

T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
ZOOTEKNİ ANABİLİM DALI

**MENTAL GERİLİĞİ OLAN ÇOCUKLARDA  
KROMOZOMAL ANOMALİ SIKLIĞI**

DOKTORA TEZİ

HAZIRLAYAN: HÜSEYİN ÇAKSEN  
DANIŞMAN: PROF. DR. HAYRETTİN OKUT

VAN-2013

T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
ZOOTEKNİ ANABİLİM DALI

**MENTAL GERİLİĞİ OLAN ÇOCUKLARDA  
KROMOZOMAL ANOMALİ SIKLIĞI**

DOKTORA TEZİ

HAZIRLAYAN: HÜSEYİN ÇAKSEN

VAN-2013

Bu çalışma, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından 2009-FBE-DO78 No'lu proje olarak desteklenmiştir.

## KARAR VE ONAY SAYFASI

Zincirli Anabilim Dalı'nda Prof. Dr. Hayatın ÖZÜT danışmanlığında, Harun Çalkın tarafından sunulan  
AKEMTAL GERİLGİ OLAN ÇOCUKLARIN EKONOMİK DURUMUNUN İZLENİMLİ SİZÜSÜ' isimli tez çalışması hakkında  
Eğitim Öğretim Yürütme Kurulu'nun aldığı karardan gereği nce 08 / 09 / 2019 tarihinde 2019/2020 öğretim yılı  
tarafından oy birliğiyle oy çözümlü ve bağımlı kütürme ve Yüksek Lisans Doktorası Tezi olarak kabul edilmiştir.

Keskin : Prof. Dr. Hayatın ÖZÜT

ÜYE : Prof. Dr. Mevlit İKBAL

ÜYE : Doç. Dr. Musa TÜRKER

ÜYE : Doç. Dr. Abdülrahman YEŞİLOVA

ÜYE : Yrd. Doç. Dr. Hasan KÖNÜK

Fen Bilimleri Enstitüsü Yürütme Kurulu'nun 08 / 09 / 2019 tarih ve 2019/2020 öğretim yılı  
onaylanmıştır.

08 / 09 / 2019

Prof. Dr. Dr. Turgut ATGÜN

Enstitü Başkanı

## ÖZET

### MENTAL GERİLİĞİ OLAN ÇOCUKLARDA KROMOZOMAL ANOMALİ SIKLIĞI

ÇAKSEN, Hüseyin

Doktora Tezi, Zootekni Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hayrettin OKUT

Eylül 2013, 41 sayfa

Bu çalışmada, majör dismorfik bulguları olmayan ve mental geriliğini açıklayabilecek altta yatan nörolojik ve/veya metabolik bir hastalığı bulunmayan mental geriliği olan 33 çocukta kromozomal anomali görülme sıklığı araştırıldı. Amacımız, nedeni açıklanamayan mental geriliği olan çocuklarda kromozomal anomali sıklığını belirlemektir. Çalışmamızda 33 vakanın yedisinde (%21.2) çeşitli kromozomlar üzerinde değişiklikler saptandı. Beş vakada polimorfik olarak değerlendirilen artışlar, bir vakada inversiyon, diğer bir vakada ise inversiyon ve polimorfik bulgular saptandı. Çalışmamızda tespit ettiğimiz polimorfik kromozomal değişikliklerin mental geriliği üzerine etkisinin ne olduğunu belirtmek son derece zordur. Hastalarımıza, bundan sonra subtelomerik floresan in situ hibridizasyon yöntemi ve/veya mikroaray yöntemler kullanılarak ileri tetkiklerin kullanılması gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Mental gerilik, kromozomal anomali, çocuk

## ABSTRACT

### FREQUENCY OF CHROMOSOMAL ABNORMALITY IN CHILDREN WITH MENTAL RETARDATION

ÇAKSEN, Hüseyin

Ph. D. Thesis, Animal Science

Supervisor: Prof. Dr. Hayrettin OKUT

September 2013, 41 pages

In this study, frequency of chromosomal abnormality was investigated in 33 children with mental retardation who had not major dysmorphic signs, an underlying neurological and/or metabolic disorder, leading to mental retardation. Our aim is to determine the frequency of chromosomal abnormality in children with cryptogenic mental retardation. In our study, various chromosomal changes were diagnosed in seven (21.2%) of 33 children. Polymorphisms were diagnosed in five children, inversion in a child, and inversion and polymorphisms were diagnosed in another child. It is extremely difficult to say that what is the effect of polymorphic chromosomal changes, found in our study, on mental retardation. Further analyses including subtelomeric fluorescent in situ hybridization and/or microarray methods should be performed in our patients.

**Key words:** Mental retardation, chromosomal abnormality, child

## ÖN SÖZ

Çalışmamızda 33 vakanın yedisinde çeşitli kromozomlar üzerinde değişiklikler saptandı. Tespit edilen bu kromozomal değişiklikler mental geriliği olan çocuklarda etiyojide rol oynayabilir. Çalışmamıza daha fazla sayıda vaka alınsaydı ve FISH analizi gibi daha ileri teknikler kullanılabilseydi, çalışma daha değerli ve zengin olurdu.

Öncelikle doktora eğitimim süresince başlangıçtan bugüne kadar bana her zaman yardımcı olan ve beni destekleyen, ayrıca bilgi ve deneyimlerini esirgmeden öğrencilerine aktaran uluslararası saygın ve değerli bilim insanı Sayın Prof. Dr. Hayrettin Okut hocama teşekkürlerimi sunarım. İkinci olarak, oldukça yoğun rutin iş temposuna rağmen büyük fedakârlık göstererek, tez döneminde proje aşamasından başlayarak, çalışmada kullanılacak malzemelerin temini, hastalardan alınan numunelerin çalışılması ve sonuçların yorumlanması, tezin okunması ve tashih edilmesinde bana yol gösteren ve yardımcı olan Prof. Dr. Mevlit İktbal hocama çok müteşekkir olduğumu bir kez daha ifade ederek şükranlarımı sunuyorum. Son olarak, Prof. Dr. Mevlit İktbal hocamın asistanı Dr. Alper Han Çebi kardeşimize laboratuvar çalışması sırasındaki katkılarından dolayı teşekkür ederek kendisine çalışmalarında başarılar diliyorum.

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından 2009-FBE-D078 nolu proje olarak desteklenmiştir. Araştırma Projeleri Başkanlığında görev yapan personel arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkürler ediyorum.

Hüseyin Çaksen

Eylül 2013

# İÇİNDEKİLER

	<b>sayfa</b>
ÖZET	i
ABSTRACT	iii
ÖN SÖZ	v
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Mental Gerilik	2
1.1.1. Tanım	2
1.1.2. Mental geriliğin sınıflandırması	2
1.1.3. Etiyoloji	4
1.1.4. Tanı	7
1.1.5. Prognoz ve tedavi	13
2. MATERYAL VE YÖNTEM	16
2.1. Olgu Seçimi	16
2.2. Vakaların Değerlendirilmesi	16
2.2.1. Klinik değerlendirme	16
2.2.2. Laboratuvar incelemesi	17
2.3. Sitogenetik Analiz	18
2.3.1. Örneklerin alınması	18
2.3.2. Hücre kültürleri	18
2.3.3. Çıkarım	19
2.3.4. Konvansiyonel sitogenetik analiz amaçlı boyama işlemi	20
2.3.4.1. G-Bands by Tyrpsin using Leishman (GTL-Bantlama)	
kullanılan stok solüsyonlar	20
2.3.4.2. GTL-bantlama	20
2.3.4.3. Mikroskop incelemesi	21
2.4. İstatistiksel analiz	21
2.5. Aydınlatılmış onam formu	21
2.6. Etik kurul	21

	<b>sayfa</b>
3. BULGULAR	22
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	30
KAYNAKLAR	38
ÖZ GEÇMİŞ	41



## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>sayfa</b>
Şekil 3.1. 3 nolu vakamızın karyotip sonucu: 46,XX,1qh+.	23
Şekil 3.2. 23 nolu vakamızın karyotip sonucu: 46,XY,inv9(p12q13).	23

## ÇİZELGELER DİZİNİ

	<b>sayfa</b>
Çizelge 1.1. Mental gerilik ile ilgili tanı ölçütleri	3
Çizelge 1.2. Tanısal kategori ile mental gerilik nedenleri	5
Çizelge 1.3. Ağır zihinsel yetersizlik olan çocuklarda sebebin belirlenmesi	6
Çizelge 1.4. Yaşa göre mental geriliğin yaygın belirtileri	7
Çizelge 1.5. Mental gerilikli hastanın detaylı değerlendirilmesi	8
Çizelge 1.6. Mental gerilikli hastalarda ileri metabolik araştırma gerektiren durumlar	10
Çizelge 2.1. Mental gerilikte fonksiyonel durum	17
Çizelge 2.2. Hücre kültür besiyerleri hazırlanmasında kullanılan malzemeler ve oranları	18
Çizelge 3.1. Hastalarımızın klinik ve kromozom analiz sonuçları	24
Çizelge 3.2. Kromozomal değişiklik olanlarla olmayanların bazı klinik özellikler yönünden karşılaştırılması	29

## KISALTMALAR DİZİNİ

AAMR	Amerikan mental gerilik derneği
APA	Amerikan psikiyatri derneği
aCGH	Kıyaslamalı genomik hibridizasyon dizisi
BACs	Bakteriyel suni kromozomlar
BSID-II	Çocuk gelişimi Bayley çizelgesi
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders, dördüncü baskı
EEG	Elektroensefalografi
FISH	Floresan in situ hibridizasyon
IQ	Zeka katsayısı
MDI	Mental gelişim indeksi
MLPA	Multiplex ligation-dependent probe amplification
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
PDI	Psikomotor gelişim indeks skoru
SSS	Santral sinir sistemi
WISC-III	Weschler Intelligence Scale for Children, üçüncü baskı
WPPSI-R	Weschler Preschool ve Primary Scale of Intelligence-revised

## 1. GİRİŞ

Mental gerilik; gelişim dönemlerinde ortaya çıkan, çevreye uyum ve davranışlardaki bozulma ile birlikte olan, genel zihinsel fonksiyonların ortalamanın anlamlı derecede altında olması şeklinde tanımlanabilir. Mental gerilik zihinsel yeteneklerin yetersiz gelişimidir (Okan ve Özdemir, 2005). Aşağıda belirtilen uyumsal yeteneklerden en az ikisinin sınırlı olması mental gerilik tanısını düşündürmelidir (Apak, 2006).

1. İletişim yeteneği,
2. Öz bakım,
3. Ev yaşamına uyum,
4. Sosyal beceri,
5. Toplumsal faaliyetlere katılma,
6. Kendini yönetebilme,
7. Akademik işlevler,
8. Boş zamanların değerlendirilmesi,
9. İş yaşamına uyum.

Mental geriliğe neden olacak faktörler çok sayıda ve çok değişkendir. Yeni tanı yöntemlerinin gelişmesiyle bu konudaki bilgilerimiz gün geçtikçe artmaktadır. Mental geriliğin önemli bir oranında etiyolojik neden bilinmese de bilinen nedenleri beyin gelişimini olumsuz yönde etkileyen dönemlere göre; prenatal, perinatal ve posnatal diye gruplandırılabilir (Okan ve Özdemir, 2005).

Yapılan tüm incelemelere rağmen mental geriliği olan çocukların yaklaşık %40-60'ında etiyoloji belirlenememektedir. Mental gerilikli bir çocukta klinik inceleme, öykü ve aile ağacı, fizik muayene, disiplinler arası işbirliği ve konsültasyon, laboratuvar incelemesi, genetik (kromozom ve DNA analizi) ve metabolik testler ve görüntüleme yöntemleri yapılmalıdır (Apak, 2006). Mental gerilikli çocuklarda kromozom anomalisi bulma oranı %4-28 arasında değişmektedir. Mental geriliğin derecesi ağırsa ve eşlik eden konjenital anomaliler (minor veya majör) varsa kromozomal anomali saptama oranı artmaktadır. Görünürde minor yada majör anomali olmasa bile kesin bir tanısı olmayan tüm mental gerilikli çocuklarda karyotip önerilmelidir (Apak, 2006).

Genetik düzeyde tespit edilen mental gerilik etiyojisi (kromozom anormallikleri, tek gen hastalıkları ve diğer genetik koşullar dâhil) tek başına, farklı analiz yöntemlerine göre, vakaların %17-41'ini oluşturmaktadır. Yeni genetik yöntemler sayesinde, son yıllarda birçok yeni kriptik kromozomal anomaliler tespit edilmiş ve geçmişte “idiyopatik” tür olarak nitelendirilen önemli sayıda mental gerilik vakası, artık klinik fenotipleri tanımlanabilir sendromik durumlar olarak sınıflandırılmaktadır (Galasso, 2010).

Bu çalışmada, majör dismorfik bulguları olmayan ve mental geriliğini açıklayabilecek altta yatan nörolojik ve/veya metabolik bir hastalığı bulunmayan mental geriliği olan çocuklarda kromozomal anomali görülme sıklığı araştırıldı. Amacımız, nedeni açıklanamayan mental geriliği olan çocuklarda kromozomal anomali sıklığını belirlemektir.

## **1.1. Mental Gerilik**

### **1.1.1. Tanım**

Mental gerilik (yeni terminolojiye göre zihinsel yetersizlik) olgunluğa erişmeden önce başlayan uyum ve zihinsel fonksiyon yetersizliklerinin olduğu ortak bir takım bozukluğu ifade eder (Kinsbourne ve Wood, 2006; Moeschler, 2008a; Shapiro ve Batshaw, 2011). Global gelişimsel gerilik; mental gerilik, izole dil ve konuşma geriliği, motor gerilik, serebral palsy, yaygın gelişimsel bozukluk ve primer duyu engelini (işitme ve görme) kapsamaktadır. Gelişimsel gerilik altı yaşın altındaki çocuklarda, mental gerilik ise altı yaşın üzerindeki çocuklarda kullanılan terimlerdir (Taşdemir, 2010; Michelson ve ark., 2011, Moeschler, 2008a).

### **1.1.2. Mental geriliğin sınıflandırması**

Mental geriliğin en çok kullanılan tanımı, Amerikan psikiyatri derneği'nin (APA) Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders, dördüncü baskı (DSM-IV-TR) Çizelge 1.1'de kullanılan tanımdır.

Bu sınıflandırmada daha önceki tanımlamalar temel alınmışsa da, ölçüm standart

hatasını hesaba katmayarak, uyumla ilgili davranışlar yerine IQ test performansına bağlı kalmasından ve bireylerin sonuçlarıyla ilgili tahmin oluşturamadığından dolayı eleştirilmiştir (Shapiro ve Batshaw, 2011). Amerikan mental gerilik derneği (AAMR) farklı bir sınıflama sunmuştur. Eksikliklerin derecesini (hafif-yaygın tanımlamak yerine, uyum-fonksiyon alanlarında gereksinim duyulan destek seviyesine (seyrek, sınırlı, kapsamlı, yaygın) göre tanımlama yapılmıştır. “İhtiyaç duyulan destek seviyesinin” kullanımının güvenilir olup olmadığı sorgulanmıştır. Buna ek olarak, AAMR sınıflandırma sistemi, mental gerilik ve diğer gelişimsel bozukluklar arasındaki ayırımı bulundurmaktadır (örneğin; iletişim problemi, otizm, özel öğrenme bozuklukları) (Kinsbourne ve Wood, 2006; Moeschler, 2008a; Shapiro ve Batshaw, 2011). Mental gerilik, DSM-IV’e göre dört ana grupta tanımlanır (Shapiro ve Batshaw, 2011).

#### Çizelge 1.1. Mental gerilik ile ilgili tanı ölçütleri (Shapiro ve Batshaw, 2011)

**A. Belirgin zihinsel fonksiyon geriliği:** Kişisel olarak uygulanan zekâ katsayısı (IQ) testinde ortalama 70 veya altında IQ değeri (belirgin oranda ortalamanın altında olan zihinsel fonksiyon)

**B. Aşağıda belirtilen alanların en az iki tanesinde, mevcut uyum işlevlerinde (örneğin; kişinin kendi kültürel grubu tarafından, kendi yaş grubu için beklenen standartları karşılamaındaki etkinliği) aynı anda görülen eksiklikler veya yetersizlikler:** İletişim, kişisel-bakım, ev yaşamı, sosyal/kişiler arası ilişkiler, toplumsal kaynakların kullanımı, kendini yönlendirme, fonksiyonel akademik yetenekler, çalışma, boş zamanlar, sağlık ve güvenlik

**C. 18 yaşından önce başlar**

Zihinsel yetersizliğin seviyesini yansıtan ciddiyet derecesini gösteren kod:

**Hafif mental gerilik:** IQ seviyesi 50-55 ile ortalama 70’e kadar

**Orta derecede mental gerilik:** IQ seviyesi 35-40 ile 50-55 arası

**Ciddi mental gerilik:** IQ seviyesi 20-25 ile 35-40 arası

**Çok ciddi mental gerilik:** IQ seviyesi 20-25’in altında

**Mental gerilik, ağırlığı belirlenmemiş:** Mental gerilik mevcut olduğuna dair güçlü varsayımlar olduğu ancak kişinin zekâsının standart testler tarafından test edilmediği durumlar

**Hafif mental gerilik (IQ=70-50):** Tüm mental gerilikli bireylerin %80-85’ini oluştururlar. Bu düzeydeki çocuklar tipik olarak topluma katılım ve konuşma becerilerini okul öncesi yıllarda kazanırlar. Duyusal ve motor alandaki bozuklukları çok azdır ve çoğunlukla daha ileri yaşlara kadar mental geriliği olmayan çocuklardan ayırt edilemezler. Onlu yaşların sonuna doğru 6. sınıf düzeyinde okul becerileri

kazanabilirler. Erişkin yaşlarında bağımsız yaşayabilme becerilerini kazanırlar. Tüm alanlarda yavaştırlar. Karmaşık hayat problemlerinde yardıma ihtiyaç duyarlar. Uygun destekle toplumda başarı ile yaşayabilirler.

**Orta mental gerilik** (IQ=35/40-50/55): Olguların %10'unu oluştururlar. Çoğu konuşma becerilerini erken çocukluk yıllarında kazanırlarsa da gecikme dikkat çekicidir. Meslek eğitiminden faydalanır ve belirli bir denetimle kişisel bakımlarını yapabilirler. Akademik olarak 2. sınıf düzeyinden ileri gidemezler. Bildikleri yerlerde tek başlarına dolaşabilirler. Ergenlik dönemlerinde toplumsal adetleri öğrenmedeki zorlukları yaşlılarıyla ilişkilerini bozabilir. Basit iletişimlerini öğrenebilirler. Erişkin dönemde beceri istemeyen işlerde veya uygun denetimle yarı beceri isteyen işlerde çalışabilirler, yardımla toplum hayatına uyum sağlayabilirler.

**Ağır mental gerilik** (IQ=20/25-35/40): Olguların yaklaşık %3-4'ü ağır mental geriliğe sahiptir. Erken çocukluk döneminde konuşma becerilerini kazanamazlar veya çok az kazanabilirler. Konuşmayı okul döneminde öğrenebilirler. Yürümleri gecikebilir. Temel bakım konusunda eğitilebilirler. Sadece okul öncesi eğitim seviyesinden faydalanabilirler (gerekli işaret ve harfleri tanıma gibi). Erişkinliklerinde yakın denetim ile basit işleri yapabilirler. Mental geriliğe eşlik eden başka bir sorun sebebiyle özel bakım gerektirmiyorlar ise grup evlerinde veya aile içinde toplum hayatına uyum sağlayabilirler.

**Çok ağır mental gerilik** (IQ=20/25'den az): Olguların %1-2'si bu gruptadır. Tüm alanlarda belirgin gerilik vardır. Konjenital anomaliler ve mental geriliğe sebep olan nörolojik bir problem sıklıkla mevcuttur. Hayata devam edebilmeleri için devamlı yardım ve gözetime ihtiyaçları vardır, kendi bakımlarını yapamazlar. Uygun eğitimlerle sadece temel motor kontrol kısmen de olsa kazandırılabilir. Standart gelişim testleri tarafından değerlendirilemeyen olgular ise sınıflandırılmayan olgular olarak adlandırılır. Genellikle çok ağır mental gerilikli olguların bir bölümü bu grupta yer alır (Shapiro ve Batshaw, 2011).

### 1.1.3. Etiyoloji

Mental gerilik gösteren çocukların birbiriyle örtüşen iki popülasyonunun var olduğu görünmektedir: çevresel etkilerle alakalı olan hafif mental gerilik ve biyolojik

nedenlerle ilişkili ağır mental gerilik. Hafif mental geriliğin lise eğitimini tamamlamamış kadınların çocuklarında görülme şansı, lise eğitimlerini tamamlamış olanlara göre dört kat fazladır. Bu muhtemelen hem genetik (örneğin; çocuklar bilişsel bir yetersizlik taşıyabilir), hem de sosyoekonomik (örneğin yoksulluk, yetersiz beslenme) faktörlerin bir sonucu olabilir. Ancak, hafif mental geriliğin spesifik nedenleri, etkilenen bireylerin yarısından daha az bir kısmında tespit edilebilmektedir. Hafif mental geriliğin en yaygın biyolojik nedenleri arasında birden fazla minör konjenital anomali ile birlikte genetik sendromlar, fetal bozukluklar, perinatal müdahaleler, intrauterin yaşamda bağımlılık yapan ilaçlara maruz kalma ve eşey kromozom anormallikleri yer alır (Çizelge 1.2). Ailesel yatkınlık da sıktır (Kinsbourne ve Wood, 2006; Moeschler, 2008a; Shapiro ve Batshaw, 2011).

Çizelge 1.2. Tanısal kategori ile mental gerilik nedenleri (Kinsbourne ve Wood, 2006)

<b>Nedenler</b>	<b>Yüzde</b>
Kromozom anormallikleri	4-28
Tanımlanabilen sendromlar	3-9
Yapısal santral sinir sistemi (SSS) malformasyonları	3-17
Prematürite komplikasyonları	2-10
Perinatal durumlar	8-13
Çevresel/teratojenik nedenler	5-13
Kültürel-ailesel mental gerilik	3-12
Metabolik/endokrin nedenler	1-5
Bilinmeyen	30-50

Ağır mental gerilikli çocuklarda, vakaların dörtte üçünden fazlasında bir biyolojik sebep (en sık prenatal) belirlenebilir (Çizelge 1.3).

Genel olarak, problem ne kadar erken başlarsa, sonuçları o kadar ağırdır. Bu, en yaygın ve ağır olanların, erken embriyogenezi etkileyen bozukluklar olduğu bulgusuyla uyumludur. Bunlar arasında kromozomal (örneğin; Down sendromu) ve genetik sendromlar (örneğin; frajil X sendromu), beyin gelişimsel anormallikleri (örneğin; lisensefali), doğumsal metabolizma/nörodejeneratif bozukluklar (örneğin; mukopolisakkaridoz) vardır (Kinsbourne ve Wood, 2006; Moeschler, 2008a; Shapiro ve Batshaw, 2011).



