim zamanının ve dalga genliğinin normal asimetrisinden yoksun olduğu; geç (kortikal) uyarılmış potansiyel bileşenlerinin amplitütünün azaldığı, spontan EEG aktivitesinin tüm spektral bantlarda güçte önemli ölçüde arttığı ve bu aktivitenin duyu uyarımındaki değişikliklere daha az yanıt verdiği gözlenmiştir (Pinkerton ve ark. 1989).

2.1.5.3.3. Görsel Kuram

Özgül öğrenme bozukluğu olan bireylerin okuma sırasında fonetik kurallara bağlı hatalardan çok, görsel hatalar yaptıkları ileri sürülmektedir. Hızlı görsel işleme testlerinde düşük performans göstermeleri üzerine görsel kuram geliştirilmiştir (Eden ve ark. 1996).

Görsel yolağın magnoselüler ve parvoselüler olmak üzere iki alt bölümü vardır. Düşük kontrastlı hızlı değişen görsel bilgi magnoselüer bölüm ile taşınırken, yüksek kontrastlı, yavaş görsel uyaranlar parvoselüer bölüm ile taşınmaktadır. Magnoselüer yolakta defekt hipotezi ile uyumlu olarak dislektik bireylerin yavaş ve yüksek kontrastlı uyaranlara normal tepkiler gösterirken; hızlı, düşük kontrastlı uyaranlara azalmış görsel uyarılmış potansiyelle yanıt verdikleri görülmüştür. Özgül öğrenme bozukluğunda lateral genikülat nükleusun magnoselüer katmanında da anormallikler bulunmuştur (Livingstone ve ark. 1991).

Okuma bozukluğu olan çocukların %75'inden fazlasında görsel anormallikler, magnosellüer defisit rapor edilmiştir (Lovegrove ve ark. 1986; 1990). İki görsel uyaran hızlı ardarda sunulduğunda, iki görüntü birleşerek tek bir sunum olarak görünür. Özellikle düşük frekans uyaranlarında, iki sunuyu ayırt etmek için gerekli zamansal ayırım dislektik çocuklarda normal çocuklara kıyasla 100 ms'ye kadar daha uzun bir süre gerektirmektedir (Di Lollo ve ark. 1983).

2.1.5.3.4. Magnoselüer Kuram:

Lateral genikülat nükleus altı katmandan oluşur ve retinal ganglion hücreleri ile primer visual korteksten girdi alır. Dört dorsal parvoselüer katman ile iki ventral magnoselüer katman arasında önemli farklılıklar vardır (Stein ve Talcott 1999).

Magnosellüer disfonksiyon sadece görsel yollarla sınırlı değildir. Görsel, işitsel ve taktil uyaranlar da dahil tüm modaliteleri kapsar (Stein ve Walsh 1997).

Dislektik bireylerde düşük kontrastlı, hızlı uyaranlara görsel uyarılmış potansiyellerde azalmış yanıt olduğu gözlenmiştir (Livingstone ve ark. 1991).

Disleksik beyinlerin postmortem analizi neokortikal malformasyonları, temporal konuşma bölgelerinde anormal sol-sağ asimetrisi ve talamik duyu çekirdeğinde hücre boyutunda önemli farklılıkları ortaya koymuştur. Bu bulgular talamusun magnosellüer bölümlerinin dislektiklerde seçici olarak bozulduğunu ve bu da talamokortikal transmisyonun bozulmasına neden olabileceği hipotezini ortaya çıkarmıştır (Galaburda

ve ark. 1985; 1994; Livingstone ve ark. 1991). Yine başka bir postmortem beyin lateral genikülat nükleustaki magnosellüler tabakanın analizinde kontrol grubuna kıyasla dislektik bireylerin magnosellüler hücrelerin %20 daha küçük olduğu gözlenmiştir (Livingstone 1991).

2.1.5.3.5. Serebellar Kuram

Öğrenme bozukluğu olan çocuklarda akademik becerilerin yanında zamanı değerlendirme, ince motor becerileri, koordinasyon ve denge ile ilgili problemler de gözlenmektedir. Bu sorunları açıklamak için serebellar kuram öne sürülmüştür (Nicolson ve Fawcett 1990; 1994; Stoodley ve ark. 2005). Dislektik bireylerin tekrarlandıkça otomatikleşmesi gereken işlerde sorun yaşamaması bu kuramla açıklanmaktadır.

Serebellum geçmişte sadece motor becerilerle ilişkilendirilse de son zamanlarda okuma ve dil ile ilgili bilişsel işlevlerde ilişkisi gösterilmektedir. Görüntüleme çalışmalarında serebellumun fonolojik işlemelemeden sorumlu sol inferior frontal girus ve sol lateral temporal korteks ile fonksiyonel bağlantıları olduğu bildirilmiştir (Booth ve ark. 2007). Brunswick ve arkadaşları okuma sırasında yapılan PET çalışmasında dislektik bireylerde sol posteroinferior temporal korteksin (Wernicke ve Brocka alanı) yanı sıra sol serebellumda da aktivasyonun az olduğunu göstermişlerdir (Brunswick ve ark. 1999). Yapısal görüntüleme çalışmaları gelişimsel disleksisi olan çocuklarda serebellumun sağ ön lobunun daha küçük olduğunu ve okuma performansı ile korele olduğunu göstermiş, hızlı otomatik isimlendirmeden sorumlu serebellar- frontal döngünün anormal olduğunu bildirmiştir (Eckert ve ark. 2003). Gelişimsel disleksi tanımlı yetişkinlerin serebellumu okuma sırasında anguler girus ve inferior frontal girus ile daha az bağlanma göstermektedir (Horwitz ve ark 1998; Stanberry ve ark. 2006).

Yine pek çok farklı çalışmada dislekside serebellar fonksiyon bozukluğu ve magnosellüler nöronların azalmış boyutu ile karakterize serebellar anormallikler bildirilmiştir (Livingston ve ark. 1991, Fawcett ve ark. 1996; Nicolson ve ark. 1999). Nörogörüntüleme çalışmalarında normal okuma becerisine sahip bireylere göre dislektik bireylerde beyaz cevher yolaklarının bütünlüğü, gri cevher volümü, simetrisi ve lateralizasyonunda farklılıklar bildirilmiştir; Stoodley inferior parietal lob, inferior frontal

girus ve serebellumda yapısal farklılıklar olduğunu belirtmiştir (Stoodley ve Stein 2013).

Serebellar enfarktlar ataksi, koordinasyon bozukluğu, eklem ve göz hareket bozukluklarının yanı sıra dil bozukluklarına da sebep olmaktadır. Enfarkt sonrası hasta ve kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmalarda, dil becerilerini anlama, isimlendirme, doğru-yanlış soruları, karmaşık sorular, karşılaştırma, tekrarlama, okuma ve yazma işlevleri de anlamlı derecede farklı bulunmuştur (Karacı ve ark. 2008).

Serebellar asimetrinin dominant el seçimi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda sağ elinin dominant olarak kullanan bireylerde serebellar asimetrinin daha belirgin olduğu saptanmıştır (Snyder ve ark. 1995; Rae ve ark. 2002). Sağ elini kullananlarda serebellumun sağ tarafında gri cevherin daha büyük olduğu gözlenmiş ve el seçimiyle serebellar asimetrinin ipsilateral olduğu saptanmıştır (Leiner ve ark. 1991). Dislektik bireylerde ise ön lobda sol-baskın serebellar asimetri olduğu gözlenmiştir (Leonard ve ark. 2001).

Manyetik rezonans görüntüleme sağlıklı çocuklarda serebellar asimetri gözlenirken (sağ gri madde > sol gri madde); dislektik çocuklarda daha önceleri temporal ve parietal loblarda kendini gösteren simetri, bu çalışmada serebellar simetri olarak gözlenmiş ve fonolojik farkındalık defisitiyle ilişkili bulunmuştur (Rae ve ark. 2002). Eckert ve arkadaşları ise anatomik ölçümlerle dislektik bireylerin sağ serebellum ön lob hacminin sağlıklı kontrollere kıyasla daha küçük olduğunu göstererek bu çalışmayı desteklemişlerdir (Eckert ve ark. 2003).

Dislekside görülen bozukluklar ile serebellar hasar gören hastalar arasındaki benzerlikler, dislektik bireylerde gözlenen kognitif ve motor problemler gibi serebellar bozukluk işaretleri varlığı ve dislektiklerde fonksiyonel ve nöroanatomik serebellar farklılıkların gözlenmesi serebellar bozukluk hipotezini desteklemektedir.

2.1.6. Klinik Tanı

Öğrenme doğumdan itibaren yaşam boyunca süreğen olarak devam eder. Hayatın her alanında gerekli olup, akademik, sosyal ve davranışsal alanlarda kişinin bilgi dağarcığını durmaksızın genişletir. Öğrenme bozukluğu olan çocuklar, bu alanların hepsinde ya da bir kısmında sorun yaşayabilirler. Ortak bir tanı altında buluşmalarına rağmen, hepsinin klinik belirtileri kendine özgüdür.

Özgül öğrenme bozukluğu çok çeşitli sorunları içerisinde barındırır. Organizasyon, işitsel ve görsel algı, işleme hızı, dikkat, ince ve kaba motor becerileri, soyutlama, sosyal yeterlilik alanları en sık zorluk yaşanan alanlardır (Silver 1986).

Daha yakın zamanlarda yapılan çalışmalar yalnızca tek bir açık üzerinde durmak yerine, örtüşmeleri daha iyi anlamak için farklı öğrenme alanlarındaki açıklar arasındaki ilişkiyi (yani okumadaki ve matematikteki bozuklukları) incelemeye başlamıştır. Bulgular bir öğrenme alanında eksiklik yaşayan çocukların sıklıkla diğer alanlarda açıklar gösterdiğini göstermektedir (Dirks ve ark. 2008; Lewis ve ark.1994)

Öğrenme bozukluğu çocuğun sadece akademik yaşantısını etkilemekle kalmayıp yaşamın pek çok alanını da etkilediği için psikiyatrik ek tanıları da beraberinde getirmekte, veliler ve öğretmenleri de hayal kırıklığına uğratabilmektedir.

2.1.6.1. Bilgi İşleme Sorunları

Bilgi işleme modeline göre öğrenme sürecindeki aşamalardan bir ya da birkaçında sorun olabileceği düşünülmektedir. Öğrenme süreci input, bilgiyi bütünleme, bellek ve çıktı aşamalarından oluşur (akt. Karaman ve ark. 2012).

2.1.6.1.a. İntput Sorunları

Bu aşamada göz, kulak gibi periferik duyu organlarından bağımsız, bilgi henüz işlenmemiş halde beyindeki duyu alanlarınca alınır. Görsel algı sorunu olan bireylerde küçük farklılıklar fark edilemez. Birbirine benzer harfler karıştırılır, geometrik şekillerin kopyalanmasında sorun yaşanır. Okuma sırasında satırı izlerken zorlanma, hecelerin yerlerini değiştirme, nesnelerin boyut, uzaklık ve derinliklerini algılamada güçlükler, bu sebeple sık yaşanan sakarlıklar gözlenebilir. İşitsel algı sorunu olan bireylerde ise sesler arasındaki farklılıkların ayırt edilememesi, aynı andan iki farklı işitsel uyaran

verildiğinde birini algılayamama nedeniyle dinlemiyormuş gibi görünme sık yaşanan güçlüklerdendir (akt. Karaman ve ark. 2012).

2.1.6.1.b. Bütünleme Sorunları

Bu aşamada alınan uyarının anlamlı bilgiye dönüşebilmesi için öncelikle düzgün bir sıraya yerleştirilmesi, yorumlanması ve eski bilgilerle organize edilmesi gerekmektedir. Sıralama güçlüğü yaşayan bireyler önce-sonra, dün-yarın gibi kavramlarda sorun yaşarlar. Bütünleme sorunu olan çocuklar soyut anlamadaki eksiklikleri nedeniyle deyimleri, esprileri anlayamazlar. Bilgilerini birleştirip genelleyemezler (akt. Karaman ve ark. 2012).

2.1.6.1.c. Bellek Sorunları

Bellek, bilgiyi ilerleyen zamanlarda tekrar kullanabilmemiz için gerekli olan depolama fonksiyonudur. Bu alanda zorluk yaşayan bireyler, bir bilgiyi öğrenene kadar normal bireylerden daha fazla tekrara ihtiyaç duyarlar. Öğrenme bozukluğu olan çocukların uzun süreli belleklerinde sorun olmazken, kısa süreli bellek sorunu daha sık gözlenir (akt. Karaman ve ark. 2012).

2.1.6.1.d. Çıktı Sorunları

Öğrenilen bilgiler dil, ince ve kaba motor aracılığı ile ifade edilir. Özgül öğrenme bozukluğunda tabloya dil ve motor beceri sorunları eklenmektedir. Bisiklet sürme, merdiven inip çıkabilme, çatal, kaşık tutabilme becerileri, sorulan sorulara uygun yanıtları verebilmek için organizasyon yapabilme becerileri sıklıkla etkilenmiştir (akt. Karaman ve ark. 2012).

2.1.6.2. Okul Öncesi (Erken Dönem) Belirtileri

ÖÖB klinik belirtileri yaşamın çok erken dönemlerinden itibaren farklı alanlarda kendini göstermesine rağmen, aileler bu belirtilerin gelişim döneminin doğasından kaynaklandığını düşünebilir. Ebeveynler dil, algısal alan, motor alan, bellek, dikkat,

organizasyon, duygusal-sosyal alanda gerilik fark etseler bile, bu durumun zamanla düzeleceği inancı ve çocuklarının etiketlenmesi endişesiyle müdahaleyi ertelemektedirler. Ancak erken dönemde müdahale edilen çocuklarda okumanın doğruluğu ve akıcılığı sağlanırken, tanıda geç kalındığı zaman yoğun bir müdahale sonrası okumanın doğruluğu geliştirilebilmesine rağmen, gereken akıcılığın ise sağlanamadığını bilinmektedir (Alexander ve Slinger 2004).

Erken dönemde konuşmada gecikme, objeleri isimlendirmekte zorlanma, nesnelerin isimlerini karıştırma (ceket-yelek vb.), eylem sözcüklerini karıştırma (kaldırmak-indirmek vb.), sözcüklerdeki harflerin yerlerini değiştirme (kitap- kipat vb.), harf-ses ilişkisini öğrenmekte zorluk yaşama belirtilerini gösterirler. Renk, sayı, geometrik şekilleri öğrenmekte güçlük yaşar, objeleri şekil, renk ve boyutlarına göre sınıflandırmak ve sıralamakta zorlanırlar. Zaman, mekan, yön kavramlarına ilişkin güçlükleri mevcut olup, ayakkabılarını ters giyebilirler. El tercihinde gecikme, düğme ilikleyememe, şekillerin çiziminde güçlük gibi ince motor becerilerde geriliğin yanı sıra, merdiven inip çıkmak, top atıp tutmak, bisiklet sürmek gibi kaba motor ve koordinasyon alanlarında da gerilik gözlenebilir. Giyinirken giysilerin sırasını karıştırma, yapılacak bir işi başlama ve bitirmede güçlük, ardışık işleri karıştırma gibi organizasyon alanında belirtiler gösterebilirler (Sürücü ve Gündoğdu 2008).

2.1.6.3. Okul Dönemi Belirtileri

Okul, çocukların ebeveynlerin korunaklı yuvasından çıkıp, dış dünya ile karşılaştıkları, şimdiye kadar edindikleri becerileri kullanarak sosyal çevrelerini genişlettikleri ve akademik alanda dağarcıklarına yeni bilgiler kattıkları bir kurumdur. ÖÖB tanısı sıklıkla ilkokul döneminde konur. ÖÖB tanısı olan çocukların okul başarıları genelde düşüktür. Fonem- grafem ilişkisini kurmakta zorlanır, bir sözcüğü hecelere yanlış ayırır, okurken satırı parmağıyla takip eder, b-d, m-n, b-p, s-z, r-n harflerini karıştırır, gördüğü sözcük ve sayıları ters okur ve yazar (ev-ve, 43-34), sözcükleri okurken ve yazarken harf- hece

atlar, okuduğunu anlamakta zorlanır, yazılı ödevlerini tamamlamak için yaşitlarından daha fazla zamana ihtiyaç duyarlar. Okuma ve yazmayı sınıftaki arkadaşlarından daha geç öğrendikleri için sıklıkla etiketlenir ve dışlanırlar. Sayıların ardışıklığını, matematik sembollerini, çarpım tablosunu öğrenmekte zorlanırlar, saati öğrenmekte, zamana ilişkin kavramları ve fiillerin zamanlarını anlamakta güçlük çekebilirler. Motor-koordinasyon alanında el yazıları çirkindir, sağ-sol kavramlarını karıştırırlar. Çapraz lateralizasyonları vardır. Ardışık hareket gerektiren sporlarda başarısızdırlar. Sakarlık ve beceriksizlikleri yüzünden sık kaza geçirebilirler. Günler, aylar, mevsimler, alfabenin harflerinin ardışıklığını öğrenmekte güçlük çekerler. Yeni öğrenilen bilgiyi hatırlamak ve sırasıyla anlatmakta yetersizdirler (Sürücü ve Gündoğdu 2008).

2.1.6.4. Ergen ve Erişkin Dönem Belirtileri

ÖÖB tanısı olan kişileri bu dönemde en çok zorlayan şey düşüncelerini yazılı ya da sözlü olarak ifade etmektir. Uzun kelimeleri telaffuz etmekte güçlük, okuduğunu tekrar okuma ihtiyacı, soyut kavramları anlamakta zorlanma, yabancı bir yerde yer-yön karıştırma, aynı anda birkaç şeyi akılda tutamama, detayları gözden kaçırma, zamanı iyi kullanamama, topluluk önünde konuşmakta güçlük, değişikliğe uyum sağlayamama şeklinde belirtiler erişkinlik döneminde de devam etmektedir (Sürücü ve Gündoğdu 2008).

2.1.7. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanı belirli bir bozukluğun belirtilerine benzer klinik tablo ile giden diğer nedenlerin gözden geçirilmesi anlamına gelir. Bir öğrenme yetersizliğinden şüphelenildiğinde, diğer klinik koşullardan ayırt edilmelidir. ÖÖB'nin temel başvuru sebebi olan akademik zorluk, sosyal, duyuşsal, nörolojik sebeplerden kaynaklanabilir. Tanı ve değerlendirme sürecinde ayrıntılı fizik muayene, duyu muayenesi, nörolojik muayene, laboratuvar testleri mutlaka yapılmalıdır. Her olguda görme ve işitme kusurları mutlaka ayırt edilmelidir. Pediatrik inme, travmatik beyin hasarı, işitme ve

görme bozukluğu gibi durumlar gözden geçirilmelidir (APA 2013). Öğrenme sorunları gözle görülür nöbet olmasa da bazı epilepsi türlerinde de gözlenebilmektedir (Yung 2000). Anemi, hipotiroidi, çinko eksikliği, kurşun entoksikasyonu bireyin öğrenme becerilerini etkileyebilir. SSS'in dejeneratif hastalığı (Schilder hastalığı vb.) olan çocuklarda, en erken klinik bulgular genellikle hafıza kaybı ve bilişsel becerilerde bozulmadır. Bu klinik bulgular hastalığın erken döneminde ortaya çıkmaktadır. İlişkili akademik problemler başlangıçta öğrenme güçlükleri olarak teşhis edilebilir. Frajil X, fenilketonüri, Turner sendromu gibi nörolojik tablolarda da öğrenme bozukluğu görülebilir (Shalev ve ark. 2000).

Ayırıcı tanıda en önemli tanı zihinsel geriliktir. Ancak ÖÖB'deki öğrenme bozukluğu zihinsel fonksiyonların normal seviyelerinde ortaya çıkmasıyla zeka geriliklerinden ayrılır. Motor ya da dil gelişiminde matürasyonel gecikme olan çocuklar akademik sorunlar yaşayabilir. Buna ek olarak DEHB, psikotik bozukluk gibi birçok psikiyatrik tablo da öğrenme sorunları ile karşımıza çıkabilir (APA 2013).

Daha önce de belirtildiği gibi tıbbi, eğitimsel, psikolojik ve psikiyatrik değerlendirmeler doğru tanının aydınlığa kavuşturulmasına yardımcı olmalıdır (Silver 1986).

2.1.8. ÖÖB'de Görülen Psikiyatrik Eş Tanılar

Psikiyatride birliktelik durumları tanı ve tedavi için çok önemlidir. Özgül öğrenme bozukluğunda komorbiditeye ilişkin veriler, çalışmanın yöntemine ve örneklem grubuna göre değişkenlik gösterse de diğer psikiyatrik hastalıklarla sık birliktelik gösterdiği bilinmektedir (Willcutt ve Pennington 2000a). Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, davranım bozukluğu, depresyon, anksiyete bozuklukları gibi sorunların özgül öğrenme bozukluğuna eşlik etmesi akademik başarıyı daha da düşürür. Bu yüzden tanı ve tedavi aşamasında bütüncül bir yaklaşım gerekmektedir (Kılıç 2016).

Ayrıca Willcutt ve Pennington (2000a, b) komorbid psikiyatrik durumlar ve disleksi üzerine yapılan bir araştırmada, dislektik bireylerin okuma bozukluğu olmayan kişilere göre içselleştirme ve dışa yönelim bozukluklarında anlamlı derecede yüksek oranlar sergilediğini bildirmiştir.

B olan çocukların %79'unda psikolojik bozukluk eş tanısı bulunmuş, bunların %32'sinin ie atım bozuklukları, %28'inin dışavurum bozuklukları, %19'unun ise diğer bozukluklar olduğu saptanmıştır (akt. Sahoo ve ark. 2015).

Bir başka komorbidite araştırmasında ise B'ye %66.2 oranında başka bir psikiyatrik durumun eşlik ettiği, bunların arasında en sık görülenin uyum bozukluğu olduğu ve bunu sırasıyla hiperkinetik bozukluk ile anksiyete bozukluğunun takip ettiği bildirilmiştir (Bcker ve Neuhuser 2003).

alışmalar okuma başarısı ile antisosyal davranış arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir. İngiltere'de yapılan bir ikiz çalışması ile nedensellik araştırılmış ve hem okuma bozukluğu hem de antisosyal davranış için ortak çevresel faktörler olduğu ve bu nedenselliğin erkeklerde daha güçlü olduğu ortaya çıkmıştır (Trzesniewski ve ark., 2006).

Okuma bozukluğunun diğer zihinsel sağlık bozukluklarıyla ilişkili olarak bir sonuç veya etyolojik faktör olup olmadığı net değildir. Optimal okuma gelişiminde yer alan süreçlerin anlaşılması, diğer zihinsel sağlık bozuklukları ile birliktelik konusunda daha fazla bilgi sağlayacaktır (Kılıç 2016).

2.2. Serebellum

2.2.1. Serebellum Anatomisi ve Fizyolojisi

Serebellum posterior fossada bulunur ve beynin hacminin yaklaşık % 10'unu oluşturur. Beyin sapına serebellar pedinküller yoluyla bağlıdır. Üst pedinkül talamus yoluyla serebellumdan serebral kortekse bilgi taşıyan lif yolları içerir; orta pedinkül, pontin çekirdekleri vasıtasıyla serebral korteksten serebellumaya doğru ilerleyen lif yollarından oluşur. Alt pedinkül serebellumu, vestibüler sistem ve omurilik ile birleştiren afferent ve efferent fiber yolları hem de nükleus olivaris inferiordan serebelluma gelen projeksiyonları taşır. Serebellum ortada vermis ile bağlı iki

hemisferden oluşur. Serebellar korteks on lobüle ayrılır (I-X). Lobül I-V serebellumun ön lobunu oluşturmaktadır; lobül VI-IX arka lob ve lobül X flocculonodüler lob olarak sınıflandırılmaktadır. Serebellar korteksten derin çekirdeklere projeksiyonlar orta hat vermisten en medialdeki derin çekirdek olan nucleus fastigiye projeksiyon yapacak şekilde düzenlenir. Hemisferlerin medial, paravermal bölgeleri interpositus çekirdeğe (nucleus globosus ve nucleus emboliformisten oluşur) ve lateral hemisferlerdeki korteks dentat nükleusa projeksiyon yapmaktadır. Daha sonra derin çekirdekler talamus vasıtasıyla serebral kortekse ve beyin sapı çekirdeği vasıtasıyla omurgaya projeksiyonlar gönderirler. Bu yolakta serebellum, spinal kord ve serebral korteks ile kapalı döngü devreleri oluşturur. Örneğin, serebellum, talamus yoluyla sensorimotor korteksle projeksiyon gönderir ve bu bölgeler pons yoluyla serebellumaya geri döner. Serebellumdaki bu anatomik bağlantıların organizasyonu, serebellar fonksiyonel topografyanın temelini oluşturur; buradaki serebellumun farklı bölgeleri serebral korteksin ve omuriliğin farklı bölgelerinden gelen bilginin yönlendirilmesi ile ilgili bilgi verir (Stoodley ve Limperopoulos 2016).

Serebellar gelişim bir dizi gelişim sürecini takip eder. Gebeliğin 20 ila 40. haftasında serebellum büyüme dönemine girer ve bu süre zarfında serebellum diğer serebral yapılara paralel olmayan bir hızda gelişir. Gebelikte fetal beyin hacimlerinin MRI ile hesaplandığı bir çalışmada, serebellum hacminin 25.4 ila 36.6 hafta arasında 4 kat arttığı gözlenmiştir (Clouchoux 2012). Preterm doğan çocuklarda bilişsel bozukluklar ve akademik başarısızlıkların bildirilmesi üzerine preterm ve term doğan bebeklerde 3 boyutlu volumetrik MRI ile serebellar hacimler ölçülmüş ve preterm doğan bebeklerin serebellar hacimleri, miadında doğan bebeklere göre anlamlı oranda küçük bulunmuştur. Preterm bebeklerde 28. gestasyonel haftadan 40. haftaya kadar ortalama serebellar hacmin ortalama beyin hacmine ve intrakraniyel hacme göre çok daha hızlı arttığı gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda serebellar büyüme bozukluğunun direkt serebellar yaralanma yokluğunda bile, beyin hasarlarıyla kuvvetli bir korelasyon gösterdiği düşünülmüştür (Limperopoulos ve ark. 2005).

İnsan serebellumunda beyindeki toplam nöron sayısının %80'ini temsil eden yüz milyardan fazla nöron bulunur (Andersen ve ark. 1992). Serebral kortekse bakıldığında üçte ikisi görülebilirken, serebellum derin katlantılar içerdiği için, görünen kısım korteksin yalnızca onda biridir (Sultan ve Braitenberg 1993).

Korteksin çıktıları esas olarak, serebellumun beyaz maddesine gömülü olan intraserebellar çekirdeğe yöneliktir. Otuz milyon Purkinje hücresi aksonları ile korteksten çekirdeklere bilgi aktaran tek nöronudur. Serebellar korteks medialden laterale doğru kabaca üç longitudinal bant ile ayrılmıştır. Bu üç uzunlamasına bölme; fastigial ve vestibüler çekirdekler, globus ve emboliform çekirdekler (birlikte interpositus nükleus olarak adlandırılır) ve dentat veya lateral çekirdek olmak üzere üç nöronal gruba bağlanır. İki transvers fissür serebellumu üç loba böler. Posterolateral fissür, en kaudalde bulunan flocculonodular lobu corpus cerebelliden ayırır. Primer fissür, corpus cerebellinin posterior lobu ile anterior lobu arasında uzanır. Flocculonodular lob çoğunlukla vestibüler girdileri alır ve serebellumun en eski kısmı olan archicerebellumu oluşturur. Spinal kord girdisi alan corpus cerebelli bölgesi paleocerebellum olarak adlandırılır. İnsanlar da dahil olmak üzere primatlarda şimdiye kadarki en büyük bileşen boyutu serebral hemisferlerin gelişimiyle ilişkili olan neocerebellum olup, bu girdinin hakimiyeti altındadır (Sacchetti ve ark. 2005).