Çizelge 1.3. Ağır zihinsel yetersizlik olan çocuklarda sebebin belirlenmesi (Shapiro ve Batshaw, 2011)

Sebepler	Örnekler	Toplam yüzde
Kromozomal bozukluk	Trizomi 21,18,13, Delesyon 1p36 Klinefelter sendromu Wolf Hirschhorn sendromu	~20
Genetik sendrom	Frajil X sendromu Prader-Willi sendromu Rett sendromu	~20
Sendromik olmayan otozomal mutasyonlar	Kopya sayısındaki değişkenlikler, <i>SYNGAP1</i> , <i>GRIK2</i> , <i>TUSC3</i> ve oligosaccharyl transferase da mutasyonlar	~10
Gelişimsel beyin anormalliği	Hidrocefali ? meningomyelosele, lizensefali	~8
Doğuştan metabolik bozukluklar veya nörodejeneratif bozukluk	Fenilketonüri, Tay-Sachs, çeşitli depo hastalıkları	~7
Konjenital enfeksiyonlar	İnsan immün yetmezlik virüsü, toxoplazmosis, rubella, sitomegalovirüs, sifiliz, herpes simplex	~3
Ailesel zihinsel yetersizlik	Çevresel, sendromik, veya genetik	~5
Perinatal nedenler	Hipoksik iskemik ensefalopati, menenjit, intraventriküler hemoraji, periventriküler lökomalazi, fetal alkol sendromu	4
Postnatal nedenler	Travma (istismar), menenjit, hipotiroidi	~4
Bilinmeyen	Serebral palsi	20

Açıklanamayan mental geriliğin yaklaşık %6 kadarı, yüksek çözünürlüklü kromozom bantlama, floresan in situ hibridizasyon (FISH) veya kromozom boyanması ile belirlenebilen ‘mikro’ kromozom anormalliklerine bağlanabilir. Buna ek olarak, mental geriliği olan çocuklarda beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yönteminin, serebral disgenезin belirgin sayıda gizli belirteçleri ortaya çıkardığı tespit edilmiştir. Davranış değişiklikleri, letarji ve komanın daha yaygın belirtilerine ek olarak, aminoasit ve organik asit bozukluklarının atipik seyreden formları da mental gerilikle ilişkilendirilmiştir (Kinsbourne ve Wood, 2006; Moeschler, 2008a; Shapiro ve Batshaw, 2011). Yaşa göre mental geriliğin sık görülen belirtileri Çizelge 1.4’te verilmiştir.

Çizelge 1.4. Yaşa göre mental geriliğin yaygın belirtileri (Shapiro ve Batshaw, 2011)

Yaş	İlgili alan
Yenidoğan	Dismorfik sendromlar, mikrosefali Majör organ sistem fonksiyon bozukluğu (beslenme ve solunum)
Erken bebeklik (2-4 ay)	Çevreyle iletişimde başarısızlık Görsel ve işitsel yetersizlikler ile ilgili konular
Geç bebeklik (6-18 ay)	Kaba motor gecikme
Küçük çocuk (2-3 yıl)	Konuşma gecikmeleri veya güçlükleri
Okul öncesi (3-5 yıl)	Konuşma güçlükleri veya gecikmeleri Davranış sorunları, oyun da dâhil olmak üzere motor yeteneklerinde gecikmeler: kesme, boyama, çizim
Okul çağı (>5 yaş)	Akademik başarısızlık Davranış sorunları (dikkat, anksiyete, huysuzluk, iletişim ve benzer)

#### 1.1.4. Tanı

##### Öykü ve muayene

Mental gerilik tanısı için doğru ve ayrıntılı olmak üzere prenatal, natal ve postnatal öyküsünü üç kuşak atalarını da dahil kalıtsal ailesel öykü, gelişim basamakları, geçirdiği hastalıklar, gördüğü tedaviler, öğrenme problemleri, saldırganlık, kendine zarar verme, dikkat eksikliği-hiperaktivite, anksiyete, depresyon, uyku bozuklukları, stereotipik davranış, otistik davranış içeren psikiyatrik bozukluklar, mental seviye sorgulanmalı, öğrenilmeli ve kaydedilmelidir. Takiben yapılacak fizik muayene cilt dâhil, gözde fundoskopik muayene, baş çevresi ve diğer ölçümler unutulmadan tüm sistemleri içermelidir. Nöromotor değerlendirme, minör ve/veya majör anomali ve anormal bulgular detaylı ve anlaşılabilir şekilde tarif edilmelidir (Kinsbourne ve Wood, 2006; Moeschler, 2008a; Moeschler, 2008b; Shapiro ve Batshaw, 2011).

Çizelge 1.5. Mental gerilikli hastanın detaylı değerlendirilmesi (Taşdemir, 2010)

**Öykü**

Klinik ve aile öyküsü

**Fizik muayene**

Nörolojik muayene

Dismorfolojik muayene

Oftalmolojik muayene

Diğer sistem muayeneleri

Psikiyatrik değerlendirme

**Laboratuvar**

Karyotip, frajil X moleküler test, subtelomerik anormallikler için FISH, moleküler genetik test

Metabolik ve endokrinolojik inceleme

Kardiak/abdominal inceleme (ekokardiyografi, ultrasonografi)

EEG, elektromiyografi, uyarılmış potansiyeller

Radyolojik inceleme (tomografi/MRG)

Odiyolojik değerlendirme

IQ/psikometrik değerlendirme

Hastanın klinik ve laboratuvar incelemesi ilgili çalışma gruplarının işbirliğini gerektirir. Çizelge 1.5'te sıralanan incelemelerin tamamının her mental gerilikli hastada yapılacağı anlaşılmamalıdır. Yönlendirilmiş ve seçici davranarak karar verilmelidir. Hastanın fotoğrafları çekilmelidir, eğer mümkünse video görüntüleriyle davranış, hareket, yürüme ve konuşma karakterleri kaydedilmelidir. Birkaç yıl içindeki seri muayeneler ve değerlendirmelerin tanıya yardımcı olduğu gösterilmiştir. Çünkü hem klinik hem davranış fenotipi çoğu konjenital malformasyonlarda zaman içinde değişim gösterebilir ve kesin tanıya imkân verebilir (Okan ve Özdemir 2005; Taşdemir, 2010).

Mental geriliğin resmi tanısı, bireysel zekâ testlerinin ve uyum-faaliyet testlerinin uygulanmasını gerektirir. En sık kullanılan zekâ testleri çocuk gelişimi Bayley çizelgesi (BSID-II), Stanford-Binet zeka çizelgesi ve Weschsler zeka çizelgesidir. Çocuk gelişim testi BSID-II, 1 ay ve 3.5 yıl arasındaki çocukların dil, görsel problem çözme becerileri, davranış, ince motor becerileri ve kaba motor becerilerin değerlendirilmesinde kullanılır. Sonuçlardan bir mental gelişim indeksi (MDI) ve bir de motor yeterliliğin bir ölçüsü olan psikomotor gelişim indeks skoru (PDI) türetilir. Bu test, ciddi mental geriliği olan çocuklarla, normal gelişim gösteren çocukların ayırt edilmesinde kullanılır ancak normal bir çocuk ile hafif mental geriliği olan çocuğun ayırt edilmesinde o kadar faydalı değildir (Kinsbourne ve Wood, 2006;

Moeschler, 2008a; Shapiro ve Batshaw, 2011). Üç yaşından büyük çocuklar için en yaygın kullanılan psikolojik test Weschler çizelgesidir. Weschler Preschool ve Primary Scale of Intelligence-revised (WPPSI-R), zeka yaşı 3-7 yıl arasında değişen çocuklar için kullanılmaktadır. Weschler Intelligence Scale for Children, üçüncü baskı (WISC-III) zeka yaşı altının üzerindeki çocuklar için kullanılır. Her iki ölçek de, söz ve performans yetenekleri alanlarında birkaç alt test içerirler. Mental geriliği olan çocukların tüm alt-ölçeklerde düşük puan yapsalar da, bir veya daha fazla performans alanında ortalama puana ulaşırlar. Stanford-Binet Intelligence Scale, okul çağındaki çocuklar için kabul edilebilir bir alternatiftir. Dört zeka alanını değerlendiren 15 alt testten oluşur: sözlü yetenekler, soyut/görsel düşünme, kantitatif muhakeme ve kısa dönem hafıza. Ancak Stanford-Binet, okul-öncesi çocuklarda mental geriliği belirlemede yetersiz olabilir (Kinsbourne ve Wood, 2006; Moeschler, 2008a; Shapiro ve Batshaw, 2011).

### **Laboratuvar incelemeleri**

Mental geriliği olan çocuklar için kullanılan en yaygın tıbbi tanısal test nörogörüntüleme; metabolik, moleküler ve kromozomal kan testleri ve elektroensefalografidir (EEG). Bazı çocuklar birden fazla teste gereksinim duyarken, bazıları herhangi bir teste ihtiyaç duymayabilir. Tanısal testlerle ilgili kararlar, tıbbi/aile öyküsü, fiziksel muayene, diğer disiplinler tarafından yapılan testler ve ailenin istekleri baz alınarak alınmalıdır. Genel olarak, birden fazla anomalisi olan çocuklarda veya pozitif aile öyküsü olanlarda karyogram hazırlanması önerilir. Orta derecede mental gerilik, olağan dışı fiziksel özellikler ve/veya ailesinde mental gerilik hikayesi olan bir erkek veya ciddi utangaçlıkla ilgili daha güç fark edilen bilişsel yetersizlikleri olan bir kadın için frajil X sendromu ile ilgili moleküler testler uygundur. İlerleyici nörolojik bozukluğu veya akut davranış değişiklikleri olan bir çocuk metabolik araştırmaya (örneğin; idrarda organik asitler, plazma aminoasitleri, kan laktat, lenfositlerdeki lizozomal enzimler) ihtiyaç duyacakken; nöbet benzeri krizler yaşayan bir çocuğa EEG uygulanmalıdır. Son olarak, başta anormal büyüme veya asimetrisi veya yeni nörolojik bulguları olan çocuklara bir nörogörüntüleme işlemi uygulanmalıdır (Kinsbourne ve Wood, 2006; Moeschler, 2008a; Shapiro ve Batshaw, 2011). Doğuştan metabolik hastalıklar mental geriliğe sebep olduğundan tanı metotları iyi araştırılmıştır. Ancak

mental gerilikte prevalansı oldukça düşük bulunmuştur. Ortalama %1 civarındadır ve %0-5 arasında değişir. Metabolik testlerin yapılmasında seçici davranmak gerekir (Taşdemir, 2010) (Çizelge 1.6).

Çizelge 1.6. Mental gerilikli hastalarda ileri metabolik araştırma gerektiren durumlar (Taşdemir, 2010)

---

Büyüme geriliği
Tekrarlayan somnolans ve/veya koma
Epileptik nöbet
Ataksi
Psikomotor becerilerin kaybı
Hipotoni
Kaba yüz görünümü, yapısal saç anomalileri
Göz anormallikleri (katarakt, oftalmopleji, korneal bulanıklık ve anormal retina)
Anormal seksüel farklılaşma
Hepatosplenomegali
Açıklanamayan işitme kusuru
Araknodaktili
Kemik anormallikleri (disostozis, oksipital bilateral çıkıntılar, noktasal kalsifikasyonlar)
Deri bulguları (anjiokeratoma, portakal kabuğu benzeri deri, iktiyozis)
Metabolik (laktik asidoz, hiperürisemi, hiperamonyemi, düşük kolesterol seviyesi)

---

### **Sitogenetik analiz**

Mental gerilikli çocukların değerlendirilmesinde sitogenetik çalışmalar, klinik olarak etiyoloji saptanamayan tüm çocuklarda önerilmektedir. Rutin karyotiplemenin, gelişme geriliği ve mental geriliği olan çocukların değerlendirilmesinde “değerli bir tanısal teknik” olduğu belirtilmiştir. Mental ve gelişimsel geriliği olan hastalarda yüksek çözünürlüklü karyotiplemede (> 550 bant) saptanan kromozom anomalisi sıklığı %9-36 arasında değişmektedir. Mental gerilikli bir çocuğun değerlendirme sürecinde, sitogenetik çalışmanın bir klinik genetisyen tarafından gözden geçirilmesi için anahtarıdır (Moeschler, 2008a; Moeschler, 2008b).

### **FISH testi**

Yapısal kromozom anomalilerinin (segmental anomaliler) yaklaşık yarısı, kromozomun telomerini tutar. Kromozomun fonksiyonel sonlanmasının (subtelomer bölgesi) yokluğu için test, kromozomun birçok potansiyel anomalisinin

değerlendirilmesini ve böylece global gelişimsel gerilik ve mental gerilik sebebinin ortaya konmasını etkin biçimde sağlar. Telomerlerin pek çok delesyonları, standart tekniklerle görülebilir ve bu tip delesyonların yol açtığı sendromlar genellikle klinik olarak tanınabilir (örneğin 5. kromozomda telomerin kısa kolunun delesyonunun sebep olduğu cri du chat sendromu gibi). Ancak, diğer subtelomerik bölgelerin delesyonları kolayca tanınamayan bir fenotipe sebep olur ve genelde bu delesyonlar rutin karyotipleme ile tespit edilemez. FISH teknikleri, mental geriliğe sebep olan anomaliler için her bir kromozomun subtelomerik bölgelerini incelemek için uygulanabilir. FISH problemlerinin kullanılmasıyla subtelomerik anomalilerin (kromozom bölgelerinde delesyon ve duplikasyonlar) Down sendromundan sonra ikinci sıklıkta mental gerilik sebebi olduğu ortaya koydu. Telomerlerde klinik olarak önemli kromozom materyallerinin bazı delesyon ve duplikasyonları, standart karyotip tekniklerinde görünmez, bunlara genelde “kriptik” subtelomerik kromozom anomalileri denir (yani rutin sitogenetik testlerle belirlenemeyen). FISH teknikleri, klinik olarak öneme sahip anomaliler için telomerlerin daha hassas analizine izin verir. Normal rutin kromozom analizine sahip orta-ağır mental gerilikli çocukların yaklaşık %7.4’ünde her bir kromozomun subtelomer bölgesinin FISH tekniği kullanılarak incelenmesiyle mental geriliğin nedeni açıklanabilir. Ayrıca etiyojisi bilinmeyen hafif mental geriliği olan çocukların %0.5’inde kriptik telomer anomalileri saptanabilmektedir (Moeschler, 2008a; Moeschler, 2008b).

### **Kıyaslamalı genomik hibridizasyon dizisi (aCGH)**

Günümüzde, daha yeni kromozom mikro-deneylemleri veya aCGH teknikleri kullanımı ile subtelomer FISH araştırmalarının hızla modası geçmektedir. aCGH hasta ve kontrol olmak üzere iki farklı etiketlenmiş genomdan DNA içeriğini karşılaştırır. Klonlanmış veya sentezlenmiş DNA fragmanlarının üzerinde hareketsizleştirildiği cam mikroskop slaytı üzerine iki genom kohibride şekilde yerleştirilir. Oligonükeotidler, komplementer DNA’lar ve bakteriyel suni kromozomları (BACs) içeren DNA substratları diziler haline getirilir. Bu diziler tüm genomu kapsamak üzere tasarlanmış tüm-genom dizileri veya bilinen patolojik odağı, telomerleri ve perisentromerik bölgeleri hedefleyen, hedeflenmiş diziler şeklinde olabilir. aCGH’nin FISH üzerine temel avantajı “deney” veya test genomunda çok sayıda odakta eş zamanlı DNA kopya

değişikliklerini belirleyebilmesidir. Bu kopyaların sayı değişkenlikleri, delesyonlar, duplikasyonlar ve herhangi bir odakta amplifikasyonları içerebilir. aCGH, bir test numunesinde yüzlerce hatta binlerce odakta koordineli ve eş zamanlı FISH testi şeklinde düşünülebilir. “Tüm genom” veya “hedeflenmiş” veya hangi tip olursa olsun DNA substratlarından (oligonükleotidler, komplementer DNA’lar veya BAC’lar) bağımsız olarak aCGH, FISH tekniğinden daha etkin şekilde, yüksek ve hassas derecede kromozom materyallerindeki delesyon ve/veya duplikasyonları belirleyebilir. Ayrıca, FISH tekniği esas olarak klinik tanıyı doğrulamak için kullanılırken, aCGH spesifik tanıdan şüphelenmek için uzman klinisyen gerektirmez. aCGH’nin rezolüsyonu iki ana faktörle tanımlanır: (1) Nükleik asit hedeflerinin boyutu ve (2) genom kılıfının dansitesidir. Daha küçük nükleik asit hedef boyutu ve kromozomdaki daha sürekli devam eden hedefler, dizinin rezolüsyonunu yükseltir. Mental gerilik, gelişme geriliği ve dismorfik özellikleri olan çocuklarda aCGH’nin tanısal değerlendirmede kullanımını destekleyen çeşitli güncel çalışmalar vardır (Moeschler, 2008a; Moeschler, 2008b).

### **Moleküler genetik tanısal testler**

Klinik genetisyenlerin veya diğer uzman klinisyenlerin klinik tanı koyduğu ve bunu doğrulamak için genetik test kullandığı bazı durumlar vardır. (örneğin; Down sendromu). Doğrulama dışında, genetik test, tanının genetik mekanizmasını tanımlamak ve genetik danışmanlıkta kullanmak için yararlı olabilir. Örneğin; Angelman sendromuna 15. kromozomda kritik bölgede interstisiyel delesyon, uniparental dizomi, damga mutasyonu veya UBE3A geninde bir mutasyon gibi çeşitli genetik mekanizmalar yol açabilir, bu bilgi tanıyı doğrulama ve genetik danışmanlık için önemli olabilir. Diğer durumlarda, bilinen bir sendromun atipik özellikleri ile gelen hastalarda da moleküler genetik test kullanılabilir. Örneğin; tanı kriterlerini doldurmayan hastalarda MECP2 geninde bir mutasyon Rett sendromu şüphesini destekleyebilir. X’e bağlı geçiş gösteren mental gerilik sendromları olan erkeklerde ve MECP245’de mutasyonları olan hafif mental gerilikli kızlara ait vaka raporları vardır. Yani kesin durumlarda, hasta tanı kriterlerini tam karşılamasa da MECP2 mutasyonu için genetik test, bilinen klinik sendromun atipik geliş şekillerini hedefleyen uygun durumlarda yapılabilir (Moeschler, 2008a; Moeschler, 2008b).

### 1.1.5. Prognoz ve tedavi

Mental gerilik her zaman ömür boyu sürecek bir hastalık değildir. Çocuklar erken yaşta mental gerilik ölçütlerine uygun olabilir. Ancak sonra daha spesifik bir gelişimsel bozukluğa dönüşüm yaşayabilir (örneğin; iletişim bozukluğu, otizm, yavaş öğrenen-sınırdan normal zekâ). Spesifik bir öğrenme güçlüğü veya iletişim bozukluğu teşhisi konulan bazı çocuklar, bilişsel büyüme oranlarını koruyamazlar ve zamanla mental gerilik sınırları içine girebilirler. Ancak, adolesan döneme gelmeden tanı genellikle stabilize olmuştur (Kinsbourne ve Wood, 2006; Moeschler, 2008a; Shapiro ve Batshaw, 2011).

Mental gerilikli bireylerin uzun dönemde sonuçları altta yatan nedene, bilişsel ve uyum eksikliklerin derecesine, hastalıkla ilişkili gelişimsel ve bilişsel yetersizliklerin varlığına, ailelerin kapasitesine ve okul/toplum destekleri, hizmetleri ve çocuğa ve aileye sunulan eğitime bağlıdır. Yetişkinler olarak, hafif mental geriliği olan pek çok birey, fonksiyonel okur-yazarlıkla ekonomik ve sosyal bağımsızlıklarını kazanabilirler. Ancak, özellikle sosyal veya ekonomik baskı altında oldukları zaman, periyodik gözetim altında olmaları gerekir. Pek çoğu toplum içerisinde, bağımsız olarak veya gözetim altında, başarılı şekilde yaşayabilir. Yaşam beklentisi, mental geriliğin kendisinden olumsuz olarak etkilenmez (Kinsbourne ve Wood, 2006; Moeschler, 2008a; Shapiro ve Batshaw, 2011).

Orta derecede mental geriliği olan hastalar için eğitim hedefleri, uyum yetenekleri ve “hayatta kalan” akademik ve sözlü yetenekleri geliştirmek, böylece bu kişilerin yetişkinlerin dünyasında daha iyi yaşamalarını sağlamaktır. Desteklenmiş çalışma ortamı bu bireyler için çok faydalı olmuştur; kişi, çalışacağı ortamda belli bir işi yapmak üzere hoca tarafından eğitilir. Bu, korunmuş bir çalışma ortamı tecrübesine duyulan gereksinimi ortadan kaldırır, mental gerilikli pek çok birey için toplum içerisinde başarılı çalışma uyumuyla sonuçlanmıştır. Bu bireyler genellikle evde veya toplum içinde gözetilen bir ortamda yaşarlar (Kinsbourne ve Wood, 2006; Moeschler, 2008a; Shapiro ve Batshaw, 2011).

Yetişkinler olarak, ciddi-ağır mental geriliği olanlar, genellikle kapsamlı-yaygın desteklere gereksinim duyarlar. Bu bireylerde, serebral palsi, davranış bozuklukları, epilepsi veya duyuşsal yetersizlikler gibi uyum işleyişi daha da sınırlayan, hastalıkla



ilişkili yetersizlikler görülebilir. Gözetimli ortamlarda basit görevleri yerine getirebilirler ve bu seviyede mental geriliği olan pek çok insan, uygun destekle toplum içinde yaşayabilir (Kinsbourne ve Wood, 2006; Moeschler, 2008a; Shapiro ve Batshaw, 2011).

Mental geriliği olan çocuklarda, görsel, işitsel, ortopedik, davranış ve duygusal bozuklukların oranı, normal gelişim gösterenlere göre daha fazladır. Hali hazırda bu bozukluklar, mental geriliği olan çocuklarda daha geç saptanır. Tedavi edilmezlerse, ilgili bozukluklar, potansiyel olarak hasta sonuçlarını, zihinsel yetersizliği kendisinden daha fazla etkileyebilir. En sık görülen eksiklikler, motor yetersizlikleri, davranış/duygusal bozukluklar, tıbbi komplikasyonlar ve nöbet bozukluklarıdır. Genel olarak, mental gerilik ne kadar ciddiye, ilişkili yetersizliklerin sayısı ve ciddiyeti de o kadar fazladır. Bu yetersizliklerin uygun şekilde tanımlanamaması ve tedavi edilememesi, başarılı bir gelişimi engelleyebilir ve okul, ev ve/veya mahalle ortamında güçlüklereden olabilir (Kinsbourne ve Wood, 2006; Moeschler, 2008a; Shapiro ve Batshaw, 2011).

Mental gerilik tedavi edilemese de, ilgili pek çok bozukluk müdahaleye uyumludur ve erken tanılamadan fayda görebilir. Mental gerilikli pek çok çocukta, ilgili bir yetersizlik olarak davranış veya duygusal bozukluk görülmesi de, davranış zorlukları ve zihinsel hastalıklar bu popülasyon içinde, normal gelişim gösteren çocuklara oranla daha sık görülür. Bu bozukluklar, ev dışında yaşama, işsizlik ve sosyal bütünleşme fırsatlarının azalmasındaki primer nedenlerdir. Anlama, iletişim kurma, yorumlama ve genelleme gibi yetenekleri sınırlı olduğundan, ağır mental gerilikli hastalarda bazı davranışsal ve duygusal bozuklukların teşhis edilmesi zordur. Diğer bozukluklar mental gerilik tarafından maskelenir. Örneğin, çok nadir durumların haricinde, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğunun, orta dereceden ağıra kadar değişen mental gerilik seviyelerinde tayin edilmesi zordur. Otizmlili bir kişide düşünme gücünün anlaşılması rahatsız edici olabilir. Son olarak, davranışsal durumlar mental geriliğe özgüdür: örneğin, kendi kendini uyarma, kendini yaralama ve stereotipik davranışlar (Kinsbourne ve Wood, 2006; Moeschler, 2008a; Shapiro ve Batshaw, 2011).

Mental gerilikli her bir birey için özel eğitimci, dil terapisti, davranış terapisti, meslek terapisti ve mental gerilikten etkilenen aileler için sosyal destek sağlayan toplum servislerini içeren multidisipliner bakımın sağlanması gerekir. Kişilerin fonksiyonel

bağımsızlığını maksimum duruma getirmek amacıyla hekim tarafından yıllık olarak şunlar planlanmalıdır (Okan ve Özdemir 2005; Taşdemir, 2010).

Mental geriliğe eşlik eden bozuklukların tedavisi:

1. İlaç tedavisi
2. Davranışların yönetimi ve düzeltilmesi
3. Eğitim planlaması
4. Eğlence ve oyun imkânlarının sağlanması
5. Aileyi bilgilendirmek ve doğru yönlendirmek

Mental gerilikli yetişkinde ve çocukta bilişsel bozukluk için spesifik farmakolojik tedavi yoktur. Komorbid seyreden spesifik psikiyatrik hastalık veya davranış bozuklukları durumunda ilaç tedavisi verilebilir. Klinik çalışmaların yokluğuna rağmen demans durumunda asetilkolinesteraz inhibitörleri gibi ilaçların kullanılması önerilmektedir. Vitamin ve mineral tedavisi popülarite kazanmasına rağmen etkinliği klinik deneylerde ispatlanmamıştır (Okan ve Özdemir 2005; Taşdemir, 2010). Psikostimulanlar bu hasta grubunda hiperaktivite sendromu olsun ya da olmasın eşlik eden dikkat eksikliği olabileceğinden (%50) bu sınıftan ilaçların çoğu kullanılır. En sık kullanılan psikostimulan ilaçlar SSS'de dopamin ve norepinefrin aktivitesini artıran metilfenidat ve dekstroamfetamindir (Taşdemir, 2010). Nöroleptik ilaçlar mental geriliği olanlarda hiperaktivite, kendi kendini yaralama, agresyon durumlarında sıklıkla reçete edilir. Nöroleptikler dopamin, serotonin, asetilkolin, histamin ve norepinefrin gibi çeşitli beyin nörotransmitterlerini etkiler. Dopamin reseptörlerini antagonize etme yetenekleri bu ilaçların etkinliği ile ilişkilidir ve antipsikotik özelliklerini yansıtır. Antidopaminerjik aktivite ekstrapiramidal semptomları uyarır. Nadiren malign nöroleptik sendrom ortaya çıkabilir (Okan ve Özdemir 2005; Taşdemir, 2010). Eğer eşlik eden motor bozukluklar varsa hekim ortopedik problemleri izlemelidir. İlerleyici kalça dislokasyonu için artroplasti, kontraktürler için tendon serbestleştirilmesi gerekebilir. Spastisite ve rijidite için ilaç tedavisi uygulanabilir (Okan ve Özdemir 2005; Taşdemir, 2010).

## **2. MATERYAL VE YÖNTEM**

### **2.1. Olgu Seçimi**

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı ve Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalında Eylül 2009 ile Eylül 2012 tarihleri arasında yapıldı. Eylül 2009-Temmuz 2011 tarihleri arasında çocuk nöroloji polikliniğine başvuran dismorfik bulguları olmayan ve mental geriliğini açıklayabilecek altta yatan nörolojik ve/veya metabolik bir hastalığı bulunmayan mental geriliği olan toplam 33 hasta prospektif olarak çalışmaya alındı.

### **2.2. Vakaların Değerlendirilmesi**

#### **2.2.1. Klinik değerlendirme**

Çalışmaya alınan tüm vakaların hastalık öyküleri ile demografik ve antropometrik verileri kaydedildi.

a) Başvuru yakınmaları: Tüm vakalar için aile üyeleri ile doğrudan görüşülerek hekime ilk başvuru nedenleri ya da hangi bulgular ile farklı merkezlerden hastanemize yönlendirildikleri sorgulandı.

b) Perinatal öykü: Mental gerilik etyolojisinde önemli risk faktörü olarak tanımlanan zor doğum öyküsü, maternal enfeksiyonlar, radyasyon ışınına maruziyet, ilaç kullanımı ve plasental yetmezliğe yol açabilecek sistemik hastalıklar, sigara ve alkol alışkanlığı ve fizik travma gibi olaylar ayrıntılı şekilde sorgulandı.

c) Aile öyküsü: Anne ile baba arasında akrabalık öyküsü, ailede ve yakın akrabalarında benzer hastalık varlığı, ölü doğum ve kardeş ölüm öyküsünün varlığı sorgulandı.

d) Fizik muayene: Tüm olguların özellikle baş çevresi olmak üzere büyüme geriliği açısından ağırlık ve boy ölçümleri kaydedildi. Yine tüm olgularda eşlik edebilecek diğer sistem anomalileri açısından ayrıntılı fizik muayene yapıldı.

e) Mental gelişimin değerlendirilmesi: Altı yaşın üstünde olup kooperasyon

kurulabilen olgularda IQ testi yapıldı. Performans IQ' u için S.D. Porteus Labirentleri testi, sözel performans için Kent EGY testi kullanıldı. Altı yaşın altında olan veya daha büyük olup da kooperasyon kurulamayan olgularda ise muayene sırasında ve ebeveynlerle görüşülerek Çizelge 2.1'de verilen mental retardasyonda fonksiyonel durumları incelenerek mental gelişimleri değerlendirildi. Tüm olguların nöromotor gelişim basamaklarına zamanında ulaşım ulaşmadığı kaydedildi.

Çizelge 2.1. Mental retardasyonda fonksiyonel durum (Evans, 1986)

<b>IQ seviyesi</b>	<b>Akademik potansiyel</b>	<b>Günlük aktivite</b>	<b>Hareket yeteneği</b>	<b>Çalışma yeteneği</b>
Sınır (70-79)	Normal ilkokulu bitirir	Bağımsız yaşamını sürdürür	Normal	İleri düzeyde eğitim gerektiren işler dışında çalışabilir
Hafif (52-69)	İlkokul 3-4 seviyesinde okuma yazma öğrenir	Pek çok alanlarda kısmen bağımsız, bazı aktiviteler yardım gerektirir	Eğitimle ulaşım aracından yararlanabilir	Özel eğitimle beceri kazanarak iş tutarlar
Orta (36-51)	1.sınıfı okuyabilir	Kendi bakımını yapacak kadar eğitim, tuvalet, giyinme	Özel eğitimle ulaşım aracından yararlanabilir	Destekle çok özel basit işlerde faydalı olurlar
Ağır (20-35)	Okuma yazma öğrenemez	Tuvalet eğitimi, yardımla giyinme	Yardımla seyahat edebilir	Çok basit işleri kontrol altında yapabilirler
Çok ağır (<20)		Tam bakım gerektirir	Özel tertibat gerekir	Ses çıkarırlar

### 2.2.2. Laboratuvar incelemesi

Etiyolojik veya eşlik edebilecek diğer anomalilerin saptanması amacıyla tüm hastalardan rutin hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar tetkiklerine ilaveten tiroid hormonları, vitamin B12 ve folat düzeyleri, Tandem-MASS spektrometri taraması ile bazı vakalarda TORCH grubu enfeksiyonlar için serum markırları, ve idrarda organik asit profili gibi ileri tetkikler yapıldı. Hematolojik ve biyokimyasal tetkikler ile tiroid hormonları, vitamin B12 ve folat düzeyleri Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi

Hastanesi Biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Tandem-Mass spektrometre taraması İzmir’de özel Tanyalçın tıp laboratuvarı ve Ankara’da özel Düzen laboratuvarında çalışıldı. Tüm hastalardan kraniyal MRG ile gerekli durumlarda BBT, batin USG, kemik survey gibi görüntüleme yöntemleri hastanemiz radyoloji ünitesinde ve bir kısmı da devlet ve özel hastanelerde çekildi.

### 2.3. Sitogenetik Analiz

#### 2.3.1. Örneklerin alınması

Periferik kan örnekleri; 0.1 ml heparin (5.000 IU/ml) çekilmiş bir enjektöre 2-3 ml venöz kan steril bir şekilde alındı. Alınan kan, steril koşullarda en geç 24 saat içerisinde ekimi yapılacak şekilde laboratuara gönderildi.

#### 2.3.2. Hücre kültürleri

Hastalardan alınan örnekler 72 saatlik kapalı hücre kültürü yapıldı. Sitogenetik analiz için Çizelge 2.2’de gösterildiği şekilde hücre kültürleri hazırlandı. Hazırlana bu kültürler steril ortamda 12 ml’lik hücre kültür tüplerine (Greiner) 5 ml olacak şekilde paylaştırıldı. 5 ml’lik besi yeri içerisinde 7-10 bin lökosit olacak şekilde hücre kültür ekimleri yapıldı. 37 °C’ye ayarlı kuru etüvde (Memmert) 72 saat inkübe edildi (Keagle ve Gersen, 2005).

Çizelge 2.2. Hücre kültür besiyerleri hazırlanmasında kullanılan malzemeler ve oranları

<b>Malzeme (Firma)</b>	<b>Konsantrasyon</b>	<b>Miktar</b>
RPMI 1640 (Biological Ind. )	-	100 ml
Fetal Kalf Serum (Biological Ind.)	-	20 ml
Fitohemaglutinin-M (Biological Ind.)	-	2 ml
Penicilline / streptomycine ( Biological Ind.)	10.000 IU/ml + 10.000 µg/ml	1 ml
L-Glutamin (Biological Ind.)	200 mM	2 ml

### 2.3.3. Çıkarım

Yetmiş iki saatlik hücre kültürüne, süre bitimine 1.5 saat kala (46.5. saatte) Colcemide (Biological Ind.)'den 0.1 µg/ml olacak şekilde eklendi. 72 saatlik sürenin bitiminde çıkarım işlemlerine başlandı (Keagle ve Gersen, 2005; Czepulkowski, 2001).

Süre bitiminde tüpler alınarak 600 g'de 10 dakika (dk) santrifüj yapıldı.

- Plastik pastör pipetleri ile supernatan kısmı uzaklaştırıldı. Dipteki pelet üzerine taze hazırlanmış ve 37 °C'deki hipotonik solüsyondan (KCl, 560 mg/dl veya 0.075 M) 5 ml eklendi. 37 °C'de 20 dk inkübe edildi.
- Süre bitiminde tüpler 600 g'de 10 dk santrifüj yapıldı.
- Plastik pastör pipetleri ile supernatan kısmı uzaklaştırıldı. Dipteki pelet üzerine taze hazırlanmış ve +4 °C'de bekletilen 3:1 oranda hazırlanmış metanol: asetik asit karışımından damla damla kondu. Bu aşamada en az 3 saat veya bir gece +4 °C'de bekletildi.
- Süre bitiminde birinci fiksasyonda bırakılan örnekler 600 g'de 10 dk santrifüj yapıldı.
- Plastik pastör pipetleri ile supernatan kısmı uzaklaştırıldı. Dipteki pelet üzerine taze hazırlanmış +4 °C'deki fikzatif eklendi ve 600 g'de 10 dk santrifüj yapıldı.
- Plastik pastör pipetleri ile supernatan kısmı uzaklaştırıldı. Dipteki pelet üzerine üçüncü kez fikzatif eklendi. 600 g'de 10 dk santrifüj edildi.
- Plastik pastör pipetleri ile supernatan kısmı uzaklaştırıldı.
- Yıkanmış ve +4 °C'de distile suda bekletilen lamalar üzerine, dipteki pelet damla damla yayıldı ve Bantlama için kurumaya bırakıldı.

### 2.3.4. Konvansiyonel sitogenetik analiz amaçlı boyama işlemi

#### 2.3.4.1 G-Bands by Trypsin using Leishman (GTL-Bantlama) kullanılan stok solüsyonlar

1- PBS (Fosfat Buffer Salin) Solüsyonu (pH 7.0)

NaCl	8.00 gr
KCl	0.2 gr
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0.92 gr
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0.2 gr

1 L distile suda çözüp pH ayarlaması için HCl kullanıldı.

2- Trypsin Solüsyonu: Her seferinde taze olarak hazırlandı. 80 ml PBS içerisine 40 mg tripsin (1/250'lik toz tripsin, Amresco) eklendi.

3- Leishman Stok Solüsyonu: 100 ml. Metanol solüsyonuna, 0.2 gr. Leishman boyası konularak hazırlanır.

4- Leishman Çalışma Solüsyonu: 7 birim Gurr bufferı içerisine 1 birim Leishman stok solüsyonu konularak hazırlanır. Her seferinde taze hazırlanmalıdır.

#### 2.3.4.2. GTL-bantlama

- Preparatların tripsin işlemine tabi tutulması: 72 saat açık havada kurutulan veya bir gece 65 °C'de kurutulan preparatlar tripsin solüsyonunda 8-10 saniye tutuldu ve distile suda yıkandı.
- Trypsin işlemine tabi tutulan preparatlar Leishmania çalışma solüsyonunda 2-3 dk tutularak boyandı.
- Boyama sonrası distile suda yıkandı ve kurutuldu.
- Preparatlar kurutulduktan sonra uzun süre saklanabilmesi ve gerektiğinde arşivlemek amacı ile yapıştırıcı özelliği olan entellan (Merck) damlatılarak lamel ile kapatıldı.

### **2.3.4.3. Mikroskop incelemesi**

Applied system metafaz finder ile metafaz alanları bulundu. Elde edilen alanların capture işlemleri yapıldıktan sonra Cytovision programı ile ISCN-2009 normlarına uygun olarak en az 20 metafaz plağı incelendi ve karyotip analizi yapıldı.

### **2.4. İstatistiksel analiz**

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama  $\pm$  standart sapma, minimum ve maksimum değer olarak ifade edilirken kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Gruplar arası oranların karşılaştırılması, uyum ve bağımsızlık testleri için Ki-kare test istatistiği kullandı. Hesaplamalarda SPSS (version 15) istatistik paket programı kullanıldı.

### **2.5. Aydınlatılmış onam formu**

Çalışma grubuna alınan çocukların ailelerine sözlü ve yazılı olarak çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildi ve araştırmayı kabul eden ailelerden bilgilendirilmiş aile gönüllü olur formu imzalatılarak izin alındı.

### **2.6. Etik kurul**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Başkanlığınca değerlendirilerek onaylandı.



### 3. BULGULAR

Çalışmaya 33 vaka alındı. Hastalarımızın klinik ve kromozom analiz sonuçları çizelge 3.1'de verilmiştir. Vakaların 21'i (%63.6) erkek ve 12'si (%36.4) kızdı. Erkek/kız oranı 1.75 idi. Vakaların yaş ortalamaları  $4.25 \pm 2.47$  yıl (2.5 yıl-17 yıl) idi. Vakaların 10'unda (%30.3) anne-baba arasında akrabalık vardı; yedisinde 2. derece, ikisinde 3. derece ve birinde 4. derece akraba evliliği öyküsü vardı. Yirmi üç (%69.7) vakada ise anne-baba arasında akraba evliliği yoktu (Çizelge 3.1). Çalışmamızda 15, 26 ve 33 nolu vakalar kardeşti.

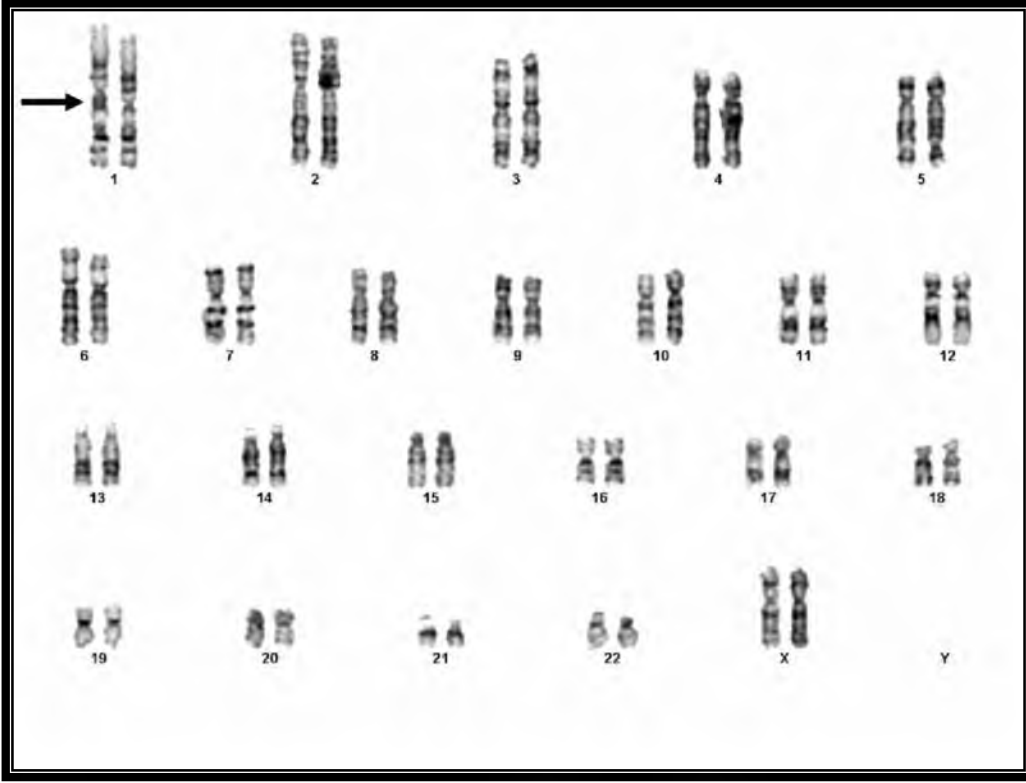
Vakalarımızın biyokimyasal bulguları normal sınırlar içerisinde olduğu için sonuçların sunulmasına gerek görülmedi.

Aile hikâyesinde bir vakanın ailesinde abortus öyküsü, altı vakanın ailesinde kardeş ölüm öyküsü, iki ailede kardeşlerde mental gerilik ve bir ailede kardeşlerinde epilepsi öyküsü vardı. Yakın akrabalarında benzer hastalık öyküsü olan vaka yoktu.

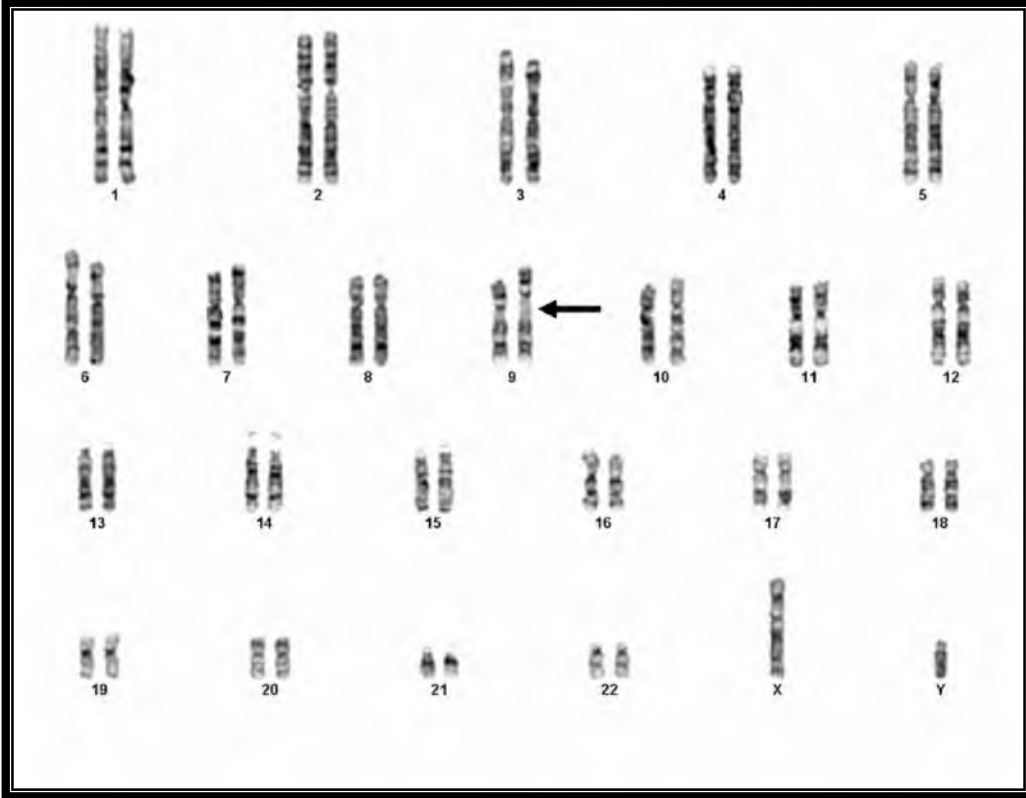
Vakaların 15'inde (%45.5) hafif, 15'inde (%45.5) orta ve üçünde (%9) ağır derecede mental gerilik saptandı. Mental geriliğe ilave olarak dokuz (%27.2) vakada motor gerilik, diğer 9 (%27.2) vakada epilepsi ve 12 (%36.3) vakada epilepsi ve motor gerilik tespit edildi. Üç vakada ise ilave bir hastalık saptanmadı.

Çalışmamızda 33 vakanın yedisinde çeşitli kromozomlarda değişiklikler saptandı. Beş vakada (1, 2, 3, 8 ve 12 nolu vakalar) polimorfik olarak değerlendirilen artışlar, bir vakada (23 nolu vaka) inversiyon, diğer bir vakada ise (9 nolu vaka) inversiyon ve polimorfik bulgular saptandı (Çizelge 3.1) (Şekil 3.1 ve Şekil 3.2).

Kromozomal değişiklik olanlarla olmayanlar cinsiyet, akraba evliliği, kardeş ölüm öyküsü, kardeşlerinde mental gerilik/epilepsi öyküsü ve mental geriliğin derecesi yönünden karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $P > 0.05$ ) (Çizelge 3.2).



Şekil 3.1. 3 nolu vakamızın karyotip sonucu: 46,XX,1qh+.