İnsan serebellumunda, ön lob ve lobül VIII' in sensorimotor serebellumun temsilini içerdiği, posterior lobun lobül VI ve lobül VII'nin bilişsel serebellumu temsil ettiği ve posterior vermisin limbik serebellumun anatomik alt tabakası olduğu şeklinde topografik bir organizasyon olduğu düşünülmektedir (Stoodley ve Schmahmann 2010). Hayvanlarda ve insanlardaki beyin görüntüleme çalışmalarında ve de elektrofizyolojik çalışmalarda ön lob (medial lobül VI'ya uzanır) ve lobül VIII' in, sensorimotor homunculusu içerdiği saptanmıştır (Grodz ve ark. 2001). Posterior serebellum ise, bilişsel görevlerle ilişkili olarak prefrontal korteks de dahil olmak üzere kortikal alanlarla asosiyasyon yapar (Stoodley ve Schmahmann 2009). Spino ve vestibüloserebellum duyu ve motor bilgi entegrasyonu ile ilişkilendirilmiştir (Grodz ve ark. 2001).

2.2.2. Serebellum Histolojisi

Serebellum nöral tüpün alar (dorsal, duyu) plakasından farklılaşır ve metencefalonda bulunur. Serebellumdaki tüm hücreler bir germinal matriks bölgesinden ortaya çıkar. Serebellum, nöronal popülasyonların tek bir germinal bölgeden değil; en azından iki farklı germinal bölgeden ortaya çıktığı beyindeki olağandışı yapılardan biridir.

Serebellumdaki başlangıç germinal matriksi önden isthmus ve arkadan koroid pleksus tarafından sınırlanır. Germinal matriks başlangıçta tipik bir nöroepitelyal ventriküler bölge ve rhombic lip olarak da bilinen daha kaudal germinal trigon bölgesinden oluşur. Ventriküler bölgeden ayrılan ilk nöronlar, serebellar kortekste derinleşecek nükleer nöronlardır. Geçici plaka benzeri bir yapı oluşturmak üzere ventriküler bölgeden Purkinje hücrelerinin çıkışı ilk nükleer nöronların ortaya çıkışından kısa süre sonra gerçekleşir. Rhombic lip'ten gelen ikincil bir germinal matriksin oluşması (external granüler tabaka (EGL)), yaklaşık nükleer ve Purkinje hücrelerinin bölünmeyi bıraktığı zamanda gerçekleşir. Bu EGL hücreleri, serebellar yüzey üzerinde bir alt pozisyona göç ederken, Golgi nöronları azalmakta olan ventriküler bölgeden farklılaşır.

Aynı zamanda moleküler tabakayı kolonize eden yıldız ve sepet hücreleri de üretilmektedir. Granül hücre nöroblastları radyal glial liflerin (Golgi epitelyum hücrelerinin Bergmann lifleri olarak da bilinirler), moleküler tabaka ve gelişmekte olan Purkinje hücrelerinin üzerinden geçerek radyal bir şekilde göç ederler. Bu sırada serebellum kavisli, sosis şeklindeki bir yapıdan folia adı verilen derin çatlaklar ve büyük parmak benzeri uzantılara dönüştürülür. Bu periyotta aynı zamanda serebellar kortekste inferior olivar nükleusun Purkinje hücrelerine tırmanma lifleri ve granül hücrelere spinal ve retiküler yosunsu lifler olmak üzere iki büyük ekstrinsik girdi olgunlaşır (Goldowitz ve Hamre 1998).

Serebellar korteks granül hücreleri, Purkinje hücreleri, Golgi hücreleri ve yıldız /sepet hücreleri olmak üzere beş ana nöron türü içerir. Korteks, ikisi de eksitator rol oynayan yosun lifleri ile tırmanıcı liflerden ve dağınık biçimde organize olan monoaminerjik ve kolinerjik afferentlerden olmak üzere üç farklı ekstra serebellar afferent alır (akt. Voogd ve Glickstein 1998).

Purkinje hücreleri, intraserebellar ve vestibüler çekirdeklerde bir inhibitör etki yapar. Purkinje hücreleri, beyin ve omurilikten tırmanıcı ve paralel lifler yoluyla tamamen farklı iki girdi yoluyla bilgi alırlar (Strata ve Rossi 1998). Tırmanıcı lifler, gövdeleri medullanın inferior olivar çekirdeğinde bulunan aksonların terminal dallanmalarıdır. Her Purkinje hücresi proksimal dendritlerine tek bir tırmanıcı lif alır. Tırmanıcı lif bağlantısı merkezi sinir sisteminde en güçlü eksitator sinapsı oluşturur. Yosun lifi afferenti, omurilikte ve beyin sapında bulunan çekirdeklerden kaynaklanır. Bu nöronlar,

aksonları, paralel lifleri, Purkinje hücrelerinin distal dendrit alanını yönlendiren granül hücrelerinin dendritleri ile temas halinde olurlar. Her iki yol intraserebellar çekirdeğe kollateral dallar gönderir. Purkinje hücre aktivitesi inhibisyon internöronları, yıldız hücresi ve sepet hücreleri tarafından düzenlenirken; golgi hücreleri, granül hücre aktivitesini düzenleyen inhibitör nöronlardır (akt. Sacchetti ve ark. 2005).

Granül hücreleri küçük glutamaterjik nöronlardır. Bunlar serebellar kortekste ve beyin tamamında sayıca en çok bulunan elemanlardır. Yosun lif terminalleri (rozet), kompleks sinapslardaki (glomeruli) birkaç granül hücrelerinin kısa, pençe benzeri dendritleri ile temasa geçer. Granül hücrelerinin aksonları miyelinsizdir. Serebellar korteksin yüzeysel, hücreden fakir moleküler katmanına doğru yükselir ve Purkinje hücrelerinin ve interneuronların dendritleri üzerinde genellikle ikiye ayrılıp sona erer. Purkinje hücreleri, serebellar korteksin tek çıkışı olarak hizmet eden büyük GABAerjik nöronlardır. Miyelinli aksonları serebellar çekirdeklerin nöronlarında ve bazı beyin sapı çekirdeklerinde son bulur. Purkinje hücresi dendritleri nispeten düzdür; bunların distal dalları dikenlerle kaplıdır. Paralel lifler bu dalların dikenleri üzerinde son bulurlar. Proksimal, pürüzsüz dallar; tek bir tırmanıcı lifden gelen çoklu sinapslarla yönlendirilirler (akt. Lichtman ve Colman 2000).

2.2.3. Serebellum Fonksiyonu

Serebellumun motor koordinasyon ve öğrenmeyle ilişkili olduğu bilinmektedir (Bastian 2006). Buna ek olarak serebellum biliş, duygu ve davranış gibi belirli motor dışı fonksiyonlara katkıda bulunmaktadır (Schmahmann ve Caplan 2006). Serebellar hasar hareket kaybına neden olmaz ancak hareketlerde koordinasyon kaybı, tremor gibi net ve tutarlı anormalliklere sebep olabilir. Bu anormallikler kendini göz ve dudak hareketlerinde, yürüyüş ve dengede gösterebilir. Bastian, serebellumun bu hareketlere etkisini feedforward besleme ile açıklamaktadır. Yani serebellum bir hareketten diğerine geçerken meydana gelebilecek hatayı en aza indirmek amacıyla ileri besleme adaptasyonunda görevlidir (Bastian 2006).

Başka bir çalışmada, primat mekansal çalışma belleğine talamus yoluyla dahil olduğu bilinen prefrontal korteks 46. bölgeye projekte olan subkortikal nöronları tanımlamak için herpes simplex virüs tip 1'in (HSV1) retrograd transneuron transportu kullanılmıştır. Serebellumun dentat çekirdeğinin kısıtlı bölgelerindeki ve globus pallidusun iç segmentindeki sınırlı sayıda bölgedeki birçok nöron, alan 46'dan gelen virüsün transneuron nakli ile etiketlenmiştir. Bu nöronların yerlerinin, HSV1 naklinden sonra serebral korteksin motor bölgeleri ile işaretlenenlerden farklı olduğu gözlenmiş; serebellum ve bazal gangliyonların sadece motor yapılar olarak düşünülmemesi gerektiği, çalışma belleği, kural tabanlı öğrenme ve gelecekteki davranışları planlama gibi bilişsel işlevleri olduğuna dikkat çekilmiştir (Middleton ve Strick 1994).

Prefrontal korteks ve bazal gangliyonla yakın ilişki içinde olduğu için, serebellumun özellikle sözel çalışma hafızasında, örtük öğrenmede, geçici bilgi işleminde ve dikkat ve duygusal düzenlemede bozulmalarda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Schmahmann and Sherman 1998; Ivry ve ark. 2002; Ito 2008).

Stoodley ve Limperopoulos'un yaptığı bir derleme çalışmasında serebellar hasar (örn. posterior fossa tümörleri) ve çocuklarda edinilmiş nörogelişimsel lezyonların sonuçlarını anlamada serebellar hasarın yeri ile fonksiyonel sonuçlar arasındaki ilişki araştırılmıştır. Sensorimotor korteks ile birbirine bağlanan serebellar bölgelerin hasarının motor bozukluklarla ilişkili olduğunu; posterolateral serebellar bölgelere müdahalenin, uzun vadeli bilişsel sonuçları etkilediğini ve orta hat posterior vermal hasarın davranışsal bozukluk ve otizm benzeri bir fenotip ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu bulgular serebellumun motor, bilişsel ve sosyal davranış davranışlarında muhtemelen gelişen serebral korteksin gelişiminde modüle edici etkisi yoluyla kritik bir rol oynadığını düşündürmektedir (Stoodley ve Limperopoulos 2016).

Sacchetti ve arkadaşları serebellumun hareketin koordinasyonuna ek olarak motor öğrenmeye, duygusal davranışa ve korku belleğine katıldığını öne sürmüştür. Vermisin hipotalamus, amigdala ve hipokampus ile fonksiyonel olarak birbirine bağlanması; duygusal davranışları düzenleyen entegre bir ağın bir parçası olarak serebellumun daha karmaşık bir rolü olduğunu düşündürmektedir (Sacchetti ve ark. 2005). Motor koordinasyona katılan serebellar bölgeler vestibüler sistemden, omurilikten ve

sensorimotor korteksten bilgi alır. Diğer serebellar bölgeler başlıca frontal, parietal ve oksipital asosiasyon alanlarından bilgi alır ve talamus yoluyla onlara geri dönerler. Son zamanlarda bazı yazarlar, serebellumun korku da dahil olmak üzere çeşitli non-motor fonksiyonlara katıldığını öne sürmüşlerdir. Bu bulgular serebellumun nonmotor bölgeleri ile duygular arasında bir bağlantı olduğunu desteklemektedir (Thach 1998).

Serebellum lezyonları kendini daima ataksik motor sendrom ile göstermez. İnme, tümör, serebellar dejenerasyon, serebellar hipoplazi ve agenezisi olan çocuk ve erişkinlerde; preterm doğum nedeni ile küçük serebelluma sahip çocuklarda; yürütücü işlevlerde (planlama, sözel akıcılık, soyut akıl yürütme, işlem belleği), vizyospasial yetilerde gerilik, kişilik değişiklikleri (disinhibe, uygunsuz davranışlar, affekt küntleşmesi), dil becerilerinde zorluklarla (disprozodi, anomi) karakterize serebellar kognitif affektif sendrom (CCAS) gözlenebilir (Schmahmann 2004; Schmahmann 1998)

Serebellumun motor kontrol, bilişsel ve affektif süreçlerde kritik bir rolü olduğu öne sürülmüş ve bu işlevlerle serebellumun anatomik bölgeleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Serebellum hareket, algılama ve affektif düzenlemeyi destekleyen serebral korteks bölgeleriyle zengin şekilde bağlantılı olduğu bilinmektedir. Serebellumun anterior lob ve lobül VI lezyonları serebral ve spinal motor sistemler ile serebellumun iletişiminin kesilmesine sebep olarak, serebellar motor sendromla sonuçlanır. Kognitif bozukluklar posterior lob lezyonları lobül VI ve lobül VII'yi etkilediğinde ortaya çıkmaktadır. Nöropsikiyatrik bozukluklar ise vermiş lezyonlarının serebro-serebellar-limbik döngüyü etkilemesi sonucunda meydana gelmektedir (Stoodley ve Schmahmann 2010).

Serebellar defisit hipotezi, sadece serebellumun dil ile ilişkili bölgelerinin dislekside etkilendiğini iddia eder. Bunlar genel olarak neocerebellumda Lobule VI ve VIIB olarak kabul edilir (Desmond ve Fiez 1998). Örneğin, sağ serebellar tümörü olan çocuklar sözel ve okuma-yazma performansında yetersizlik gösterirken, sol serebellar tümörü olanlar spasyal becerilerde bozukluk göstermiştir (Scott ve ark. 2001). Akshoomoff ve arkadaşları ise sağ serebellar hemisfer tümürlü bir çocukta adlandırma performansının zayıf olduğunu bildirmişlerdir (Akshoomoff ve ark. 1992).

Serebellumun dil işleme gibi daha bilişsel alanlara dahil olduğunu gösteren bir başka çalışmada ise katılımcılara fMRI altında kafiyeli kelimeler okutulduğunda serebellumun sol inferior frontal girus ve sol lateral temporal korteks ile karşılıklı bağlantılara sahip olduğu görülürken, putamenin bu iki beyin bölgesine tek yönlü bağlantıları olduğu gösterilmiştir (Booth ve ark. 2007).

Leiner ve arkadaşları, serebellar outputun serebral korteksin motor bölgeleri gibi prefrontale yönlendirildiğini, evrim sürecinde serebellumun dentat çekirdeğinin frontal lobdaki serebral korteks genişlemesine paralel belirgin bir genişlemeye maruz kaldığını, dentat nükleus boyutunun artmasının frontal lobdaki dentat outputlarından etkilenen kortikal alanların genişlemesi ile birlikte olduğunu savunmuşlar, insanlardaki serebellar işlevin dil ve bilişsel görevlere dahil olması için genişlediğini öne sürmüşlerdir (Leiner ve ark. 1993).

Fawcett ve ark. (1996) çalışmasında dislektik çocukların denge, kas tonusu ve sıralı hareketleri de içeren klinik serebellar testler ve okuma becerilerinde sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde bozukluk saptanmıştır.

2.2.4 Serebellum İle Öğrenme İlişkisi

Nicholson'un serebellar disleksi hipotezine göre doğumdaki serebellar defisitler; fonolojik sorunlar, okuma ve işleme hızında problemlere neden olmaktadır. Stoodley'in çalışmaları da bu hipotezi desteklemekte ve yetişkinlerde öğrenme problemlerinin nedeni olduğunu bildirmiştir (Nicolson ve ark. 2001; Stoodley ve ark. 2006).

Daniel ve arkadaşları (1998), motor öğrenmeye katkıda bulunduğu düşünülen serebellumun fizyolojik mekanizmalarını, yani Paralel-lifler / Purkinje hücre sinapslarında Uzun Vadeli Depresyon (LTD) adı verilen sinaptik iletimini incelemiştir. Voltaj kapılı kalsiyum kanallarının aktivasyonu, iyonotropik ve

metabotropik glutamat reseptörlerinin aktivasyonu, protein kinaz C ve nitrik oksit oluşumunun uyarılması da dahil, LTD indüksiyonunda yer alan mekanizmalar hakkında bilinenleri özetlemişlerdir. Daha sonra indüksiyondaki intraselüler kalsiyum salınımının rolünü incelemiş, nitrik oksitlerin kaynaklarını ve hedeflerini lokalize etmekte ve LTD ekspresyonu için bir postsinaptik bölge belirtmişlerdir.

Okumada serebellum göz hareketlerinin kontrolünde rol oynar. Hem gözün sağa sola hareketinde hem de göz küresinin fiksasyonunda görevlidir. Frank ve Levinson (1973), 115 dislektik çocukla yaptığı çalışmada Bender Gestalt kartları, Goodenough figure çizimleri gibi uzaysal oryantasyon gerektiren testlerde; yazma, çizim gibi oküler fiksasyon gerektiren görevlerde bozulma; pozitif Romberg bulgusu, hipotoni, disdiadokinezi, ardışık yürüme zorluğu, artikülasyon bozukluğu şeklinde kendini gösteren serebello-vestibüler disfonksiyonun varlığına dair kanıtlar bulmuş ve bu tabloyu ‘Dismetrik Disleksi’ olarak adlandırmıştır.

Serebellar-vestibüler döngü, görsel algı ile stabil ve uyumlu bir motor zemin geliştirir. Bu motor zemin göz, baş ve boyun kaslarıyla entegre ve otomatik olup bu döngünün bozukluğunda oküler fiksasyon ve harflerin sıralı taranması da bozulacağı için okuma sırasında sözcükler düzensizleşir ve harf, sözcük karışıklığı olur. Ayrıca hastanın esas olarak uzamsal yerleşimde farklı olan harf ve kelimeleri karıştırması dismetrik dislekside görülen uzamsal yönelim bozuklukları ile açıklanabilir. Örneğin; b = d = p = q, a = e, e = 3, c = u, saw=was vb. (Frank ve Levinson 1973).

2.3. Psikiyatri ve İmmünoloji

Otizm, özgül öğrenme bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gibi nörogelişimsel bozuklukların, depresyon, bipolar bozukluk gibi emosyonel bozuklukların, tik bozukluğunun patogeneğinde immünolojik mekanizmaların rolü olduğuna dair kanıtlar günden güne artmaktadır. Bu hastalıkların otoimmün mekanizmalardan kaynaklandığı hipotezi, Streptokok enfeksiyonları ile ilişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Bozuklukları (PANDAS) olan çocuklarda bulunan yüksek oranda anti-brain ve daha spesifik olarak anti-bazal gangliyon antikolları ile

desteklenmektedir (Murphy ve Barkley 1996; Pavone ve ark. 2004; Singer ve ark. 2004).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve tik bozukluğu genellikle aynı kişilerde ortaya çıkmaktadır, ancak altta yatan mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır. Önceki kanıtlar, DEHB veya tik bozukluğu olan hastalarda sık görülen bir alerjik hastalık birlikteliğinin olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmalar tik bozukluğu ve DEHB komorbiditesi olan bireylerde tek tanısı olan bireylere göre astım, alerjik rinit, atopik dermatit, alerjik konjunktivit gibi alerjik hastalık ve obsesif kompulsif bozukluk ve anksiyete bozukluğu gibi psikiyatrik komorbidite prevalansının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Chen ve ark. 2012; Hak ve ark. 2013). Buske-Kirschbaum ve arkadaşları bu ilişkiyi sitokinlerin, sitokin spesifik taşıyıcılarla KBB'yi geçip vagal lifleri aktive ederek SSS yapısını etkilemesiyle açıklamıştır (Buske-Kirschbaum ve ark. 2013).

Prefrontal korteks (PFC) çalışma belleği, davranışsal esneklik, dikkat ve gelecekteki planlama gibi çeşitli bilişsel işlevlere aracılık eder. PFC'de sinaptik plastisite indüksiyon mekanizmalarındaki bozukluklar şizofreni, madde bağımlılığı, duygudurum bozuklukları ve Alzheimer hastalığı gibi psikiyatrik ve nörolojik bozuklukların patofizyolojisinde rol oynayabilir. Goto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada alerjik epizod sırasında çekilen fMRI ile ACC ve PFC 'te nöral aktivite değişikliği gözlemlenmiştir (Goto ve ark. 2010).

Toto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sonuçlar, Anti basal ganglia antikoru pozitifliğinin DEHB'den etkilenen hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu ve ASO'nun patolojik değerlerinin DEHB grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu veriler kontrol grubundakilere göre, DEHB hastalarında streptokok enfeksiyonları ve bazal ganglionlara karşı otoimmün reaksiyonların daha sık olduğunu göstermektedir (Toto ve ark. 2015).

IL-1, IL-2, IL-6, ve interferon gamma (IFN γ)'nin noradrenalini arttırıp, dopamini azalttığı hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. In vivo mikrodializ kullanılarak IL-2' nin

nucleus accumbens'ten dopamin salınımını belirgin bir şekilde azalttığı gözlenmiştir (Anisman ve ark. 1996).

Maternal tanı ile ilişkili olarak nörogelişimsel bozukluklar araştırılırken, bir veya daha fazla nörogelişimsel bozukluk (dikkat eksikliği ve öğrenme bozukluğu) SLE'li kadınlarda daha sık bildirilmiştir (Skog ve ark. 2013).

Otizmin nedenleri kesin bilinmemekle beraber genetik, çevresel, nörolojik ve immün faktörleri de içeren multipl etyolojiye sahip olduğu konusunda fikir birliği vardır (APA 2013). İleri sürülen nedenlerden biri, çocuğun anne karnında maternal otoantikörlara maruz kalmasıdır. Bauman ve arkadaşları (2013) çocukluk çağı davranış bozuklukları ve OSB ile ilişkili 37 kDa ve 73 kDa'daki fetal beyin proteinlerine karşı maternal antikörl reaktivitesi bildirmişlerdir.

Bugüne kadar 700.000 çocuğa dahil edilen en büyük çalışmalardan birinde, romatoid artritli annelerde, çölyak hastalığında ve ailesel tip I diyabet öyküsü olanlarda OSB'li çocuk sahibi olma riskinin artırdığı bulunmuştur (Atladóttir ve ark. 2009).

OSB hastaları sıklıkla anti-nükleer antikörlar, anti-gangliosid M1 antikörları, anti-MBP otoantikörları ve antinükleosom-spesifik antikörlar gibi yüksek otoimmün belirteçleri seviyelerine sahiptirler (Cannell ve Grant 2013; Rossignol ve Frye 2012).

Wu ve arkadaşları tarafından yapılan yakın tarihli bir sistematik derleme ve meta analizde benzer sonuçlar görülmüştür. Ailede hipotiroidizm, tip I diyabet, romatoid artrit ve sedef hastalığı gibi otoimmün hastalık öyküsünün, etkilenmiş bir çocuk sahibi olma riskini artırdığına dair istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlenmiştir (Wu ve ark. 2015). Chen ve arkadaşları otoimmün hastalığı olan annelerden doğan çocuklarda OSB görülme riskinin % 34 daha fazla olduğunu bulmuşlardır (Chen ve ark. 2016).

Serebellar nöral hücrelere karşı antikörların varlığının tespit edilmesi otizmin patofizyolojisinde immünolojik mekanizmaların etkisini desteklemektedir (Wills ve ark. 2009). Rout and Dhossche hipotezinde otizmin temelinde serebellum purkinje hücrelerine karşı gelişen anti-glutamik asit dekarboksilaz antikörlarının önemli bir tetikleyici olabileceğini öne sürmüştür (Rout ve ark. 2008).

Prenatal immün aktivasyonun otistik spektrum bozukluklarının (OSB) başlangıcında rol oynadığı düşünülmektedir. HLA-G, plasental ve desidual trofoblast hücrelerin (Yelavarthi ve ark. 1991) yanı sıra fetal hücreler tarafından eksprese edilen klasik olmayan bir HLA Sınıfı Ib molekülüdür (Van Wijk ve ark. 2001). Gebelik sırasında allojenik toleransın indüksiyonundan sorumludur. HLA-G'nin immünomodülatör fonksiyonları KIR2DL ve IL-2 dahil olmak üzere NK hücreleri üzerindeki KIR reseptörleri ile etkileşime aracılık eder (Favier ve ark 2010). Bu etkileşimler, T hücre lenfosit proliferasyonunun baskılanmasına ve uterus NK hücreleri tarafından interferon IFN-c üretiminin stimüle edilmesine ve fetal toleransa yol açar.

OSB çocuklar, anneleri ve sağlıklı kardeşlerinde HLA-G * 01: 01- * 01: 06 allelik polimorfizmi araştıran bir çalışmada, tekrarlayan düşük olan kadınlardakine benzer şekilde, OSB tanılı çocuklarda kontrollere kıyasla HLA-G * 01: 01'in anlamlı olarak daha az, HLA-G * 01: 05N anlamlı olarak daha sık bulunmuştur. HLA-G * 01: 01, KIR aracılı tolerojenik tepkilerin ortaya çıkarılması ile ilişkili olduğundan ve HLA-G * 01: 05N, NK hücreleri aktivasyonu ile ilişkili olduğundan, buradaki sonuçlar gebelik sırasında bir bağışıklık aktive edici ortamın gelişim ile birlikte daha fazla gözlemlendiğini göstermektedir (Guerini ve ark. 2018).

Torres (2002) HLA-DRB1 allellerinin otizm spektrum bozukluğuna olası katkılarını araştırmak amacıyla çalışmasına Kafkas soyundan gelen 103 aileyi dahil etmiştir. Çalışmada DR4 allelleri probandlarda kontrollerden daha sık ortaya çıkarken, DR13,14 allelleri probandlarda kontrollerden daha az görülmüştür. Analizler HLA-DR4'ün otizme duyarlılığı arttırdığını, buna karşın HLA-DR13'in hastalık gelişiminde koruyucu bir role sahip olduğunu ileri sürmektedir (Torres 2002).

2.3.1. Özgül Öğrenme Bozukluğu ve İmmünoloji

Geçmiş çalışmalar disleksik vakaların akrabalarında otoimmün hastalık oranlarının yüksek olduğu ve otoimmün hastalığı olanların yakınlarında disleksi insidansının arttığını saptamıştır (akt. Cardon 1994).

Disleksinin ortaya çıkışında immünolojik mekanizmaların rolü araştırılmış ve maternal IgG antikorların maternal-fetal transferi fareler üzerinde çalışılmıştır. Dislektik çocukları olan annelerden elde edilen serumlar gebe farelere enjekte edilmiş ve çok sayıda fetal kayıp ile yavru ratlarda motor aktivite ve koordinasyon testlerinde değişiklikler gözlenmiştir. Bu etkiler, maternal olarak üretilen ajanların, nöronal gelişmeyi olumsuz etkileyebilen antikorların plasental transferine bağlı olabileceğini; aynı zamanda testlerdeki defisitlerin fare serebellumu üzerinde MRS ölçümlerinde gözlenen serebellar kolin (Cho) ve kreatin (Cr) düzeyleri ile korele olması, serebellar metabolizmada veya hücrel bileşimde değişikliklerin davranışsal anormalliklerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Vincent ve ark. 2002).

SLE'li (Sistemik lupus eritematozus) annelerin çocuklarında özellikle çocuğun erkek olması durumunda daha fazla öğrenme güçlüğü olduğunu gösteren önceki çalışmalardan elde edilen sonuçlarla uyumludur. (Skog ve ark. 2013).

Maternal SLE'nin hamilelik sırasında fiziksel, nörobilişsel, psikiyatrik ve motor gelişim üzerine etkilerini araştırmak üzere çok sayıda çalışma yapılmıştır (Yengej ve ark. 2017). Standartlaştırılmış testler kullanıldığında, 7–15 yaşları arasındaki toplam 72 SLE hastası annenin çocuğunda, 58 eşleştirilmiş kontrol ile karşılaştırıldığında öğrenme bozukluğu oranında artış bildirilmiştir (Neri ve ark. 2004; Ross ve ark. 2003). Bu anormalliklerin maternal hastalık ve anti-SSA pozitifliği ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Neri ve ark. 2004).

6. kromozom kısa kolu üzerindeki immün cevabın kontrolünden sorumlu olan MHC genleri ile okuma becerisinin bağlantılı olduğunun gösterilmesi, özgül öğrenme bozukluğunun genetik ve otoimmün etkenlerin etkileşimine bağlı olabileceğini düşündürmektedir (Fisher ve ark. 1999). Farklı ikiz çalışmalarında kromozom 6 üzerindeki HLA kompleksinde küçük bir bölgenin okuma bozukluğunda olası bir rolü olduğu bildirilmiştir (Cardon ve ark. 1994; 1995; DeFries ve Alarcon 1996). Polimorfik MHC genlerinin magnoselüler hücrelerin gelişimini etkileyebileceği tahmin edilmektedir (Stein ve Talcott 1999).

Öğrenme bozukluğunun etyolojisinde immün mekanizmaların rol oynadığını düşündüren bir başka çalışmada ise, sol elinin baskın kullanan bireylerde öğrenme

bozukluğu ve immünolojik hastalıkların sağ elini baskın kullanan bireylere oranla daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Geschwind ve Behan 1982). Pennington çalışmasında dislektik bireylerde otoimmün ve alerjik hastalıkların daha sık gözlemlendiğini belirtmiş ve bu ilişkiyi 15. Kromozomda heteromorfizm ile açıklamıştır (Pennington ve ark. 1987).

2.3.2. Paraneoplastik Sendrom

Malign hastalığın sekonder klinik etkilere neden olan antikor oluşumuna yol açabildiği bilinmektedir. Paraneoplastik sendromlar (PNS), değişmiş bağışıklık sistemi nedeniyle altta yatan malignitenin, otoantikorlar, sitokinler, hormonlar veya peptitler üreterek; nörolojik, dermatolojik, gastrointestinal, endokrin, hematolojik ve kardiyovasküler sistem gibi çoklu organ sistemlerinin karmaşık klinik belirtileriyle seyreden nadir hastalıklardır. Semptomlar kanserin teşhisi öncesinde veya sonrasında tezahür edebilir. Bu nedenle bu sendromların, hastalarda klinik sonucu etkileyebilecek gizli maligniteyi tanımlamaları önemlidir (Thapa ve Ramphul 2018). PNS'nin kesin tanı ölçütleri klasik sendromun tezahürünü ve onkonöral antikorların saptanmasını içerir (Vincent ve ark. 2011).

Tümör hücreleri immünojeniktir ve hem hücre aracılı hem de humoral bağışıklık sistemlerinin aktivasyonuna yol açar. Sitotoksik T hücrelerinin tümör hücreleri üzerindeki antijenleri tanıdığı ve bu hücelere saldırdığı veya tümör hücrelerine karşı antikor ürettiği gözlenmiştir. Bununla birlikte vücudun bağışıklık sistemi aynı antijen sunumu ile normal dokuya da saldırabilir ve semptomlara yol açabilir (Thapa ve Ramphul 2018).

Tablo 1: En Sık Görülen Paraneoplastik Nörolojik Sendromlar Ve İlişkili Tümörler (Graus ve ark. 2004; Zuliani ve ark. 2012; Honnorat ve Viacoz 2011), (Zaborowski ve Michalak'tan uyarlanmıştır.)

Tipik Paraneoplastik Sendrom	Tümör
Limbik Ensefalit	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Timoma Ovaryan Teratoma

	Hodgkin Lenfoma Testiküler Seminom
Paraneoplastik Serebellar Dejenerasyon	Ovaryan Kanser Meme Kanseri Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Timoma Hodgkin Lenfoma
Subakut Sensörinöropati	Meme Kanseri Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Timoma
Opsoklonus\Myoklonus Sendromu	Nöroblastom(çocuklarda) Meme Kanseri Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Testiküler Seminom
Lambert-Eaton Myastenik Sendrom	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Timoma

Tablo 2: En Sık Görülen Onkonöral Antikorlar Ve Yüzeysel Antijen Antikorları Tümörler (Graus ve ark. 2004; Zuliani ve ark. 2012; Honnorat ve Viaccoz 2011)İ (Zaborowski ve Michalak'tan uyarlanmıştır.)

Antikor tipi	Antikor	Tümör
	Anti-Hu	Küçük hücreli akciğer kanseri
	Anti- Yo	Meme kanseri Ovaryan kanser
İyi Tanımlanmış Onkonöral Antikorlar	Anti- Ri	Küçük hücreli akciğer kanseri Meme kanseri
	Anti-CV2	Küçük hücreli akciğer kanseri Timoma Testiküler seminom
	Anti-Ma/Ta	Küçük hücreli akciğer kanseri
	Antiamfifisin	Küçük hücreli akciğer kanseri Meme kanseri
	Anti- NMDA	Ovaryan teratom Testiküler teratom Küçük hücreli akciğer kanseri
	Anti-AMPA	Küçük hücreli akciğer kanseri Timoma Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri
Yüzeysel Antijenlere Karşı Gelişen Antikorlar	Anti- GABA	Küçük hücreli akciğer kanseri
	Anti-LGI1	Küçük hücreli akciğer kanseri
	Anti-CASPR	Küçük hücreli akciğer kanseri Timoma

2.3.2.1. Paraneoplastik Serebellar Dejenerasyon (PSD)

Paraneoplastik serebellar dejenerasyon (PSD); nöronları hedefleyen ve serebellumun purkinje hücrelerinin büyük ölçüde kaybına yol açan, çoğunlukla anti-Yo ile ilişkili çeşitli otoantikorlar aracılığı ile ortaya çıkan spesifik bir PNS tipidir (Shams' ili ve ark. 2003).

Nörolojik özellikler arasında progresif ataksi, yürüme bozukluğu, dizartri, vertigo, diplopi ve nistagmus bulunur. Yumurtalık kanseri, akciğer kanseri, meme kanseri ve Hodgkin lenfoma en sık PSD ile ilişkili neoplazmlardır. Bu semptomlar bazen altta yatan neoplazmin ortaya çıkmasından bir yıldan uzun bir süre önce kendini gösterir (Tanaka ve ark. 2005)

PSD'nin mekanizması hakkındaki mevcut hipotez, hastanın tümörü tarafından nöronal proteinlerin eksprese edilmesi sonucunda immün yanıtın provoke olarak nörolojik

rahatsızlıklara neden olmasıdır (Tanaka ve ark. 1998). Tespit edilen dokuz adet ilişkili otoantikordandan en sık saptanan anti-Yo antikoru (% 38), anti-Hu (% 32), antiTr (% 14) ve anti-Ri (% 12) izlemektedir (Shams' ili ve ark. 2003).

PSD'de korteksteki purkinje hücrelerinin dejenerasyonu bulunur. Fakat mononükleer infiltratın kendisi sıklıkla ya denta nükleusun içinde (Aye ve ark. 2009; Mason ve ark. 1997) ya da serebellar beyaz madde ve ponsta bulunur (Verschnuren ve ark. 1996).

Pek çok vakada progresif serebellar disfonksiyon görülmesine rağmen, hiçbir tedavi hastaların önemli bir kısmında geçici bir yanıt bile oluşturmamıştır. Altta yatan malignitenin rezeksiyonu bazı iyileşmelere yol açabilir veya en azından ilerlemeyi durdurabilir (Shams' ili 2003). Guillain-Barré sendromu gibi nöroimmünolojik hastalıklarda başarılı bir şekilde kullanılan plazmaferez ile intravenöz immunoglobulin ve immünmodülatör tedaviler son zamanlarda paraneoplastik durumlarda da denenmiştir (David ve ark. 1996; Spyridonidis ve ark. 2002; Taniguchi ve ark. 2006; Zuliani ve ark. 2012). Plazmaferez sonrası anti-Yo antikör titresinde düşme gözlene de metastazlar ve kemoterapi gibi birçok karışık faktörün varlığı nedeniyle etkisi hakkında kesin bir sonuç çıkarmak mümkün değildir (Landtblom ve ark. 2008; Taniguchi ve ark. 2006). Ancak plazmaferez ve immünoglobülin tedavisi sonrasında dismetri, tremor ve dizziness belirtileri gerileyen ovaryan karsinomlu vaka bildirimi yapılmıştır (David ve ark. 1996).

2.3.2.2. Anti- Yo (Anti Purkinje Hücre Antikoru)

Anti-Hu, anti-Yo ve anti-Ri antikorlar karsinoma varlığı ile ilişkili antikordardır. Anti-Hu antikorlar özellikle küçük hücreli akciğer kanserlerinde, anti-Yo antikorlar meme ve over kanserlerinde, anti-Ri antikorlar ise küçük hücreli akciğer veya meme kanserlerinde görülebilir. Tümör gelişimine bağlı olarak, tümör hücrelerinin Hu, Yo veya Ri antijenlerine aşırı baskısı spesifik otoantikörlerin oluşumunu indükler (Key ve Root 2003; Shams'ili 2003). Bu otoantikorlar sinir dokusundaki lokalize Hu, Yo, Ri antijenlerine bağlanır ve böylece nörolojik hastalıklar ve bulgular ortaya çıkar. Antikorlar BOS (beyin omurilik sıvısı) yanı sıra serumda da tespit edilebilir. BOS'taki antikörlerin konsantrasyonu serumdakinden daha yüksektir. Hu, Yo veya Ri'ye karşı

antikorların varlığı paraneoplastik nörolojik sendrom (PNS) ya da nörolojik hastalığın nedeni olan bir tümörün göstergesidir. Bu antikorlar tespit edildiğinde mutlaka tümör varlığı araştırılmalıdır. Semptomlar sıklıkla ataksi, nistagmus, diplopi, disartri, disfaji olarak bildirilmiştir. Hafıza sorunları ve emosyonel labilite gibi psikiyatrik komorbidite de bildirilmiştir. Anti-Yo sendromunda başlangıçta MRG görüntüleme normal olup, ilerleyen dönemlerde serebellar atrofi görülebilir. MRG taraması normal bulunan bir hastanın otopsisinde CD8 T lenfosit infiltrasyonu ile diffüz purkinje hücre dejenerasyonu ve mikrogial aktivasyon saptanmıştır (Venkatraman ve Opal 2016).

Anti-Yo antikorumun PSD patogenezindeki kesin rolü belirsizdir ve bu antikorum varlığının PSD hastalarında serebellar Purkinje hücrelerinin kaybına neden olduğuna dair doğrudan bir kanıt yoktur. Anti-Yo antikorlarının in vitro olarak Yo antijeni (ayrıca Cdr2 olarak da adlandırılır) sunan hedef hücreleri lizise uğratan T hücrelerini aktive ettiği gözlemi, T hücre yanıtının PSD'de önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir (akt. Tanaka ve ark. 2005).

Anti-Yo antikorları ile nöronların kültüründe hücre ölümünün tetiklemeyip, adhezyon moleküllerinin ekspresyonu ve daha yoğun sinir hücresi farklılaşmasının indüklenmesi, onkonöral antikorların nöronların fonksiyonel durumunu etkilediği ve mutlaka hücre ölümüne yol açmadığı hipotezini ortaya çıkarmıştır (Tanaka ve ark. 2004)

Cdr2 proteini, bir onkoprotein olan c-Myc transkripsiyon faktörüne bağlanır ve aktivitesini düşürür (Okano ve ark. 1999). Cdr2 antijeni ve anti-Yo antikorlarının bir etkileşimi c-Myc'nin artmasına, proteinkinaz sinyal yollarının aktivasyonuna ve sonuç olarak sinyal transdüksiyonu ve gen ekspresyonunda rol alarak nöronal apoptoza yol açabilir (Finsterer ve ark. 2011). Bu nedenle küçük ölçekli antikor aracılı apoptozun daha sonra ikincil ve daha yoğun bir hücre aracılı yanıtı teşvik eden antijen sunan hücrelere kolaylaştırılmış antijen sunumuna yol açtığı varsayılabilir. Cdr2 antijeni ayrıca bir lösin-fermuar motifine sahiptir ve dolayısıyla potansiyel olarak DNA ile etkileşime giren bir transkripsiyon faktörü olarak işlev görür (Fathallah-Shaykh ve ark. 1991; Takanaga ve ark. 1998). Bu proteine karşı yapılan reaksiyon hem nöronlarda hem de tümör hücrelerinde gen ekspresyonuna etki edebilir (Tanaka ve ark. 1995).

Bir çalışmada anti-Yo içeren BOS ve serum ile inkübe edilmiş fare serebellumu kesitlerinde purkinje hücre ölümü gösterilmiş, anti-Yo antikorlarının intrasellüler antijene bağlanarak hücre ölümüne sebep olduğunu düşünülmüştür. Bu antijenin lösün zinciri içeren, transkripsiyonda, gen ekspresyonunda rol alan 62 kDa proteini olduğunu saptanmıştır. Bu çalışmada purkinje hücre ölümü için, T-lenfosit sensitizasyonu olmadan anti-Yo antikorun bu proteine bağlanmasının yeterli olduğu gösterilmiştir. Nedensel ilişki tam olarak saptanamasa da Yo antijeninin purkinje hücrelerindeki serbest ribozomlarda bulunması ve dolayısıyla protein sentezini etkilediği üzerinde durulmaktadır (Greenlee ve ark. 2015). Başka bir çalışma anti-Yo'nun purkinje hücrelerine saldırısının Ca homeostazisini bozarak ölümünde başlangıç mekanizmasına sahip olduğunu saptamıştır (Schubert ve ark. 2014).

İmmüno-elektron mikroskobu antikorların ribozom kümelerine, granüler endoplazmik retikulum ve purkinje hücrelerinin golgi kompleksi keseciklerine bağlandığını göstermiştir. Western blot analizi genellikle 34, 40 ve 62 kDa proteinlerine karşı antikorlar gösterir. 34 kDa antijeni CDR34 (serebellar dejenerasyonla ilişkili) ve 62 kDa protein, CDR62 olarak adlandırılmıştır. Bu antijenler sadece Purkinje hücrelerinde ve bazı nöroektodermal hücre soylarında bulunur (Bradwell 2000).

Cdr2 antijenine bağlanan anti-Yo antikorları olan meme kanseri hastalarında, anti-Ri deneklere kıyasla insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2'nin (HER2) aşırı ekspresyonu bulunmuştur. Bu, PNS patolojisinde HER2'nin olası bir rolünü düşündürülebilir (Rojas-Marcos ve ark. 2012). En yaygın onkonöral antijenlerin, gen ekspresyonu ve proliferasyonunun düzenlenmesinde rol aldığı gösterilmiştir.

Neoplazmlar ve PNS insidansındaki onkonöral antijen sunum sıklığı arasındaki farklılık, HLA sisteminde genetik polimorfizmler tarafından kısmen açıklanabilir. Anti-Yo antikoru ile ilişkili olan PSD'li hastalarda, yüksek bir HLA-A24 sıklığı gösterilmiştir. Belirli HLA tipleri ile paraneoplastik reaksiyon insidansı arasındaki ilişki, hücrel immün yanıtların PNS ortaya çıkması üzerinde bir etkiye sahip olduğu görüşünü desteklemiştir (akt. Zaborowski ve Michalak 2013; Tanaka ve ark. 2005).

Passarelli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın amacı, anti- Yo antikorunun serebelluma karşı olan immün yanıt markeri olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceğini

anlayabilmektir. Çalışmaya 30 DEHB, 27 sağlıklı, 19 DEHB dışı psikiyatrik hastalığı olan (Karşıt olma karşıt gelme bozukluğu, Davranım Bozukluğu, Disleksi) çocuklar alınmıştır. DEHB grubunun 26'sı, psikiyatrik hastalığı olan grubun 5'i, sağlıklı grubun hiçbiri anti-Yo pozitif bulunmuştur. DEHB ile anti-Yo ile ilişki saptanmış ancak nedensel ilişki ve etyopatogenetik bağlantı kurulamamış (Passarelli ve ark. 2013).

Donfrancesco ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın amacı; anti-purkinje hücre antikoru pozitif olan DEHB çocuklarda IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, tümör nekrozis faktor alfa (TNF α), ve IFN γ sitokin seviyelerini saptamak ve anti purkinje hücre antikoru ile bu sitokinlerin ilişkisini araştırmaktır. 58 DEHB ve 36 sağlıklı çocuğun dahil edildiği çalışmada, DEHB'li çocukların 45'inde, sağlıklı çocukların ikisinde anti-Yo pozitif bulunmuştur. IL-6 ve IL-10 seviyelerinde her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmış, DEHB'li grupta anlamlı yüksek bulunmuştur. Ancak bu çalışmada IL-6 ile birlikte IL-10 da yüksek bulunmuş. IL-10'un inflamasyonda koruyucu rolü olduğu bilindiğine göre, bu yükseklik dikkate alındığında, DEHB'li çocukların MRI görüntülerinde serebellumda ciddi ve belirgin hasarın olmayışı ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmanın sınırlılığı olarak DEHB davranışı, IL-6 ve IL-10 ile anti-Yo antikoru arasında nedensel ilişki kurulamadığı ve IL-1, IL-13, and IL-16 serum düzeyleri çalışılmadığı belirtilmiştir (Donfrancesco ve ark. 2016).

Haukanes ve arkadaşları ise 169 erişkin DEHB tanılı hastada, anti- Yo da dahil olmak üzere paraneoplastik nörolojik sendrom ile ilişkilendirilmiş 8 antinöronal antikor varlığını araştırmış ancak DEHB örnekleminde yapılan önceki çalışmalardan farklı olarak, hasta ve kontrol grupta anti- Yo antikoru varlığı saptamamış, anti-Yo ile DEHB arasında bir ilişki bulamamıştır (Haukanes ve ark. 2015).

Son zamanlarda otizmlili bir çocuğun annesinden alınan serumun farelere enjekte edildiğinde fetal purkinje hücrelerine antikor bağlanmasına neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle fetal beyin antijenlerini tanıyan maternal antikorumların normal beyin gelişimini değiştirebildiği düşünölmektedir (Dalton ve ark. 2003).

Ali ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada otistik çocuğa sahip 49 kadın ile sağlıklı çocuğa sahip 73 kadının serumlarında antinöral antikorların varlığı araştırılmıştır. Otistik çocukların annelerin serumlarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede anti-Yo

antikoru seropozitifliği (%34.7) saptanmıştır. Benzer olarak otistik çocukların annelerinde (%40.8) kontrol grubuna göre (%17.8) anlamlı antiamphiphysin seropozitifliği saptanmıştır. Otizm spektrum bozukluğu ile maternal anti-Hu, anti-Ri antikorum ve annede otoimmün hastalıklar arasında bir ilişki bulunamamıştır (Ali ve ark. 2016).

Ne yazık ki, antikorum varlığı her zaman ilgili hastalıklara spesifik olmayıp, diğer hastalıklarda ve normal kontrollerde de varlığı gözlenmiştir.



3. YÖNTEM ve ARAÇLAR

3.1. Araştırmanın Tipi

Araştırmamız, ÖÖB tanılı olguların serumunda anti-Yo antikorunun tespiti ve sağlıklı karşılaştırma olgularıyla karşılaştırılmasına yönelik yapılan kesitsel ve tanımlayıcı bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Örneklemi

Araştırmamızın örneklemini İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, 7-14 yaş arası, 32 ÖÖB olgusu ile benzer sosyodemografik özelliklere sahip 35 sağlıklı karşılaştırma olgusu oluşturmaktadır.

3.3. Örneklem Seçimi

2017-2018 yıllarında ders başarısızlığı, okuma-yazmada güçlük belirtileri ile ilk defa başvuran ya da daha önceden ÖÖB tanısı almış olup İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine gelen tüm katılımcılar çocuk psikiyatristi tarafından DSM-5 tanı ölçütlerine göre değerlendirilmiştir. Hastaların ÖÖB tanılmasında 2 farklı hekim tarafından yapılan klinik görüşme, Harris Lateralleşme Testi, Saat Çizme Testi, Head Sağ-Sol Ayırt Etme Testi kullanılmıştır. Milli Eğitim Bakanlığı müfredatına uygun yaş ve sınıf düzeyine göre okuma, yazma ve matematik becerileri, Weschler çocuklar için zeka ölçeği- revize edilmiş form (WISC-R) ile de bilişsel düzeyleri değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucunda DSM-5 kriterlerine göre özgül öğrenme bozukluğu tanısı alan 32 hasta araştırmamıza dahil edilmiştir. ÖÖB tanısı olan çocuklara ve ailelerine çalışma ile ilgili bilgi verilmiş, aydınlatılmış onam formu verilerek rızaları alınmıştır. Çalışmaya alınan tüm olgu ve karşılaştırma grubundaki çocukların klinik ve demografik bilgileri kaydedilmiştir. Sağlıklı kontrol grubu ise, okul başarısı iyi olan ÖÖB grubunun yaş ve cinsiyet dağılımları göz önüne alınarak seçilmiştir.

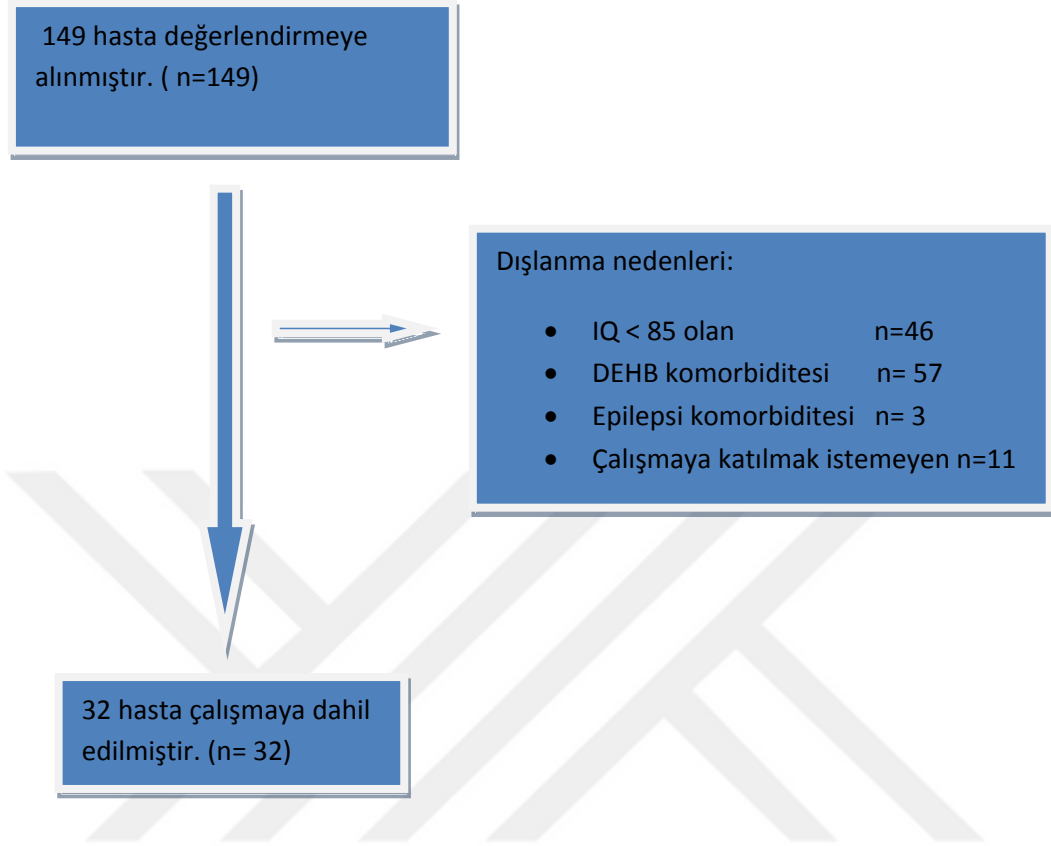
DEHB tanısını dışlamak için Çocuk ve Ergenlerde Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği ebeveynler ve öğretmenlere doldurtulmuş olup, dokuz dikkat eksikliği maddesinden altı tane ve üzerinde iki ya da üç puan alan, dokuz hiperaktivite ve dürtüsellik maddesinden altı tane ve üzerinde iki ya da üç puan alan katılımcılar DEHB tanısı almıştır. Elli yedi hasta DEHB komorbiditesi olduğu için çalışmadan dışlanmıştır.

WISC-R sonucunda toplam IQ puanı < 85 olan kırk altı hasta çalışmadan dışlanmıştır. On bir hasta, araştırmaya katılmak istemediği için çalışmaya alınmamıştır.

ÖÖB tanı kriterlerini karşılayan olgular ve sağlıklı karşılaştırma grubundaki çocuklar ve aileleri ile ayrı ayrı görüşülerek, Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (ÇDŞG-ŞY) yarı yapılandırılmış ölçeği ile tanısız değerlendirmeleri yapılmıştır. ÖÖB grubu için psikiyatrik ek tanı alan çocuk ve ergenler ile sağlıklı karşılaştırma grubu için psikiyatrik ek tanı alan çocuk ve ergenler çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Tüm çocuklar ataksi, ensefalopati veya diğer nörolojik bozuklukların varlığı açısından nörolojik bir değerlendirme ile değerlendirilmiştir. Üç hasta epilepsi komorbiditesi nedeniyle çalışmadan dışlanmıştır. Enfeksiyon veya allerjik hastalık varlığını değerlendirmek açısından her iki grupta hemogram ve tiroid fonksiyon testleri çalışılmıştır.

Tablo 3: Katılımcıların Seçilmesi



Özgül Öğrenme Bozukluğu Grubu İçin Çalışmaya Alınma Kriterleri:

1. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvurusunda, DSM-5 kriterlerine göre özgül öğrenme bozukluğu tanısı almış olmak,
2. 7-14 yaş arasında olmak,
3. IQ>85 olmak,
4. Araştırmanın amacı ve uygulanacak testler açıklandıktan sonra araştırmaya katılmayı kabul etmiş olmak,
5. Ailesi tarafından bilgilendirilmiş olur formunun imzalanması gerekmektedir.

Kontrol Grubu İçin alışmaya Alınma Kriterleri:

1. Şimdi ya da geçmiş ykwisinde DSM-5 tanı kriterlerine göre psikiyatrik tanı almamıő ve psikiyatrik tedavi görmemiő olmak,
2. Ders başarısı iyi olmak, yaőına uygun okuma, yazma ve aritmetik beceriler göstermek,
3. 7-14 yaş arasında olmak,
4. Araştırmanın amacı ve uygulanacak testler açıklandıktan sonra araştırmaya katılmayı kabul etmiş olmak,
5. Ailesi tarafından bilgilendirilmiş olur formunun imzalanması gerekmektedir.

Çalışmadan Dıőlanma ltleri:

1. DSM-5 tanı kriterlerine göre anlıksal yeti yitimi, otizm, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanısı olması,
2. Kafa travması, nörolojik (epilepsi, MS vb.) hastalık gibi kişinin kooperasyon ve bilişsel fonksiyonlarını bozan durumların bulunması,
3. Otoimmün hastalık (hashimoto tiroiditi, lyak hastalığı) ve allerjik hastalık (egzema, atopik dermatit) varlığı,
4. Ailesi ya da kendisi tarafından çalışmaya katılmanın istenmemesidir.

3.2. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

3.2.1. Sosyodemografik Veri Formu

Araőtırmacılar tarafından hazırlanmıő olan Sosyodemografik Veri Formunda (Ek-I) ocuğun yaşı, cinsiyeti, sınıfı, sosyoekonomik durumu, anne-baba yaşı ve eğitim düzeyleri, kardeő sayısı, ailenin btnlğw, hane kişi sayısı, devam ettiği okul, okul öncesi eğitim alıp almadığı ve süresi, özel eğitim alıp almadığı, alıyorsa süresi, okul öncesi eğitim alıp almadığı ve süresi, okulda sınıf kaybı olup olmadığı, okuma ve yazma becerilerini öğrenmede gecikme olup olmadığı, çocukta ve ailede kronik fiziksel hastalık, allerjik hastalık ya da bağışıklık sistemini etkileyen bir hastalık olup olmadığı, ailede ve çocukta tanısı konulmuş ve ya tedavi edilen bir psikiyatrik hastalığın ve

çocuğun sürekli kullandığı bir ilacın olup olmadığı, el tercihi, doğum öyküsü ve gelişim öyküsü yer almaktadır.

3.2.2.Özgül Öğrenme Bozukluğu Tanı Koyma Bataryası

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları anabilim dalına 2017-2018 yıllarında öğrenme güçlüğü belirtileri ile ilk defa başvuran ya da daha önceden ÖÖB tanısı konulmuş olan hastalar klinik görüşme ile yeniden değerlendirilmiştir. Çocuğun hangi alan ya da alanlarda güçlüğü olduğunu anlamak için okuma, yazma ve matematik becerileri, sağ- sol ayırt etme ve lateralizasyon sorunları, sıralama becerileri, öncelik sonralık ilişkileri ve ince motor beceri sorunları değerlendirilmiştir.

Okul döneminde yaşanan güçlüklerle ilgili hasta ve karşılaştırma grupları ile ayrıntılı değerlendirme yapılmıştır. Çalışmamıza alınan 7-14 yaş çocukların okuma becerilerini değerlendirmek için öğretmenlerden görüş alınarak, Milli Eğitim Bakanlığı müfredatına uygun, sınıf düzeylerine göre okuma metinleri kullanılmıştır. Metinler, sınıf düzeyine uygun yazı büyüklüklerinde ve yazı tipinde hazırlanmıştır. Çocukların dakikada okudukları kelime sayısı, dakikada okudukları doğru kelime sayısı, dakikada okudukları yanlış kelime sayısı ve hata türleri kaydedilmiştir. Daha sonra okuduğunu anlama becerilerinin değerlendirilmesi için okuma metni ile ilgili sorular sorulmuştur. Okuma sırasında yapılan hata türleri harf karıştırma, harf ve hece atlama/ekleme, sözcük atlama/ekleme, sözcük uydurma, hece ya da sözcüğü ters çevirme, satır karıştırma, okuduğu yeri kaybetme, parmakla izleyerek okuma olarak sıralanmaktadır.