Şekil 3.2. 23 nolu vakamızın karyotip sonucu: 46,XY,inv9(p12q13).

Çizelge 3.1. Hastalarımızın klinik ve kromozom analiz sonuçları

Vaka no	Yaş/ Cinsiyet	Akrabalık	Kardeş öyküsü	Mental gerilik derecesi	Mental geriliğe ilave hastalıklar	Sitogenetik analiz sonucu	Açıklama
1/E.E.	2.5 yaş/ Kız	Yok	Yok	Orta	Epilepsi ve motor gerilik	46,XX,1qh+	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal kromozom anomali saptanmamıştır. Her iki 1 nolu kromozomun q kolunun heterokromatin uzunluğunda polimorfik olarak değerlendirilen artış görülmüştür. Anne ya da babadan kalıtılabilen bu durumun klinik üzerinde olumsuz etkisi beklenmemektedir. Genetik danışma önerilir.
2/K.B.	14 yaş/ Kız	2. derece	Yok	Orta	Epilepsi	46,XX,1qh+,1qh+	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal kromozom anomali saptanmamıştır. Her iki 1 nolu kromozomun q kolunun heterokromatin uzunluğunda polimorfik olarak değerlendirilen artış görülmüştür. Anne ya da babadan kalıtılabilen bu durumun klinik üzerinde olumsuz etkisi beklenmemektedir. Genetik danışma önerilir.
3/E.Y.	4 yaş/ Erkek	Yok	Yok	Hafif	Epilepsi	46,X,add(Y),q12	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal kromozom anomali saptanmamıştır; ancak Y kromozomunun q12 bant bölgesinden sonra orijini belli olmayan eklenme görülmüştür. Bunun heterokromatin artışı veya fenotipi etkileyecek bir bölge mi olduğu ileri tetkiklerle teyit edilmelidir.

Çizelge 3.1. Hastalarımızın klinik ve kromozom analiz sonuçları (devam)

4/M.A.	4 yaş/ Erkek	2. derece	Yok	Hafif	Motor gerilik	46,XY	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
5/M.A.	4 yaş/ Erkek	Yok	Yok	Hafif	Epilepsi	46,XY	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
6/B.Y.	6 yaş/ Erkek	2. derece	Bir kardeşi eksitus olmuş	Ağır	Motor gerilik	46,XY	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
7/M.Y.	6 yaş/ Erkek	2. derece	Yok	Ağır	Epilepsi ve motor gerilik	46,XY	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
8/A.B.	4 yaş/ Erkek	Yok	Yok	Hafif	Yok	46,XY,21ps+	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal kromozom anomali saptanmamıştır. Ancak 21 nolu kromozomun satellit bölgesinde polimorfik olarak değerlendirilebilecek artış görülmüştür. Bireye genetik danışma önerilir.
9/D.K.	8 yaş/ Erkek	2. derece	Yok	Hafif	Epilepsi	46,XY,inv9(p12q13),13ps+	Yapılan analizler sonucunda 9 nolu kromozomun p12 ve q13 bölgeleri arasında inversiyon saptanmıştır. Ayrıca, 13 nolu kromozomun satellit bölgesinde polimorfik olarak değerlendirilebilecek artış görülmüştür. Anne ya da babadan kalıtılabilen bu değişiklik normal populasyonda gözlenebilen kromozomal bir varyasyon olarak kabul edilmektedir ve kliniğe olumsuz etkisi beklenmemektedir. Genetik danışma önerilir.

Çizelge 3.1. Hastalarımızın klinik ve kromozom analiz sonuçları (devam)

10/M.D.	4 yaş/ Kız	4. derece	Bir kardeşi 15 günlükken eksitus olmuş	Orta	Epilepsi ve motor gerilik	46,XX	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
11/Ş.U.	4 yaş/ Kız	2. derece	Yok	Hafif	Motor gerilik	46,XX	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
12/E.H.	2.5 yaş/ Kız	Yok	Yok	Hafif	Motor gerilik	46,XX,1qh+	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal kromozomal anomali saptanmamıştır. 1 nolu kromozomun q bandında polimorfik olarak değerlendirilen heterokromatin artışı görülmüştür. Anne ya da babadan kalıtılabilen bu durumun klinik üzerinde olumsuz etkisi beklenmemektedir.
13/A.K.	3 yaş/ Kız	Yok	Bir kardeşi 1 günlükken eksitus olmuş	Orta	Epilepsi ve motor gerilik	46,XX	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
14/G.E.	7 yaş/ Kız	Yok	Yok	Orta	Epilepsi ve motor gerilik	46,XX	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
15/Z.B.	14 yaş/ Erkek	Yok	İki kardeşinde mental gerilik var	Orta	Motor gerilik	46,XY	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
16/M.A.	10 yaş/ Erkek	Yok	Yok	Orta	Epilepsi ve motor gerilik	46,XY	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
17/N.A.	7 yaş/ Kız	Yok	Yok	Hafif	Epilepsi ve motor gerilik	46,XX	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır

Çizelge 3.1. Hastalarımızın klinik ve kromozom analiz sonuçları (devam)

18/M.T.	8 yaş/ Erkek	Yok	Yok	Hafif	Epilepsi	46,XY	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
19/A.K.	8 yaş/ Erkek	Yok	Yok	Hafif	Epilepsi	46,XY	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
20/Y.S.	10 yaş/ Erkek	Yok	Bir kardeşte mental gerilik var	Orta	Epilepsi	46,XY	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
21/E.T.	9 yaş/ Kız	Yok	Üç kardeşi epilepsi hastası	Hafif	Epilepsi	46,XX	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
22/E.I.	6 yaş/ Erkek	Yok	İki abortus öyküsü var	Orta	Epilepsi ve motor gerilik	46,XY	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
23/Ö.P.	15 yaş/ Erkek	Yok	20 günlük ve 9 aylık iki kardeşi eksitus olmuş.	Orta	Epilepsi ve motor gerilik	46,XY,inv9(p12q13)	Yapılan analizler sonucunda 9 nolu kromozomun p12 ve q13 bölgeleri arasında inversiyon saptanmıştır. Anne ya da babadan kalıtılabilen bu değişiklik normal populasyonda gözlenebilen kromozomal bir varyasyon olarak kabul edilmektedir ve kliniğe olumsuz etkisi beklenmemektedir. Genetik danışma önerilir.
24/F.O.	5 yaş/ Erkek	Yok	Yok	Ağır	Epilepsi ve motor gerilik	46,XY	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.

Çizelge 3.1. Hastalarımızın klinik ve kromozom analiz sonuçları (devam)

25/N.O.	8 yaş/ Erkek	Yok	Yok	Orta	Epilepsi ve motor gerilik	46,XY	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
26/A.B.	17 yaş/ Erkek	Yok	İki kardeşinde mental gerilik var	Orta	Motor gerilik	46,XY	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
27/Y.B.	4 yaş/ Kız	Yok	Yok	Hafif	Epilepsi	46,XX	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
28/E.A.	5 yaş/ Erkek	Yok	Yok	Orta	Epilepsi ve motor gerilik	46,XY	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
29/M.A.	7 yaş/ Erkek	Yok	Yok	Hafif	Yok	46,XY	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
30/M.H.	5 yaş/ Erkek	3. derece	Bir kardeşi eksitus olmuş	Orta	Motor gerilik	46,XY	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
31/M.G.	10 yaş/ Kız	2. derece	Bir kardeşi 9 aylıkken aniden yatakta eksitus olmuş	Hafif	Yok	46,XX	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
32/M.T.Ç.	4 yaş/ Erkek	3. derece	Yok	Orta	Motor gerilik	46,XY	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
33/R.B.	6 yaş/ Kız	Yok	İki erkek kardeşinde mental gerilik var	Hafif	Motor gerilik	46,XX	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.

Çizelge 3.2. Kromozomal değişiklik olanlarla olmayanların bazı klinik özellikler yönünden karşılaştırılması

Özellikler	Kromozomal değişiklik olanlar (n = 7)	Kromozomal değişiklik olmayanlar (n = 26)	$\chi^2$	P
Cinsiyet				
Erkek	4	17	0.23	> 0.05
Kız	3	19		
Akraba evliliği				
Var	2	8	0.05	> 0.05
Yok	5	16		
Kardeş ölüm öyküsü				
Var	1	5	0.09	> 0.05
Yok	6	21		
Kardeşlerinde mental gerilik/epilepsi öyküsü				
Var	0	3	0.88	> 0.05
Yok	7	23		
Mental geriliğin derecesi				
Hafif	4	11		
Orta	3	12	1.08	> 0.05
Ağır	0	3		



#### 4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Dünya Sağlık Örgütü gelişimsel bozuklukları santral sinir sistemi bozukluğundan kaynaklanan bir fonksiyonel yetersizliğe neden olan ve sonuçta bireyin günlük yaşam aktivitelerini zorlaştıran bir durum olarak tanımlamaktadır. Mental gerilik, mental kapasitenin tam olmayan veya yetersiz genel gelişimi ile karakterizedir. Güncel olarak ortaya konan mental geriliğin resmi tanımlamaları ortalama altı zihinsel fonksiyonu ve mevcut uyum fonksiyonlarında bozulma veya eşlik eden eksikliklerden dolayı belirgin yetersizliği olan kişilerin tanımlayıcı tanımlarını vurgulamaktadır (Kinsbourne ve Wood, 2006; Shapiro ve Batshaw, 2011). Mental gerilik prevalansı ile ilgili yayınlanan tahminler bölgesel farklılıklar, kesin olmayan veriler, tanısal kriterler ve çalışma metodundaki değişikliklerden dolayı değişkenlik gösterebilir. Hafif derecede mental gerilik, ağır derecede mental gerilikten 10-12 kat daha siktir (Kinsbourne ve Wood, 2006). Mental gerilik prevalansının tahminleri, teşhis kriterleri, çalışma tasarımı ve soruşturma yöntemleriyle değişkenlik göstermektedir. Tanı yalnızca IQ'ye dayandığında, yaklaşık %3 değerinde bir prevalans elde edilirken, mevcut üç boyutlu tanımlama kullanıldığında ve çoklu soruşturma yöntemi eşliğinde, ABD'de prevalans %1 civarında bildirilmiştir (Mclaren ve Bryson, 1987; King ve ark., 2005). Mental gerilikli vakaların %75'i hafif, %10'u orta, %5'i ise ağır gruba girer. Bu dağılım yaşa, sosyoekonomik faktörlere ve kültürel yapıya göre değişkenlik göstermektedir (Aicardi, 1998). Mental geriliğin görülme sıklığı erkeklerde kızlara göre biraz daha fazla olup, bu oran 1.3/1 ile 1.9/1 arasında değişmektedir (Aicardi, 1998).

Çalışmamızda 6 yaşın üstünde olup iletişim kurulabilen olgularda IQ testi yapıldı. Altı yaşın altında olan veya daha büyük olup da iletişim kurulamayan olgularda ise muayene sırasında ve ebeveynlerle görüşülerek mental gerilikte fonksiyonel durumları incelenerek mental gelişimleri değerlendirildi. Vakaların 15'inde (%45.5) hafif, 15'inde (%45.5) orta ve üçünde (%9) ağır derecede mental gerilik saptandı. Mental geriliğe ilave olarak dokuz (%27.2) vakada motor gerilik, diğer dokuz (%27.2) vakada epilepsi ve 12 (36.3) vakada epilepsi ve motor gerilik tespit edildi. Üç vakada ilave bir hastalık saptanmadı. Çalışmamızda vakaların 21'i (%63.6) erkek ve 12'si (%36.4) kızdı. Erkek/kız oranı 1.75 idi.

Tunçbilek ve Ulusoy'un (1989) çalışmasında anne-baba arasında akrabalık oranı %25 olarak bulunmuş ve bu oranın Türkiye ortalaması ile benzer olduğu bildirilmiştir. Akbayram ve ark.nın (2009) çalışmasında, anne-baba arasında akrabalık oranı %34.4 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda vakaların 10'unda (%30.3) anne-baba arasında akrabalık vardı; yedisinde 2. derece, ikisinde 3. derece ve birinde 4. derece akraba evliliği vardı. Yirmi üç (%69.7) vakada ise anne-baba arasında akraba evliliği yoktu (Şekil 9).

Bir çalışmada gelişme geriliği nedeniyle başvuran çocukların %63'ünde etiyolojik neden belirlenmiştir. Hafif derecede zekâ geriliği olan bireylerin %58-78'inde, ileri derece zekâ geriliği olan bireylerin %23-43'ünde bir neden gösterilememiştir. Zekâ geriliği olan bireylerin yaklaşık %35'inde genetik bir neden gösterilirken, %10'undan daha azında bilinmeyen orijinli bir malformasyon sendromu tanımlanmıştır. Enfeksiyon, travma ve toksinler gibi dış etkenler, prenatal, perinatal veya postnatal etmenler, doğum sorunları ve prematürelilik gibi etmenler vakaların yaklaşık 1/3'ünde nedeni açıklayabilmektedir (Aicardi, 1998). Van Karnebeek ve ark. (2005) Amsterdam'da gelişimsel gerilik veya zihinsel geriliğin tanısal değerlendirmesi için üniversite hastanesine başvuran 281 hastayı prospektif olarak değerlendirdiğinde 150 (%54) hastada etiyolojik tanı saptamışlardır. Tanıların üçte biri, tek başına öykü ve muayene ile, diğer üçte biri ilave çalışmalarla, kalan üçte birinde ise sadece laboratuvar çalışmaları ile tanı konmuştur. Örnek olarak, frajil X sendromlu hastalarda, yazarlar öykü ve muayenenin tanıya katkıda bulunacağını, moleküler genetik analizin tanı için gerekli olduğunu kaydetmişlerdir. Bu tanımlamalar kullanılarak, dismorfolojik muayenenin %79 tanıya yardımcı olduğunu, %62 gerekli olduğunu bildirmişlerdir. Tek başına klinik öyküye dayanarak tanıya 20 hastada 1 ulaşılabileceğini, tek başına fizik muayene ile bu rakamın 30'da 1 olduğunu saptamışlardır. Öykü ve muayene kombinasyonu ile bu sayı üçte birdi. Bunun yanında, klinik öykü ve muayene klinisyene hangi ilave araştırmaların yapılacağı hakkında yönlendirici olmaktadır. Çalışmadaki ilave incelemeler (laboratuvar veya konsültasyon), diğer üçte bir vakada tanı konmasında yardımcı olmuştur (Van Karnebeek ve ark., 2005). Battaglia ve Carey (2003) "patogenetik tanının" hastaların %80'ine uygulanabileceğini, bunların yarısının ise öykü ve muayene ile tek başına tanı alabileceğini kaydetmiştir. Majnemer ve Shevell (1995), global gelişme geriliği olan hastaların %63.3'üne tanı konduğunu, bunların da

%18.4'üne sadece öykü ve fizik muayene ile tanı konduğunu rapor etmişlerdir. Shevell ve ark.nın (2000) çalışmasında 99 global gelişme geriliği olan çocuğun 44'ünde etiyojoloji belirlenmiş ve bu hastaların 15'inde (%38.6) tanı, tek başına öykü ve fizik muayene ile konmuştur.

Çalışmamızda, majör dismorfik bulguları olan ve öykü, fizik muayene ve laboratuvar incelemeleriyle etiyojolojide mental geriliği açıklayabilecek altta yatan nörolojik veya metabolik bir hastalığı bulunan çocuklar çalışmaya alınmadı.

Genetik bir bozukluğun tanısı tablonun karakteristik belirti ve/veya bulgularından oluşan belli bir klinik tablo veya bozuklukla ilişkili gen veya gen ürünündeki değişikliğin laboratuvar yöntemlerle gösterilmesine dayanır. Tanıda sıklıkla aile içinde kalıtım modelinin saptanması yardımcıdır. Genetik hastalıklarla ailesel hastalıklar arasındaki ayrımın yapılması önemlidir. Genetik bir bozukluk tamamen veya kısmen değişikliğe uğramış bir genetik materyal nedeniyle ortaya çıkar. Bazı genetik bozukluklar birden fazla aile bireyinde gelişir, bazıları ise herhangi bir tekrarlama olmaksızın ailenin tek bireyinde görülür. Ailesel bir bozukluk ise etkilenen bir bireyin akrabalarında genel popülasyona kıyasla daha fazla görülen bir durumdur. Bazı ailesel hastalıklar genetik ve diğerleri çevresel etkenlere maruziyetle oluşur. Kalıtım modelinin belirlenmesi yalnız klinik tanıya yardımcı olmaz, aynı zamanda aile üyelerinin gelecekteki gebeliklerin riskleri konusunda aile üyelerine danışmanlık için gerekli bilgileri sağlar (Scott ve Lee, 2011). Mental gerilikte tanısız inceleme, uzman bir doktor tarafından gerçekleştirilmeli ve tıbbi geçmiş, üç kuşak aile hikâyesi, dismorfolojik muayene ve nörolojik incelemeden oluşmalıdır. Beyin MRG kullanımı özellikle mikrosefali, makrosefali veya nörolojik muayenede tespit edilen özellikli bulgular olduğunda büyük önem taşımaktadır. Spesifik bir tanıdan şüphelenildiğinde, doğrulama amaçlı ilgili kromozom veya moleküler genetik çalışma yapılması uygun olmaktadır (Moeschler, 2008a).

Zihinsel gerilikli çocukların değerlendirilmesinde sitogenetik çalışmalar, klinik olarak etiyojoloji saptanamayan tüm çocuklarda yapılmalıdır. Zihinsel gerilik ve global gelişme geriliği olan hastalarda yüksek çözünürlüklü karyotiplemede ( $\geq 550$  bant çözünürlüğünde) saptanan kromozom anomalisi sıklığı %9-36 arasında değişmektedir (Félix ve ark., 1998; Moeschler, 2008a). Ayrıca ağır mental gerilikli olguların %29'undan, orta mental gerilikli olguların ise %4'ünden kromozomal anomaliler

sorumludur (Hagberg ve Kyllerman, 1983). Mental gerilikle ilişkilendirilmiş 1000'den fazla tek gen hastalığı bulunmaktadır. Bunlar arasında X'e bağlı kalıtım modeli gösterenler daha sık gözlenmektedir. Ortalama 1000 erkek bireyde bir görülür, kızlar ise genellikle taşıyıcıdırlar. X'e bağlı resesif kalıtım modeline genellikle uyarlar. Olguların yaklaşık %20'sinden frajil X sendromu sorumludur. Mental geriliğe neden olan gen sayısı otozomal kromozomlara göre iki kat daha fazla oranda X kromozomunda yer alır. Tanımlanmış 215'den fazla X'e bağlı mental gerilik sendromu vardır (Chiurazzi ve ark., 2008). Zihinsel gerilikli hastaların sitogenetik anomali sıklığı yönünden değerlendirildiği bir çalışmada, Van Karnebeek ve ark. (2005) kromozom anomalisinin ortalama %10 olduğunu, çalışma dizaynına göre bu rakamın %2-50 arasında değiştiğini kaydetmişlerdir. Kromozom anomalilerinin zihinsel geriliğin tüm kategorilerinde hafif, ağır ve her iki cinsiyette de bulunduğunu gösterdiler. Yazarlar, rutin karyotiplenin ( $\geq 550$  bant çözünürlüğünde) gelişme geriliği ve zihinsel gerilikli çocukların değerlendirilmesinde "değerli bir tanısal teknik" olduğunu not etmişlerdir (Van Karnebeek ve ark., 2005). Mental geriliği olan 266 çocuğun 21'inde (8.3%) kromozomal anomali (sekiz sayısal ve 13 yapısal) saptanmıştır. Yazarlar, minör anomali sayısı ile kromozom anomalisi arasında bir ilişki olduğunu ve yüksek sayıda konjenital anomalisi olanlarda kromozom anomalisi bulma yüzdesinin arttığını rapor etmişlerdir. Gelişme geriliği ve mental gerilik açısından sebep bulunamayan tüm hastalarda kromozom analizinin yapılması gerektiği vurgulanmıştır (Van Karnebeek ve ark., 2005). Benzer şekilde, Shevell ve ark. (2000) rutin sitogenetik analiz ile saptanan kromozomal anomali sıklığının %2.93 ile %11.6 arasında değiştiğini (ortalama %3.7) kaydetmişlerdir. Shevell ve ark. (2000) bir sendromu destekleyen klinik özellikler ve dismorfik özellikler olmasa dahi, gelişme geriliği olan çocukların değerlendirmesinde rutin sitogenetik testin yapılması gerektiğini kaydetmişlerdir. Curry ve ark. (1997) mental gerilikli bireylerde kromozom analizinin genelde toplam değerlendirme sürecinin esasını oluşturduğunu belirtmişlerdir. Özellikle bir çocuğun değerlendirilme sürecinde, sitogenetik çalışmanın bir klinik genetisyen tarafından gözden geçirilmesi için anahtarıdır. Schreppers-Tijdink ve ark. (1988) 1170 mental gerilikli çocuğun %22.1'inde kromozom anormalliği tespit etmişlerdir; %14.3 vakada Down sendromu, %6.1 vakada diğer kromozom anormallikleri (başlıca parsiyel otozomal trizomiler ve monozomiler ve cinsiyet kromozom anormallikleri). Aynı çalışmada 21 erkekte, 21

indeks hastada frajil X taraması pozitif bulunmuştur; taranan populasyonda %6.7, toplam populasyonda %1.8 idi (Schreppers-Tijdink). Moghe ve ark. (1981) 74 mental gerilikli çocuğun 14'ünde kromozom anormalliği saptanmıştır; yedi vakada cinsiyet kromozomunda, diğer yedi vakada ise otozomal anormallik saptanmıştır. Üç hastada 45,X, bir hastada 45,X/46,Xr(X) karyotip tespit edilmiştir. Diğer cinsiyet kromozom anormallikleri şöyle idi; 46,XX/48,XXXX; 48,XXXY/49,XXXXY; ve 48,XXYY. Otozomal kromozom anormallikler ise 46,XX,1q-; 46,XY,2q-; 46,XY,5p-; 46,XY,dup(5p); 45,XX,t(13,14); ve 46,XY,17p- idi. Başka bir çalışmada 419 mental gerilikli çocuğun %22.43'ünde kromozom anormalliği olduğu gösterilmiştir; 77 vakada Down sendromu, üç vakada cinsiyet kromozomu anormalliği, üç vakada cinsiyet kromozom anoploidileri saptanmıştır. Delesyon, markırlar ve dengesiz translokasyonlar ve inversiyonları içeren otozomal yapısal anormallikler 13 vakada belirlenmiştir. Bir vakada monozomi 20 saptanmıştır (Shiue ve ark., 2004). Bir diğer çalışmada 171 hafif mental gerilikli çocuğun %11.9, 161 ağır mental gerilikli çocuğun %39.1'inde kromozom anormalliği saptanmıştır (Gustavson ve ark., 1987). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 120 mental gerilikli çocuğun 23'ünde (%19) kromozomal anormallik saptanmıştır. Bunların 13'ünde trisomi 21, üçünde dengeli otozomal resiprokal translokasyon, bir vakada 9. kromozomda perisentrik inversiyon ve altı vakada frajil X sendromu saptanmıştır (Cora ve ark., 2000).

Çalışmamızda, tüm vakaların hastalık öyküleri ile demografik ve antropometrik verileri kaydedildi. Başvuru yakınmaları, perinatal öykü, aile öyküsü, fizik muayene bulguları, ve mental gelişimin değerlendirilmesi yapıldı. Etiyolojik veya eşlik edebilecek diğer anomalilerin saptanması amacıyla tüm hastalardan rutin hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar tetkiklerine ilaveten tiroid hormonları, vitamin B12 ve folat düzeyleri, Tandem-MASS spektrometri taraması ile bazı vakalarda TORCH grubu enfeksiyonlar için serum markırları, ve idrarda organik asit profili gibi ileri tetkikler yapıldı. Tüm hastalardan beyin MRG ve bazı vakalarda BBT, batin USG, kemik inceleme gibi incelemeler yapıldı. Hastaların tümünden bant yöntemi kullanılarak periferik kandan rutin karyotip analizi yapıldı.

Mental gerilik, otizm ve diğer bozuklukların genetik keşfinde kromozom mikrodizisi ve sonraki nesil gen sıralamasında devrim niteliğinde gelişmeler olmuştur. Çocuklarda mental gerilik, gelişme geriliği, otizm ve konjenital anomalilere sebep olan

genetik anomalileri tanımlamada ilk adım olarak önerilen kromozom mikrodizi yöntemi, vakaların %15-20'sinin sebebini ortaya koyabilmektedir (Mefford ve ark., 2012). Yeni ortaya çıkan mikrodelesyonlar hastalarda farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilir. Örneğin; 17q21.31 heterozigot delesyonu farklı derecelerde zihni kapasite azlığı, hipotoni, fasiyal dismorfik görünüm, kalp ve böbrek anomalileriyle seyredebilir. 15q24 delesyonu da mental gerilik yapabilen sendromlardandır. Klinik spektrumu geniştir. Konuşma geriliği, otizm, dismorfik görünüm, yüksek üst saç çizgisi, çıkık alın, eklemlerde gevşeklik ve hipotoni görülebilir. 1q21.1 delesyonu da mental gerilik ile alakalıdır. Delesyona sahip kişiler hiç etkilenmeyebileceği gibi, bazı hastalarda katarakt, konjenital kalp hastalığı ve otizm bir veya daha fazla konjenital anomali olabilir. Bu delesyon ailesel kalıttır. Bu delesyon şizofreni ile de alakalıdır. 15q13.3 mikrodelesyonunda mental gerilik, otizm ve şizofreni ile birlikte jeneralize epilepsi görülmektedir (Mefford ve ark., 2012).

İdiyopatik mental gerilikli vakalarının %0.5-1.2'sinde monozomi 1p36 (1p36 mikrodelesyon sendromu) tespit edilmiştir. İnsanlarda en sık görülen terminal delesyondur. Bu sendromun dismorfizmi mikrosefali, büyük ve geç kapanan ön fontanel, kule kafa, belirgin alın, ayrık kaşlar, derin yerleşimli gözler, düz burun köprüsüyle birlikte orta yüz hatlarında hipoplazi, anormal kulaklar, brakiodaktili/kamplodaktili ve küçük ayaklar şeklindedir. Ayrıca hipotoni, nöbetler, orofarangingial disfaji ve kalp defektleri yaygındır. Hemen hemen bütün hastalarda orta ve ağır derecede mental gerilik bulunmaktadır. Ağır derecede konuşma bozukluğu ve zayıf koordinasyonlu hareketlerle karakterize 1p36 mikrodelesyonunun tanısını koymak için subtelomik FISH analizi, işaretlenmiş 1. kromozomlu FISH analizi veya array-CGH kullanılmalıdır. Erken çocukluk döneminde yukarıda bahsedilen dismorfizm bulguları, fiziko-motor gecikme, hipotoni, konuşma gecikmesi veya yokluğu, kendini yargılayan davranışlar ve hiperaktivite varsa bu sendromdan şüphelenilmelidir (Galasso ve ark., 2010).

2q23.1 mikrodelesyon sendromu, ağır derecede konuşma bozukluğu, mikrosefali, geniş yüz, kısa boyun ve epilepsi ile karakterizedir. Array-CGH ile tanı koyulur. Bu hastalarda bulunan stereotipik davranışlar, değişken uyku paterni ve geniş tabanlı yürüyüş fenotipinin bulunmasıyla Angelman, Rett veya Smith-Magenis sendromuna benzerdirler. Tipik fenotip MBD5 veya EPC2 genlerinde haplo-yetersizlik

sonucunda ortaya çıkmaktadır (Galasso ve ark., 2010).

2q37 delesyon sendromu, fasiyal dismorfik özellikler, mental gerilik, hipotoni, %25 vakada epilepsi ve %30 vakada majör anomaliler ile karakterizedir. Psikiyatrik durumlar sıklıkla del(2q37) ile ilişkilidir. Otizm bozuklukları bu vakaların %24-35'inde görülür. Konuşma gecikmesi sterotipik hareketler, saldırgan davranışlar, dikkat bozukluğu, hiperaktivite, obsesif-kompulsif bozukluklar izlenebilmektedir. Mental gerilik ve bu nöropsikiyatrik bozukluklar görülen bir çocukta fasial dismorfizm, konjenital bozukluklar, kısa boy, şişmanlık, brakidaktili, egzema, hipotoni olduğunda bu sendromdan şüphelenilmelidir. Tanı koymada yüksek çözünürlüklü karyotipleme, FISH/ multipleks ligation-dependent probe amplification (MLPA) veya aCGH yararlıdır (Galasso ve ark., 2010).

7q11.23 mikroduplikasyon sendromunda, fenotipik bulgular hastalar arasında değişiklik göstermektedir. 7q11.23 bölgesindeki 1.4-1.5 Mb delesyonu sonucu oluşan Williams-Beuren sendromu iyi bilinen bir mikrodelesyon sendromudur. Fakat bu bölgenin karşılıklı mikroduplikasyonu çok iyi analiz edilmemiştir. Hafif dereceden ağır dereceye kadar mental gerilik görülebilir. Nörodavranışsal fenotip Williams-Beuren sendromunun tersidir. Ağır derecede konuşma gecikmesi, hafifçe bozulmuş görsel yetenekler, hafif bir yüz dismorfizmi (kısa filtrum, ince dudaklar, ayrık kaşlar), kalp defektleri, diyafragma hernisi, kriptorşitizm, spesifik olmayan patolojik beyin MRg bulguları gibi belitiler klinisyeni bu sendrom için şüphelendirmelidir (Galasso ve ark., 2010).

16p11.2 mikrodelesyon sendromu, değişken bir fenotipe sahiptir. Normal bir zeka ve hafif bir dismorfizm olabileceği gibi ağır bilişsel bozukluk ve küçük veya büyük konjenital anomaliler de görülebilir. Yüz özellikleri, düz ve hipotonik yüz, derin yerleşimli gözler, aşağı ve arkaya yerleşmiş kulaklar, ince üst dudak şeklindedir. Sıklıkla kulak enfeksiyonları, orofasiyal yarıklık, kalp defektleri, küçük el-ayak anomalileri gözlenir. Dil bozuklukları, disleksi, dikkat bozukluğu ve hiperaktivite siktir. İki ayrı çalışmada otizm ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Galasso ve ark., 2010).

22q11.2 mikroduplikasyonu, son zamanlarda ortaya çıkmış yeni bir kromozomal sendromdur. Di George/velokardiyofasiyal sendromundaki delesyon bölgesinin çift taraflı duplikasyonu ile oluşur. Bu banttaki düşük kopya tekrarlarının kayması ile oluşur. Di George/velokardiyofasiyal sendromuna benzer özellikler taşımasına rağmen

(kalp defektleri, velofasyal bozukluklar, hipernasal konuşma ve ürogenital anomaliler) açık bir genotip-fenotip ilişkisi bulunamamıştır. Normal bir zeka olabileceği gibi değişik derecelerde bilişsel bozukluk da olabilir. Nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar, konuşma gecikmesi, öğrenme bozukluğu, motor bozukluklar, agresif kişilik, anksiyete, depresyon, otizm, hiperaktivite, obsesif özellikler, sosyalleşme problemleri sıklıkla görülür. FISH, MLPA ya da a-CGH analizi ile mikroduplikasyon gösterilebilir. Santral hipotoni, ağır konuşma gecikmesi, öğrenme bozukluğu bilişsel bozuklukları olan, otistik çocuklarda şüphelenilmez (Galasso ve ark., 2010).

Çalışmamızda 33 vakanın yedisinde çeşitli kromozomlar üzerinde değişiklikler saptandı. Beş vakada (1, 2, 3, 8 ve 12 nolu vakalar) polimorfik olarak değerlendirilen artışlar saptandı: Bir nolu vakada 46,XX,1qh+, 2 nolu vakada 46,XX,1qh+,1qh+, 3 nolu vakada 46,X,add(Y),q12, 8 nolu vakada 46,XY,21ps+ ve 12 nolu vakada 46,XX,1qh+ tespit edildi. Ayrıca bir vakada (23 nolu vaka) inversiyon (46,XY,inv9(p12q13)), ve diğer bir vakada ise (9 nolu vaka) inversiyon ve polimorfik bulgular (46,XY,inv9(p12q13),13ps+) saptandı (çizelge 3.1). Cinsiyet, akraba evliliği, kardeş ölüm öyküsü, kardeşlerinde mental gerilik/epilepsi öyküsü ve mental geriliğin derecesi yönünden kromozomal değişiklik olanlarla olmayanlar karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $P > 0.05$ ) (Çizelge 3.2). Çalışmamızda tespit ettiğimiz polimorfik kromozomal değişikliklerin mental geriliği üzerine etkisinin ne olduğunu belirtmek son derece zordur. Hastalarımıza, bundan sonra subtelomerik floresan in situ hibridizasyon yöntemi ve/veya mikroaray yöntemler kullanılarak ileri tetkiklerin kullanılması gerekmektedir.



**KAYNAKLAR**

- Aicardi, J., 1998. *Diseases of the Nervous System in Childhood*. Second edition. Mac Keith Press, London. 225.
- Akbayram, S., Sari, N., Akgün, C., Doğan, M., Tuncer, O., Çaksen, H., Öner, A. F., 2009. The frequency of consanguineous marriage in eastern Turkey. *Genetic Counseling*, **20** (3): 207-214.
- Apak, M. Y., 2006. Mental geriliği olan çocuğa genetik yaklaşım. *Güncel Pediatri*, **4** (1): 75-76
- Battaglia, A., Carey, J. C., 2003. Diagnostic evaluation of developmental delay/mental retardation: an overview. *American Journal of Medical Genetics C Seminar in Medical Genetics*, **117C** (1): 3-14.
- Chiurazzi, P., Schwartz, C. E., Gecz, J., Neri, G., 2008. XLMR genes: update 2007. *European Journal of Human Genetics* **16** (4): 422-434.
- Cora, T., Demirel, S., Acar, A., 2000. Chromosomal abnormalities in mentally retarded children in the Konya region-Turkey. *Genetic Counseling*, **11** (1): 53-55.
- Curry, C. J., Stevenson, R. E., Aughton, D., Byrne, J., Carey, J. C., Cassidy, S., Cunniff, C., Graham, J. M. Jr., Jones, M. C., Kaback, M. M., Moeschler, J., Schaefer, G. B., Schwartz, S., Tarleton, J., Opitz, J., 1997. Evaluation of mental retardation: recommendations of a consensus conference-American College of Medical Genetics. *America Journal of Medical Genetics*, **72** (4): 468-477.
- Czepulkowski, B., 2001. Staining and Banding of Chromosome Slides. *Analyzing Chromosomes*. First edition. (Editor: B., Czepulkowski), BIOS Scientific Publishers Limited, Oxford, UK. 49-66.
- Evans, B. O., 1986. *Manual of Child Neurology*. Churchill Livingstone, Edinburg. 35.
- Félix, T. M., Leite, J. C., Maluf, S. W., Coelho, J. C., 1998. A genetic diagnostic survey in a population of 202 mentally retarded institutionalized patients in the south of Brazil. *Clinical Genetics*, **54** (3): 219-223.
- Galasso, C., Lo-Castro, A., El-Malhany, N., Curatolo, P., 2010. "Idiopathic" mental retardation and new chromosomal abnormalities. *Italian Journal of Pediatrics*, **36**: 17.

- Gustavson, K. H., Holmgren, G., Blomquist, H. K., 1987. Chromosomal aberrations in mildly mentally retarded children in a northern Swedish county. *Uppsala Journal of Medical Sciences*, Suppl., **44**: 165-168.
- Hagberg, B., Kyllerman, M., 1983. Epidemiology of mental retardation-a Swedish survey. *Brain and Development*, **5** (5): 441-449.
- Keagle, M. B., Gersen, S. L., 2005. Basic Laboratory Procedures. *The Principles of Clinical Cytogenetics*. Second edition. (Editors: H. I., Kaplan, B. J. Sadock), Humana Press, Totowa, New Jersey. 63-78.
- King, B. H., Hodapp, R. M., Dykens, E. M., 2005. Mental Retardation. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Eighth edition. (Editors: H. I., Kaplan, B. J., Sadock), Williams & Wilkins, Baltimore. 3076.
- Kinsbourne, M., Wood, F. B., 2006. Disorders of Mental Development. *Child Neurology*. Seventh edition. (Editors: J. H., Menkes, H. B., Sarnat, B. L., Maria). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 1097.
- Majnemer, A., Shevell, M., 1995. Diagnostic yield of the neurologic assessment of the developmentally delayed child. *Journal of Pediatrics*, **127** (2): 193-199.
- Mclaren, J., Bryson, S. E., 1987. Review of recent epidemiological studies of mental retardation: prevalence, associated disorders, and etiology. *American Journal of Mental Retardation*, **92** (3): 243-254.
- Mefford H. C., Batshaw M. L., Hoffman E. P. 2012. Genomics, intellectual disability, and autism. *New England Journal of Medicine*, **366** (23): 733-743.
- Michelson, D. J., Shevell, M. I., Sherr, E. H., Moeschler, J. B., Gropman, A. L., Ashwal, S., 2011. Evidence Report: Genetic and metabolic testing on children with global developmental delay. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*, **77** (17): 1629-1635.
- Moeschler, J. B., 2008a. Genetic evaluation of intellectual disabilities. *Seminars in Pediatric Neurology*, **15** (1): 2-9.
- Moeschler, J. B., 2008b. Medical genetics diagnostic evaluation of the child with global developmental delay or intellectual disability. *Current Opinion in Neurology*, **21** (2): 117-122.
- Moghe, M., Patel, Z. M., Peter, J. J., Ambani, L. M., 1981. Cytogenetic studies in a

- selected group of mentally retarded children. *Human Genetics*, **58** (2): 184-187.
- Okan, M., Özdemir, Ö., 2005. Çocuklarda mental retardasyon. *Güncel Pediatri*, **3** (2): 62-66.
- Schreppers-Tijdink, G. A., Curfs, L. M., Wieggers, A., Kleczkowska, A., Fryns, J. P., 1988. A systematic cytogenetic study of a population of 1170 mentally retarded and/or behaviourly disturbed patients including fragile X-screening. The Hondsberg experience. *Journal de Genetique Humaine*, **36** (5): 425-446.
- Scott, D. A., Lee, B., 2011. Patterns of Genetic Transmission. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Nineteen edition. (Editors: R. M., Kliegman, B. F., St. Stanton, III J. W., Geme, N. F., Schor, R. E., Behrman). Elsevier Saunders, Philadelphia. 492.
- Shapiro, B. K., Batshaw, M. L., 2011. Intellectual Disability. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Nineteen edition. (Editors: R. M., Kliegman, B. F., St. Stanton, III J. W., Geme, N. F., Schor, R. E., Behrman). Elsevier Saunders, Philadelphia. 191.
- Shevell, M. I., Majnemer, A., Rosenbaum, P., Abrahamowicz, M., 2000. Etiologic yield of subspecialists' evaluation of young children with global developmental delay. *Journal of Pediatrics*, **136** (5): 593-598.
- Shiue, C. N., Lin, Y. H., Kuan, L. C., Lii, L. M., Tsai, W. H., Chen, Y. J., Lin, S. J., Kuo, P. L., 2004. Cytogenetic surveillance of mentally-retarded school children in southern Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association*, **103** (3): 218-224.
- Taşdemir, H. A., 2010. Mental Retardasyon (Zihinsel Gerilik). *Çocuk Nörolojisi*. (Editorler: E., Gökçay, M., Sönmez, H., Topaloğlu, H. Tekgül). Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği, Ankara. 215.
- Tunçbilek, E., Ulusoy, M., 1989. Consanguinity in Turkey in 1988. *Nüfusbilim Dergisi*, **11**: 35-46.
- Van Karnebeek, C. D., Janswiejer, M. C., Leenders, A. G., Offringa, M., Hennekam, R. C., 2005. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: A systematic literature review of their usefulness. *European Journal of Human Genetics*, **13** (1): 2-65.

## ÖZ GEÇMİŞ

Şubat 1967 Antakya doğumludur. İlk, orta ve lise öğrenimini Antakya'da tamamladı ve 1991 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinden mezun oldu. 1996 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında asistanlık eğitimini tamamlayarak Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanı oldu. 1998 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında uzman doktor olarak çalışmaya başladı. 2001 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nörolojisi Bilim Dalında yan dal uzmanlığını tamamlayarak çocuk nörolojisi uzmanı oldu. 2001 yılında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları doçenti oldu ve 2007 yılında profesör kadrosuna atandı. 2011 yılında Çocuk Genetik Hastalıkları uzmanı oldu. 1998-2011 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında öğretim üyesi olarak çalıştı. Halen Eylül 2011 tarihinden itibaren Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında öğretim üyesi olarak çalışmaktadır.

T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
ZOOOTEKNİ ANABİLİM DALI

**MENTAL GERİLİĞİ OLAN ÇOCUKLARDA  
KROMOZOMAL ANOMALİ SIKLIĞI**

DOKTORA TEZİ

HAZIRLAYAN: HÜSEYİN ÇAKSEN  
DANIŞMAN: PROF. DR. HAYRETTİN OKUT

VAN-2013

T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
ZOOTEKNİ ANABİLİM DALI

**MENTAL GERİLİĞİ OLAN ÇOCUKLARDA  
KROMOZOMAL ANOMALİ SIKLIĞI**

DOKTORA TEZİ

HAZIRLAYAN: HÜSEYİN ÇAKSEN

VAN-2013

Bu çalışma, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından 2009-FBE-DO78 No'lu proje olarak desteklenmiştir.

## ÖZET

### MENTAL GERİLİĞİ OLAN ÇOCUKLARDA KROMOZOMAL ANOMALİ SIKLIĞI

ÇAKSEN, Hüseyin

Doktora Tezi, Zootekni Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hayrettin OKUT

Eylül 2013, 41 sayfa

Bu çalışmada, majör dismorfik bulguları olmayan ve mental geriliğini açıklayabilecek altta yatan nörolojik ve/veya metabolik bir hastalığı bulunmayan mental geriliği olan 33 çocukta kromozomal anomali görülme sıklığı araştırıldı. Amacımız, nedeni açıklanamayan mental geriliği olan çocuklarda kromozomal anomali sıklığını belirlemektir. Çalışmamızda 33 vakanın yedisinde (%21.2) çeşitli kromozomlar üzerinde değişiklikler saptandı. Beş vakada polimorfik olarak değerlendirilen artışlar, bir vakada inversiyon, diğer bir vakada ise inversiyon ve polimorfik bulgular saptandı. Çalışmamızda tespit ettiğimiz polimorfik kromozomal değişikliklerin mental geriliği üzerine etkisinin ne olduğunu belirtmek son derece zordur. Hastalarımıza, bundan sonra subtelomerik floresan in situ hibridizasyon yöntemi ve/veya mikroaray yöntemler kullanılarak ileri tetkiklerin kullanılması gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Mental gerilik, kromozomal anomali, çocuk

## ABSTRACT

### FREQUENCY OF CHROMOSOMAL ABNORMALITY IN CHILDREN WITH MENTAL RETARDATION

ÇAKSEN, Hüseyin

Ph. D. Thesis, Animal Science

Supervisor: Prof. Dr. Hayrettin OKUT

September 2013, 41 pages

In this study, frequency of chromosomal abnormality was investigated in 33 children with mental retardation who had not major dysmorphic signs, an underlying neurological and/or metabolic disorder, leading to mental retardation. Our aim is to determine the frequency of chromosomal abnormality in children with cryptogenic mental retardation. In our study, various chromosomal changes were diagnosed in seven (21.2%) of 33 children. Polymorphisms were diagnosed in five children, inversion in a child, and inversion and polymorphisms were diagnosed in another child. It is extremely difficult to say that what is the effect of polymorphic chromosomal changes, found in our study, on mental retardation. Further analyses including subtelomeric fluorescent in situ hybridization and/or microarray methods should be performed in our patients.

**Key words:** Mental retardation, chromosomal abnormality, child



## ÖN SÖZ

Çalışmamızda 33 vakanın yedisinde çeşitli kromozomlar üzerinde değişiklikler saptandı. Tespit edilen bu kromozomal değişiklikler mental geriliği olan çocuklarda etiyojide rol oynayabilir. Çalışmamıza daha fazla sayıda vaka alınsaydı ve FISH analizi gibi daha ileri teknikler kullanılabilseydi, çalışma daha değerli ve zengin olurdu.

Öncelikle doktora eğitimim süresince başlangıçtan bugüne kadar bana her zaman yardımcı olan ve beni destekleyen, ayrıca bilgi ve deneyimlerini esirgmeden öğrencilerine aktaran uluslararası saygın ve değerli bilim insanı Sayın Prof. Dr. Hayrettin Okut hocama teşekkürlerimi sunarım. İkinci olarak, oldukça yoğun rutin iş temposuna rağmen büyük fedakârlık göstererek, tez döneminde proje aşamasından başlayarak, çalışmada kullanılacak malzemelerin temini, hastalardan alınan numunelerin çalışılması ve sonuçların yorumlanması, tezin okunması ve tashih edilmesinde bana yol gösteren ve yardımcı olan Prof. Dr. Mevlit İktbal hocama çok müteşekkir olduğumu bir kez daha ifade ederek şükranlarımı sunuyorum. Son olarak, Prof. Dr. Mevlit İktbal hocamın asistanı Dr. Alper Han Çebi kardeşimize laboratuvar çalışması sırasındaki katkılarından dolayı teşekkür ederek kendisine çalışmalarında başarılar diliyorum.

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından 2009-FBE-D078 nolu proje olarak desteklenmiştir. Araştırma Projeleri Başkanlığında görev yapan personel arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkürler ediyorum.