Yazma becerilerini değerlendirmek amacıyla çocuklara ÖÖB’de sık karıştırılan “b, p, d, m, n, t” gibi sessiz harfleri içeren standart bir cümle sesli olarak tekrarlanmış ve çocuğun söyleneni yazması istenmiştir. Yazma sırasındaki harf karıştırma, hece ya da sözcüğü ters çevirme, harf ya da hece atlama/ekleme, yavaş yazma, kelimeler arası boşluk bırakmama, kelimeleri yanlış yerden bölme, noktalama işaretleri ve imla kurallarına dikkat etmeme hataları kaydedilmiştir. Ayrıca gördükleri bir metni de yazmaları istenmiş, buradaki hata türleri de not edilmiştir.

Aritmetik becerilerini değerlendirmek amacıyla çocuklara öğretmenlerden görüş alınarak, Milli Eğitim Bakanlığı müfredatına uygun, sınıf düzeylerine göre toplama, çıkarma ve çarpma işlemleri sorulmuştur. İşlemler sırasındaki toplama işleminde elde unutma, işleme soldan başlama, çıkarma işleminde alttaki sayıdan üsttekini çıkarma, problem çözme becerisinde zorluk gibi hatalar kaydedilmiştir. Klinik değerlendirmede ÖÖB olanlarda sıralama becerilerinde yaşadıkları güçlükleri değerlendirmeye yönelik alfabenin harflerini de sırası ile sayması, gün, ay ve mevsimleri sırası ile sayması, aralarındaki öncelik sonralık ilişkilerini söylemesi istenmiştir.

Saat çizme testi: Saat Çizme Testi (SÇT) kavrama, planlama, görsel bellek, sayı bilgisi, soyut düşünme gibi bilişsel becerileri ölçmemize yarayan uygulaması ve puanlaması kolay bir testtir. Çalışmamızda çocuklardan büyük bir saat çizmesi, saat içine rakamları yerleştirmesi ve akrep ve yelkovanın onu yirmi geçeyi gösteriyor olması istenmiştir. Testin değerlendirmesi kapalı bir daire çizilmiş olması bir puan, rakamların doğru yerde konumlanmış olması bir puan, 12 rakamın eksiksiz bulunması bir puan, akrep ve yelkovanın doğru pozisyonda (onu yirmi geçe) olması bir puan şeklinde toplam dört puan üzerinden yapılmıştır. Testin Türkiye'deki geçerlilik ve güvenilirliği 50 yaş üzeri erişkin hastalarda yapılmıştır (Cangöz ve ark. 2006).

Head Sağ-Sol Ayırt Etme Testi: ÖÖB tanısı olan çocuklar sağ ve sol ayırt etmekte güçlük çekerler bu nedenle Head Sağ-Sol Ayırt Etme Testi ÖÖB tanısı için uygulanan testler arasında yer alır. Uygulamada çocuğa kendi bedeninde yönünü belirlemesi (bana sol gözünü göster.), karışındakinin bedeninde yön belirlemesi (benim sağ elimi göster.) ve çapraz sağ-sol belirlemesi (sağ elinle sol bacağını göster.) istenir. Her biri için beőer soru sorulur. Tam cevaplar üç, tereddütlü cevaplar bir puan alırken yanlış cevaplara sıfır puan verilir. Testten alınabilecek toplam puan kırk beőtir.

Lateralizasyon muayenesinde, çocuğun hangi elini, ayağını ve gözünü kullandığı değerlendirilir. Bu değerlendirme için çocuğa el kullanımı için altı tane (masanın üzerindeki tarakla saçını tarar mısınız, masaya çivi çakar mısınız), ayak kullanımı için beş tane (-tek ayağının üzerinde zıplar mısınız, yerdeki topa vuruyor gibi yapar mısınız) ve göz kullanımı için beş tane (-tek gözünün kapatıp fotoğraf çekiyor gibi yapar mısınız, tek gözünle dürbünden bana bakar gibi yapar mısınız) soru sorulur. Özellikle el ve gözdeki çapraz lateralizasyon ÖÖB lehine bir bulgu olarak değerlendirilir.

3.2.3. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children-Present and Lifetime Version) (ÇDŞG-ŞY)

Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children-Present and Lifetime Version) (ÇDŞG-ŞY) çocuk ve ergenlerin DSM III ve DSM IV tanı ölçütlerine göre geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptamak amacı ile geliştirilmiş olan yarı yapılandırılmış bir tanı görüşmesidir. Kaufman ve arkadaşları (1997) tarafından geliştirilmiş, Gökler ve arkadaşları (2004) tarafından Türkçeye çevrilmiş, geçerlik ve güvenilirlik çalışması Gökler ve arkadaşları (2004) tarafından yapılmıştır. ÇDŞG-ŞY: Major Depresyon, Distimi, Mani, Hipomani, Siklotimi, Bipolar Bozukluk, Şizoaffektif Bozukluk, Şizofreni, Şizofreniform Bozukluk, Kısa Psikotik Bozukluk, Panik Bozukluk, Agorafobi, Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu, Özgül Fobi, Sosyal Fobi, Yaygın Anksiyete Bozukluğu, Obsesif Kompulsif Bozukluk, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Davranım Bozukluğu, Karşı Gelme Bozukluğu, Enürezis, Enkoprezis, Anoreksiya Nervoza, Bulimiya, Geçici Tik Bozuklukları, Tourette Bozukluğu, Kronik Motor ya da Vokal Tik Bozukluğu, Alkol Kötüye Kullanımı, Madde Kötüye Kullanımı, Travma Sonrası Stres Bozukluğu ve Uyum Bozukluğu temel tanılarını içerir. Anne-baba ve çocuğun kendisi ile yapılan görüşme yoluyla uygulanır ve en sonunda tüm kaynaklardan alınan bilgiler doğrultusunda değerlendirme yapılır. Hem içinde bulunduğu zaman, hem de geçmiş zamanla ilgili değerlendirme yapılarak şimdiki ve geçmişteki tanılar saptanır.

3.2.4. Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği (WISC-R)

Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği (WISC-R; Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised) klinik olarak ÖÖB tanısı konulan çocukların bilişsel düzeylerini belirlemek amacıyla kullanılmıştır.

WISC-R Sözel ve Performans alt testleri olmak üzere iki bölümden oluşur. Sözel Zeka Bölümü (SZB) Genel Bilgi, Benzerlikler, Aritmetik, Sözcük Dağarcığı, Yargılama ve Sayı Dizisi alt testlerini; Performans Zeka Bölümü (PZB) Resim Tamamlama, Resim Düzenleme, Küplerle Desen, Parça Birleştirme, Şifre ve Labirent alt testlerini içermektedir. Toplam Zeka Bölümü (TZB) ise, SZB ve PZB puanlarının toplamından elde edilmektedir (Aygölü 2008). Sayı dizisi ve Labirent testleri yedek alt testlerdir. Özellikle sayı dizisi, küplerle desen, aritmetik, şifre ve parça birleştirme alt testlerinin diğerlerine oranla ÖÖB tanısı alan çocuklarda daha düşük olduğu bilinmektedir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda WISC-R alt testlerindeki puan farklılıklarının ÖÖB'ye özgü olmadığı, diğer eş tanı durumlarında da görülebileceği gösterilmiştir (akt. Turgut 2008).

Wechsler 1939 yılında erişkinler için Wechsler-Bellvue adlı bir ölçek oluşturmuş, bundan yola çıkarak 1949 yılında çocuklar için WISC uyarlanmıştır. 1974 yılında gözden geçirilerek 6-16 yaş arası için WISC-R geliştirilmiştir (Çelik ve ark. 2015). WISC-R'in iç tutarlılığı Savaşır ve Şahin tarafından yapılmıştır (Savaşır ve Şahin 1995).

3.2.5. Turgay DSM-IV' e Göre Yıkıcı Davranım Bozuklukları Tarama Ölçeği

Çocuk ve Ergenlerde Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (ÇEDBÖ): Turgay tarafından DSM-IV tanı ölçütleri temel alınarak geliştirilmiştir (Turgay 1995). Dikkat eksikliğini sorgulayan 9, aşırı hareketlilik ve dürtüselliği sorgulayan 9, KOKGB'nu sorgulayan 8, DB'nu sorgulayan 15 soru olmak üzere toplam 41 sorudan oluşmuştur. Her madde 0-hiç yok, 1-biraz, 2-oldukça fazla, 3-çok fazla biçiminde puanlanmaktadır. DEHB tanısı için dikkat eksikliğini sorgulayan dokuz maddenin en az altısının iki veya üç, aşırı hareketlilik ve dürtüselliği sorgulayan dokuz maddenin en az altısının iki veya üç olarak puanlanması gerekmektedir. Türkiye'de geçerlilik güvenilirlik çalışması Ercan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Ercan ve ark. 2001).

3.3. SERUM TEMİNİ

Periferik kan örnekleri jelli 10 ml' lik tüpe alındıktan 3200 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serum elde edilmiş ve serum örnekleri kullanılıncaya kadar -20°C'de muhafaza edilmiştir. Serumda anti-Yo antikorunun tespiti için İmmünfloresan assay kiti kullanılmıştır. Kitte belirtildiği şekilde hazırlanacak olan PBS-Tween 20 çözeltisi ile serum örnekleri 1:10 (serum:distile su) oranında dilüe edilerek, “reagent tray” üzerindeki bölümlere ayrı ayrı 30 µl pipetlenmiştir. Reagent tray üzerindeki serum örnekleri üzerine, kit içerisinde bulunan ve doku kesitlerini içeren slaytlar (beyin antijenlerine, serebellum antijenlerine, medulla dışı sinirlerine, medulla sinirlerine, hücre çekirdeğine, pankreas adacıklarına, optik sinir antikorlarına, AQP-4'e karşı antikor içeren maymun beyni, maymun beyinciği, maymun sinir hücreleri, maymun intestinal dokusu, insan Hep-2 hücreleri, maymun pankreas dokusu, maymun optik siniri) kapatılarak, 30 dakika oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. İnkübasyonu takiben PBS-Tween 20 çözeltisi ile slaytlar 3 kez yıkandıktan sonra, “reagent tray” üzerine floresan boya ile işaretli 25 µl anti-human IgG antikoruna pipetlenerek üzerine slaytlar kapatılmıştır. Karanlık ortamda 30 dakika oda sıcaklığında inkübe edilecek ve inkübasyonu takiben PBS-Tween 20 çözeltisi ile 3 kez yıkama yapılmıştır. Gliserol damlatılan lamellerin üzerine slaytlar kapatılarak kuruması için karanlık ortamda bekletilecek ve örnekler immünfloresan mikroskopunda analiz edilmiştir.

Test sonucu pozitif çıkan örnekler immün blotlama yöntemi ile çalışılmıştır. Bu amaçla serum örnekleri “sample buffer” ile dilüe edilmiştir. Amphiphysin, CV2, PNMA2, Ri, Yo ve Hu antijenlerini içeren test stripleri, “sample buffer” ile yıkandıktan sonra, her bir test stripinin üzerine ayrı ayrı olacak şekilde 1.5 ml dilüe edilmiş serum örnekleri pipetlenmiştir. Test striplerinin bulunduğu küvet 30 dakika süreyle çalkalayıcıda inkübe edilecek ve inkübasyonu takiben yıkama solüsyonu ile 3'er kez yıkama yapılmıştır. Enzim konjugat (anti-human IgG antikoruna bağlı alkaline fosfataz) “sample buffer” ile dilüe edilmiş, yıkama sonrası test striplerinin üzerine ayrı ayrı 1.5 ml pipetlenerek 30 dakika çalkalayıcıda inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası test stripleri yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkanmıştır. Son aşamada test stripleri üzerine 1.5 ml substrat

solüsyonu pipetleterek 10 dakika çalkalayıcıda inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrasında test stripleri distile su ile yıkanarak kurutulduktan sonra analiz edilmiştir. Tüm anti-Yo antikoru serum tayinleri kör olarak gerçekleştirilmiştir.



4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ VE BULGULAR

4.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmadan elde edilen veriler SPSS (The Statistical Package for Social Sciences) 22.0 paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile ölçülmüştür. Nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney-U testi; nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-Kare testi, Ki-Kare test koşulları sağlanmadığında Fischer's Exact testi kullanılmıştır. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeylerinde değerlendirilmiştir.

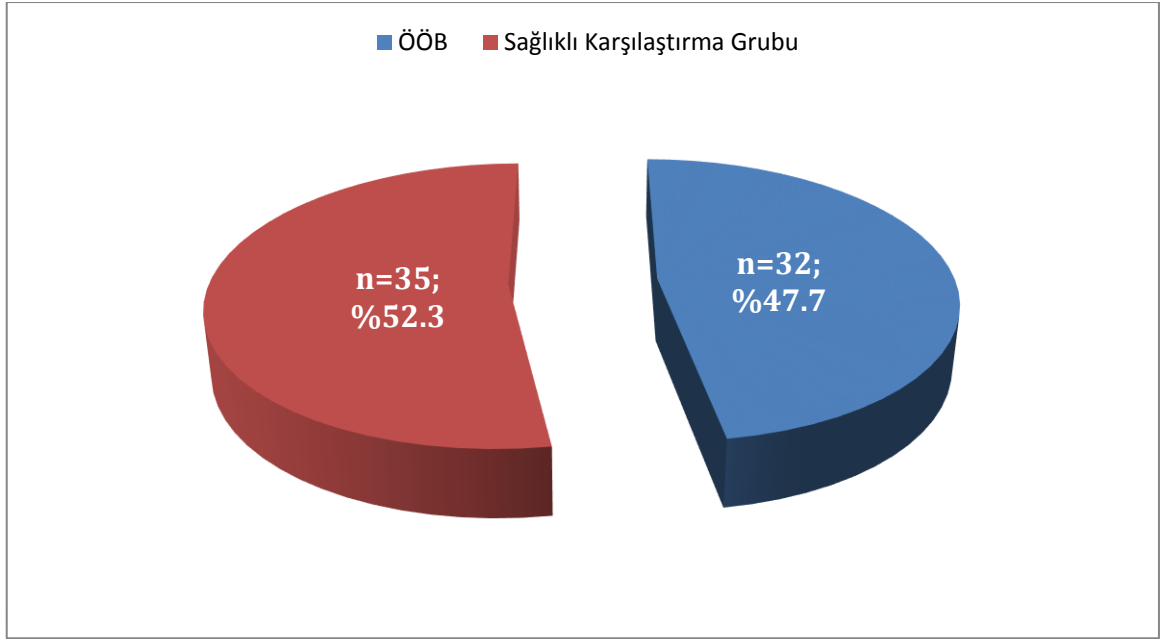
4.2. BULGULAR

Tablo 4: Grupların Kişi Dağılımı

GRUP	SAYI (n)	YÜZDE (%)
ÖÖB	32	%47.7
Sağlıklı Karşılaştırma Grubu	35	%52.3
Toplam	67	%100

Çalışmamız Haziran 2017 ve Ağustos 2018 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde yapılmıştır. Araştırmanın popülasyonu %43.3'ü (n=29) kız, %56.7'si (n=38) erkek olmak üzere toplam 67 çocuktan oluşmakta ve çocukların yaşları 7 ile 14 arasında değişkenlik göstermektedir (ortalama 9.5 ± 1.9).

Çalışmaya katılan çocukların %47.7'si (n=32) ÖÖB hasta grubu, %52.3'ü (n=35) sağlıklı karşılaştırma grubundan oluşmaktadır.



Şekil 1: Olgu ve Karşılaştırma Gruplarının Dağılımı

4.2.1. Sosyodemografik Özellikler

4.2.1.1. Yaş ve Cinsiyet

Tablo 5: Gruplara Göre Yaş ve Cinsiyetlerin Değerlendirilmesi

	ÖÖB Grubu		Kontrol Grubu		p
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Yaş	9.5 ± 1.6	9.0	9.5 ± 2.3	9.0	0.799 ^m
Cinsiyet	Kız	13 40.6%	16 45.7%		0.675 ^{x2}
	Erkek	19 59.4%	19 54.3%		

^m Mann-whitney u test / ^{x2} Ki-kare test

Çalışmamızda en küçük yaş 7, en büyük yaş 14 olarak alınmıştır. ÖÖB grubunda yaş ortalaması 9.5±1.6 bulunurken, sağlıklı karşılaştırma grubunun yaş ortalaması 9.5±2.3 olarak bulunmuştur. Gruplara göre çocukların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p= 0.799, p>0.05).

Örnekleminizdeki olgular ÖÖB’de %40.6 (n=13) kız, %59.4 (n=19) erkek; sağlıklı karşılaştırma grubunda ise %45.7 (n=16) kız, %54.3 (n=19) erkek olarak dağılım göstermiştir. ÖÖB grubu ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı (p=0.675, p> 0.05) farklılık bulunmamıştır (Tablo 5).

4.2.1.2. Anne ve Baba Özellikleri

Tablo 6: Anne ve Baba Özelliklerine Göre Grupların Karşılaştırılması

		ÖÖB Grubu		Kontrol Grubu		p	
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan		
Anne Yaşı		37.3 ± 5.0	38.0	37.2 ± 6.3	37.0	0.541 ^m	
Baba Yaşı		41.8 ± 5.9	40.5	39.9 ± 6.4	40.0	0.217 ^m	
Anne Eğitim							
Okur Yazar Değil		3	9.4%	0	0.0%	0.423 ^{x²}	
İlkokul		10	31.3%	15	42.9%		
Ortaokul		4	12.5%	8	22.9%		
Lise		11	34.4%	7	20.0%		
Üniversite		4	12.5%	5	14.3%		
Baba Eğitim							
Okur Yazar Değil		0	0.0%	1	2.9%	0.352 ^{x²}	
İlkokul		14	43.8%	8	22.9%		
Ortaokul		7	21.9%	9	25.7%		
Lise		7	21.9%	13	37.1%		
Üniversite		4	12.5%	4	11.4%		
Aile Birliği		Var	30	93.8%	34	97.1%	0.603 ^{x²}
		Yok	2	6.3%	1	2.9%	
Çocuk Sayısı		2.4 ± 0.8	2.0	2.6 ± 1.1	2.0	0.696 ^m	
Kaçınıcı Çocuk		2.1 ± 0.9	2.0	1.8 ± 1.2	2.0	0.053 ^m	
Evde Kaç Kişi		4.3 ± 0.8	4.0	4.7 ± 1.3	4.0	0.233 ^m	
Gelir							
1400 Ve Altı		8	25.0%	4	11.4%	0.327 ^{x²}	
1400-4500		21	65.6%	26	74.3%		
4500 Üstü		3	9.4%	5	14.3%		

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test

Olgu ve karşılaştırma gruplarının ebeveynleri yaş açısından incelendiğinde olgu grubunda ortalama anne yaşı 37.3, baba yaşı 41.8 olarak bulunurken, sağlıklı karşılaştırma grubunda ortalama anne yaşı 37.2, ortalama baba yaşı 39.9 olarak bulunmuştur. Her iki grubun istatistiksel karşılaştırmasında, anne ve babaların yaşları açısından anlamlı fark bulunmamıştır (Anneler için p=0,541; Babalar için p=0,217, p>0.05).

Anne ve babaların eğitim durumu açısından bakıldığında ÖÖB olgularının annelerinin %46.9'unun (n=15) lise ve üstü eğitim aldığı görülürken, sağlıklı karşılaştırma

grubundaki çocukların annelerin %34.3'ünün (n=12) lise ve üstü eğitim aldığı görülmüştür. İki grubun anne eğitimleri açısından karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,423, p> 0.05).

Baba eğitim durumlarına bakıldığında ÖÖB olgularının babalarının %34.4'ünün (n=11), sağlıklı karşılaştırma grubunda babaların %48.5'inin (n=17) lise ve üstü eğitim aldığı görülmüştür. İki grubun baba eğitimleri açısından karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.352, p> 0.05).

Ortalama aylık gelir düzeyine bakıldığında ÖÖB grubunun %25'inin (n=8) aylık geliri 1400 TL ve altında, %65.6'sının (n=21) 1400-4500 TL arasında, %9.4'ünün (n=3) 4500 TL ve üzerinde; sağlıklı karşılaştırma grubunun %11.4'ünün aylık geliri 1400 TL ve altında, %74.3'ünün (n=26) 1400-4500 TL arasında, %14.3'ünün (n=5) 4500 TL ve üzerinde olduğu saptanmıştır. Her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,327, p> 0.05).

Anne ve babaların birliktelikleri incelendiğinde olgu grubunda %93.8'inin (n=30) evli olduğu, sağlıklı karşılaştırma grubunda %97.1'inin (n=34) evli olduğu saptanmıştır. Her iki grup arasında anne ve babası birlikte olanlar ve olmayanlar açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p= 0.603, p> 0.05).

Evde yaşayan kişi sayısı açısından da olgu ve karşılaştırma grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,233, p> 0.05).

4.2.1.3. Gelişim ve Eğitim Öyküsü

Tablo 7: Gelişim ve Eğitim Özelliklerine Göre Grupların Karşılaştırılması A

	ÖÖB Grubu		Kontrol Grubu		p
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Gebelik Haftası	38.6 ± 2.1	40.0	37.8 ± 5.4	39.0	0.280 ^m
Doğum Kilosu	3293 ± 667	3275	3191 ± 504	3260	0.826 ^m
Anne Sütü	16.0 ± 9.4	18.0	16.2 ± 8.7	15.0	0.955 ^m
Gebelikte Fiziksel Sorun	(+) 4 12.5%	40.0	0 0.0%	39.0	0.047 ^{x²}
(-) 28 87.5%		35 100.0%			
Gebelikte Ruhsal Sorun	(+) 3 9.4%	40.0	0 0.0%	39.0	0.104 ^{x²}
(-) 29 90.6%		35 100.0%			
Doğumda Sorun	(+) 7 21.9%	40.0	1 2.9%	39.0	0.016 ^{x²}
(-) 25 78.1%		34 97.1%			
Küvöz	(+) 4 12.5%	40.0	1 2.9%	39.0	0.134 ^{x²}
(-) 28 87.5%		34 97.1%			
Doğum Şekli	Normal D. 13 40.6%	40.0	19 54.3%	39.0	0.263 ^{x²}
Sezeryan 19 59.4%		16 45.7%			

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test

ÖÖB grubu ve sağlıklı kontrol grubunda gebelik haftası, doğum kilosu anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0.280; p=0.826, p> 0.05). ÖÖB grubu ve sağlıklı kontrol grubunda anne sütü alma süresi karşılaştırıldığında her iki grup arasında açısından anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0.955, p> 0.05). ÖÖB grubunda gebelikte fiziksel sorun varlığı oranı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0.047, p<0.05). Gebelikte ruhsal sorun varlığı ÖÖB grubu ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0.05). ÖÖB grubunda doğumda sorun oranı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksektir (p < 0.05). ÖÖB grubu ve kontrol grubunda küvöze girme oranı anlamlı farklılık göstermemiştir (p> 0.05). ÖÖB grubu ve kontrol grubunda doğum şekli dağılımı oranı anlamlı farklılık göstermemiştir (p> 0.05) (Tablo 7).

Tablo 8: Gelişim ve Eğitim Özelliklerine Göre Grupların Karşılaştırılması B

		ÖÖB Grubu		Kontrol Grubu		P
		n	%	n	%	
Ailede Kronik Hastalık	(+)	6	18,8%	4	11,4%	0,401 ^{x²}
	(-)	26	81,3%	31	88,6%	
Ailede İmmünolojik Hastalık	(+)	5	15,6%	2	5,7%	0,355 ^{x²}
	(-)	27	84,4%	33	94,3%	
Ailede Psikiyatrik Hastalık	(+)	7	21,9%	0	0,0%	0,003 ^{x²}
	(-)	25	78,1%	35	100,0%	
Çocukta Kronik Hastalık	(+)	0	0%	0	0%	1,000 ^{x²}
	(-)	32	100,0%	35	100,0%	
Çocukta İmmünolojik Hastalık	(+)	0	0%	0	0%	1,000 ^{x²}
	(-)	32	100,0%	35	100,0%	
Çocukta Psikiyatrik Hastalık	(+)	25	78,1%	0	0,0%	0,000 ^{x²}
	(-)	7	21,9%	35	100,0%	
İlaç Kullanımı	(+)	0	0%	0	0%	1,000 ^{x²}
	(-)	32	100,0%	35	100,0%	

^{x²} Ki-kare test (Fischer test)

ÖÖB grubu ve sağlıklı kontrol grubunda ailede kronik hastalık oranı ve immünolojik hastalık oranı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). ÖÖB grubunda ailede psikiyatrik hastalık oranı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$).

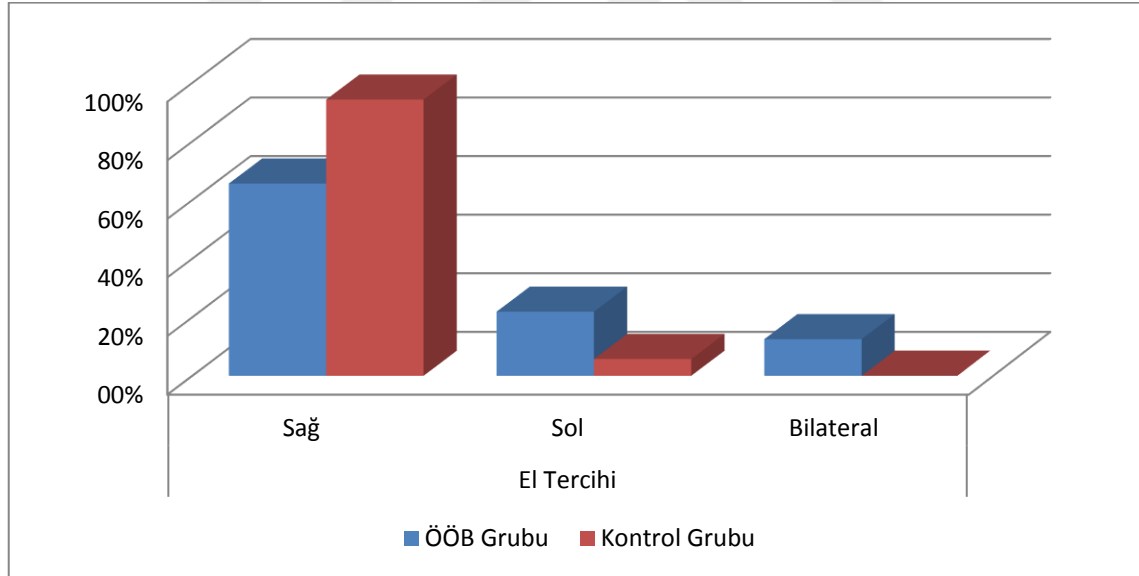
ÖÖB grubu ve kontrol grubunda çocukta kronik hastalık oranı ve immünolojik hastalık oranı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). Gruplara göre çocuklarda psikiyatrik tanı görülme oranları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0.05$). ÖÖB grubunda çocukta psikiyatrik hastalık görülme oranı sağlıklı karşılaştırma grubundan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p < 0.05$). ÖÖB grubu ve kontrol grubunda ilaç kullanım oranı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$), (Tablo 8).

Tablo 9: Gelişim ve Eğitim Özelliklerine Göre Grupların Karşılaştırılması C

	ÖÖB Grubu		Kontrol Grubu		p
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Yürüme	12.3 ± 2.6	12.0	12.2 ± 1.6	12.0	0.597 ^m
Konuşma	24.3 ± 9.4	24.0	21.5 ± 4.6	22.0	0.469 ^m
El Tercihi	Sağ	21	65.6%	33	94.3%
	Sol	7	21.9%	2	5.7%
	Bilateral	4	12.5%	0	0.0%

^m Mann-whitney u test / ^{x2} Ki-kare test

ÖÖB olguları ve karşılaştırma grubu yürüme zamanı açısından anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0.597$, $p> 0.05$). ÖÖB grubunda iki kelimelik cümle kurma ortalama 24.3 ayda, sağlıklı kontrol grubunda ise 21.5 ayda başladığı; iki grup arasında iki kelimeli cümle kurma yaşının anlamlı farklılık göstermediği görülmektedir ($p= 0.469$, $p> 0.05$).



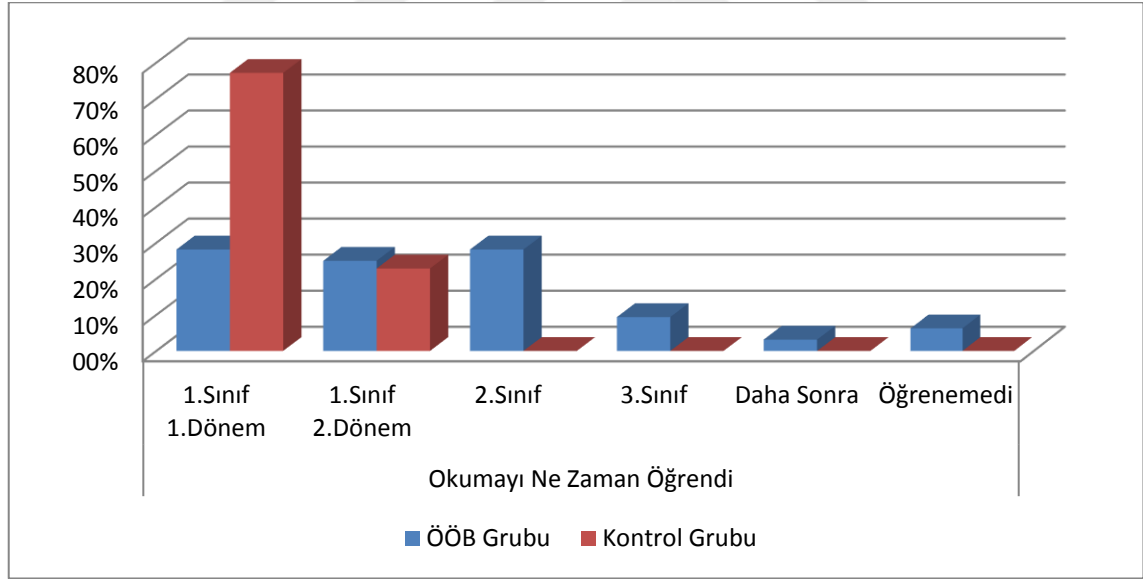
Şekil 2: Grupların El Dominansı Dağılımı

ÖÖB grubunda sol ve bilateral el tercihi oranı kontrol grubundan anlamlı ($p=0.009$, $p < 0.05$) olarak daha yüksek saptanmıştır.

Tablo 10: Gelişim ve Eğitim Özelliklerine Göre Grupların Karşılaştırılması D

		ÖÖB Grubu		Kontrol Grubu		p
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Okumayı Ne Zaman Öğrendi						
1.Sınıf 1.Dönem		9	28.1%	27	77.1%	0.000 ^{x²}
1.Sınıf 2.Dönem		8	25.0%	8	22.9%	
2.Sınıf		9	28.1%	0	0.0%	
3.Sınıf		3	9.4%	0	0.0%	
Daha Sonra		1	3.1%	0	0.0%	
Öğrenemedi		2	6.3%	0	0.0%	
Sınıf		3.9 ± 1.8	4.0	4.5 ± 2.0	4.0	0.202 ^m
Özel Eğitim (+)		23	71.9%	0	0.0%	0.000 ^{x²}
Özel Eğitim (-)		9	28.1%	35	100.0%	
Özel Eğitim Süresi		11.9 ± 15.5	3.5	0.0 ± 0.0	0.0	0.000 ^m
Okul Öncesi Eğitim (+)		22	68.8%	22	62.9%	0.612 ^{x²}
Okul Öncesi Eğitim (-)		10	31.3%	13	37.1%	
Okul Öncesi Eğitim Süresi		11.3 ± 10.8	12.0	10.1 ± 9.7	12.0	0.804 ^m

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test

**Şekil 3: Olgu ve Araştırma Grubunun Okumayı Öğrenme Zamanlarının Karşılaştırılması**

Okumayı öğrenme zamanı açısından karşılaştırıldığında ÖÖB grubunun %53.1'i 1. Sınıfta okumayı öğrenirken, Sağlıklı Karşılaştırma grubunda 1. Sınıfta okumayı öğrenme oranı %100 olarak saptanmıştır. Her iki grup arasında okumayı öğrenme zamanında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık vardır ($p=0.000$, $p<0.005$).

ÖÖB olgularının %71.9' u özel eğitim görmektedir. ÖÖB olgularında özel eğitim süresi ortalama 11.3 aydır. Sağlıklı Karşılaştırma grubunda özel eğitim alan çocuk bulunmamaktadır.

Gruplara göre çocuklarda okul öncesi eğitim oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.612$; $p>0.05$). Okul öncesi eğitime gidenlerde ise, eğitim süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p= 0,804$, $p>0.05$).

4.2.2. WISC-R puanları

Tablo 11: ÖÖB Olgularının WISC-R Puanlarının Değerlendirilmesi

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.
WISC-R Tüm	85.0 - 125.0	93.0	96.0 ± 10.4
WISC-R Sözel	67.0 - 128.0	88.0	89.9 ± 15.6
WISC-R Performans	10.0 - 133.0	103.0	99.8 ± 19.5

ÖÖB tanısı alan çocukların ortalama WISC-R total puanları 96.0 ± 10.4 , ortalama WISC-R sözel puanları 89.9 ± 15.6 ve ortalama WISC-R performans puanları 99.8 ± 19.5 olarak bulunmuştur.

4.2.3. ÖÖB Bataryası

Tablo 12: Gruplara Göre ÖÖB Bataryasının Değerlendirilmesi

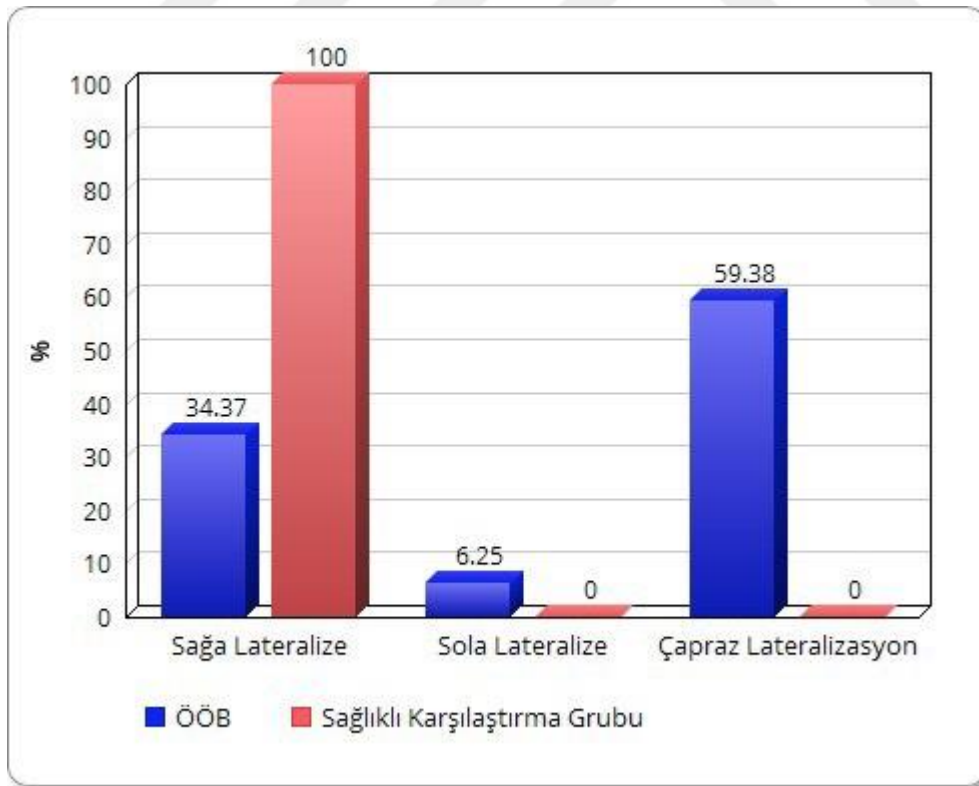
	ÖÖB Grubu		Kontrol Grubu		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Okuma Hızı	42.1 ± 28.3	40.0	114.6 ± 36.3	118.0	0.000 ^m
Saat Çizimi	2.1 ± 0.8	2.0	4.0 ± 0.0	4.0	0.000 ^m
HEAD-1	9.3 ± 5.2	10.5	15.0 ± 0.0	15.0	0.000 ^m
HEAD-2	4.9 ± 5.5	3.0	15.0 ± 0.0	15.0	0.000 ^m
HEAD-3	7.8 ± 5.7	7.0	15.0 ± 0.0	15.0	0.000 ^m

^m Mann-whitney u test

Tablo 12’de ÖÖB ve sağlıklı karşılaştırma grubundaki çocuk ve ergenler dakikada okuduğu kelime sayısı açısından karşılaştırılmıştır. ÖÖB grubunda okuma hızı ortalaması 42.1 kelime/dk (SS: 28.3); sağlıklı karşılaştırma grubunda okuma hızı ortalaması 114,6 kelime/dk (SS:36,3) olarak saptanmıştır. Yapılan Mann-Whitney-U testi sonucu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.01$).

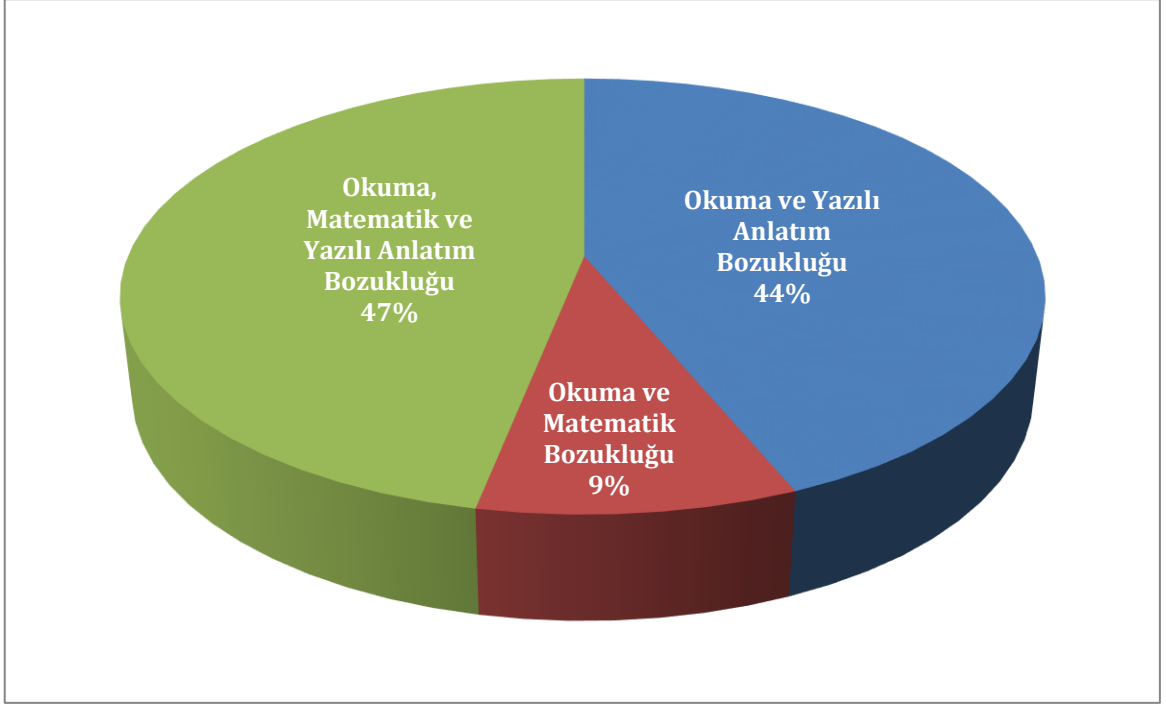
Gruplara göre çocukların saat çizme skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre; ÖÖB grubundaki çocukların saat çizme skorları, Sağlıklı ve Klinik Karşılaştırma gruplarından anlamlı düzeyde düşüktür ($p<0.01$).

ÖÖB ve sağlıklı karşılaştırma grubundaki çocuk ve ergenler kendisinde, karşısındakinde ve çapraz sağ ve sol ayırt etme becerileri karşılaştırılmıştır. ÖÖB grubunda sağ ve solu ayırt etme test skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.01$).



Şekil 4: Gruplara Göre Çocukların Lateralizasyon Muayene Sonuçlarının Dağılımı

Gruplara göre çocukların Lateralizasyon Muayeneleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.01$). ÖÖB grubunun %34.37'si sağa ($n=11$), %6.25'i sola ($n=2$) ve %59.38'i çapraz lateralizasyon gösterirken; sağlıklı karşılaştırma grubunun tamamı sağa lateralizasyon göstermiştir.



Şekil 5: ÖÖB grubunda Olguların Okuma Bozukluğu, Matematik Bozukluğu, Yazılı Anlatım Bozukluğu Açısından Dağılımı

Şekil 5'te ÖÖB grubundaki okuma bozukluğu olan olguların matematik bozukluğu ve yazılı anlatım bozukluğu eş tanısı dağılımı verilmiştir.

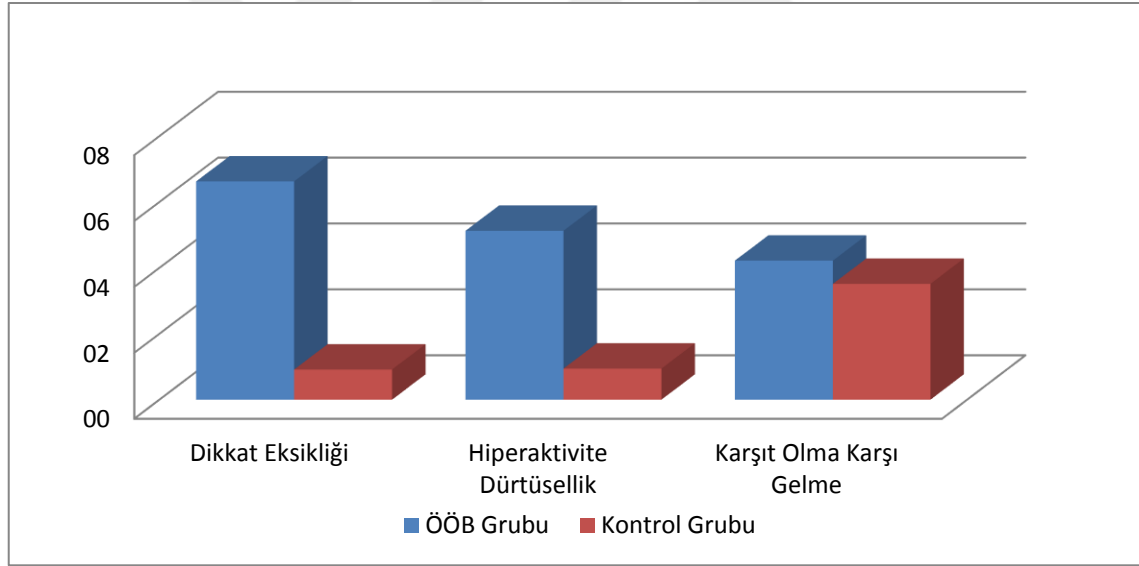
ÖÖB grubunu oluşturan okuma bozukluğu olan 32 olgunun %9'unda ($n=3$) matematik bozukluğu; %44'ünde ($n=14$) yazılı anlatım bozukluğu ve %47'sinde matematik ve yazılı anlatım bozukluğu eş tanıları vardır.

4.2.4. Atilla Turgay Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği Puanları

Tablo 13: Grupların Atilla Turgay Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği Puanlarının Karşılaştırılması

	ÖÖB Grubu		Kontrol Grubu		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Dikkat Eksikliği	6.6 ± 3.7	7.5	0.9 ± 1.5	0.0	0.000 ^m
Hiperaktivite Dürtüsellik	5.1 ± 3.5	5.0	0.9 ± 1.6	0.0	0.000 ^m
Karşıt Olma Karşı Gelme	4.2 ± 2.8	4.5	3.5 ± 2.9	3.0	0.242 ^m

^m Mann-whitney u test



Şekil 6: Grupların Atilla Turgay Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları İçin DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği Puanlarına Göre Dağılımı

Dikkat eksikliği puan ortalaması ÖÖB grubunda 6.6, sağlıklı karşılaştırma grubunda ise 0.9 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel fark saptanmıştır ($p < 0.001$).

Hiperaktivite ve dürtüsellik puan ortalaması ÖÖB grubunda 5.1, sağlıklı karşılaştırma grubunda 0.9 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel fark saptanmıştır ($p<0.001$).

Karşıt olma karşı gelme bozukluğu puan ortalaması ÖÖB grubunda 4.2, sağlıklı karşılaştırma grubunda 3.5 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0.242$, $p>0.05$).

4.2.5. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children-Present and Lifetime Version) (ÇDŞG-ŞY)

Tablo 14: Gruplara Göre Eş Tanıların Değerlendirilmesi (ÇDŞG-ŞY)

	ÖÖB Grubu		Kontrol Grubu		P	
	n	%	n	%		
Depresif Bozukluk	0	0,0%	0	0,0%	1,000	χ^2
Mani	0	0,0%	0	0,0%	1,000	χ^2
Psikoz	0	0,0%	0	0,0%	1,000	χ^2
Panik Bozukluk	0	0,0%	0	0,0%	1,000	χ^2
Ayrılık Anksiyete Bozukluğu	6	18,8%	0	0,0%	0,007	χ^2
Özgül Fobi	4	12,5%	0	0,0%	0,031	χ^2
Yaygın Anksiyete Bozukluğu	0	0,0%	0	0,0%	1,000	χ^2
Obsesif Kompulsif Bozukluk	2	6,3%	0	0,0%	0,224	χ^2
Travma Sonrası Stres Bozukluğu	0	0,0%	0	0,0%	1,000	χ^2
DEHB	0	0,0%	0	0,0%	1,000	χ^2
Karşıt Olma Karşı Gelme	0	0,0%	0	0,0%	1,000	χ^2
Davranım Bozukluğu	0	0,0%	0	0,0%	1,000	χ^2
Alkol Kullanımı	0	0,0%	0	0,0%	1,000	χ^2
Madde Kullanımı	0	0,0%	0	0,0%	1,000	χ^2
Anoreksiya Nervoza	0	0,0%	0	0,0%	1,000	χ^2
Bulimia Nervoza	0	0,0%	0	0,0%	1,000	χ^2
Tik Bozukluğu	0	0,0%	0	0,0%	1,000	χ^2
Fonolojik Bozukluk	3	9,4%	0	0,0%	0,104	χ^2
Enürezis Nokturna	2	6,3%	0	0,0%	0,224	χ^2
Enkoprezis	3	9,4%	0	0,0%	0,104	χ^2

χ^2 Ki-kare test (Fischer test)

Gruplara göre çocuklarda depresif bozukluk, mani, psikoz, panik bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu, yıkıcı davranım bozuklukları, alkol ve madde kullanımı, yeme bozuklukları, tik bozukluğu, enüresis noktürna, enkoprezis görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Gruplara göre çocuklarda Ayrılık Anksiyete Bozukluğu ($p=0.007$; $p<0.05$) ve Özgül Fobi ($p=0.031$; $p<0.05$) görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. ÖÖB grubu çocuklarda ayrılık anksiyete bozukluğu ve özgül fobi görülme oranı, sağlıklı karşılaştırma grubundan anlamlı düzeyde yüksektir.

4.2.6. Anti-Yo Pozitifliği

Yo antikorunu tespit etmek için indirect immünfloresan mikroskopi yöntemi ile çalıştığımız 32 hastanın 6'sı, 35 sağlıklı karşılaştırma grubunun 2'si antikor pozitifliği açısından şüpheli çıkmıştır.

Şüpheli bulunan 8 örnek immünblot yöntemi ile tekrar çalışılmıştır. Tüm olgular anti-Yo antikoru açısından negatif bulunmuştur.

Tablo 15: Grupların Anti-Yo Antikor Pozitifliği Karşılaştırması

		ÖÖB Grubu		Kontrol Grubu		p
		n	%	n	%	
Antikor	(+)	0	0.0%	0	0.0%	1.000 ^{x2}
	(-)	32	100.0%	35	100.0%	

^{x2} Ki-kare test

ÖÖB ve sağlıklı karşılaştırma grubundaki çocuk ve ergenler serumda anti-Yo antikoru varlığı karşılaştırıldığında her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

5.1. Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırılması

İki grup birçok sosyo-demografik özellik açısından karşılaştırılmıştır. Yaş, cinsiyet, ebeveynlerin yaşı, eğitimi, gelir durumları, anne baba birlikteliği, ailesinde ya da kendisinde kronik, immünolojik ve psikolojik hastalık varlığı, okul öncesi eğitim alıp almadığı ve süresi, özel eğitim alıp almadığı ve alıyorsa süresi, el tercihi, konuşma ve yürüme zamanı gibi alanlarda olgu ve karşılaştırma grubu arasındaki benzerlik ve farklılıklar değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda olgu ve karşılaştırma grubu arasında cinsiyet ve yaşa göre dağılımları benzer özellikler göstermektedir. ÖÖB tanısı alan bireyler en sık okul başarısında düşüklük ile karşımıza çıktığından sıklıkla örgün eğitimin ilk yıllarında tanı almakta ve erişkin dönemde de belirtileri devam etmektedir (Schulte-Koerne 2014). Çalışmadaki örneklem grubumuzu da ilkokul ve ortaokul çağı çocukları oluşturmaktadır.

Yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda ÖÖB'nin erkeklerde kızlara oranla 1.5: 1 ile 3: 1 daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Rutter ve ark. 2004). ÖÖB grubunun %40.6'sının kız, %59.4'ünü erkek çocuklardan oluşması bizim araştırmamızın geçmiş çalışmalarla uyumlu olduğunu göstermektedir.

Olgu ve karşılaştırma grupları arasında anne ve baba yaşı, anne ve baba eğitim düzeyi, ailenin birlikteliği ve ailenin gelir düzeyi ile ilgili fark bulunmamaktadır. Bu durum iki grubun benzer sosyodemografik özellikler taşıdığını göstermektedir.

Sağlıklı karşılaştırma grubuna kıyasla ÖÖB grubunda annelerin gebelik sürecinde gestasyonel diyabet, migren gibi fiziksel hastalık varlığı ve perinatal problemler, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü daha sık saptanmıştır. Gebelikte maternal anksiyetenin çocuklarda lateralizasyonun değişmesi özellikle de belirsiz el dominansı ile ilişkisi olduğunu bildirilmiştir (Glover ve ark. 2004). Bulgularımız geçmiş çalışmalarda dislektik bireylerde prematüre doğum, kan grubu uyumsuzluğu nedeniyle transfüzyon, fetal distres, neonatal asfiksi, doğumda kardiyopulmoner resüsitasyon gibi perinatal komplikasyonların daha sık gözlendiği, ailelerinde nöropsikiyatrik ve kronik hastalık

öyküsünün daha sık görüldüğü bilgisini destekler niteliktedir (Galaburda 1985; Lubs ve ark. 1993; Liu ve ark. 2016).

Bizim çalışmamızda hastaların %71.9'u (n=23) özel eğitim aldıklarını belirtmişlerdir. Özel eğitim alma süreleri ise ortalama 11.9 aydır. Bu sonuç diğer verilerle birlikte düşünüldüğünde çocukların sıklıkla ilkokul 1. ve 2. sınıfta tanı aldıklarını düşündürmektedir. Son yıllarda öğrenme güçlükleri ile ilgili bilginin artmış olması, riskli çocukların okul öncesi eğitimde değerlendiriliyor olması tanı yaşının oldukça küçüldüğünü düşündürmektedir.

5.2. ÖÖB'YE ÖZGÜ GELİŞİMSEL ÖZELLİKLER

Okuma bozukluğu, ÖÖB alt tipleri arasında en sık görülen ve diğer alt tiplere göre üzerinde daha fazla araştırılan öğrenme bozukluğudur (Shaywitz ve ark 1990; APA 2013). Çalışmamızdaki ÖÖB örnekleminin tamamı okuma bozukluğu tanılı çocuklardan oluşmaktadır. ÖÖB grubunda okuma bozukluğu olan 32 çocuğunun %9'unda matematik bozukluğu, %44'ünde yazılı anlatım bozukluğu ve %47'sinde matematik ve yazılı anlatım bozukluğu eş tanıları vardır. Literatürde öğrenme bozuklukları arasındaki komorbidite oranlarının yüksek olduğunu bildiren ve pür yazılı anlatım bozukluğu ve matematik bozukluğuyla giden alt tiplere kıyasla komorbidite prevalanslarının daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar yer almaktadır (Lewis ve ark. 1994; Dirks ve ark. 2008; Moll ve ark. 2014). Çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde öğrenme bozuklukları arasında eş tanı oranları yüksek bulunmuştur.

1 dakikada doğru okuduğu sözcük sayısı olarak tanımlanan okuma hızı ortalaması ÖÖB grubunda 42.1 kelime, sağlıklı karşılaştırma grubunda ise 114.6 kelime olarak hesaplanmıştır. Çalışma örnekleminizde iki grubun okuma hızları farklı bulunmuş olup, bulgularımız Türk çocukların sınıf düzeylerinden beklenen okuma hızlarından düşük olmasıyla literatürü destekler niteliktedir (Erden ve ark. 2002).

Çalışmamızda değerlendirilen tüm çocukların %65.6'sının (n=21) yazı için sağ elini kullandığı, %21.9'unun (n=7) sol elini tercih ettiği, %12.5'inin (n=4) el tercihinin belirsiz olduğu gözlenmiştir. Dünyada sağ el kullanma oranı %85 olarak bildirilmiştir

(akt. Brandler ve Paracchini 2014). Dominant el seçimi beyin hemisferlerinde asimetriyle ilişkilidir. Sağ elini dominant kullanan bireylerin sol hemisferi dominanttır ve bu hemisfer dil alanını barındırması nedeniyle disleksi gelişiminde önemli bir yere sahiptir (Geschwind ve ark. 2002; Brandler ve Paracchini 2014; Brandler ve ark. 2013). Yazında ÖÖB olan olguların sol elini ya da her ikisini de kullanma eğiliminde oldukları belirtilmiştir (Geschwind ve Behan 1982; Sürücü ve Gündoğdu 2008).

Lateralizasyon muayenesine bakıldığında ÖÖB grubundaki çocukların büyük bir çoğunluğunun çapraz ve belirsiz lateralizasyon gösterdiği gözlenirken, karşılaştırma grubundaki çocuklarda bu durum gözlenmemiştir. Başka diğer deyişle, yazı için sağ elini kullanan ÖÖB olgularının, göz dominansı açısından çapraz ya da belirsiz olduğu düşünülebilir. Geçmiş araştırmalar dislektik bireylerde sol el kullanımının sık gözlendiğini ve sol göz dominansı olan bireylerin disleksi gelişimi açısından risk altında olduklarını bildirmektedir (Mather ve ark. 2015; Paracchini ve ark. 2016).

ÖÖB tanılı çocuklar soyut kavramları anlamak ve yorumlamakta zorluk, sağını solunu karıştırma gibi algısal ve kavramsal alanlarda da zorlukları yaşarlar (Sürücü ve Gündoğdu 2008). Sonuçlarımız ÖÖB olgularının sağlıklı karşılaştırma grubuna kıyasla sağını ve solunu ayırt etmekte zayıf olduğunu göstererek geçmiş bulguları desteklemektedir.

ÖÖB ve karşılaştırma grubu arasında saat çizme testi puanlarında anlamlı farklılık gözlenmiştir. Saat çizme testi çocukların görsel uzamsal becerileri hakkında fikir sahibi olmamızı sağlar. ÖÖB olgularında bu becerilerde yaşanan sorunlar Ramus tarafından magnoselüler defisit ile ilişkilendirilmiştir. Talamusta bulunan LGN'un magnoselüler hücre tabakasındaki nöronal migrasyon anomalileri ve bu tabakanın dezorganize olması ÖÖB'de magnosellüler teorinin öngördüğü gibi görsel-mekânsal sorunlara neden olan temel görsel açıklığa dönüşecektir (Ramus 2004).

5.3. WISC-R

Çalışmamızda WISC-R, klinik olarak ÖÖB tanısı düşünülen en az normal düzeyde zekaya sahip olgularının seçimi ve mental retardasyonun dışlanması için kullanılmıştır. Bu çalışmada olgu grubunda sözel puan ortalaması 89.9, performans puan ortalaması 99.8 olarak bulunmuştur. Yazın bilgilerinde ÖÖB olgularında sözel IQ ve performans IQ arasında önemli farklılık bulunduğu belirtilmektedir (Drummond ve ark. 2005). ÖÖB grubunda bireylerde sözel IQ Performans IQ'dan sıklıkla daha düşük iken, non-verbal öğrenme bozukluğu olan bireylerde bunun tersi de gözlenebilmektedir (Lagae 2008; akt. Turgut 2008). Bizim çalışmamızdaki bulgular yazın bilgilerini destekler niteliktedir.