Hüseyin Çaksen

Eylül 2013

# İÇİNDEKİLER

	<b>sayfa</b>
ÖZET	i
ABSTRACT	iii
ÖN SÖZ	v
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Mental Gerilik	2
1.1.1. Tanım	2
1.1.2. Mental geriliğin sınıflandırması	2
1.1.3. Etiyoloji	4
1.1.4. Tanı	7
1.1.5. Prognoz ve tedavi	13
2. MATERYAL VE YÖNTEM	16
2.1. Olgu Seçimi	16
2.2. Vakaların Değerlendirilmesi	16
2.2.1. Klinik değerlendirme	16
2.2.2. Laboratuvar incelemesi	17
2.3. Sitogenetik Analiz	18
2.3.1. Örneklerin alınması	18
2.3.2. Hücre kültürleri	18
2.3.3. Çıkarım	19
2.3.4. Konvansiyonel sitogenetik analiz amaçlı boyama işlemi	20
2.3.4.1. G-Bands by Tyrpsin using Leishman (GTL-Bantlama)	
kullanılan stok solüsyonlar	20
2.3.4.2. GTL-bantlama	20
2.3.4.3. Mikroskop incelemesi	21
2.4. İstatistiksel analiz	21
2.5. Aydınlatılmış onam formu	21
2.6. Etik kurul	21

	<b>sayfa</b>
3. BULGULAR	22
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	30
KAYNAKLAR	38
ÖZ GEÇMİŞ	41

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>sayfa</b>
Şekil 3.1. 3 nolu vakamızın karyotip sonucu: 46,XX,1qh+.	23
Şekil 3.2. 23 nolu vakamızın karyotip sonucu: 46,XY,inv9(p12q13).	23

## ÇİZELGELER DİZİNİ

	<b>sayfa</b>
Çizelge 1.1. Mental gerilik ile ilgili tanı ölçütleri	3
Çizelge 1.2. Tanısal kategori ile mental gerilik nedenleri	5
Çizelge 1.3. Ağır zihinsel yetersizlik olan çocuklarda sebebin belirlenmesi	6
Çizelge 1.4. Yaşa göre mental geriliğin yaygın belirtileri	7
Çizelge 1.5. Mental gerilikli hastanın detaylı değerlendirilmesi	8
Çizelge 1.6. Mental gerilikli hastalarda ileri metabolik araştırma gerektiren durumlar	10
Çizelge 2.1. Mental gerilikte fonksiyonel durum	17
Çizelge 2.2. Hücre kültür besiyerleri hazırlanmasında kullanılan malzemeler ve oranları	18
Çizelge 3.1. Hastalarımızın klinik ve kromozom analiz sonuçları	24
Çizelge 3.2. Kromozomal değişiklik olanlarla olmayanların bazı klinik özellikler yönünden karşılaştırılması	29

## KISALTMALAR DİZİNİ

AAMR	Amerikan mental gerilik derneği
APA	Amerikan psikiyatri derneği
aCGH	Kıyaslamalı genomik hibridizasyon dizisi
BACs	Bakteriyel suni kromozomlar
BSID-II	Çocuk gelişimi Bayley çizelgesi
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders, dördüncü baskı
EEG	Elektroensefalografi
FISH	Floresan in situ hibridizasyon
IQ	Zeka katsayısı
MDI	Mental gelişim indeksi
MLPA	Multiplex ligation-dependent probe amplification
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
PDI	Psikomotor gelişim indeks skoru
SSS	Santral sinir sistemi
WISC-III	Weschler Intelligence Scale for Children, üçüncü baskı
WPPSI-R	Weschler Preschool ve Primary Scale of Intelligence-revised

## 1. GİRİŞ

Mental gerilik; gelişim dönemlerinde ortaya çıkan, çevreye uyum ve davranışlardaki bozulma ile birlikte olan, genel zihinsel fonksiyonların ortalamanın anlamlı derecede altında olması şeklinde tanımlanabilir. Mental gerilik zihinsel yeteneklerin yetersiz gelişimidir (Okan ve Özdemir, 2005). Aşağıda belirtilen uyumsal yeteneklerden en az ikisinin sınırlı olması mental gerilik tanısını düşündürmelidir (Apak, 2006).

1. İletişim yeteneği,
2. Öz bakım,
3. Ev yaşamına uyum,
4. Sosyal beceri,
5. Toplumsal faaliyetlere katılma,
6. Kendini yönetebilme,
7. Akademik işlevler,
8. Boş zamanların değerlendirilmesi,
9. İş yaşamına uyum.

Mental geriliğe neden olacak faktörler çok sayıda ve çok değişkendir. Yeni tanı yöntemlerinin gelişmesiyle bu konudaki bilgilerimiz gün geçtikçe artmaktadır. Mental geriliğin önemli bir oranında etiyolojik neden bilinmese de bilinen nedenleri beyin gelişimini olumsuz yönde etkileyen dönemlere göre; prenatal, perinatal ve posnatal diye gruplandırılabilir (Okan ve Özdemir, 2005).

Yapılan tüm incelemelere rağmen mental geriliği olan çocukların yaklaşık %40-60'ında etiyoloji belirlenememektedir. Mental gerilikli bir çocukta klinik inceleme, öykü ve aile ağacı, fizik muayene, disiplinler arası işbirliği ve konsültasyon, laboratuvar incelemesi, genetik (kromozom ve DNA analizi) ve metabolik testler ve görüntüleme yöntemleri yapılmalıdır (Apak, 2006). Mental gerilikli çocuklarda kromozom anomalisi bulma oranı %4-28 arasında değişmektedir. Mental geriliğin derecesi ağırsa ve eşlik eden konjenital anomaliler (minor veya majör) varsa kromozomal anomali saptama oranı artmaktadır. Görünürde minor yada majör anomali olmasa bile kesin bir tanısı olmayan tüm mental gerilikli çocuklarda karyotip önerilmelidir (Apak, 2006).

Genetik düzeyde tespit edilen mental gerilik etiyojisi (kromozom anormallikleri, tek gen hastalıkları ve diğer genetik koşullar dâhil) tek başına, farklı analiz yöntemlerine göre, vakaların %17-41'ini oluşturmaktadır. Yeni genetik yöntemler sayesinde, son yıllarda birçok yeni kriptik kromozomal anomaliler tespit edilmiş ve geçmişte “idiyopatik” tür olarak nitelendirilen önemli sayıda mental gerilik vakası, artık klinik fenotipleri tanımlanabilir sendromik durumlar olarak sınıflandırılmaktadır (Galasso, 2010).

Bu çalışmada, majör dismorfik bulguları olmayan ve mental geriliğini açıklayabilecek altta yatan nörolojik ve/veya metabolik bir hastalığı bulunmayan mental geriliği olan çocuklarda kromozomal anomali görülme sıklığı araştırıldı. Amacımız, nedeni açıklanamayan mental geriliği olan çocuklarda kromozomal anomali sıklığını belirlemektir.

## **1.1. Mental Gerilik**

### **1.1.1. Tanım**

Mental gerilik (yeni terminolojiye göre zihinsel yetersizlik) olgunluğa erişmeden önce başlayan uyum ve zihinsel fonksiyon yetersizliklerinin olduğu ortak bir takım bozukluğu ifade eder (Kinsbourne ve Wood, 2006; Moeschler, 2008a; Shapiro ve Batshaw, 2011). Global gelişimsel gerilik; mental gerilik, izole dil ve konuşma geriliği, motor gerilik, serebral palsy, yaygın gelişimsel bozukluk ve primer duyu engelini (işitme ve görme) kapsamaktadır. Gelişimsel gerilik altı yaşın altındaki çocuklarda, mental gerilik ise altı yaşın üzerindeki çocuklarda kullanılan terimlerdir (Taşdemir, 2010; Michelson ve ark., 2011, Moeschler, 2008a).

### **1.1.2. Mental geriliğin sınıflandırması**

Mental geriliğin en çok kullanılan tanımı, Amerikan psikiyatri derneği'nin (APA) Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders, dördüncü baskı (DSM-IV-TR) Çizelge 1.1'de kullanılan tanımdır.

Bu sınıflandırmada daha önceki tanımlamalar temel alınmışsa da, ölçüm standart



hatasını hesaba katmayarak, uyumla ilgili davranışlar yerine IQ test performansına bağlı kalmasından ve bireylerin sonuçlarıyla ilgili tahmin oluşturamadığından dolayı eleştirilmiştir (Shapiro ve Batshaw, 2011). Amerikan mental gerilik derneği (AAMR) farklı bir sınıflama sunmuştur. Eksikliklerin derecesini (hafif-yaygın tanımlamak yerine, uyum-fonksiyon alanlarında gereksinim duyulan destek seviyesine (seyrek, sınırlı, kapsamlı, yaygın) göre tanımlama yapılmıştır. “İhtiyaç duyulan destek seviyesinin” kullanımının güvenilir olup olmadığı sorgulanmıştır. Buna ek olarak, AAMR sınıflandırma sistemi, mental gerilik ve diğer gelişimsel bozukluklar arasındaki ayrımı bulundurmaktadır (örneğin; iletişim problemi, otizm, özel öğrenme bozuklukları) (Kinsbourne ve Wood, 2006; Moeschler, 2008a; Shapiro ve Batshaw, 2011). Mental gerilik, DSM-IV’e göre dört ana grupta tanımlanır (Shapiro ve Batshaw, 2011).

#### Çizelge 1.1. Mental gerilik ile ilgili tanı ölçütleri (Shapiro ve Batshaw, 2011)

**A. Belirgin zihinsel fonksiyon geriliği:** Kişisel olarak uygulanan zekâ katsayısı (IQ) testinde ortalama 70 veya altında IQ değeri (belirgin oranda ortalamanın altında olan zihinsel fonksiyon)

**B. Aşağıda belirtilen alanların en az iki tanesinde, mevcut uyum işlevlerinde (örneğin; kişinin kendi kültürel grubu tarafından, kendi yaş grubu için beklenen standartları karşılamaındaki etkinliği) aynı anda görülen eksiklikler veya yetersizlikler:** İletişim, kişisel-bakım, ev yaşamı, sosyal/kişiler arası ilişkiler, toplumsal kaynakların kullanımı, kendini yönlendirme, fonksiyonel akademik yetenekler, çalışma, boş zamanlar, sağlık ve güvenlik

**C. 18 yaşından önce başlar**

Zihinsel yetersizliğin seviyesini yansıtan ciddiyet derecesini gösteren kod:

**Hafif mental gerilik:** IQ seviyesi 50-55 ile ortalama 70’e kadar

**Orta derecede mental gerilik:** IQ seviyesi 35-40 ile 50-55 arası

**Ciddi mental gerilik:** IQ seviyesi 20-25 ile 35-40 arası

**Çok ciddi mental gerilik:** IQ seviyesi 20-25’in altında

**Mental gerilik, ağırlığı belirlenmemiş:** Mental gerilik mevcut olduğuna dair güçlü varsayımlar olduğu ancak kişinin zekâsının standart testler tarafından test edilmediği durumlar

**Hafif mental gerilik (IQ=70-50):** Tüm mental gerilikli bireylerin %80-85’ini oluştururlar. Bu düzeydeki çocuklar tipik olarak topluma katılım ve konuşma becerilerini okul öncesi yıllarda kazanırlar. Duyusal ve motor alandaki bozuklukları çok azdır ve çoğunlukla daha ileri yaşlara kadar mental geriliği olmayan çocuklardan ayırt edilemezler. Onlu yaşların sonuna doğru 6. sınıf düzeyinde okul becerileri

kazanabilirler. Erişkin yaşlarında bağımsız yaşayabilme becerilerini kazanırlar. Tüm alanlarda yavaştırlar. Karmaşık hayat problemlerinde yardıma ihtiyaç duyarlar. Uygun destekle toplumda başarı ile yaşayabilirler.

**Orta mental gerilik** (IQ=35/40-50/55): Olguların %10'unu oluştururlar. Çoğu konuşma becerilerini erken çocukluk yıllarında kazanırlarsa da gecikme dikkat çekicidir. Meslek eğitiminden faydalanır ve belirli bir denetimle kişisel bakımlarını yapabilirler. Akademik olarak 2. sınıf düzeyinden ileri gidemezler. Bildikleri yerlerde tek başlarına dolaşabilirler. Ergenlik dönemlerinde toplumsal adetleri öğrenmedeki zorlukları yaşlılarıyla ilişkilerini bozabilir. Basit iletişimlerini öğrenebilirler. Erişkin dönemde beceri istemeyen işlerde veya uygun denetimle yarı beceri isteyen işlerde çalışabilirler, yardımla toplum hayatına uyum sağlayabilirler.

**Ağır mental gerilik** (IQ=20/25-35/40): Olguların yaklaşık %3-4'ü ağır mental geriliğe sahiptir. Erken çocukluk döneminde konuşma becerilerini kazanamazlar veya çok az kazanabilirler. Konuşmayı okul döneminde öğrenebilirler. Yürümleri gecikebilir. Temel bakım konusunda eğitilebilirler. Sadece okul öncesi eğitim seviyesinden faydalanabilirler (gerekli işaret ve harfleri tanıma gibi). Erişkinliklerinde yakın denetim ile basit işleri yapabilirler. Mental geriliğe eşlik eden başka bir sorun sebebiyle özel bakım gerektirmiyorlar ise grup evlerinde veya aile içinde toplum hayatına uyum sağlayabilirler.

**Çok ağır mental gerilik** (IQ=20/25'den az): Olguların %1-2'si bu gruptadır. Tüm alanlarda belirgin gerilik vardır. Konjenital anomaliler ve mental geriliğe sebep olan nörolojik bir problem sıklıkla mevcuttur. Hayata devam edebilmeleri için devamlı yardım ve gözetime ihtiyaçları vardır, kendi bakımlarını yapamazlar. Uygun eğitimlerle sadece temel motor kontrol kısmen de olsa kazandırılabilir. Standart gelişim testleri tarafından değerlendirilemeyen olgular ise sınıflandırılmayan olgular olarak adlandırılır. Genellikle çok ağır mental gerilikli olguların bir bölümü bu grupta yer alır (Shapiro ve Batshaw, 2011).

### 1.1.3. Etiyoloji

Mental gerilik gösteren çocukların birbiriyle örtüşen iki popülasyonunun var olduğu görünmektedir: çevresel etkilerle alakalı olan hafif mental gerilik ve biyolojik

nedenlerle ilişkili ağır mental gerilik. Hafif mental geriliğin lise eğitimini tamamlamamış kadınların çocuklarında görülme şansı, lise eğitimlerini tamamlamış olanlara göre dört kat fazladır. Bu muhtemelen hem genetik (örneğin; çocuklar bilişsel bir yetersizlik taşıyabilir), hem de sosyoekonomik (örneğin yoksulluk, yetersiz beslenme) faktörlerin bir sonucu olabilir. Ancak, hafif mental geriliğin spesifik nedenleri, etkilenen bireylerin yarısından daha az bir kısmında tespit edilebilmektedir. Hafif mental geriliğin en yaygın biyolojik nedenleri arasında birden fazla minör konjenital anomali ile birlikte genetik sendromlar, fetal bozukluklar, perinatal müdahaleler, intrauterin yaşamda bağımlılık yapan ilaçlara maruz kalma ve eşey kromozom anormallikleri yer alır (Çizelge 1.2). Ailesel yatkınlık da sıktır (Kinsbourne ve Wood, 2006; Moeschler, 2008a; Shapiro ve Batshaw, 2011).

Çizelge 1.2. Tanısal kategori ile mental gerilik nedenleri (Kinsbourne ve Wood, 2006)

<b>Nedenler</b>	<b>Yüzde</b>
Kromozom anormallikleri	4-28
Tanımlanabilen sendromlar	3-9
Yapısal santral sinir sistemi (SSS) malformasyonları	3-17
Prematürite komplikasyonları	2-10
Perinatal durumlar	8-13
Çevresel/teratojenik nedenler	5-13
Kültürel-ailesel mental gerilik	3-12
Metabolik/endokrin nedenler	1-5
Bilinmeyen	30-50

Ağır mental gerilikli çocuklarda, vakaların dörtte üçünden fazlasında bir biyolojik sebep (en sık prenatal) belirlenebilir (Çizelge 1.3).

Genel olarak, problem ne kadar erken başlarsa, sonuçları o kadar ağırdır. Bu, en yaygın ve ağır olanların, erken embriyogenezi etkileyen bozukluklar olduğu bulgusuyla uyumludur. Bunlar arasında kromozomal (örneğin; Down sendromu) ve genetik sendromlar (örneğin; frajil X sendromu), beynin gelişimsel anormallikleri (örneğin; lisensefali), doğumsal metabolizma/nörodejeneratif bozukluklar (örneğin; mukopolisakkaridoz) vardır (Kinsbourne ve Wood, 2006; Moeschler, 2008a; Shapiro ve Batshaw, 2011).

Çizelge 1.3. Ağır zihinsel yetersizlik olan çocuklarda sebebin belirlenmesi (Shapiro ve Batshaw, 2011)

Sebepler	Örnekler	Toplam yüzde
Kromozomal bozukluk	Trizomi 21,18,13, Delesyon 1p36 Klinefelter sendromu Wolf Hirschhorn sendromu	~20
Genetik sendrom	Frajil X sendromu Prader-Willi sendromu Rett sendromu	~20
Sendromik olmayan otozomal mutasyonlar	Kopya sayısındaki değişkenlikler, <i>SYNGAP1</i> , <i>GRIK2</i> , <i>TUSC3</i> ve oligosaccharyl transferase da mutasyonlar	~10
Gelişimsel beyin anormalliği	Hidrocefali ? meningomyelosele, lizensefali	~8
Doğuştan metabolik bozukluklar veya nörodejeneratif bozukluk	Fenilketonüri, Tay-Sachs, çeşitli depo hastalıkları	~7
Konjenital enfeksiyonlar	İnsan immün yetmezlik virüsü, toxoplazmosis, rubella, sitomegalovirüs, sifiliz, herpes simplex	~3
Ailesel zihinsel yetersizlik	Çevresel, sendromik, veya genetik	~5
Perinatal nedenler	Hipoksik iskemik ensefalopati, menenjit, intraventriküler hemoraji, periventriküler lökomalazi, fetal alkol sendromu	4
Postnatal nedenler	Travma (istismar), menenjit, hipotiroidi	~4
Bilinmeyen	Serebral palsi	20

Açıklanamayan mental geriliğin yaklaşık %6 kadarı, yüksek çözünürlüklü kromozom bantlama, floresan in situ hibridizasyon (FISH) veya kromozom boyanması ile belirlenebilen ‘mikro’ kromozom anormalliklerine bağlanabilir. Buna ek olarak, mental geriliği olan çocuklarda beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yönteminin, serebral disgenезin belirgin sayıda gizli belirteçleri ortaya çıkardığı tespit edilmiştir. Davranış değişiklikleri, letarji ve komanın daha yaygın belirtilerine ek olarak, aminoasit ve organik asit bozukluklarının atipik seyreden formları da mental gerilikle ilişkilendirilmiştir (Kinsbourne ve Wood, 2006; Moeschler, 2008a; Shapiro ve Batshaw, 2011). Yaşa göre mental geriliğin sık görülen belirtileri Çizelge 1.4’te verilmiştir.

Çizelge 1.4. Yaşa göre mental geriliğin yaygın belirtileri (Shapiro ve Batshaw, 2011)

Yaş	İlgili alan
Yenidoğan	Dismorfik sendromlar, mikrosefali Majör organ sistem fonksiyon bozukluğu (beslenme ve solunum)
Erken bebeklik (2-4 ay)	Çevreyle iletişimde başarısızlık Görsel ve işitsel yetersizlikler ile ilgili konular
Geç bebeklik (6-18 ay)	Kaba motor gecikme
Küçük çocuk (2-3 yıl)	Konuşma gecikmeleri veya güçlükleri
Okul öncesi (3-5 yıl)	Konuşma güçlükleri veya gecikmeleri Davranış sorunları, oyun da dâhil olmak üzere motor yeteneklerinde gecikmeler: kesme, boyama, çizim
Okul çağı (>5 yaş)	Akademik başarısızlık Davranış sorunları (dikkat, anksiyete, huysuzluk, iletişim ve benzer)

#### 1.1.4. Tanı

##### Öykü ve muayene

Mental gerilik tanısı için doğru ve ayrıntılı olmak üzere prenatal, natal ve postnatal öyküsünü üç kuşak atalarını da dahil kalıtsal ailesel öykü, gelişim basamakları, geçirdiği hastalıklar, gördüğü tedaviler, öğrenme problemleri, saldırganlık, kendine zarar verme, dikkat eksikliği-hiperaktivite, anksiyete, depresyon, uyku bozuklukları, stereotipik davranış, otistik davranış içeren psikiyatrik bozukluklar, mental seviye sorgulanmalı, öğrenilmeli ve kaydedilmelidir. Takiben yapılacak fizik muayene cilt dâhil, gözde fundoskopik muayene, baş çevresi ve diğer ölçümler unutulmadan tüm sistemleri içermelidir. Nöromotor değerlendirme, minör ve/veya majör anomali ve anormal bulgular detaylı ve anlaşılabilir şekilde tarif edilmelidir (Kinsbourne ve Wood, 2006; Moeschler, 2008a; Moeschler, 2008b; Shapiro ve Batshaw, 2011).

Çizelge 1.5. Mental gerilikli hastanın detaylı değerlendirilmesi (Taşdemir, 2010)

**Öykü**

Klinik ve aile öyküsü

**Fizik muayene**

Nörolojik muayene

Dismorfolojik muayene

Oftalmolojik muayene

Diğer sistem muayeneleri

Psikiyatrik değerlendirme

**Laboratuvar**

Karyotip, frajil X moleküler test, subtelomerik anormallikler için FİSH, moleküler genetik test

Metabolik ve endokrinolojik inceleme

Kardiak/abdominal inceleme (ekokardiyografi, ultrasonografi)

EEG, elektromiyografi, uyarılmış potansiyeller

Radyolojik inceleme (tomografi/MRG)

Odiyolojik değerlendirme

IQ/psikometrik değerlendirme

Hastanın klinik ve laboratuvar incelemesi ilgili çalışma gruplarının işbirliğini gerektirir. Çizelge 1.5’te sıralanan incelemelerin tamamının her mental gerilikli hastada yapılacağı anlaşılmamalıdır. Yönlendirilmiş ve seçici davranarak karar verilmelidir. Hastanın fotoğrafları çekilmelidir, eğer mümkünse video görüntüleriyle davranış, hareket, yürüme ve konuşma karakterleri kaydedilmelidir. Birkaç yıl içindeki seri muayeneler ve değerlendirmelerin tanıya yardımcı olduğu gösterilmiştir. Çünkü hem klinik hem davranış fenotipi çoğu konjenital malformasyonlarda zaman içinde değişim gösterebilir ve kesin tanıya imkân verebilir (Okan ve Özdemir 2005; Taşdemir, 2010).