5.4. ÖÖB VE EŞTANI

ÖÖB pek çok nörogelişimsel bozukluk ve psikiyatrik hastalıkla birliktelik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda ÖÖB tanısı alan bireylerin en sık DEHB, KOKB ve bunu takiben anksiyete bozuklukları eştanısı aldıkları bildirilmiştir (Sahoo 2015). ÖÖB olgularında DEHB sıklığının %10-60 oranında olduğunu göstermektedir (Beithman ve Young 1997; Sexton 2011). Sonuçlarımız ÖÖB grubunda dikkat eksikliği ve hiperaktivite puanlarının sağlıklı karşılaştırma grubuna göre anlamlı düzeyde farklı olduğunu göstermektedir ancak alınan puanlar DEHB tanısı koymak için yeterli değildir. Araştırmamızda antikor-hastalık ilişkisinde karıştırıcı faktörleri dışlamak adına DEHB tanısı alan olgular çalışmaya alınmamıştır.

Öte yandan okul başarısında düşüklük nedeniyle psikiyatrik başvurusu bulunan çocuklar sıklıkla duygusal ve sosyal zorluklar yaşamaktadır. Pek çok çalışmada ÖÖB tanılı çocuklarda anksiyete bozukluğunun sık görüldüğü bildirilmiştir (Willcutt 2000b; Goldston 2007; Nelson ve Harwood 2011; Margari ve ark. 2013). Başka bir çalışmada okuma yazmayı 1. Sınıftan sonar öğrenen ÖÖB tanılı çocuklarda ayrılık anksiyetesi bozukluğu eş tanısının sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (Araz Altay ve Görker 2018). Çalışmamızda da ÖÖB grubunda ayrılık anksiyetesi bozukluğu görülme oranı sağlıklı kontrol grubundan fazla bulunmuştur. Bu bakımdan bulgularımız geçmiş çalışmaları desteklemektedir.

Araz Altay ve Görker'in ÖÖB tanılı 80 çocuk ve ergenin psikiyatrik eştanılarını değerlendirdiği çalışmasında DEHB'den sonra en sık özgül fobi görüldüğü saptanmıştır (Altay ve Görker 2018). Çalışmamızın sonuçları da bu sonuçlarla uyumludur.

5.5. ÖÖB VE ANTI-YO ANTİKORU

Bu çalışmada ÖÖB ile anti-Yo antikoru arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışmamız, ÖÖB tanılı çocuklarda otoimmün bir belirteç varlığını araştıran ilk çalışmadır.

DSM-IV'ün sınıflandırmaya açıklayıcı ve fenomenolojik yaklaşımının eski ve ortaya çıkan bilim araştırmaları çerçevesinde yanlış olduğu görüşü, DSM-5'in ortak patofizyoloji, genetik, hastalık riski ve diğer bulgulara dayanarak bozuklukların benzer kümeler halinde gruplandırıldığı bir sınıflandırma olarak yapılandırılmasına sebep olmuştur (Regier ve ark. 2013; APA 2013). Çalışmamızda nörogelişimsel bozukluklar başlığı altında yer alan DEHB, otizm ve ÖÖB'nin ortak etyolojik zeminde gelişme ihtimalinden yola çıkılmıştır.

DEHB örnekleminde bulunan pozitiflik sonuçlarından farklı olarak, ÖÖB tanılı 32 hastadan oluşan örneklemimizde anti-Yo antikoru pozitif olan hasta saptanmamıştır (Passarelli ve ark. 2013; Donfrancesco ve ark. 2016). Bir başka çalışmada ise erişkin DEHB tanılı geniş bir örneklem grubunda anti-Yo antikoru araştırılmış ve hiçbir katılımcıda antikor pozitif bulunamamıştır (Haukanes ve ark. 2015). Anti-Yo antikorlarının yaygınlığı üzerine yapılan çalışmalar göz önüne alındığında, çalışma sonuçlarımız sağlıklı popülasyonda anti-Yo antikorları varlığı ile ilgili yapılan önceki çalışmalarla ve Haukanes (2015)'in çalışmasıyla uyumludur (Passarelli ve ark. 2013; Dahm ve ark. 2014; Haukanes ve ark. 2015).

ÖÖB'de anti-Yo antikorlarının negatif bulunmasının olası nedenlerini şu şekilde açıklayabiliriz. Anti-Yo antikoru erişkin dönem, postmenapozal kadınlarda meme ve jinekolojik kanserlere sekonder paraneoplastik nörolojik sendrom belirteci bir antikor olduğu için DEHB örnekleminde bu antikorun anlamlı oranda pozitif saptanması şaşırtıcıdır (Peterson ve ark. 1992; Haukanes ve ark. 2015). Her ne kadar DEHB ile anti-Yo antikoru arasında pozitif ilişki saptanmış olsa da, nedensel ilişki ve etyopatogenetik bağlantı kurulamamıştır (Passarelli ve ark. 2013). Onkonöral otoantikorların kanser tanısından yıllar önce seronegatif olması paraneoplastik nörolojik sendromların tanı

kriterlerinden biridir (Storstein ve Vedeler 2007). Bu çalışmalar kesitsel nitelikte yapılmış olup, uzun vadede malignite gelişimi açısından tekrar değerlendirme yapılmamıştır. Geçmiş çalışmalardaki antikör pozitifliğinin gerçekten DEHB'nin etyolojik zemininde mi yer aldığı yoksa ilerleyen dönemde gelişecek malignitenin immün belirteci olarak mı pozitif bulunduğunu anlamak için boylamsal çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ek olarak, bazı otoimmün bozuklukların prevalanslarında bilinen cinsiyet farklılıkları vardır (Whitacre 2001; Fairweather ve ark. 2008; Ngo ve ark. 2014). Passarelli ve Donfrancesco'nun yaptığı çalışmalarda örneklemin büyük çoğunluğunu erkek katılımcılar oluştururken (yaklaşık %90), çalışmamızda her iki cinsiyet oranının birbirine yakın olması nedeniyle, ÖÖB ile anti-Yo antikoru arasındaki ilişkide cinsiyetin önemli bir rolü olabilir.

ÖÖB heterojen bir bozukluktur. Örnekleminin bir kısmı okuma bozukluğu belirtileri ile birlikte matematik ya da yazılı anlatım bozukluğu belirtileri de göstermektedir. Bu heterojenite çalışmamızın sonuçlarını etkileyebilir. Geçmişte yapılan çalışmalarda melankolik özellikleri olan ve olmayan depresyon hastaların farklı immün profillere sahip oldukları gözlenmiştir (Maes ve ark. 2012; Rothermundt ve ark. 2001). Passarelli ve Donfrancesco'nun çalışmalarında örneklemini DEHB kombine tip oluşturmuştur (Passarelli ve ark. 2013; Donfrancesco ve ark. 2016). Sonraki çalışmalarda daha homojen bir gruba çalışılması daha net bir ilişki kurulmasına katkıda bulunacaktır.

ÖÖB'nin belirtilerindeki heterojenite, etyolojisinde de görülmektedir. Bu tabloyu açıklamaya yönelik en kabul görmüş kuramlar fonolojik kuram, magnosellüler kuram, hızlı işitsel işleme teorisi, görsel kuram ve serebellar kuramdır (Ramus ve ark. 2003a; Tallal 2000; Livingstone ve ark. 1991; Lovegrove ve ark. 1986; Nicolson ve Fawcett 1990; Nicolson ve ark. 2001; Galaburda ve ark. 1994; Livingstone ve ark. 1991; Stein 2003; Stein ve Walsh 1997). On altı dislektik birey ile 16 üniversite öğrencisi sağlıklı kontrol bireylere psikometrik, fonolojik, işitsel, görsel ve serebellar testlerden oluşan bir batarya uygulandığında, dislektik katılımcıların büyük çoğunluğunu fonolojik defisiti olan bireylerin oluşturduğu gözlenmiştir (Ramus ve ark. 2003a).

Başka bir çalışmada ise dislektik bireylerin %77'sinde fonolojik, %59'unda ise motor becerilerde kontrol gruba göre anlamlı defisit saptanmış olup, var olan motor defisitlerin

de bir kısmının DEHB ve gelişimsel koordinasyon bozukluğu gibi ek tanılara bağlı olduğu gösterilmiştir (Ramus ve ark. 2003b). Çalışma örnekleminizde anti-Yo antikoru negatif bulunması mevcut örneklemdaki motor / serebellar problemlerinin düşük prevalansına bağlı olabilir.

Ayrıca serebellar defisitinin bir belirtisi olarak kabul edilen denge problemleri, yapılan bir çalışmada sadece disleksi tanılı çocuklara kıyasla disleksi + DEHB ve sadece DEHB tanılı çocuklarda daha sık gözlenmiştir (Raberger ve Wimmer, 2003). DEHB belirtileri olan çocukların dışlanması durumunda sadece okuma bozukluğu grubu arasında denge güçlüklerinin olmaması başka çalışmalarla da desteklenmiştir (Wimmer ve ark. 1999). Özellikle ÖÖB'nin %10-60 gibi yüksek bir oranda DEHB ile birliktelik göstermesi nedeniyle, araştırmamıza dahil olan katılımcıların DEHB komorbiditesi olmaması çalışmamızın güvenilirliğini artırmaktadır.

Geçmişte yapılan çalışmaların DEHB tanılı çocuklar ve otizm tanılı çocukların annelerinde anti-Yo antikoru pozitifliğinde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı fark buldukları göz önüne alındığında, çalışmamıza dahil ettiğimiz araştırma grubunda ÖÖB'ye eşlik eden başka bir nörogelişimsel tanının olmaması ÖÖB ile anti-Yo arasında bir ilişki bulunmadığı sonucunu güvenilir kılmaktadır.

Nörogelişimsel hastalıkların nedenleri tam olarak bilinmemekte olup, muhtemel nedenlerin heterojen olduğu düşünülmektedir. Gelişimsel faktörler, prenatal ve erken postnatal dönemde enfeksiyonlar, toksinlere maruziyete işaret etmektedir. Annenin prenatal dönemde geçirilen enfeksiyona verdiği inflamatuvar yanıt özellikle otizm ile ilişkili bulunmuştur (Mueller ve ark. 2018; Irwin ve ark. 2018; Jiang ve ark. 2016; Patterson 2002). Otistik çocuğa sahip 49 anne ile sağlıklı çocuğa sahip 73 annenin serumunda anti-nöronal antikorumların araştırıldığı bir çalışmada, otistik çocukların annelerinde anlamlı oranda anti-Yo antikoru pozitifliği saptanmış olması maternal antikoru ile hastalığın ilişkisine dikkat çekmektedir (Ali ve ark. 2016).

Dislektik çocukların annelerinden alınan serumların gebe farelere enjekte edilmesiyle yapılan bir başka çalışmada ise, yavru farelerde motor ve koordinasyon becerilerinde bozukluk, davranış değişiklikleri ve manyetik rezonans spektroskopisinde anormal serebellar metabolitler gözlenmiştir. Bu çalışma da maternal ajanların plasenta yoluyla fetüse ulaşarak, fetüsün henüz immatur olan KBB'ini geçip nöronal gelişimini olumsuz

etkileyebileceğini bildirmiştir (Vincent ve ark. 2002). Çalışmamızda anti-Yo antikorunu dislektik çocuklardan alınan serum örneklerinde çalışmamız sonuçların negatif çıkmasında etkili olabilir. İlerleyen dönemlerde dislektik bireylerin annelerinde bu antikor araştırma etyopatogenez açısından aydınlatıcı olacaktır.

Günümüzde, ÖÖB'de serebellar proteinlere karşı gelişen otoantikorların patolojik önemi belirsizdir. Çalışmamızda anti-Yo antikorları ve ÖÖB arasında olası bir ilişki saptanmamıştır. Anti-Yo antikorları ve diğer ÖÖB alt tipleri ve / veya ÖÖB psikiyatrik komorbiditeleri arasında olası bir ilişkiyi araştırmak için daha temsili bir grup denek üzerinde daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Anti-Yo antikorlarının ÖÖB'ye özgü olup olmadığını ve bu antikorların muhtemel rolünü belirlemek için ÖÖB dışındaki psikiyatrik rahatsızlıkları olan çocuklarda anti-Yo antikorunun varlığını değerlendirecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Özgül öğrenme bozukluğu okul başarısızlığının ve çocuk psikiyatrisine başvuruların en sık sebeplerinden biridir. Diğer nörogelişimsel bozukluklar gibi ÖÖB'nin de etyolojisinde genetik, yapısal, immünolojik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmekte ve bu konuda geniş araştırmalar yapılmaktadır. Ne yazık ki henüz ÖÖB'ye sebep olan etmenler tek bir nedene bağlanamamıştır. Ancak günümüzde immünolojik çalışmalar pek çok hastalığın temelini aydınlatmaya başlamış ve giderek bu konuda merak uyanmıştır. İmmünoloji tıbbi hastalıkların mekanizmasını açıklarken şimdiye kadar psikiyatrinin arka bahçesi olarak kalmıştır. Çalışmamız ÖÖB görünümünde ortaya çıkan psikiyatrik tabloyu hücresel düzeyde inceleme fırsatı yaratmış ve literatürde antinöronal bir antikör olan anti-Yo'nun dislektik bireylerde varlığını araştıran ilk çalışma olmuştur. Halihazırda ÖÖB'nin kesin bir tedavisi bulunmamakta, ÖÖB tanısı alan bireyler özel eğitimden faydalanarak eksik olarak becerileri kazanmayı hedeflemektedir. Gelecekte ÖÖB etyopatogenezine yönelik yapılacak immünolojik çalışmalar erken müdahale ve tedavi başarısı açısından bireylere akademik, duygusal ve ekonomik katkılar sağlayacaktır.

7.ÇALIŞMAMIZIN KISITLILIKLARI VE GÜÇLÜ YANLARI

Çalışmamız literatürde ÖÖB etyopatogenezinde paraneoplastik nörolojik sendrom ile ilişkili bir anti-nöronal antikor olan anti-Yo'nun rolünü araştırmaya yönelik yapılmış ilk çalışma olması nedeniyle oldukça özgün ve kıymetlidir. Ayrıca araştırmaya alınan her iki grubun benzer sosyodemografik özelliklere sahip olması da güçlü yanlarındanadır.

Çalışmamızdaki kısıtlılıklardan birincisi, klinik işleyişteki zorluklar nedeniyle hasta ve kontrol grubu uyku-uyanıklık EEG'si ve kranial MRG ile değerlendirilememiştir. Çölyak hastalığı ve Hashimoto tiroiditi için otoantikor testleri test edilememiştir.

İkinci kısıtlılık olarak çalışmamıza dahil edilen ÖÖB grubu heterojen belirtilere sahiptir. Örneklemin tamamının okuma bozukluğuyla giden, matematik bozukluğuyla giden ya da yazılı anlatım bozukluğuyla giden tablolardan birinden oluşması, yani homojen bir gruba çalışılması ÖÖB ile anti-Yo arasındaki ilişkide farklı sonuçlar ortaya çıkarabilir.

Üçüncü kısıtlılığımız, hasta ve kontrol grubunu değerlendirirken, serebellar fonksiyon bozukluğu bulunmayan olguların çalışmaya dahil edilmesi nedeniyle, mevcut ÖÖB grubunda ÖÖB etyolojisinin serebellar kuramdan ziyade diğer kuramlarla açıklanabilir olmasıdır. Gelecek çalışmaların klinik serebellar testler ile desteklenmesi ve serebellar fonksiyon bozukluğu bulunan olguların çalışmaya dahil edilmesi sonuçları önemli ölçüde etkileyebilir.

Dördüncü ve son kısıtlılığımız örneklem sayımızın kısıtlı olmasıdır. İlerleyen dönemlerde çalışmamıza alınan kişi sayısının artırılması hipotezimizi test edilmesi açısından çalışmamızın gücünü arttıracak ve grubun heterojen olması halinde bile istatistiksel olarak anlamlı değerlendirmeler yapılmasına imkan tanıyarak antikor-hastalık ilişkisine ışık tutacaktır.

8. KAYNAKLAR



8. KAYNAKLAR

1. A. Vincent, C. G. Bien, S. R. Irani, and P. Waters, "Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges," *The Lancet Neurology*, vol. 10, no. 8, pp. 759– 772, 2011.
2. A. Skog, J. Tingstrom, S. Salomonsson, S. Sonesson, M. Wahren-Herlenius, "Neurodevelopment in children with and without congenital heart block born to anti-SSA/SSA-positive mothers," *Acta Paediatr Int J Paediatr*, 102 (1) (2013), pp. 40-46
3. Ahn, J., Won, T. W., Zia, A., Reutter, H., Kaplan, D. E., Sparks, R., & Gruen, J. R. (2001). Peaks of linkage are localized by a BAC/PAC contig of the 6p reading disability locus. *Genomics*, 78(1), 19-29.
4. Alexander, A. W., & Slinger-Constant, A. M. (2004). Current status of treatments for dyslexia: Critical review. *Journal of child neurology*, 19(10), 744-758.
5. Ali, N. H., Khalaf, S. K., Al-Asadi, J. N., & Abed, A. H. (2016). Maternal antineuronal antibodies and risk of childhood autism spectrum disorders: A case-control study. *Journal of the Chinese Medical Association*, 79(12), 661-664.
6. American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd ed. (DSM-III) Washington DC: APA
7. American Psychiatric Association. (1987). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd ed. (DSM-III-R) Washington DC: APA.
8. American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. (DSM-IV) Washington DC: APA.
9. American Psychiatric Association. (2003). *APA (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4.*
10. American Psychiatric Association. (2004). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. (DSM-IV-TR) Washington DC: APA.
11. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed. (DSM-V) Washington DC: APA.
12. Andersen, B. B., Korbo, L., & Pakkenberg, B. (1992). A quantitative study of the human cerebellum with unbiased stereological techniques. *Journal of Comparative Neurology*, 326(4), 549-560.
13. Anderson, B., Southern, B. D., & Powers, R. E. (1999). Anatomic asymmetries of the posterior superior temporal lobes: a postmortem study. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, & Behavioral Neurology*.
14. Anisman, H., Kokkinidis, L., & Merali, Z. (1996). Interleukin-2 decreases accumbal dopamine efflux and responding for rewarding lateral hypothalamic stimulation. *Brain research*, 731(1-2), 1-11.
15. ARAZ ALTAY, M., & GÖRKER, I. (2018). DSM-5 Kriterlerine Göre Özgül Öğrenme Bozukluğu Tanısı Alan Olguların Psikiyatrik Eştanı ve WISC-R Profillerinin Değerlendirilmesi. *Archives of Neuropsychiatry/Noropsikiatri Arsivi*, 55(2).
16. Astrom, R. L., Wadsworth, S. J., & DeFries, J. C. (2007). Etiology of the stability of reading difficulties: the longitudinal twin study of reading disabilities. *Twin Research and Human Genetics*, 10(3), 434-439.
17. Atladóttir, H. Ó., Pedersen, M. G., Thorsen, P., Mortensen, P. B., Deleuran, B., Eaton, W. W., & Parner, E. T. (2009). Association of family history of autoimmune diseases and autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 124(2), 687-694.
18. Bäcker, A., & Neuhäuser, G. (2003). Internalizing and externalizing syndrome in reading and writing disorders. *Praxis der Kinderpsychologie und Kinderpsychiatrie*, 52(5), 329-337.

19. Bastian, A. J. (2006). Learning to predict the future: the cerebellum adapts feedforward movement control. *Current opinion in neurobiology*, 16(6), 645-649.
20. Beitchman, J. H., & Young, A. R. (1997). Learning disorders with a special emphasis on reading disorders: A review of the past 10 years. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 36(8), 1020-1032.
21. Bingöl, A. ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MECMUASI Cilt 56, Sayı 2, 2003 67-82 ANKARA'DAKİ İLKOKUL 2. VE 4. SINIF ÖĞRENCİLERİNDE GELİŞİMSEL DİSLEKSİ ORANI.
22. Boder, E. (1973). 4. Developmental dyslexia—prevailing diagnostic concepts and a new diagnostic approach. *Bulletin of the Orton Society*, 23(1), 106-118.
23. Booth, J. R., Wood, L., Lu, D., Houk, J. C., & Bitan, T. (2007). The role of the basal ganglia and cerebellum in language processing. *Brain research*, 1133, 136-144.
24. Bradwell, A. R. (2000). Paraneoplastic neurological syndromes associated with Yo, Hu, and Ri autoantibodies. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 19(1), 19-29.
25. Brandler, W. M., & Paracchini, S. (2014). The genetic relationship between handedness and neurodevelopmental disorders. *Trends in Molecular Medicine*, 20(2), 83-90.
26. Brandler, W. M., Morris, A. P., Evans, D. M., Scerri, T. S., Kemp, J. P., Timpson, N. J., ... & Monaco, A. P. (2013). Common variants in left/right asymmetry genes and pathways are associated with relative hand skill. *PLoS genetics*, 9(9), e1003751.
27. Brookes, R. L., & Stirling, J. (2005). The cerebellar deficit hypothesis and dyslexic tendencies in a non-clinical sample. *Dyslexia*, 11(3), 174-185.
28. Brunswick, N. (2012). *Dyslexia: A beginner's guide*. Oneworld Publications.
29. Brunswick, N., McCrory, E., Price, C. J., Frith, C. D., & Frith, U. (1999). Explicit and implicit processing of words and pseudowords by adult developmental dyslexics: A search for Wernicke's Wortschatz?. *Brain*, 122(10), 1901-1917.
30. Buske-Kirschbaum, A., Schmitt, J., Plessow, F., Romanos, M., Weidinger, S., & Roessner, V. (2013). Psychoendocrine and psychoneuroimmunological mechanisms in the comorbidity of atopic eczema and attention deficit/hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 38(1), 12-23.
31. Cangöz, B., Karakoç, E., & Selekler, K. (2006). Saat çizme testinin 50 yaş ve üzeri Türk yetişkin ve yaşlı örnekleme üzerindeki norm belirleme ve geçerlik-güvenirlik çalışmaları. *Türk Geriatri Dergisi*, 9(3), 136-42.
32. Cardon, L.R., Smith, S.D., Fulker, D.W., Kimberling, W.J., Pennington, B.F., DeFries, J.C., 1994. Quantitative trait locus for reading disability. *Science* 266, 276–279.
33. Çelik, C., Yigit, I., & Erden, G. (2015). Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği geliştirilmiş formunun doğrulayıcı faktör analizi: Normal zihinsel gelişim gösteren çocukların oluşturduğu bir örneklem. *Türk Psikoloji Yazıları*, 18(35), 21.
34. Chase, C., & Stein, J. (2003). Visual magnocellular deficits in dyslexia. *Brain*, 126(9), e2-e2.
35. Chase, C., & Stein, J. (2003). Visual magnocellular deficits in dyslexia. *Brain*, 126(9), e2-e2.
36. Chen S-W, Zhong X-S, Jiang L-N, Zheng X-Y, Xiong Y-Q, Ma S-J, et al. (2016): Maternal autoimmune diseases and the risk of autism spectrum disorders in offspring: A systematic review and meta-analysis. *Behavioural brain research*. 296:61-69.
37. Chen, M. H., Su, T. P., Chen, Y. S., Hsu, J. W., Huang, K. L., Chang, W. H., & Bai, Y. M. (2013). Attention deficit hyperactivity disorder, tic disorder, and allergy: is there a link? A nationwide population-based study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(5), 545-551.
38. Clements, S. D. (1966). Minimal Brain Dysfunction in Children; Terminology and Identification. Phase I of a Three-Phase Project. NINDB Monograph No. 3.
39. Clouchoux, C., Guizard, N., Evans, A. C., du Plessis, A. J., & Limperopoulos, C. (2012). Normative fetal brain growth by quantitative in vivo magnetic resonance imaging. *American journal of obstetrics and gynecology*, 206(2), 173-e1.

40. Constable, R. T., Pugh, K. R., Berroya, E., Mencl, W. E., Westerveld, M., Ni, W., & Shankweiler, D. (2004). Sentence complexity and input modality effects in sentence comprehension: an fMRI study. *Neuroimage*, 22(1), 11-21.
41. Cutting, L. E., Clements, A. M., Courtney, S., Rimrodt, S. L., Schafer, J. G. B., Bisesi, J., ... & Pugh, K. R. (2006). Differential components of sentence comprehension: Beyond single word reading and memory. *Neuroimage*, 29(2), 429-438.
42. Dahm, L., Ott, C., Steiner, J., Stepniak, B., Teegen, B., Saschenbrecker, S., ... & Rentzsch, K. (2014). Seroprevalence of autoantibodies against brain antigens in health and disease. *Annals of neurology*, 76(1), 82-94.
43. Dalton, P., Deacon, R., Blamire, A., Pike, M., McKinlay, I., Stein, J., Styles, P., Vincent, A., 2003. Maternal neuronal antibodies associated with autism and a language disorder. *Ann. Neurol.* 53, 533–537.
44. David, Y. B., Warner, E., Levitan, M., Sutton, D. M., Malkin, M. G., & Dalmau, J. O. (1996). Autoimmune paraneoplastic cerebellar degeneration in ovarian carcinoma patients treated with plasmapheresis and immunoglobulin: a case report. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 78(10), 2153-2156.
45. DeFries, J. C., & Alarcón, M. (1996). Genetics of specific reading disability. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 2(1), 39-47.
46. DeFries, J. C., Fulker, D. W., & LaBuda, M. C. (1987). Evidence for a genetic aetiology in reading disability of twins. *Nature*, 329(6139), 537.
47. Desmond, J. E., & Fiez, J. A. (1998). Neuroimaging studies of the cerebellum: language, learning and memory. *Trends in cognitive sciences*, 2(9), 355-362.
48. Di Lollo, V., Hanson, D., & McIntyre, J. S. (1983). Initial stages of visual information processing in dyslexia. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 9(6), 923.
49. Dirks, E., Spyer, G., van Lieshout, E. C., & de Sonneville, L. (2008). Prevalence of combined reading and arithmetic disabilities. *Journal of Learning Disabilities*, 41(5), 460-473.
50. Donfrancesco, R., Nativio, P., Di Benedetto, A., Villa, M. P., Andriola, E., Melegari, M. G., ... & Di Trani, M. (2016). Anti-Yo antibodies in children with ADHD: first results about serum cytokines. *Journal of attention disorders*, 1087054716643387.
51. Drummond, C. R., Ahmad, S. A., & Rourke, B. P. (2005). Rules for the classification of younger children with nonverbal learning disabilities and basic phonological processing disabilities. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20(2), 171-182.
52. Eckert, M. A., Leonard, C. M., Richards, T. L., Aylward, E. H., Thomson, J., & Berninger, V. W. (2003). Anatomical correlates of dyslexia: frontal and cerebellar findings. *Brain*, 126(2), 482-494.
53. Eden, G. F., VanMeter, J. W., Rumsey, J. M., & Zeffiro, T. A. (1996). The visual deficit theory of developmental dyslexia. *Neuroimage*, 4(3), S108-S117.
54. Ercan, E. S., Amado, S., Somer, O., & Çıkoğlu, S. (2001). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve yıkıcı davranım bozuklukları için bir test bataryası geliştirme çabası. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 8(3), 132-144.
55. Erden, G., Kurdoğlu, F., & Uslu, R. (2002). İlköğretim okullarına devam eden Türk çocuklarının sınıf düzeylerine göre okuma hizi ve yazım hataları normlarının geliştirilmesi. *Türk Psikiyatri Dergisi*.
56. F. Neri, L. Chimini, F. Bonomi, E. Filippini, M. Motta, D. Faden, et al. Neuropsychological development of children born to patients with systemic lupus erythematosus, *Lupus*, 13 (10) (2004), pp. 805-811
57. Fairweather, D., Frischno-Kiss, S., & Rose, N. R. (2008). Sex differences in autoimmune disease from a pathological perspective. *The American journal of pathology*, 173(3), 600-609.

58. Farmer, M. E., & Klein, R. M. (1995). The evidence for a temporal processing deficit linked to dyslexia: A review. *Psychonomic bulletin & review*, 2(4), 460-493.
59. Favier, B., LeMaout, J., Lesport, E., & Carosella, E. D. (2010). ILT2/HLA-G interaction impairs NK-cell functions through the inhibition of the late but not the early events of the NK-cell activating synapse. *The FASEB Journal*, 24(3), 689-699.
60. Fawcett, A. J., Nicolson, R. I., & Dean, P. (1996). Impaired performance of children with dyslexia on a range of cerebellar tasks. *Annals of Dyslexia*, 259-283.
61. Finsterer, J., Voigtländer, T., & Grisold, W. (2011). Deterioration of anti-Yo-associated paraneoplastic cerebellar degeneration. *Journal of the neurological sciences*, 308(1-2), 139-141.
62. Fisher, S. E., & DeFries, J. C. (2002). Developmental dyslexia: genetic dissection of a complex cognitive trait. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(10), 767.
63. Fisher, S. E., Francks, C., Marlow, A. J., MacPhie, I. L., Newbury, D. F., Cardon, L. R., ... & Olson, R. K. (2002). Independent genome-wide scans identify a chromosome 18 quantitative-trait locus influencing dyslexia. *Nature genetics*, 30(1), 86.
64. Fisher, S. E., Marlow, A. J., Lamb, J., Maestrini, E., Williams, D. F., Richardson, A. J., ... & Monaco, A. P. (1999). A quantitative-trait locus on chromosome 6p influences different aspects of developmental dyslexia. *The American journal of human genetics*, 64(1), 146-156.
65. Fisher, S.E., Marlow, A.J., Lamb, J., Maestrini, E., Williams, D.F., Richardson, A.J., Weeks, D.E., Stein, J.F., Monaco, A.P., 1999. A quantitative trait locus on chromosome 6p influences different aspects of developmental dyslexia. *Am. J. Hum. Genet.* 64, 146–156.
66. Flynn, J. M., & Boder, E. (1991). Clinical and electrophysiological correlates of dysphonetic and dyseidetic dyslexia. *Vision and visual dyslexia*, 13, 121-131.
67. Flynn, J. M., & Deering, W. M. (1989). Subtypes of dyslexia: investigation of Boder's system using quantitative neurophysiology. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 31(2), 215-223.
68. Frank, J., & Levinson, H. (1973). Dysmetric dyslexia and dyspraxia: hypothesis and study. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, 12(4), 690-701.
69. G. Ross, L. Sammaritano, R. Nass, M. Lockshin Effects of mothers' autoimmune disease during pregnancy on learning disabilities and hand preference in their children, *Arch Pediatr Adolesc Med*, 157 (4) (2003), pp. 397-402
70. Galaburda, A. M. (1989). Ordinary and extraordinary brain development: Anatomical variation in developmental dyslexia. *Annals of dyslexia*, 39(1), 65-80.
71. Galaburda, A. M., & Kemper, T. L. (1979). Cytoarchitectonic abnormalities in developmental dyslexia: a case study. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 6(2), 94-100.
72. Galaburda, A. M., Aboitiz, F., Rosen, G. D., & Sherman, G. F. (1986). Histological asymmetry in the primary visual cortex of the rat: implications for mechanisms of cerebral asymmetry. *Cortex*, 22(1), 151-160.
73. Galaburda, A. M., Menard, M. T., & Rosen, G. D. (1994). Evidence for aberrant auditory anatomy in developmental dyslexia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(17), 8010-8013.
74. Galaburda, A. M., Sherman, G. F., Rosen, G. D., Aboitiz, F., & Geschwind, N. (1985). Developmental dyslexia: four consecutive patients with cortical anomalies. *Annals of neurology*, 18(2), 222-233.
75. Geschwind, D. H., Miller, B. L., DeCarli, C., & Carmelli, D. (2002). Heritability of lobar brain volumes in twins supports genetic models of cerebral laterality and handedness. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(5), 3176-3181.

76. Geschwind, N., & Behan, P. (1982). Left-handedness: Association with immune disease, migraine, and developmental learning disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 79(16), 5097-5100.
77. Glover, V., O'Connor, T. G., Heron, J., Golding, J., & ALSPAC Study Team. (2004). Antenatal maternal anxiety is linked with atypical handedness in the child. *Early human development*, 79(2), 107-118.
78. Gökler, B., Ünal, F., Pehlivan Türk, B., Kültür, E. Ç., Akdemir, D., & Taner, Y. (2004). Reliability and Validity of Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children-Present and Lifetime Version-Turkish Version (K-SADS-PL-T)-. *Turkish Journal of Child and Adolescent Mental Health*, 11(3), 109-116.
79. Goldowitz, D., & Hamre, K. (1998). The cells and molecules that make a cerebellum. *Trends in neurosciences*, 21(9), 375-382.
80. Goldston, D. B., Walsh, A., Arnold, E. M., Reboussin, B., Daniel, S. S., Erkanli, A., ... & Wood, F. B. (2007). Reading problems, psychiatric disorders, and functional impairment from mid-to late adolescence. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 46(1), 25-32.
81. Goto, Y., Yang, C. R., & Otani, S. (2010). Functional and dysfunctional synaptic plasticity in prefrontal cortex: roles in psychiatric disorders. *Biological psychiatry*, 67(3), 199-207.
82. Gough, P. B., & Tunmer, W. E. (1986). Decoding, reading, and reading disability. *Remedial and special education*, 7(1), 6-10.
83. Graus, F., Delattre, J. Y., Antoine, J. C., Dalmau, J., Giometto, B., Grisold, W., ... & Vincent, A. (2004). Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75(8), 1135-1140.
84. Greenlee, J. E., Clawson, S. A., Hill, K. E., Wood, B., Clardy, S. L., Tsunoda, I., & Carlson, N. G. (2015). Anti-Yo antibody uptake and interaction with its intracellular target antigen causes Purkinje cell death in rat cerebellar slice cultures: a possible mechanism for paraneoplastic cerebellar degeneration in humans with gynecological or breast cancers. *PLoS One*, 10(4), e0123446.
85. Grigorenko, E. L., Wood, F. B., Meyer, M. S., & Pauls, D. L. (2000). Chromosome 6p influences on different dyslexia-related cognitive processes: further confirmation. *The American Journal of Human Genetics*, 66(2), 715-723.
86. Grigorenko, E. L., Wood, F. B., Meyer, M. S., Hart, L. A., Speed, W. C., Shuster, A., & Pauls, D. L. (1997). Susceptibility loci for distinct components of developmental dyslexia on chromosomes 6 and 15. *American journal of human genetics*, 60(1), 27.
87. Grigorenko, E. L., Wood, F. B., Meyer, M. S., Pauls, J. E. D., Hart, L. A., & Pauls, D. L. (2001). Linkage studies suggest a possible locus for developmental dyslexia on chromosome 1p. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 105(1), 120-129.
88. Grodd, W., Hülsmann, E., Lotze, M., Wildgruber, D., & Erb, M. (2001). Sensorimotor mapping of the human cerebellum: fMRI evidence of somatotopic organization. *Human brain mapping*, 13(2), 55-73.
89. Guerini, F. R., Bolognesi, E., Chiappedi, M., Ripamonti, E., Ghezzi, A., Zanette, M., ... & Zanzottera, M. (2018). HLA-G coding region polymorphism is skewed in autistic spectrum disorders. *Brain, behavior, and immunity*, 67, 308-313.
90. H. Fathallah-Shaykh, S. Wolf, E. Wong, J. B. Posner, and H. M. Furneaux, "Cloning of a leucine-zipper protein recognized by the sera of patients with antibody-associated paraneoplastic cerebellar degeneration," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 88, no. 8, pp. 3451– 3454, 1991.
91. H. J. Okano, W.-Y. Park, J. P. Corradi, and R. B. Darnell, "The cytoplasmic Purkinje onconeural antigen cdr2 downregulates c-Myc function: implications for neuronal and tumor cell survival," *Genes & Development*, vol. 13, no. 16, pp. 2087– 2097, 1999.

92. H. Takanaga, H. Mukai, H. Shibata, M. Toshimori, and Y. Ono, "PKN interacts with a paraneoplastic cerebellar degeneration associated antigen, which is a potential transcription factor," *Experimental Cell Research*, vol. 241, no. 2, pp. 363–372, 1998.
93. Hak, E., de Vries, T. W., Hoekstra, P. J., & Jick, S. S. (2013). Association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder with atopic diseases and skin infections? A matched case-control study using the General Practice Research Database. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 111(2), 102-106.
94. Hale, J. B., Naglieri, J. A., Kaufman, A. S., & Kavale, K. A. (2004). Specific learning disability classification in the new Individuals with Disabilities Education Act: The danger of good ideas. *The School Psychologist*, 58(1), 6-13.
95. Haukanes, B. I., Hegvik, T. A., Eichler, T., Haavik, J., & Vedeler, C. (2015). Paraneoplastic syndrome-associated neuronal antibodies in adult ADHD. *Journal of neuroimmunology*, 288, 87-91.
96. Henderson, V. W. (1986). Anatomy of posterior pathways in reading: a reassessment. *Brain and language*, 29(1), 119-133.
97. Horwitz, B., Rumsey, J. M., & Donohue, B. C. (1998). Functional connectivity of the angular gyrus in normal reading and dyslexia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(15), 8939-8944.
98. Huh, G.S., Boulanger, L.M., Du, H., Riquelme, P.A., Brotz, T.M., Shatz, C.J., 2000. Functional requirement for class I MHC in CNS development and plasticity. *Science* 290, 2155–2159.
99. Hynd, G. W., & Semrud-Clikeman, M. (1989). Dyslexia and brain morphology. *Psychological Bulletin*, 106(3), 447.
100. I. Rojas-Marcos, G. Picard, D. Chinchn et al., "Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression in breast cancer of patients with anti-Yo-associated paraneoplastic cerebellar degeneration," *Neuro-Oncology*, vol. 14, no. 4, pp. 506–510, 2012.
101. Irwin, J. L., Yeates, A. J., Mulhern, M. S., McSorley, E. M., Strain, J. J., Watson, G. E., ... & Mruzek, D. W. (2018). Maternal gestational immune response and autism spectrum disorder phenotypes at 7 years of age in the Seychelles Child Development Study. *Molecular neurobiology*, 1-9.
102. Ito, M., 2008. Control of mental activities by internal models in the cerebellum. *Nat. Rev. Neurosci.* 9, 304–313.
103. Ivry, R.B., Spencer, R.M., Zelaznik, H.N., Diedrichsen, J., 2002. The cerebellum and event timing. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 978, 302–317.
104. J. Honnorat and A. Viaccoz, "New concepts in paraneoplastic neurological syndromes," *Revue Neurologique*, vol. 167, no. 10, pp. 729–736, 2011.
105. J. Verschnuren, L. Chuang, M. K. Rosenblum et al., "Inflammatory infiltrates and complete absence of Purkinje cells in antiYo-associated paraneoplastic cerebellar degeneration," *Acta Neuropathologica*, vol. 91, no. 5, pp. 519–525, 1996.
106. Jiang, H. Y., Xu, L. L., Shao, L., Xia, R. M., Yu, Z. H., Ling, Z. X., ... & Ruan, B. (2016). Maternal infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Brain, behavior, and immunity*, 58, 165-172.
107. K. Tanaka, X. Ding, and M. Tanaka, "Effects of antineuronal antibodies from patients with paraneoplastic neurological syndrome on primary-cultured neurons," *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 217, no. 1, pp. 25–30, 2004.
108. Kaplan, D. E., Gayan, J., Ahn, J., Won, T. W., Pauls, D., Olson, R. K., ... & Smith, S. D. (2002). Evidence for linkage and association with reading disability, on 6p21. 3-22. *The American Journal of Human Genetics*, 70(5), 1287-1298.
109. Karacı, R., Öztürk, Ş., Özbakır, Ş., & Cansaran, N. (2008). Evaluation of language functions in acute cerebellar vascular diseases. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 17(5), 251-256.

110. KARAMAN, D., KARA, K., & DURUKAN, İ. (2012). ÖZGÜL ÖĞRENME BOZUKLUĞU. *Anatolian Journal of Clinical Investigation*, 6(4).
111. Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., Rao, U. M. A., Flynn, C., Moreci, P., ... & Ryan, N. (1997). Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 36(7), 980-988.
112. Key, R. G., & Root, J. C. (2013). Anti-Yo mediated paraneoplastic cerebellar degeneration in the context of breast cancer: a case report and literature review. *Psycho-Oncology*, 22(9), 2152-2155.
113. Kılıç G B 2016. Özgül Öğrenme Bozukluğu, Çocuk ve Ergen ruh sağlığı ve hastalıkları kitabı. Aynur Pekcan Akay, Eyüp Sabir Ercan (Ed.) Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği Yayınları, İstanbul, s:87-95.
114. Kirk, S. A., & Bateman, B. (1962). Diagnosis and remediation of learning disabilities. *Exceptional Children*, 29(2), 73-78.
115. Knopik, V. S., Smith, S. D., Cardon, L., Pennington, B., Gayan, J., Olson, R. K., & DeFries, J. C. (2002). Differential genetic etiology of reading component processes as a function of IQ. *Behavior Genetics*, 32(3), 181-198.
116. Kronbichler, M., Wimmer, H., Staffen, W., Hutzler, F., Mair, A., & Ladurner, G. (2008). Developmental dyslexia: gray matter abnormalities in the occipitotemporal cortex. *Human brain mapping*, 29(5), 613-625.
117. Kushch, A., Gross-Glenn, K., Jallad, B., Lubs, H., Rabin, M., Feldman, E., & Duara, R. (1993). Temporal lobe surface area measurements on MRI in normal and dyslexic readers. *Neuropsychologia*, 31(8), 811-821.
118. L. Zuliani, F. Graus, B. Giometto, C. Bien, and A. Vincent, "Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition," *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, vol. 83, no. 6, pp. 638– 645, 2012.
119. Lagae, L. (2008). Learning disabilities: definitions, epidemiology, diagnosis, and intervention strategies. *Pediatric Clinics of North America*, 55(6), 1259-1268.
120. Landtblom, A. M., Lindvall, B., Ledin, T., & Berlin, G. (2008). A case report of plasmapheresis treatment in a patient with paraneoplastic cerebellar degeneration and high anti-yo antibody titers. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 12(1), 82-85.
121. Leiner, H. C., Leiner, A. L., & Dow, R. S. (1991). The human cerebro-cerebellar system: its computing, cognitive, and language skills. *Behavioural brain research*, 44(2), 113-128.
122. Leiner, H. C., Leiner, A. L., & Dow, R. S. (1993). Cognitive and language functions of the human cerebellum. *Trends in neurosciences*, 16(11), 444-447.
123. Leonard, C. M., Eckert, M. A., Lombardino, L. J., Oakland, T., Kranzler, J., Mohr, C. M., ... & Freeman, A. (2001). Anatomical risk factors for phonological dyslexia. *Cerebral Cortex*, 11(2), 148-157.
124. Leonard, C. M., Voeller, K. K., Lombardino, L. J., Morris, M. K., Hynd, G. W., Alexander, A. W., ... & Agee, O. F. (1993). Anomalous cerebral structure in dyslexia revealed with magnetic resonance imaging. *Archives of neurology*, 50(5), 461-469.
125. Lewis, C., Hitch, G. J., & Walker, P. (1994). The prevalence of specific arithmetic difficulties and specific reading difficulties in 9-to 10-year-old boys and girls. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 35(2), 283-292.
126. Lichtman, J. W., & Colman, H. (2000). Synapse elimination and indelible memory. *Neuron*, 25(2), 269-278.
127. Limperopoulos, C., Soul, J. S., Gauvreau, K., Huppi, P. S., Warfield, S. K., Bassan, H., ... & du Plessis, A. J. (2005). Late gestation cerebellar growth is rapid and impeded by premature birth. *Pediatrics*, 115(3), 688-695.

128. Liu, L., Wang, J., Shao, S., Luo, X., Kong, R., Zhang, X., & Song, R. (2016). Descriptive epidemiology of prenatal and perinatal risk factors in a Chinese population with reading disorder. *Scientific reports*, 6, 36697.
129. Livingstone, M. S., Rosen, G. D., Drislane, F. W., & Galaburda, A. M. (1991). Physiological and anatomical evidence for a magnocellular defect in developmental dyslexia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 88(18), 7943-7947.
130. Lovegrove, W. J., Garzia, R. P., & Nicholson, S. B. (1990). Experimental evidence for a transient system deficit in specific reading disability. *Journal of the American Optometric Association*.
131. Lovegrove, W., Martin, F., & Slaghuis, W. (1986). A theoretical and experimental case for a visual deficit in specific reading disability. *Cognitive Neuropsychology*, 3(2), 225-267.
132. Lubs, H. A., Rabin, M., Feldman, E., Jallad, B. J., Kushch, A., Gross-Glenn, K., ... & Elston, R. C. (1993). Familial dyslexia: Genetic and medical findings in eleven three-generation families. *Annals of Dyslexia*, 43(1), 44.
133. M. M. Aye, T. Kasai, Y. Tashiro et al., "CD8 positive T-cell infiltration in the dentate nucleus of paraneoplastic cerebellar degeneration," *Journal of Neuroimmunology*, vol. 208, no. 1-2, pp. 136–140, 2009.
134. M. Tanaka, K. Tanaka, O. Onodera, and S. Tsuji, "Trial to establish an animal model of paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibody: 1. Mouse strains bearing different MHC molecules produce antibodies on immunization with recombinant Yo protein, but do not cause Purkinje cell loss," *Clinical Neurology and Neurosurgery*, vol. 97, no. 1, pp. 95–100, 1995.
135. Maes, M., Mihaylova, I., Kubera, M., & Ringel, K. (2012). Activation of cell-mediated immunity in depression: association with inflammation, melancholia, clinical staging and the fatigue and somatic symptom cluster of depression. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, 36(1), 169-175.
136. Margari, L., Buttiglione, M., Craig, F., Cristella, A., de Giambattista, C., Matera, E., ... & Simone, M. (2013). Neuropsychopathological comorbidities in learning disorders. *BMC neurology*, 13(1), 198.
137. Mather, D. S., Milford, T. M., & McRae, L. M. (2015). Does Dyslexia Develop from Left-Eye Dominance?. *Perceptual and motor skills*, 121(2), 569-601.
138. McBride-Chang, C., Lam, F., Lam, C., Doo, S., Wong, S. W., & Chow, Y. Y. (2008). Word recognition and cognitive profiles of Chinese pre-school children at risk for dyslexia through language delay or familial history of dyslexia. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 49(2), 211-218.
139. McCandliss, B. D., & Noble, K. G. (2003). The development of reading impairment: a cognitive neuroscience model. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 9(3), 196-205.
140. Meng, H., Smith, S. D., Hager, K., Held, M., Liu, J., Olson, R. K., ... & Somlo, S. (2005). DCDC2 is associated with reading disability and modulates neuronal development in the brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(47), 17053-17058.
141. Middleton, F. A., & Strick, P. L. (1994). Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science*, 266(5184), 458-462.
142. Moll, K., Kunze, S., Neuhoff, N., Bruder, J., & Schulte-Körne, G. (2014). Specific learning disorder: Prevalence and gender differences. *PLoS one*, 9(7), e103537.
143. Morgan, W. P. (1896). A case of congenital word blindness. *British medical journal*, 2(1871), 1378.
144. Murphy, K., Barkley, R.A., 1996. Attention deficit hyperactivity disorder adults: comorbidities and adaptive impairments. *Compr. Psychiatry* 37, 393–401.

145. Nag, S., & Snowling, M. J. (2012). School underachievement and specific learning difficulties. *IACAPAP e-textbook of child and adolescent mental health*. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions.
146. Nelson, J. M., & Harwood, H. (2011). Learning disabilities and anxiety: A meta-analysis. *Journal of learning disabilities*, *44*(1), 3-17.
147. Ngo, S. T., Steyn, F. J., & McCombe, P. A. (2014). Gender differences in autoimmune disease. *Frontiers in neuroendocrinology*, *35*(3), 347-369.
148. Nicolson, R. I., & Fawcett, A. J. (1990). Automaticity: A new framework for dyslexia research?. *Cognition*, *35*(2), 159-182.
149. Nicolson, R. I., & Fawcett, A. J. (1994). Comparison of deficits in cognitive and motor skills among children with dyslexia. *Annals of dyslexia*, *44*(1), 147-164.
150. Nicolson, R. I., & Fawcett, A. J. (1999). Developmental dyslexia: The role of the cerebellum. *Dyslexia*, *5*(3), 155-177.
151. Nicolson, R., Fawcett, A. J., & Dean, P. (2001). Dyslexia, development and the cerebellum. *Trends in neurosciences*, *24*(9), 515-516.
152. Paracchini, S., Diaz, R., & Stein, J. (2016). Advances in dyslexia genetics—new insights into the role of brain asymmetries. In *Advances in genetics* (Vol. 96, pp. 53-97). Academic Press.
153. Pardo, C. A., Vargas, D. L., & Zimmerman, A. W. (2005). Immunity, neuroglia and neuroinflammation in autism. *International review of psychiatry*, *17*(6), 485-495.
154. Passarelli, F., Donfrancesco, R., Nativio, P., Pascale, E., Di Trani, M., Patti, A. M., ... & Villa, M. P. (2013). Anti-Purkinje cell antibody as a biological marker in attention deficit/hyperactivity disorder: a pilot study. *Journal of neuroimmunology*, *258*(1), 67-70.
155. Patterson, P. H. (2002). Maternal infection: window on neuroimmune interactions in fetal brain development and mental illness. *Current opinion in neurobiology*, *12*(1), 115-118.
156. Patterson, P. H. (2002). Maternal infection: window on neuroimmune interactions in fetal brain development and mental illness. *Current opinion in neurobiology*, *12*(1), 115-118.
157. Paulesu, E., Frith, U., Snowling, M., Gallagher, A., Morton, J., Frackowiak, R. S., & Frith, C. D. (1996). Is developmental dyslexia a disconnection syndrome?. *Brain*, *119*(1), 143-157.
158. Pavone, P., Bianchini, R., Parano, E., Incorpora, G., Rizzo, R., Mazzone, L., Trifiletti, R.R., 2004. Anti-brain antibodies in PANDAS versus uncomplicated streptococcal infection. *Pediatr. Neurol.* *30*, 107–110.
159. Pennington, B. F., & Olson, R. K. (2005). Genetics of Dyslexia.
160. Pennington, B. F., Orden, G. C., Smith, S. D., Green, P. A., & Haith, M. M. (1990). Phonological processing skills and deficits in adult dyslexics. *Child development*, *61*(6), 1753-1778.
161. Pennington, B. F., Smith, S. D., Kimberling, W. J., Green, P. A., & Haith, M. M. (1987). Left-handedness and immune disorders in familial dyslexics. *Archives of Neurology*, *44*(6), 634-639.
162. Peterson, K., Rosenblum, M. K., Kotanides, H., & Posner, J. B. (1992). Paraneoplastic cerebellar degeneration.: IA clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. *Neurology*, *42*(10), 1931-1931.
163. Pinkerton, F., Watson, D. R., & McClelland, R. J. (1989). A neurophysiological study of children with reading, writing and spelling difficulties. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *31*(5), 569-581.
164. Raberger, T., & Wimmer, H. (2003). On the automaticity/cerebellar deficit hypothesis of dyslexia: balancing and continuous rapid naming in dyslexic and ADHD children. *Neuropsychologia*, *41*(11), 1493-1497.

165. Rae, C., Harasty, J. A., Dzendrowskyj, T. E., Talcott, J. B., Simpson, J. M., Blamire, A. M., ... & Richardson, A. J. (2002). Cerebellar morphology in developmental dyslexia. *Neuropsychologia*, *40*(8), 1285-1292.
166. Ramus, F., & Szenkovits, G. (2008). What phonological deficit?. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *61*(1), 129-141.
167. Ramus, F., Pidgeon, E., & Frith, U. (2003b). The relationship between motor control and phonology in dyslexic children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *44*(5), 712-722.
168. Ramus, F., Rosen, S., Dakin, S. C., Day, B. L., Castellote, J. M., White, S., & Frith, U. (2003a). Theories of developmental dyslexia: insights from a multiple case study of dyslexic adults. *Brain*, *126*(4), 841-865.
169. Rapoport M, van Reekum R, Mayberg H (2000) The role of the cerebellum in cognition and behaviour: a selective review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* *12*:193–198
170. Regier, D. A., Kuhl, E. A., & Kupfer, D. J. (2013). The DSM-5: Classification and criteria changes. *World Psychiatry*, *12*(2), 92-98.
171. Reynolds, C. A., Hewitt, J. K., Erickson, M. T., Silberg, J. L., Rutter, M., Simonoff, E., ... & Eaves, L. J. (1996). The genetics of children's oral reading performance. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *37*(4), 425-434.
172. Richards, T. L., & Berninger, V. W. (2008). Abnormal fMRI connectivity in children with dyslexia during a phoneme task: Before but not after treatment. *Journal of Neurolinguistics*, *21*(4), 294-304.
173. Richlan, F., Kronbichler, M., & Wimmer, H. (2009). Functional abnormalities in the dyslexic brain: A quantitative meta-analysis of neuroimaging studies. *Human brain mapping*, *30*(10), 3299-3308.
174. ROELTGEN, D. P., & HEILMAN, K. M. (1984). LEXICAL AGRAPHIA: FURTHER SUOPPORT FOR THE TWO-SYSTEM HYPOTHESIS OF LINGUISTIC AGRAPHIA. *Brain*, *107*(3), 811-827.
175. Rossignol, D. A., & Frye, R. E. (2012). Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Molecular psychiatry*, *17*(3), 290.
176. Rothermundt, M., Arolt, V., Fenker, J., Gutbrodt, H., Peters, M., & Kirchner, H. (2001). Different immune patterns in melancholic and non-melancholic major depression. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, *251*(2), 90-97.
177. Rout, U. K., & Dhossche, D. M. (2008). A pathogenetic model of autism involving
178. Rutter, M., Caspi, A., Fergusson, D., Horwood, L. J., Goodman, R., Maughan, B., ... & Carroll, J. (2004). Sex differences in developmental reading disability: new findings from 4 epidemiological studies. *Jama*, *291*(16), 2007-2012.
179. Sacchetti, B., Scelfo, B., & Strata, P. (2005). The cerebellum: synaptic changes and fear conditioning. *The Neuroscientist*, *11*(3), 217-227.
180. Sahoo, M. K., Biswas, H., & Padhy, S. K. (2015). Psychological co-morbidity in children with specific learning disorders. *Journal of family medicine and primary care*, *4*(1), 21.
181. Savaşır, I., & Şahin, N. (1995). Wechsler çocuklar için zeka ölçeği (WISC-R) el kitabı. *Türk Psikologlar Derneği Yayınları, Ankara*.
182. Scarborough, H. S. (1990). Very early language deficits in dyslexic children. *Child development*, *61*(6), 1728-1743.
183. Scerri, T. S., Morris, A. P., Buckingham, L. L., Newbury, D. F., Miller, L. L., Monaco, A. P., ... & Paracchini, S. (2011). DCDC2, KIAA0319 and CMIP are associated with reading-related traits. *Biological psychiatry*, *70*(3), 237-245.
184. Schmahmann, J. D. (2004). Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, *16*(3), 367-378.