Mental geriliğin resmi tanısı, bireysel zekâ testlerinin ve uyum-faaliyet testlerinin uygulanmasını gerektirir. En sık kullanılan zekâ testleri çocuk gelişimi Bayley çizelgesi (BSID-II), Stanford-Binet zeka çizelgesi ve Weschsler zeka çizelgesidir. Çocuk gelişim testi BSID-II, 1 ay ve 3.5 yıl arasındaki çocukların dil, görsel problem çözme becerileri, davranış, ince motor becerileri ve kaba motor becerilerin değerlendirilmesinde kullanılır. Sonuçlardan bir mental gelişim indeksi (MDI) ve bir de motor yeterliliğin bir ölçüsü olan psikomotor gelişim indeks skoru (PDI) türetilir. Bu test, ciddi mental geriliği olan çocuklarla, normal gelişim gösteren çocukların ayırt edilmesinde kullanılır ancak normal bir çocuk ile hafif mental geriliği olan çocuğun ayırt edilmesinde o kadar faydalı değildir (Kinsbourne ve Wood, 2006;

Moeschler, 2008a; Shapiro ve Batshaw, 2011). Üç yaşından büyük çocuklar için en yaygın kullanılan psikolojik test Weschler çizelgesidir. Weschler Preschool ve Primary Scale of Intelligence-revised (WPPSI-R), zeka yaşı 3-7 yıl arasında değişen çocuklar için kullanılmaktadır. Weschler Intelligence Scale for Children, üçüncü baskı (WISC-III) zeka yaşı altının üzerindeki çocuklar için kullanılır. Her iki ölçek de, söz ve performans yetenekleri alanlarında birkaç alt test içerirler. Mental geriliği olan çocukların tüm alt-ölçeklerde düşük puan yapsalar da, bir veya daha fazla performans alanında ortalama puana ulaşırlar. Stanford-Binet Intelligence Scale, okul çağındaki çocuklar için kabul edilebilir bir alternatiftir. Dört zeka alanını değerlendiren 15 alt testten oluşur: sözlü yetenekler, soyut/görsel düşünme, kantitatif muhakeme ve kısa dönem hafıza. Ancak Stanford-Binet, okul-öncesi çocuklarda mental geriliği belirlemede yetersiz olabilir (Kinsbourne ve Wood, 2006; Moeschler, 2008a; Shapiro ve Batshaw, 2011).

### **Laboratuvar incelemeleri**

Mental geriliği olan çocuklar için kullanılan en yaygın tıbbi tanısal test nörogörüntüleme; metabolik, moleküler ve kromozomal kan testleri ve elektroensefalografidir (EEG). Bazı çocuklar birden fazla teste gereksinim duyarken, bazıları herhangi bir teste ihtiyaç duymayabilir. Tanısal testlerle ilgili kararlar, tıbbi/aile öyküsü, fiziksel muayene, diğer disiplinler tarafından yapılan testler ve ailenin istekleri baz alınarak alınmalıdır. Genel olarak, birden fazla anomalisi olan çocuklarda veya pozitif aile öyküsü olanlarda karyogram hazırlanması önerilir. Orta derecede mental gerilik, olağan dışı fiziksel özellikler ve/veya ailesinde mental gerilik hikayesi olan bir erkek veya ciddi utangaçlıkla ilgili daha güç fark edilen bilişsel yetersizlikleri olan bir kadın için frajil X sendromu ile ilgili moleküler testler uygundur. İlerleyici nörolojik bozukluğu veya akut davranış değişiklikleri olan bir çocuk metabolik araştırmaya (örneğin; idrarda organik asitler, plazma aminoasitleri, kan laktat, lenfositlerdeki lizozomal enzimler) ihtiyaç duyacakken; nöbet benzeri krizler yaşayan bir çocuğa EEG uygulanmalıdır. Son olarak, başta anormal büyüme veya asimetrisi veya yeni nörolojik bulguları olan çocuklara bir nörogörüntüleme işlemi uygulanmalıdır (Kinsbourne ve Wood, 2006; Moeschler, 2008a; Shapiro ve Batshaw, 2011). Doğuştan metabolik hastalıklar mental geriliğe sebep olduğundan tanı metotları iyi araştırılmıştır. Ancak

mental gerilikte prevalansı oldukça düşük bulunmuştur. Ortalama %1 civarındadır ve %0-5 arasında değişir. Metabolik testlerin yapılmasında seçici davranmak gerekir (Taşdemir, 2010) (Çizelge 1.6).

Çizelge 1.6. Mental gerilikli hastalarda ileri metabolik araştırma gerektiren durumlar (Taşdemir, 2010)

---

Büyüme geriliği
Tekrarlayan somnolans ve/veya koma
Epileptik nöbet
Ataksi
Psikomotor becerilerin kaybı
Hipotoni
Kaba yüz görünümü, yapısal saç anomalileri
Göz anormallikleri (katarakt, oftalmopleji, korneal bulanıklık ve anormal retina)
Anormal seksüel farklılaşma
Hepatosplenomegali
Açıklanamayan işitme kusuru
Araknodaktili
Kemik anormallikleri (disostozis, oksipital bilateral çıkıntılar, noktasal kalsifikasyonlar)
Deri bulguları (anjiokeratoma, portakal kabuğu benzeri deri, iktiyozis)
Metabolik (laktik asidoz, hiperürisemi, hiperamonyemi, düşük kolesterol seviyesi)

---

### **Sitogenetik analiz**

Mental gerilikli çocukların değerlendirilmesinde sitogenetik çalışmalar, klinik olarak etiyoloji saptanamayan tüm çocuklarda önerilmektedir. Rutin karyotiplemenin, gelişme geriliği ve mental geriliği olan çocukların değerlendirilmesinde “değerli bir tanısal teknik” olduğu belirtilmiştir. Mental ve gelişimsel geriliği olan hastalarda yüksek çözünürlüklü karyotiplemede (> 550 bant) saptanan kromozom anomalisi sıklığı %9-36 arasında değişmektedir. Mental gerilikli bir çocuğun değerlendirme sürecinde, sitogenetik çalışmanın bir klinik genetisyen tarafından gözden geçirilmesi için anahtarıdır (Moeschler, 2008a; Moeschler, 2008b).

### **FISH testi**

Yapısal kromozom anomalilerinin (segmental anomaliler) yaklaşık yarısı, kromozomun telomerini tutar. Kromozomun fonksiyonel sonlanmasının (subtelomer bölgesi) yokluğu için test, kromozomun birçok potansiyel anomalisinin



değerlendirilmesini ve böylece global gelişimsel gerilik ve mental gerilik sebebinin ortaya konmasını etkin biçimde sağlar. Telomerlerin pek çok delesyonları, standart tekniklerle görülebilir ve bu tip delesyonların yol açtığı sendromlar genellikle klinik olarak tanınabilir (örneğin 5. kromozomda telomerin kısa kolunun delesyonunun sebep olduğu cri du chat sendromu gibi). Ancak, diğer subtelomerik bölgelerin delesyonları kolayca tanınamayan bir fenotipe sebep olur ve genelde bu delesyonlar rutin karyotipleme ile tespit edilemez. FISH teknikleri, mental geriliğe sebep olan anomaliler için her bir kromozomun subtelomerik bölgelerini incelemek için uygulanabilir. FISH problemlerinin kullanılmasıyla subtelomerik anomalilerin (kromozom bölgelerinde delesyon ve duplikasyonlar) Down sendromundan sonra ikinci sıklıkta mental gerilik sebebi olduğu ortaya koydu. Telomerlerde klinik olarak önemli kromozom materyallerinin bazı delesyon ve duplikasyonları, standart karyotip tekniklerinde görünmez, bunlara genelde “kriptik” subtelomerik kromozom anomalileri denir (yani rutin sitogenetik testlerle belirlenemeyen). FISH teknikleri, klinik olarak öneme sahip anomaliler için telomerlerin daha hassas analizine izin verir. Normal rutin kromozom analizine sahip orta-ağır mental gerilikli çocukların yaklaşık %7.4’ünde her bir kromozomun subtelomer bölgesinin FISH tekniği kullanılarak incelenmesiyle mental geriliğin nedeni açıklanabilir. Ayrıca etiyojisi bilinmeyen hafif mental geriliği olan çocukların %0.5’inde kriptik telomer anomalileri saptanabilmektedir (Moeschler, 2008a; Moeschler, 2008b).

### **Kıyaslamalı genomik hibridizasyon dizisi (aCGH)**

Günümüzde, daha yeni kromozom mikro-deneylemleri veya aCGH teknikleri kullanımı ile subtelomer FISH araştırmalarının hızla modası geçmektedir. aCGH hasta ve kontrol olmak üzere iki farklı etiketlenmiş genomdan DNA içeriğini karşılaştırır. Klonlanmış veya sentezlenmiş DNA fragmanlarının üzerinde hareketsizleştirildiği cam mikroskop slaytı üzerine iki genom kohibride şekilde yerleştirilir. Oligonükeotidler, komplementer DNA’lar ve bakteriyel suni kromozomları (BACs) içeren DNA substratları diziler haline getirilir. Bu diziler tüm genomu kapsamak üzere tasarlanmış tüm-genom dizileri veya bilinen patolojik odağı, telomerleri ve perisentromerik bölgeleri hedefleyen, hedeflenmiş diziler şeklinde olabilir. aCGH’nin FISH üzerine temel avantajı “deney” veya test genomunda çok sayıda odakta eş zamanlı DNA kopya

değişikliklerini belirleyebilmesidir. Bu kopyaların sayı değişkenlikleri, delesyonlar, duplikasyonlar ve herhangi bir odakta amplifikasyonları içerebilir. aCGH, bir test numunesinde yüzlerce hatta binlerce odakta koordineli ve eş zamanlı FISH testi şeklinde düşünülebilir. “Tüm genom” veya “hedeflenmiş” veya hangi tip olursa olsun DNA substratlarından (oligonükleotidler, komplementer DNA’lar veya BAC’lar) bağımsız olarak aCGH, FISH tekniğinden daha etkin şekilde, yüksek ve hassas derecede kromozom materyallerindeki delesyon ve/veya duplikasyonları belirleyebilir. Ayrıca, FISH tekniği esas olarak klinik tanıyı doğrulamak için kullanılırken, aCGH spesifik tanıdan şüphelenmek için uzman klinisyen gerektirmez. aCGH’nin rezolüsyonu iki ana faktörle tanımlanır: (1) Nükleik asit hedeflerinin boyutu ve (2) genom kılıfının dansitesidir. Daha küçük nükleik asit hedef boyutu ve kromozomdaki daha sürekli devam eden hedefler, dizinin rezolüsyonunu yükseltir. Mental gerilik, gelişme geriliği ve dismorfik özellikleri olan çocuklarda aCGH’nin tanısal değerlendirmede kullanımını destekleyen çeşitli güncel çalışmalar vardır (Moeschler, 2008a; Moeschler, 2008b).

### **Moleküler genetik tanısal testler**

Klinik genetisyenlerin veya diğer uzman klinisyenlerin klinik tanı koyduğu ve bunu doğrulamak için genetik test kullandığı bazı durumlar vardır. (örneğin; Down sendromu). Doğrulama dışında, genetik test, tanının genetik mekanizmasını tanımlamak ve genetik danışmanlıkta kullanmak için yararlı olabilir. Örneğin; Angelman sendromuna 15. kromozomda kritik bölgede interstisiyel delesyon, uniparental dizomi, damga mutasyonu veya UBE3A geninde bir mutasyon gibi çeşitli genetik mekanizmalar yol açabilir, bu bilgi tanıyı doğrulama ve genetik danışmanlık için önemli olabilir. Diğer durumlarda, bilinen bir sendromun atipik özellikleri ile gelen hastalarda da moleküler genetik test kullanılabilir. Örneğin; tanı kriterlerini doldurmayan hastalarda MECP2 geninde bir mutasyon Rett sendromu şüphesini destekleyebilir. X’e bağlı geçiş gösteren mental gerilik sendromları olan erkeklerde ve MECP245’de mutasyonları olan hafif mental gerilikli kızlara ait vaka raporları vardır. Yani kesin durumlarda, hasta tanı kriterlerini tam karşılamasa da MECP2 mutasyonu için genetik test, bilinen klinik sendromun atipik geliş şekillerini hedefleyen uygun durumlarda yapılabilir (Moeschler, 2008a; Moeschler, 2008b).

### 1.1.5. Prognoz ve tedavi

Mental gerilik her zaman ömür boyu sürecek bir hastalık değildir. Çocuklar erken yaşta mental gerilik ölçütlerine uygun olabilir. Ancak sonra daha spesifik bir gelişimsel bozukluğa dönüşüm yaşayabilir (örneğin; iletişim bozukluğu, otizm, yavaş öğrenen-sınırdan normal zekâ). Spesifik bir öğrenme güçlüğü veya iletişim bozukluğu teşhisi konulan bazı çocuklar, bilişsel büyüme oranlarını koruyamazlar ve zamanla mental gerilik sınırları içine girebilirler. Ancak, adolesan döneme gelmeden tanı genellikle stabilize olmuştur (Kinsbourne ve Wood, 2006; Moeschler, 2008a; Shapiro ve Batshaw, 2011).

Mental gerilikli bireylerin uzun dönemde sonuçları altta yatan nedene, bilişsel ve uyum eksikliklerin derecesine, hastalıkla ilişkili gelişimsel ve bilişsel yetersizliklerin varlığına, ailelerin kapasitesine ve okul/toplum destekleri, hizmetleri ve çocuğa ve aileye sunulan eğitime bağlıdır. Yetişkinler olarak, hafif mental geriliği olan pek çok birey, fonksiyonel okur-yazarlıkla ekonomik ve sosyal bağımsızlıklarını kazanabilirler. Ancak, özellikle sosyal veya ekonomik baskı altında oldukları zaman, periyodik gözetim altında olmaları gerekir. Pek çoğu toplum içerisinde, bağımsız olarak veya gözetim altında, başarılı şekilde yaşayabilir. Yaşam beklentisi, mental geriliğin kendisinden olumsuz olarak etkilenmez (Kinsbourne ve Wood, 2006; Moeschler, 2008a; Shapiro ve Batshaw, 2011).

Orta derecede mental geriliği olan hastalar için eğitim hedefleri, uyum yetenekleri ve “hayatta kalan” akademik ve sözlü yetenekleri geliştirmek, böylece bu kişilerin yetişkinlerin dünyasında daha iyi yaşamalarını sağlamaktır. Desteklenmiş çalışma ortamı bu bireyler için çok faydalı olmuştur; kişi, çalışacağı ortamda belli bir işi yapmak üzere hoca tarafından eğitilir. Bu, korunmuş bir çalışma ortamı tecrübesine duyulan gereksinimi ortadan kaldırır, mental gerilikli pek çok birey için toplum içerisinde başarılı çalışma uyumuyla sonuçlanmıştır. Bu bireyler genellikle evde veya toplum içinde gözetilen bir ortamda yaşarlar (Kinsbourne ve Wood, 2006; Moeschler, 2008a; Shapiro ve Batshaw, 2011).

Yetişkinler olarak, ciddi-ağır mental geriliği olanlar, genellikle kapsamlı-yaygın desteklere gereksinim duyarlar. Bu bireylerde, serebral palsi, davranış bozuklukları, epilepsi veya duyuşsal yetersizlikler gibi uyum işleyişi daha da sınırlayan, hastalıkla

ilişkili yetersizlikler görülebilir. Gözetimli ortamlarda basit görevleri yerine getirebilirler ve bu seviyede mental geriliği olan pek çok insan, uygun destekle toplum içinde yaşayabilir (Kinsbourne ve Wood, 2006; Moeschler, 2008a; Shapiro ve Batshaw, 2011).

Mental geriliği olan çocuklarda, görsel, işitsel, ortopedik, davranış ve duygusal bozuklukların oranı, normal gelişim gösterenlere göre daha fazladır. Hali hazırda bu bozukluklar, mental geriliği olan çocuklarda daha geç saptanır. Tedavi edilmezlerse, ilgili bozukluklar, potansiyel olarak hasta sonuçlarını, zihinsel yetersizliği kendisinden daha fazla etkileyebilir. En sık görülen eksiklikler, motor yetersizlikleri, davranış/duygusal bozukluklar, tıbbi komplikasyonlar ve nöbet bozukluklarıdır. Genel olarak, mental gerilik ne kadar ciddiye, ilişkili yetersizliklerin sayısı ve ciddiyeti de o kadar fazladır. Bu yetersizliklerin uygun şekilde tanımlanamaması ve tedavi edilememesi, başarılı bir gelişimi engelleyebilir ve okul, ev ve/veya mahalle ortamında güçlüklereden olabilir (Kinsbourne ve Wood, 2006; Moeschler, 2008a; Shapiro ve Batshaw, 2011).

Mental gerilik tedavi edilemese de, ilgili pek çok bozukluk müdahaleye uyumludur ve erken tanımlamadan fayda görebilir. Mental gerilikli pek çok çocukta, ilgili bir yetersizlik olarak davranış veya duygusal bozukluk görülmesi de, davranış zorlukları ve zihinsel hastalıklar bu popülasyon içinde, normal gelişim gösteren çocuklara oranla daha sık görülür. Bu bozukluklar, ev dışında yaşama, işsizlik ve sosyal bütünleşme fırsatlarının azalmasındaki primer nedenlerdir. Anlama, iletişim kurma, yorumlama ve genelleme gibi yetenekleri sınırlı olduğundan, ağır mental gerilikli hastalarda bazı davranışsal ve duygusal bozuklukların teşhis edilmesi zordur. Diğer bozukluklar mental gerilik tarafından maskelenir. Örneğin, çok nadir durumların haricinde, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğunun, orta dereceden ağıra kadar değişen mental gerilik seviyelerinde tayin edilmesi zordur. Otizmlili bir kişide düşünme gücünün anlaşılması rahatsız edici olabilir. Son olarak, davranışsal durumlar mental geriliğe özgüdür: örneğin, kendi kendini uyarma, kendini yaralama ve stereotipik davranışlar (Kinsbourne ve Wood, 2006; Moeschler, 2008a; Shapiro ve Batshaw, 2011).

Mental gerilikli her bir birey için özel eğitimci, dil terapisti, davranış terapisti, meslek terapisti ve mental gerilikten etkilenen aileler için sosyal destek sağlayan toplum servislerini içeren multidisipliner bakımın sağlanması gerekir. Kişilerin fonksiyonel

bağımsızlığını maksimum duruma getirmek amacıyla hekim tarafından yıllık olarak şunlar planlanmalıdır (Okan ve Özdemir 2005; Taşdemir, 2010).

Mental geriliğe eşlik eden bozuklukların tedavisi:

1. İlaç tedavisi
2. Davranışların yönetimi ve düzeltilmesi
3. Eğitim planlaması
4. Eğlence ve oyun imkânlarının sağlanması
5. Aileyi bilgilendirmek ve doğru yönlendirmek

Mental gerilikli yetişkinde ve çocukta bilişsel bozukluk için spesifik farmakolojik tedavi yoktur. Komorbid seyreden spesifik psikiyatrik hastalık veya davranış bozuklukları durumunda ilaç tedavisi verilebilir. Klinik çalışmaların yokluğuna rağmen demans durumunda asetilkolinesteraz inhibitörleri gibi ilaçların kullanılması önerilmektedir. Vitamin ve mineral tedavisi popülarite kazanmasına rağmen etkinliği klinik deneylerde ispatlanmamıştır (Okan ve Özdemir 2005; Taşdemir, 2010). Psikostimulanlar bu hasta grubunda hiperaktivite sendromu olsun ya da olmasın eşlik eden dikkat eksikliği olabileceğinden (%50) bu sınıftan ilaçların çoğu kullanılır. En sık kullanılan psikostimulan ilaçlar SSS'de dopamin ve norepinefrin aktivitesini artıran metilfenidat ve dekstroamfetamindir (Taşdemir, 2010). Nöroleptik ilaçlar mental geriliği olanlarda hiperaktivite, kendi kendini yaralama, agresyon durumlarında sıklıkla reçete edilir. Nöroleptikler dopamin, serotonin, asetilkolin, histamin ve norepinefrin gibi çeşitli beyin nörotransmitterlerini etkiler. Dopamin reseptörlerini antagonize etme yetenekleri bu ilaçların etkinliği ile ilişkilidir ve antipsikotik özelliklerini yansıtır. Antidopaminerjik aktivite ekstrapiramidal semptomları uyarır. Nadiren malign nöroleptik sendrom ortaya çıkabilir (Okan ve Özdemir 2005; Taşdemir, 2010). Eğer eşlik eden motor bozukluklar varsa hekim ortopedik problemleri izlemelidir. İlerleyici kalça dislokasyonu için artroplasti, kontraktürler için tendon serbestleştirilmesi gerekebilir. Spastisite ve rijidite için ilaç tedavisi uygulanabilir (Okan ve Özdemir 2005; Taşdemir, 2010).

## **2. MATERYAL VE YÖNTEM**

### **2.1. Olgu Seçimi**

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı ve Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalında Eylül 2009 ile Eylül 2012 tarihleri arasında yapıldı. Eylül 2009-Temmuz 2011 tarihleri arasında çocuk nöroloji polikliniğine başvuran dismorfik bulguları olmayan ve mental geriliğini açıklayabilecek altta yatan nörolojik ve/veya metabolik bir hastalığı bulunmayan mental geriliği olan toplam 33 hasta prospektif olarak çalışmaya alındı.

### **2.2. Vakaların Değerlendirilmesi**

#### **2.2.1. Klinik değerlendirme**

Çalışmaya alınan tüm vakaların hastalık öyküleri ile demografik ve antropometrik verileri kaydedildi.

a) Başvuru yakınmaları: Tüm vakalar için aile üyeleri ile doğrudan görüşülerek hekime ilk başvuru nedenleri ya da hangi bulgular ile farklı merkezlerden hastanemize yönlendirildikleri sorgulandı.

b) Perinatal öykü: Mental gerilik etyolojisinde önemli risk faktörü olarak tanımlanan zor doğum öyküsü, maternal enfeksiyonlar, radyasyon ışınına maruziyet, ilaç kullanımı ve plasental yetmezliğe yol açabilecek sistemik hastalıklar, sigara ve alkol alışkanlığı ve fizik travma gibi olaylar ayrıntılı şekilde sorgulandı.

c) Aile öyküsü: Anne ile baba arasında akrabalık öyküsü, ailede ve yakın akrabalarında benzer hastalık varlığı, ölü doğum ve kardeş ölüm öyküsünün varlığı sorgulandı.

d) Fizik muayene: Tüm olguların özellikle baş çevresi olmak üzere büyüme geriliği açısından ağırlık ve boy ölçümleri kaydedildi. Yine tüm olgularda eşlik edebilecek diğer sistem anomalileri açısından ayrıntılı fizik muayene yapıldı.

e) Mental gelişimin değerlendirilmesi: Altı yaşın üstünde olup kooperasyon

kurulabilen olgularda IQ testi yapıldı. Performans IQ' u için S.D. Porteus Labirentleri testi, sözel performans için Kent EGY testi kullanıldı. Altı yaşın altında olan veya daha büyük olup da kooperasyon kurulamayan olgularda ise muayene sırasında ve ebeveynlerle görüşülerek Çizelge 2.1'de verilen mental retardasyonda fonksiyonel durumları incelenerek mental gelişimleri değerlendirildi. Tüm olguların nöromotor gelişim basamaklarına zamanında ulaşım ulaşmadığı kaydedildi.