185. Schmahmann, J. D., & Caplan, D. (2006). Cognition, emotion and the cerebellum. *Brain*, *129*(2), 290-292.
186. Schmahmann, J. D., & Sherman, J. C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain: a journal of neurology*, *121*(4), 561-579.
187. Schubert, M., Panja, D., Haugen, M., Bramham, C. R., & Vedeler, C. A. (2014). Paraneoplastic CDR2 and CDR2L antibodies affect Purkinje cell calcium homeostasis. *Acta neuropathologica*, *128*(6), 835-852.
188. Schulte-Koerne, G., Warnke, A., & Remschmidt, H. (2006). Genetics of dyslexia. *Zeitschrift fur Kinder-und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, *34*(6), 435-444.
189. Scott, R. B., Stoodley, C. J., Anslow, P., Paul, C., Stein, J. F., Sugden, E. M., & Mitchell, C. D. (2001). Lateralized cognitive deficits in children following cerebellar lesions. *Developmental medicine and child neurology*, *43*(10), 685-691.
190. Sexton, C. C., Gelhorn, H., Bell, J., & Classi, P. (2011). The co-occurrence of reading disorder and ADHD: Epidemiology, treatment, psychosocial impact, and economic burden. *Journal of learning disabilities*.
191. Seymour, P. H., Aro, M., & Erskine, J. M. (2003). Foundation literacy acquisition in European orthographies. *British Journal of psychology*, *94*(2), 143-174.
192. Shalev, R. S., Auerbach, J., Manor, O., & Gross-Tsur, V. (2000). Developmental dyscalculia: prevalence and prognosis. *European child & adolescent psychiatry*, *9*(2), S58-S64.
193. Shams'ili, S., Grefkens, J., de Leeuw, B., van den Bent, M., Hooijkaas, H., van der Holt, B., ... & Sillevs Smitt, P. (2003). Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain*, *126*(6), 1409-1418.
194. Shaywitz, B. A., Holford, T. R., Holahan, J. M., Fletcher, J. M., Stuebing, K. K., Francis, D. J., & Shaywitz, S. E. (1995). A Matthew effect for IQ but not for reading: Results from a longitudinal study. *Reading Research Quarterly*, 894-906.
195. Shaywitz, B. A., Shaywitz, S. E., Pugh, K. R., Mencl, W. E., Fulbright, R. K., Skudlarski, P., ... & Gore, J. C. (2002). Disruption of posterior brain systems for reading in children with developmental dyslexia. *Biological psychiatry*, *52*(2), 101-110.
196. Shaywitz, S. E. (1998). Dyslexia. *New England Journal of Medicine*, *338*(5), 307-312.
197. Shaywitz, S. E., & Shaywitz, B. A. (2005). Dyslexia (specific reading disability). *Biological psychiatry*, *57*(11), 1301-1309.
198. Shaywitz, S. E., Escobar, M. D., Shaywitz, B. A., Fletcher, J. M., & Makuch, R. (1992). Evidence that dyslexia may represent the lower tail of a normal distribution of reading ability. *New England Journal of Medicine*, *326*(3), 145-150.
199. Shaywitz, S. E., Gruen, J. R., & Shaywitz, B. A. (2007). Management of dyslexia, its rationale, and underlying neurobiology. *Pediatric Clinics of North America*, *54*(3), 609-623.
200. Silver LB (2002) Developmental Learning Disorder. In: Lewis M (ed.) *Child and Adolescent Psychiatry Textbook*, 621-629
201. Silver, L. B. (1986). Learning disabilities: the primary care role in multidisciplinary management. *Postgraduate medicine*, *79*(8), 285-296.
202. Singer, H.S., Loiselle, C.R., Lee, O., Minzer, K., Swedo, S., Grus, F.H., 2004. Anti-basal ganglia antibodies in PANDAS. *Mov. Disord.* *19*, 406-415.
203. Siok, W. T., Niu, Z., Jin, Z., Perfetti, C. A., & Tan, L. H. (2008). A structural-functional basis for dyslexia in the cortex of Chinese readers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *105*(14), 5561-5566.
204. Skog, A., Tingström, J., Salomonsson, S., Sonesson, S. E., & Wahren-Herlenius, M. (2013). Neurodevelopment in children with and without congenital heart block born to anti-Ro/SSA-positive mothers. *Acta Paediatrica*, *102*(1), 40-46.

205. Smith, S. D., Kimberling, W. J., Pennington, B. F., & Lubs, H. A. (1983). Specific reading disability: identification of an inherited form through linkage analysis. *Science*, *219*(4590), 1345-1347.
206. Snyder, P. J., Bilder, R. M., Wu, H., Bogerts, B., & Lieberman, J. A. (1995). Cerebellar volume asymmetries are related to handedness: a quantitative MRI study. *Neuropsychologia*, *33*(4), 407-419.
207. Stein, J. (2001). The magnocellular theory of developmental dyslexia. *Dyslexia*, *7*(1), 12-36.
208. Stein, J., & Talcott, J. (1999). Impaired neuronal timing in developmental dyslexia—the magnocellular hypothesis. *Dyslexia*, *5*(2), 59-77.
209. Stein, J., & Walsh, V. (1997). To see but not to read; the magnocellular theory of dyslexia. *Trends in neurosciences*, *20*(4), 147-152.
210. Stoodley CJ, Harrison EP, Stein JF (2006) Implicit motor learning deficits in dyslexic adults. *Neuropsychologia* 44:795–798
211. Stoodley, C. J., & Limperopoulos, C. (2016, October). Structure–function relationships in the developing cerebellum: Evidence from early-life cerebellar injury and neurodevelopmental disorders. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* (Vol. 21, No. 5, pp. 356-364). WB Saunders.
212. Stoodley, C. J., & Schmahmann, J. D. (2009). Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage*, *44*(2), 489-501.
213. Stoodley, C. J., & Schmahmann, J. D. (2010). Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex*, *46*(7), 831-844.
214. Stoodley, C. J., & Stein, J. F. (2013). Cerebellar function in developmental dyslexia. *The Cerebellum*, *12*(2), 267-276.
215. Stoodley, C. J., Fawcett, A. J., Nicolson, R. I., & Stein, J. F. (2005). Impaired balancing ability in dyslexic children. *Experimental Brain Research*, *167*(3), 370-380.
216. Storstein, A., & Vedeler, C. A. (2007). Paraneoplastic neurological syndromes and onconeural antibodies: clinical and immunological aspects. *Advances in clinical chemistry*, *44*, 143-185.
217. Strata, P., & Rossi, F. (1998). Plasticity of the olivocerebellar pathway. *Trends in neurosciences*, *21*(9), 407-413.
218. Strauss, A. A., & Werner, H. (1941). The mental organization of the brain-injured mentally defective child. *American Journal of Psychiatry*, *97*(5), 1194-1203.
219. Sultan, F., & Braitenberg, V. (1993). Shapes and Sizes of Different Mammalian Cerebella. S study in quantitative comparative neuroanatomy. *Journal fur Hirnforschung*, *34*, 79-79.
220. Sürücü, Ö. ve Gündoğdu, B. (2008). Öğrenme bozuklukları. A. Coşkun, E. İşeri, S. Miral, N. Motavallı, B. Pehlivan Türk, T. Türkbay, R. Uslu ve F. Ünal. (Ed.). Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği.
221. Talcott, J. B., Witton, C., McLean, M. F., Hansen, P. C., Rees, A., Green, G. G., & Stein, J. F. (2000). Dynamic sensory sensitivity and children's word decoding skills. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *97*(6), 2952-2957.
222. Tallal, P. (2000). The science of literacy: From the laboratory to the classroom. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *97*(6), 2402-2404.
223. Tallal, P., Merzenich, M. M., Miller, S., & Jenkins, W. (1998). Language learning impairments: integrating basic science, technology, and remediation. *Experimental Brain Research*, *123*(1-2), 210-219.
224. Tallal, P., Miller, S., & Fitch, R. H. (1993). Neurobiological basis of speech: a case for the preeminence of temporal processing. *Annals of the New York academy of sciences*, *682*(1), 27-47.

225. Tanaka M, Tanaka K, Shinozawa K, Idezuka J, Tsuji S. Cytotoxic T cells react with recombinant Yo protein from a patient with paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibody. *J Neurol Sci* 1998; 161:88 – 90.
226. Tanaka, Y., Suzuki, N., Takao, M., Ichikawa, A., Susumu, N., & Aoki, D. (2005). Paraneoplastic cerebellar degeneration with fallopian tube adenocarcinoma. *Gynecologic oncology*, 99(2), 500-503.
227. Thach, W. T. (1998). What is the role of the cerebellum in motor learning and cognition?. *Trends in cognitive sciences*, 2(9), 331-337.
228. Thapa, B., & Ramphul, K. (2018). Paraneoplastic, Syndromes. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
229. Torres, A. R., Maciulis, A., Stubbs, E. G., Cutler, A., & Odell, D. (2002). The transmission disequilibrium test suggests that HLA-DR4 and DR13 are linked to autism spectrum disorder. *Human immunology*, 63(4), 311-316.
230. Toto, M., Margari, F., Simone, M., Craig, F., Petruzzelli, M. G., Tafuri, S., & Margari, L. (2015). Antibasal ganglia antibodies and antistreptolysin O in noncomorbid ADHD. *Journal of attention disorders*, 19(11), 965-970.
231. Trzesniewski, K. H., Moffitt, T. E., Caspi, A., Taylor, A., & Maughan, B. (2006). Revisiting the association between reading achievement and antisocial behavior: New evidence of an environmental explanation from a twin study. *Child development*, 77(1), 72-88.
232. Turan, S. T., Bakar, E. E., Erden, G., & Karakas, S. (2016). Özgül Öğrenme Bozuklugunun Ayirici Tanisinda Nöro-Psikometrik Ölçümlerin Kullanimi/Using Neuropsychometric Measurements in the Differential Diagnosis of Specific Learning Disability. *Noro-Psikiyatri Arsivi*, 53(2), 144.
233. Turgay, A. (1995). Çocuk ve ergenlerde davranım bozuklukları için DSM-IV'e dayalı tarama ve değerlendirme ölçeği (Yayınlanmamış ölçek). *Integrative Therapy Institute Toronto, Kanada*.
234. Turgut, S. (2008). Özgül Öğrenme Güçlüğü'nde nöropsikolojik profil. Yayınlanmamış yüksek lisans tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
235. Turic, D., Robinson, L., Duke, M., Morris, D. W., Webb, V., Hamshere, M., ... & Grierson, A. (2003). Linkage disequilibrium mapping provides further evidence of a gene for reading disability on chromosome 6p21. 3–22. *Molecular Psychiatry*, 8(2), 176.
236. Turkeltaub, P. E., Eden, G. F., Jones, K. M., & Zeffiro, T. A. (2002). Meta-analysis of the functional neuroanatomy of single-word reading: method and validation. *Neuroimage*, 16(3), 765-780.
237. van Wijk, I. J., Griffioen, S., Tjoa, M. L., Mulders, M. A., van Vugt, J. M., Loke, Y. W., & Oudejans, C. B. (2001). HLA-G expression in trophoblast cells circulating in maternal peripheral blood during early pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 184(5), 991-997.
238. Vandermosten, M., Boets, B., Poelmans, H., Sunaert, S., Wouters, J., & Ghesquiere, P. (2012). A tractography study in dyslexia: neuroanatomic correlates of orthographic, phonological and speech processing. *Brain*, 135(3), 935-948.
239. Venkatraman, A., & Opal, P. (2016). Paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibodies—a review. *Annals of clinical and translational neurology*, 3(8), 655-663.
240. Vincent, A., Deacon, R., Dalton, P., Salmond, C., Blamire, A. M., Pendlebury, S., ... & Stein, J. (2002). Maternal antibody-mediated dyslexia? Evidence for a pathogenic serum factor in a mother of two dyslexic children shown by transfer to mice using behavioural studies and magnetic resonance spectroscopy. *Journal of neuroimmunology*, 130(1), 243
241. Voogd, J., & Glickstein, M. (1998). The anatomy of the cerebellum. *Trends in cognitive sciences*, 2(9), 307-313.

242. W. P. Mason, F. Graus, B. Lang et al., "Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome," *Brain*, vol. 120, part 8, pp. 1279–1300, 1997.
243. Whitacre, C. C. (2001). Sex differences in autoimmune disease. *Nature immunology*, 2(9), 777.
244. Willcutt, E. G., & Pennington, B. F. (2000a). Psychiatric comorbidity in children and adolescents with reading disability. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 41(8), 1039-1048.
245. Willcutt, E. G., & Pennington, B. F. (2000b). Comorbidity of reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder: Differences by gender and subtype. *Journal of learning disabilities*, 33(2), 179-191.
246. Wills, S., Cabanlit, M., Bennett, J., Ashwood, P., Amaral, D. G., & Van de Water, J. (2009). Detection of autoantibodies to neural cells of the cerebellum in the plasma of subjects with autism spectrum disorders. *Brain, behavior, and immunity*, 23(1), 64-74.
247. Wilmshurst, L. (2005). *Essentials of child psychopathology*. John Wiley & Sons.
248. Wimmer, H., Mayringer, H., & Raberger, T. (1999). Reading and dual-task balancing: Evidence against the automatization deficit explanation of developmental dyslexia. *Journal of Learning Disabilities*, 32(5), 473-478.
249. Wood, F., Flowers, L., Buchsbaum, M., & Tallal, P. (1991). Investigation of abnormal left temporal functioning in dyslexia through rCBF, auditory evoked potentials, and positron emission tomography. *Reading and Writing*, 3(3-4), 379-393.
250. Wu S, Ding Y, Wu F, Li R, Xie G, Hou J, et al. (2015): Family history of autoimmune diseases is associated with an increased risk of autism in children: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 55:322-332.
251. Yelavarthi, K. K., Fishback, J. L., & Hunt, J. S. (1991). Analysis of HLA-G mRNA in human placental and extraplacental membrane cells by in situ hybridization. *The Journal of immunology*, 146(8), 2847-2854.
252. Yengej, F. A. Y., van Royen-Kerkhof, A., Derksen, R. H., & Fritsch-Stork, R. D. (2017). The development of offspring from mothers with systemic lupus erythematosus. A systematic review. *Autoimmunity reviews*, 16(7), 701-711.
253. Yung, A. W., Park, Y. D., Cohen, M. J., & Garrison, T. N. (2000). Cognitive and behavioral problems in children with centrotemporal spikes. *Pediatric neurology*, 23(5), 391-395.
254. Zaborowski, M. P., & Michalak, S. (2013). Cell-mediated immune responses in paraneoplastic neurological syndromes. *Clinical and Developmental Immunology*, 2013.

9.EKLER

EK-1

Sosyodemografik Veri Formu

1- Çocuğunuzun cinsiyeti 1) kız 2) erkek

2 -Çocuğunuzun doğum tarihi

3 -Çocuğunuzun şu anda okuduğı sınıf

4 -Anne yaşı

5 -Annenin eğitim durumu

1)okuryazar değil 2)ilkokul 3)ortaokul 4)lise 5)üniversite

6- Baba yaşı

7- Babanın eğitim durumu

1)okuryazar değil 2)ilkokul 3)ortaokul 4)lise 5)üniversite

8- Anne baba birlikte mi?

1) birlikte 2) boşanmış 3) anne vefat etti 4) baba vefat etti 5)diğer

9- Ailenizin ortalama gelir düzeyi

1) 1400ve altı 2) 1400-4500arası 3) 4500veüstü

10- Ailedeki çocuk sayısı

11- Çocuğunuz ailenin kaçınıcı çocuğı?

12- Evde kaç kişi yaşıyor?

13 - Ailede kronik bir fiziksel hastalığı ya da fiziksel engeli olan var mı? açıklayınız.
(şeker hastalığı, kalp hastalığı, kanser, epilepsi, yüksek tansiyon, görme engeli, işitme engeli, konuşma ya da yürüme engeli gibi)

1) evet var

2) hayır yok

anne.....

baba..... kardeşler

diğer.....

14-Ailede alerjik ya da bağışıklık sistemini etkileyen hastalığı olan var mı?

1)Astım, allerji 2) atopik dermatit 3)çölyak hastalığı 4)Hashimoto tiroiditi
5)diğer,belirtiniz(.....)

15- Ailenizde bir psikiyatr tarafından tanı alan ve ya tedavi gören biri var mı?
açıklayınız. (depresyon, bipolar bozukluk, zihinsel gerilik, otizm, şizofreni gibi)

1) evet var

2) hayır yok

anne.....

baba..... kardeşler

diğer.....

16- Çocuğunuzun kronik bir fiziksel hastalığı var mı? açıklayınız.(şeker, kanser,
yürüme\işitme\görme\konuşma engeli vs...)

1) evet var.....

2) hayır yok

17-Çocuğunuzun alerjik ya da bağışıklık sistemini etkileyen hastalığı var mı?

1)Astım, allerji 2) atopik dermatit 3)çölyak hastalığı 4)Hashimoto tiroiditi
5)diğer,belirtiniz(.....)

18- Çocuğunuzun bir psikiyatrist tarafından tanı konulmuş ve ya tedavi edilen bir hastalığı var mı? açıklayınız.

1) evet var

2) hayır yok

19- Çocuğunuzun sürekli kullandığı bir ilaç var mı? varsa isimlerini yazınız.

1) evet var

2) hayır yok

20- Çocuğunuz özel eğitim (rehabilitasyon) alıyor mu ya da daha önce aldı mı? tanısını yazınız.

1) evet.....

2) hayır

21- Özel eğitim aldıysa ne kadar süre devam etti ya da ediyor?

22- Çocuğunuz okulöncesi eğitim aldı mı? (anaokulu,yuva,kreş gibi). Aldıysa süresini belirtiniz.

1) evet.....

2) hayır

23- Çocuğunuz okuma yazmayı öğrendi mi? öğrendiyse ne zaman?

1) henüz öğrenmedi

2) öğrendi

a) 1.sınıf 1.dönem

c) 2.sınıf

b) 1.sınıf 2.dönem

d) 3.sınıf

e) daha sonra

24- Çocuğunuza hamileyken anne herhangi bir fiziksel sorun yaşadı mı? evetse, sorunu yazınız. (düşük tehdidi, kanama, gebelik hipertansiyonu, gebelik diabeti gibi)

1)evet.....

2)hayır

25- Çocuğunuza hamileyken anne herhangi bir ruhsal sorun yaşadı mı? (evlilik içi tartışmalar, yakınların vefatı, depresyon, kaygı sorunları gibi)

1)evet.....

2)hayır

26- Çocuğunuz kaç haftalık doğdu?.....

27- Çocuğunuz doğum esnasında ya da sonrasında herhangi bir fiziksel problem yaşadı mı? (oksijensiz kalma, ağlamama, zor doğum, enfeksiyon, ağır sarılık gibi)

1)evet.....

2)hayır

28- Çocuğunuz doğum sonrasında küvözde kaldı mı?

1)evet

2)hayır

29- Çocuğunuzun doğum kilosunu yazınız.....

30- Çocuğunuzun doğum şekli;

1)normal doğum

2)sezaryan

31- Çocuğunuz ne kadar anne sütü aldı?.....

32- Çocuğunuz ne zaman yürümeye başladı?.....

33- Çocuğunuz ne zaman konuşmaya başladı?(cümle kurmaya).....

34-Çocuğunuz hangi elini daha baskın kullanıyor?

1)sağ

2)sol

3)her ikisini

EK-2

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

‘Özgül Öğrenme Bozukluğunda anti-Yo Antikorumun Saptanması’

Katılmayı kabul ettiğiniz halde katılacağınız ‘ Özgül Öğrenme Bozukluğunda Anti-Yo Antikorumun Ölçülmesi’ adlı çalışma bir uzmanlık tezidir.

1. Özgül Öğrenme Güçlüğü tanısı olan çocuk ve ergenlerin serumunda Anti-Yo antikorumun varlığını tespit etmek çalışmanın amacıdır.
2. Araştırmaya katılan gönüllülerin kan örneği alınarak, İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp ve Araştırma Enstitüsüne gönderilerek, özgül öğrenme bozukluğunun etyolojisinde yer aldığı düşünülen Anti-Yo antikorumun varlığı araştırılacaktır.
3. Araştırmaya yönelik klinik ve demografik bilgileriniz kaydedilecek, test ve ölçekler uygulanacak, elde edilen veriler uygun koşullarda kimliğiniz gizli kalmak üzere saklanacaktır.
4. Gönüllü olarak sizin araştırma üzerinde herhangi bir sorumluluğunuz bulunmamaktadır.
5. Araştırmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda; yapılacak test, ölçek ve klinik görüşmelerin getirebileceği herhangi bir riski bulunmamaktadır. Ayrıca, sizde psikiyatrik tanı saptadığımızda, bulgularımızı istediğiniz takdirde size bildireceğiz.
6. Bu çalışma problemin tanınmasını, daha iyi anlaşılabilmesini, alternatif tanı ve tedavi yöntemlerini belirlemek için oldukça önemlidir.
7. Gönüllü olarak sizin araştırma üzerinde herhangi bir sorumluluğunuz bulunmamaktadır.
8. Araştırma boyunca sizden herhangi bir maddi katkı talebi olmayacaktır. Bu araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluğunuz yoktur. Sizden herhangi bir ücret alınmayacak, size herhangi bir ücret ödenmeyecektir. Bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kurumundan (SGK) da herhangi bir ücret alınmayacaktır. Araştırmada tarafınıza, ulaşım veya yemek

gibi masraflar için de bir ödeme yapılmayacaktır. Çalışmada gönüllü katılım esas alınmıştır.

9. Araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlı olup, araştırmada yer almayı da reddedebilirsiniz. Reddetmeniz halinde yararınıza engel ya da cezai bir durum ortaya çıkmayacaktır. Size uygulanan tedavide de herhangi bir değişiklik olmayacaktır.
10. İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurullar, Bakanlık ve diğer ilgili resmi makamlar sizin gönüllü olur formunu imzalamanız ile orijinal tıbbi kayıtlara doğrudan erişebilecek, ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır.
11. Bütün durumlarda gizlilik ilkesine bağlı kalınacaktır. Araştırma sonuçlarının yayınlanması halinde dahi kimlik bilgileri gizli kalacaktır. Ayrıca, kimliğinizi ortaya koyacak kayıtlar da gizli tutulacaktır.
12. Araştırma esnasında sizi ilgilendirecek bir bilgi söz konusu olduğunda, siz veya yasal temsilciniz zamanında bilgilendirilecektir.
13. Araştırma hakkında veya araştırmayla ilgili herhangi bir olay hakkında veya ek bilgi almak için; 0212 414 30 00 - 22967 numaralı telefondan veya tugceoncu48@gmail.com mail adresinden ulaşabilirsiniz.
14. Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirsiniz. Ancak, zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekildiğinizi önceden bildirmeniz uygun olmaktadır.
15. Araştırmanın yaklaşık 9 ay kadar süreceği planlanmaktadır.
16. Yapılacak olan bu araştırmada tahmini gönüllü sayısının 60 olması beklenmektedir.
17. *'Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.'*
18. *'Söz konusu araştırmaya, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.'*

Hasta/ hasta yakını adı, soyadı	İmzası	Tarih
	/...../.....

Açıklama yapan araştırmacı adı, soyadı	İmzası	Tarih
	/...../.....

Tanık olan kişinin adı, soyadı	İmzası	Tarih
	/...../.....

Yasal temsilci olan kişinin adı, soyadı	İmzası	Tarih
	/...../.....

“Araştırmanın açık adını belirtiniz:

‘ Özgül Öğrenme Bozukluğunda Anti-Yo Antikorusunun Ölçülmesi’ araştırma kapsamında uygulanacak klinik muayene ve testlerin;

- Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.
- İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

1. *'Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'* gönüllü olan sizin veya yasal temsilcinizin yasal haklarını ortadan kaldıracak bir hüküm veya ifade içermemektedir. Ayrıca araştırmacıyı, kurumu veya bunların temsilcilerini kendi ihmallerinden kaynaklanan herhangi bir yükümlülükten kurtaracak hüküm veya ifade taşımamaktadır.

▪ **Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret talep edilmemektedir. Bunun yanı sıra size de bir ödeme yapılmayacaktır. Bağlı bulunduğunuz Sosyal Güvenlik Kurumundan (SGK) herhangi bir ücret alınmayacaktır.**



EK-3**Turgay DSM-IV'e göre Yıkıcı Davranım Bozuklukları Tarama Ölçeği**

ADI SOYADI:

DOĞUM TARİHİ:

CİNSİYETİ:

DOLDURULMA TARİHİ:

BELİRTİLERİN SÜRESİ:

SON TANI:

ÖLÇEĞİ YANITLAYAN KİŞİNİN YAKINLIK DERESESİ:

SORUNLAR	HİÇ YOK	BİRAZ	OLDUKÇA FAZLA	ÇOK FAZLA
1.Çoğu zaman dikkatini ayrıntılara veremez ya da okul ödevlerinde, işlerinde ya da diğer etkinliklerinde dikkatsizce hatalar yapar				
2. Çoğu zaman üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı etkinliklerde dikkati dağılır				
3.Doğrudan kendisine konuşulduğunda çoğu zaman dinlemiyormuş gibi görünür				
4. Çoğu zaman emirlere uyamaz ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da iş yerindeki görevlerini tamamlayamaz (kendisinden isteneni anlayamamaya bağlı değildir)				
5. Çoğu zaman üzerine aldığı görevleri ve etkinlikleri düzenlemekte ve planlamakta zorluk çeker				
6. Çoğu zaman sürekli kafa çalıştırmayı gerektiren görevlerden kaçınır, bunları sevmeyi ya da bunlarda yer almaya karşı isteksizdir				
7. Çoğu zaman üzerine aldığı görevler ya da etkinlikler için gerekli olan şeyleri kaybeder (örn. Oyuncaklar, okul ödevleri, kalemler, kitaplar ya da araç-gereçler)				
8. Çoğu zaman dikkati dış uyaranlara kolaylıkla dağılır				
9. Günlük etkinliklerinde çoğu zaman unutkanlıktır.				
10.Çoğu zaman elleri, ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanıp durur.				
11. Çoğu zaman sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda oturduğu yerden kalkar ve dolaşır.				
12. Çoğu zaman uygunsuz olan durumlarda koşuşturup durur ya da tırmanır (ergenlerde sadece kendisinin algıladığı huzursuzluk duyguları olabilir)				
13. Çoğu zaman, sakin bir biçimde, boş zamanları geçirme etkinliklerine katılma ya da oyun oynama zorluğu vardır				
14. Çoğu zaman hareket halindedir ya da bir motor tarafından idare ediliyormuş gibi davranır.				
15.Çoğu zaman çok konuşur.				
16.Çoğu zaman sorulan sorunun tamamlanmasını beklemeden cevabını yapıştırır.				
17.Çoğu zaman sırasını bekleme güçlüğü vardır.				
18. Çoğu zaman başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer.(Örneğin; başkalarının oyunlarına ya da konuşmalarına burnunu sokar)				

SORUNLAR	HİÇ	BİRAZ	OLDUKÇA FAZLA	ÇOK FAZLA
19.Sık sık öfkelenir.				
20.Sık sık büyükleriyle tartışmaya girer.				
21.Büyüklerinin isteklerine ve kurallarına uymaya çoğu zaman etkin bir şekilde karşı gelir ya da bunları reddeder.				
22.Çoğu zaman isteyerek başkalarını kızdıran şeyler yapar.				
23.Kendi yaramazlıkları için çoğu kez başkalarını suçlar.				
24.Çoğu zaman alıngandır, çabuk darılır ya da başkalarınca kolay kızdırılır.				
25.Çoğu zaman içerler, kızgın veya güceniktir.				
26.Çoğu zaman kincidir ve intikam almak ister.				
27.Çoğu zaman kabadayılık eder ,gözdağı verir ya da gözünü korkutur.				
28.Çoğu zaman kavga, dövüş başlatır.				
29.Başkalarının ciddi bir şekilde yaralanmasına neden olacak silah kullanmıştır.(Örneğin bir değnek,taş, kırık şişe, bıçak tabanca)				
30.İnsanlara karşı fiziksel olarak acımasız davranmıştır.				
31.Hayvanlara karşı fiziksel olarak acımasız davranmıştır.				
32.Başkasının gözü önünde çalmıştır.(örneğin ; saldırıp soyma, çanta kapıp kaçma, göz korkutarak alma, silahlı soygun)				
33.Birisini cinsel etkinlikte bulunması için zorlamıştır.				
34.Ciddi hasar vermek amacıyla isteyerek yangın çıkarmıştır.				
35.İsteyerek başkalarının malına mülküne zarar vermiştir.				
36.Bir başkasının evine,binasına ya da arabasına zorla girmiştir.				
37.Birşey elde etmek, bir çıkar sağlamak ya da yükümlülüklerinden kaçınmak için çoğu zaman yalan söyler.(yani başkalarını 'atlatır') .				
38.Hiç kimse görmeden değerli şeyler çalmıştır.(örneğin; kırmadan ve içeri girmeden mağazalardan mal çalmak; sahtekarlık).				
39.13 yaşından önce başlayarak, ailenin yasaklarına karşın çoğu zaman geceyi dışarıda geçirmiştir.				
40.Anne-babasının ya da onların yerini tutan kişilerin evlerinde yaşarken en az iki gece evden kaçmıştır.(ya da uzun süre geri dönmemişse bir kez).				
41.13 yaşından önce başlayarak çoğu zaman okuldan kaçmıştır.				