Çizelge 2.1. Mental retardasyonda fonksiyonel durum (Evans, 1986)

<b>IQ seviyesi</b>	<b>Akademik potansiyel</b>	<b>Günlük aktivite</b>	<b>Hareket yeteneği</b>	<b>Çalışma yeteneği</b>
Sınır (70-79)	Normal ilkokulu bitirir	Bağımsız yaşamını sürdürür	Normal	İleri düzeyde eğitim gerektiren işler dışında çalışabilir
Hafif (52-69)	İlkokul 3-4 seviyesinde okuma yazma öğrenir	Pek çok alanlarda kısmen bağımsız, bazı aktiviteler yardım gerektirir	Eğitimle ulaşım aracından yararlanabilir	Özel eğitimle beceri kazanarak iş tutarlar
Orta (36-51)	1.sınıfı okuyabilir	Kendi bakımını yapacak kadar eğitim, tuvalet, giyinme	Özel eğitimle ulaşım aracından yararlanabilir	Destekle çok özel basit işlerde faydalı olurlar
Ağır (20-35)	Okuma yazma öğrenemez	Tuvalet eğitimi, yardımla giyinme	Yardımla seyahat edebilir	Çok basit işleri kontrol altında yapabilirler
Çok ağır (<20)		Tam bakım gerektirir	Özel tertibat gerekir	Ses çıkarırlar

### 2.2.2. Laboratuvar incelemesi

Etiyolojik veya eşlik edebilecek diğer anomalilerin saptanması amacıyla tüm hastalardan rutin hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar tetkiklerine ilaveten tiroid hormonları, vitamin B12 ve folat düzeyleri, Tandem-MASS spektrometri taraması ile bazı vakalarda TORCH grubu enfeksiyonlar için serum markırları, ve idrarda organik asit profili gibi ileri tetkikler yapıldı. Hematolojik ve biyokimyasal tetkikler ile tiroid hormonları, vitamin B12 ve folat düzeyleri Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi

Hastanesi Biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Tandem-Mass spektrometre taraması İzmir’de özel Tanyalçın tıp laboratuvarı ve Ankara’da özel Düzen laboratuvarında çalışıldı. Tüm hastalardan kraniyal MRG ile gerekli durumlarda BBT, batin USG, kemik survey gibi görüntüleme yöntemleri hastanemiz radyoloji ünitesinde ve bir kısmı da devlet ve özel hastanelerde çekildi.

### 2.3. Sitogenetik Analiz

#### 2.3.1. Örneklerin alınması

Periferik kan örnekleri; 0.1 ml heparin (5.000 IU/ml) çekilmiş bir enjektöre 2-3 ml venöz kan steril bir şekilde alındı. Alınan kan, steril koşullarda en geç 24 saat içerisinde ekimi yapılacak şekilde laboratuara gönderildi.

#### 2.3.2. Hücre kültürleri

Hastalardan alınan örnekler 72 saatlik kapalı hücre kültürü yapıldı. Sitogenetik analiz için Çizelge 2.2’de gösterildiği şekilde hücre kültürleri hazırlandı. Hazırlana bu kültürler steril ortamda 12 ml’lik hücre kültür tüplerine (Greiner) 5 ml olacak şekilde paylaştırıldı. 5 ml’lik besi yeri içerisinde 7-10 bin lökosit olacak şekilde hücre kültür ekimleri yapıldı. 37 °C’ye ayarlı kuru etüvde (Memmert) 72 saat inkübe edildi (Keagle ve Gersen, 2005).

Çizelge 2.2. Hücre kültür besiyerleri hazırlanmasında kullanılan malzemeler ve oranları

<b>Malzeme (Firma)</b>	<b>Konsantrasyon</b>	<b>Miktar</b>
RPMI 1640 (Biological Ind. )	-	100 ml
Fetal Kalf Serum (Biological Ind.)	-	20 ml
Fitohemaglutinin-M (Biological Ind.)	-	2 ml
Penicilline / streptomycine ( Biological Ind.)	10.000 IU/ml + 10.000 µg/ml	1 ml
L-Glutamin (Biological Ind.)	200 mM	2 ml



### 2.3.3. Çıkarım

Yetmiş iki saatlik hücre kültürüne, süre bitimine 1.5 saat kala (46.5. saatte) Colcemide (Biological Ind.)'den 0.1 µg/ml olacak şekilde eklendi. 72 saatlik sürenin bitiminde çıkarım işlemlerine başlandı (Keagle ve Gersen, 2005; Czepulkowski, 2001).

Süre bitiminde tüpler alınarak 600 g'de 10 dakika (dk) santrifüj yapıldı.

- Plastik pastör pipetleri ile supernatan kısmı uzaklaştırıldı. Dipteki pelet üzerine taze hazırlanmış ve 37 °C'deki hipotonik solüsyondan (KCl, 560 mg/dl veya 0.075 M) 5 ml eklendi. 37 °C'de 20 dk inkübe edildi.
- Süre bitiminde tüpler 600 g'de 10 dk santrifüj yapıldı.
- Plastik pastör pipetleri ile supernatan kısmı uzaklaştırıldı. Dipteki pelet üzerine taze hazırlanmış ve +4 °C'de bekletilen 3:1 oranda hazırlanmış metanol: asetik asit karışımından damla damla kondu. Bu aşamada en az 3 saat veya bir gece +4 °C'de bekletildi.
- Süre bitiminde birinci fiksasyonda bırakılan örnekler 600 g'de 10 dk santrifüj yapıldı.
- Plastik pastör pipetleri ile supernatan kısmı uzaklaştırıldı. Dipteki pelet üzerine taze hazırlanmış +4 °C'deki fikzatif eklendi ve 600 g'de 10 dk santrifüj yapıldı.
- Plastik pastör pipetleri ile supernatan kısmı uzaklaştırıldı. Dipteki pelet üzerine üçüncü kez fikzatif eklendi. 600 g'de 10 dk santrifüj edildi.
- Plastik pastör pipetleri ile supernatan kısmı uzaklaştırıldı.
- Yıkanmış ve +4 °C'de distile suda bekletilen lamalar üzerine, dipteki pelet damla damla yayıldı ve Bantlama için kurumaya bırakıldı.

### 2.3.4. Konvansiyonel sitogenetik analiz amaçlı boyama işlemi

#### 2.3.4.1 G-Bands by Trypsin using Leishman (GTL-Bantlama) kullanılan stok solüsyonlar

1- PBS (Fosfat Buffer Salin) Solüsyonu (pH 7.0)

NaCl	8.00 gr
KCl	0.2 gr
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0.92 gr
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0.2 gr

1 L distile suda çözüp pH ayarlaması için HCl kullanıldı.

2- Trypsin Solüsyonu: Her seferinde taze olarak hazırlandı. 80 ml PBS içerisine 40 mg tripsin (1/250'lik toz tripsin, Amresco) eklendi.

3- Leishman Stok Solüsyonu: 100 ml. Metanol solüsyonuna, 0.2 gr. Leishman boyası konularak hazırlanır.

4- Leishman Çalışma Solüsyonu: 7 birim Gurr bufferı içerisine 1 birim Leishman stok solüsyonu konularak hazırlanır. Her seferinde taze hazırlanmalıdır.

#### 2.3.4.2. GTL-bantlama

- Preparatların tripsin işlemine tabi tutulması: 72 saat açık havada kurutulan veya bir gece 65 °C'de kurutulan preparatlar tripsin solüsyonunda 8-10 saniye tutuldu ve distile suda yıkandı.
- Trypsin işlemine tabi tutulan preparatlar Leishmania çalışma solüsyonunda 2-3 dk tutularak boyandı.
- Boyama sonrası distile suda yıkandı ve kurutuldu.
- Preparatlar kurutulduktan sonra uzun süre saklanabilmesi ve gerektiğinde arşivlemek amacı ile yapıştırıcı özelliği olan entellan (Merck) damlatılarak lamel ile kapatıldı.

### **2.3.4.3. Mikroskop incelemesi**

Applied system metafaz finder ile metafaz alanları bulundu. Elde edilen alanların capture işlemleri yapıldıktan sonra Cytovision programı ile ISCN-2009 normlarına uygun olarak en az 20 metafaz plağı incelendi ve karyotip analizi yapıldı.

### **2.4. İstatistiksel analiz**

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama  $\pm$  standart sapma, minimum ve maksimum değer olarak ifade edilirken kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Gruplar arası oranların karşılaştırılması, uyum ve bağımsızlık testleri için Ki-kare test istatistiği kullandı. Hesaplamalarda SPSS (version 15) istatistik paket programı kullanıldı.

### **2.5. Aydınlatılmış onam formu**

Çalışma grubuna alınan çocukların ailelerine sözlü ve yazılı olarak çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildi ve araştırmayı kabul eden ailelerden bilgilendirilmiş aile gönüllü olur formu imzalatılarak izin alındı.

### **2.6. Etik kurul**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Başkanlığınca değerlendirilerek onaylandı.

### 3. BULGULAR

Çalışmaya 33 vaka alındı. Hastalarımızın klinik ve kromozom analiz sonuçları çizelge 3.1'de verilmiştir. Vakaların 21'i (%63.6) erkek ve 12'si (%36.4) kızdı. Erkek/kız oranı 1.75 idi. Vakaların yaş ortalamaları  $4.25 \pm 2.47$  yıl (2.5 yıl-17 yıl) idi. Vakaların 10'unda (%30.3) anne-baba arasında akrabalık vardı; yedisinde 2. derece, ikisinde 3. derece ve birinde 4. derece akraba evliliği öyküsü vardı. Yirmi üç (%69.7) vakada ise anne-baba arasında akraba evliliği yoktu (Çizelge 3.1). Çalışmamızda 15, 26 ve 33 nolu vakalar kardeşti.

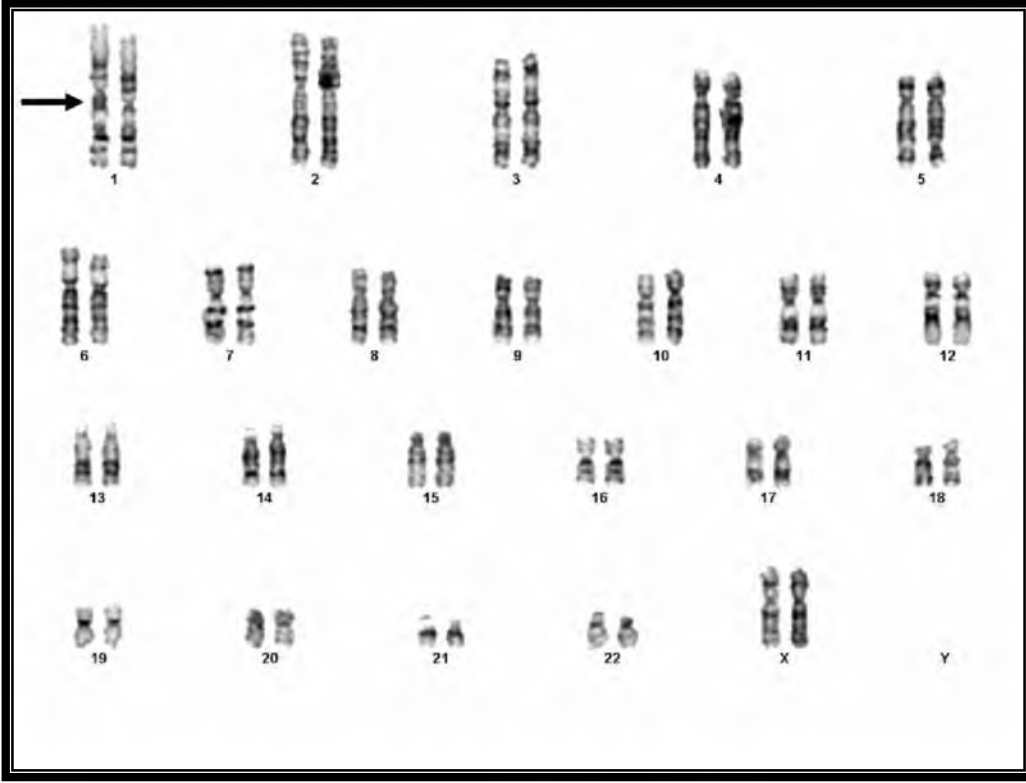
Vakalarımızın biyokimyasal bulguları normal sınırlar içerisinde olduğu için sonuçların sunulmasına gerek görülmedi.

Aile hikâyesinde bir vakanın ailesinde abortus öyküsü, altı vakanın ailesinde kardeş ölüm öyküsü, iki ailede kardeşlerde mental gerilik ve bir ailede kardeşlerinde epilepsi öyküsü vardı. Yakın akrabalarında benzer hastalık öyküsü olan vaka yoktu.

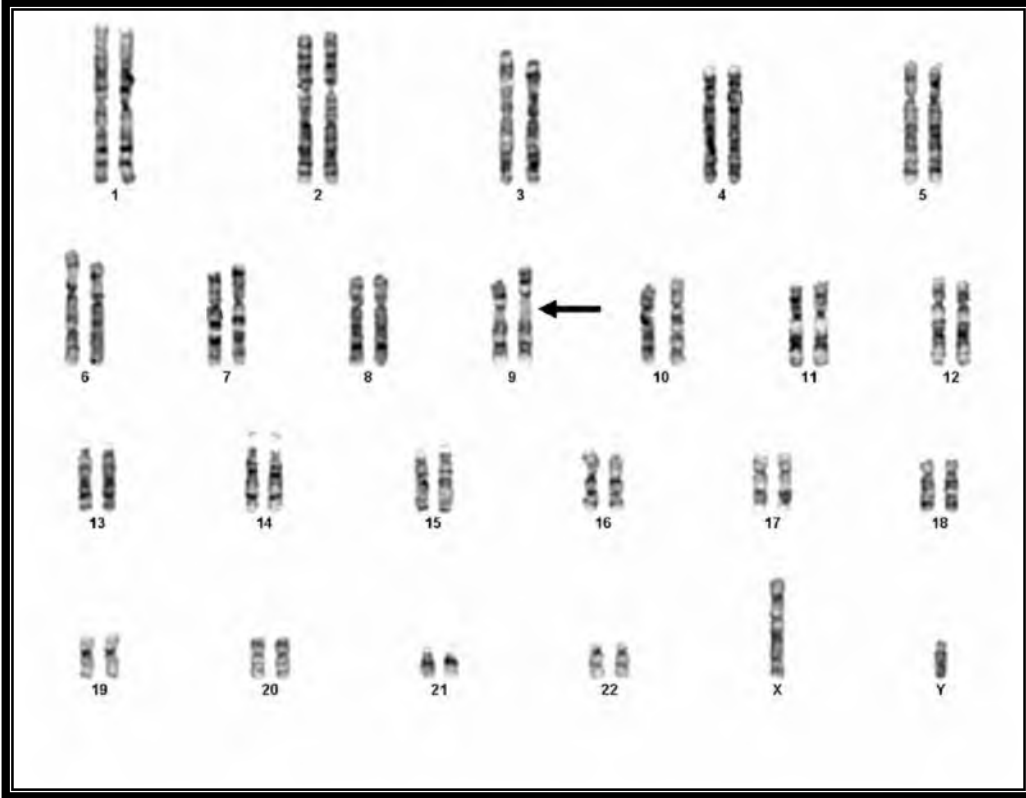
Vakaların 15'inde (%45.5) hafif, 15'inde (%45.5) orta ve üçünde (%9) ağır derecede mental gerilik saptandı. Mental geriliğe ilave olarak dokuz (%27.2) vakada motor gerilik, diğer 9 (%27.2) vakada epilepsi ve 12 (%36.3) vakada epilepsi ve motor gerilik tespit edildi. Üç vakada ise ilave bir hastalık saptanmadı.

Çalışmamızda 33 vakanın yedisinde çeşitli kromozomlarda değişiklikler saptandı. Beş vakada (1, 2, 3, 8 ve 12 nolu vakalar) polimorfik olarak değerlendirilen artışlar, bir vakada (23 nolu vaka) inversiyon, diğer bir vakada ise (9 nolu vaka) inversiyon ve polimorfik bulgular saptandı (Çizelge 3.1) (Şekil 3.1 ve Şekil 3.2).

Kromozomal değişiklik olanlarla olmayanlar cinsiyet, akraba evliliği, kardeş ölüm öyküsü, kardeşlerinde mental gerilik/epilepsi öyküsü ve mental geriliğin derecesi yönünden karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $P > 0.05$ ) (Çizelge 3.2).



Şekil 3.1. 3 nolu vakamızın karyotip sonucu: 46,XX,1qh+.



Şekil 3.2. 23 nolu vakamızın karyotip sonucu: 46,XY,inv9(p12q13).

Çizelge 3.1. Hastalarımızın klinik ve kromozom analiz sonuçları

Vaka no	Yaş/ Cinsiyet	Akrabalık	Kardeş öyküsü	Mental gerilik derecesi	Mental geriliğe ilave hastalıklar	Sitogenetik analiz sonucu	Açıklama
1/E.E.	2.5 yaş/ Kız	Yok	Yok	Orta	Epilepsi ve motor gerilik	46,XX,1qh+	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal kromozom anomali saptanmamıştır. Her iki 1 nolu kromozomun q kolunun heterokromatin uzunluğunda polimorfik olarak değerlendirilen artış görülmüştür. Anne ya da babadan kalıtılabilen bu durumun klinik üzerinde olumsuz etkisi beklenmemektedir. Genetik danışma önerilir.
2/K.B.	14 yaş/ Kız	2. derece	Yok	Orta	Epilepsi	46,XX,1qh+,1qh+	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal kromozom anomali saptanmamıştır. Her iki 1 nolu kromozomun q kolunun heterokromatin uzunluğunda polimorfik olarak değerlendirilen artış görülmüştür. Anne ya da babadan kalıtılabilen bu durumun klinik üzerinde olumsuz etkisi beklenmemektedir. Genetik danışma önerilir.
3/E.Y.	4 yaş/ Erkek	Yok	Yok	Hafif	Epilepsi	46,X,add(Y),q12	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal kromozom anomali saptanmamıştır; ancak Y kromozomunun q12 bant bölgesinden sonra orijini belli olmayan eklenme görülmüştür. Bunun heterokromatin artışı veya fenotipi etkileyecek bir bölge mi olduğu ileri tetkiklerle teyit edilmelidir.

Çizelge 3.1. Hastalarımızın klinik ve kromozom analiz sonuçları (devam)

4/M.A.	4 yaş/ Erkek	2. derece	Yok	Hafif	Motor gerilik	46,XY	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
5/M.A.	4 yaş/ Erkek	Yok	Yok	Hafif	Epilepsi	46,XY	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
6/B.Y.	6 yaş/ Erkek	2. derece	Bir kardeşi eksitus olmuş	Ağır	Motor gerilik	46,XY	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
7/M.Y.	6 yaş/ Erkek	2. derece	Yok	Ağır	Epilepsi ve motor gerilik	46,XY	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
8/A.B.	4 yaş/ Erkek	Yok	Yok	Hafif	Yok	46,XY,21ps+	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal kromozom anomali saptanmamıştır. Ancak 21 nolu kromozomun satellit bölgesinde polimorfik olarak değerlendirilebilecek artış görülmüştür. Bireye genetik danışma önerilir.
9/D.K.	8 yaş/ Erkek	2. derece	Yok	Hafif	Epilepsi	46,XY,inv9(p12q13),13ps+	Yapılan analizler sonucunda 9 nolu kromozomun p12 ve q13 bölgeleri arasında inversiyon saptanmıştır. Ayrıca, 13 nolu kromozomun satellit bölgesinde polimorfik olarak değerlendirilebilecek artış görülmüştür. Anne ya da babadan kalıtılabilen bu değişiklik normal populasyonda gözlenebilen kromozomal bir varyasyon olarak kabul edilmektedir ve kliniğe olumsuz etkisi beklenmemektedir. Genetik danışma önerilir.

Çizelge 3.1. Hastalarımızın klinik ve kromozom analiz sonuçları (devam)

10/M.D.	4 yaş/ Kız	4. derece	Bir kardeşi 15 günlükken eksitus olmuş	Orta	Epilepsi ve motor gerilik	46,XX	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
11/Ş.U.	4 yaş/ Kız	2. derece	Yok	Hafif	Motor gerilik	46,XX	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
12/E.H.	2.5 yaş/ Kız	Yok	Yok	Hafif	Motor gerilik	46,XX,1qh+	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal kromozomal anomali saptanmamıştır. 1 nolu kromozomun q bandında polimorfik olarak değerlendirilen heterokromatin artışı görülmüştür. Anne ya da babadan kalıtılabilen bu durumun klinik üzerinde olumsuz etkisi beklenmemektedir.
13/A.K.	3 yaş/ Kız	Yok	Bir kardeşi 1 günlükken eksitus olmuş	Orta	Epilepsi ve motor gerilik	46,XX	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
14/G.E.	7 yaş/ Kız	Yok	Yok	Orta	Epilepsi ve motor gerilik	46,XX	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
15/Z.B.	14 yaş/ Erkek	Yok	İki kardeşinde mental gerilik var	Orta	Motor gerilik	46,XY	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
16/M.A.	10 yaş/ Erkek	Yok	Yok	Orta	Epilepsi ve motor gerilik	46,XY	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
17/N.A.	7 yaş/ Kız	Yok	Yok	Hafif	Epilepsi ve motor gerilik	46,XX	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır



Çizelge 3.1. Hastalarımızın klinik ve kromozom analiz sonuçları (devam)

18/M.T.	8 yaş/ Erkek	Yok	Yok	Hafif	Epilepsi	46,XY	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
19/A.K.	8 yaş/ Erkek	Yok	Yok	Hafif	Epilepsi	46,XY	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
20/Y.S.	10 yaş/ Erkek	Yok	Bir kardeşte mental gerilik var	Orta	Epilepsi	46,XY	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
21/E.T.	9 yaş/ Kız	Yok	Üç kardeşi epilepsi hastası	Hafif	Epilepsi	46,XX	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
22/E.I.	6 yaş/ Erkek	Yok	İki abortus öyküsü var	Orta	Epilepsi ve motor gerilik	46,XY	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
23/Ö.P.	15 yaş/ Erkek	Yok	20 günlük ve 9 aylık iki kardeşi eksitus olmuş.	Orta	Epilepsi ve motor gerilik	46,XY,inv9(p12q13)	Yapılan analizler sonucunda 9 nolu kromozomun p12 ve q13 bölgeleri arasında inversiyon saptanmıştır. Anne ya da babadan kalıtılabilen bu değişiklik normal populasyonda gözlenebilen kromozomal bir varyasyon olarak kabul edilmektedir ve kliniğe olumsuz etkisi beklenmemektedir. Genetik danışma önerilir.
24/F.O.	5 yaş/ Erkek	Yok	Yok	Ağır	Epilepsi ve motor gerilik	46,XY	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.

Çizelge 3.1. Hastalarımızın klinik ve kromozom analiz sonuçları (devam)

25/N.O.	8 yaş/ Erkek	Yok	Yok	Orta	Epilepsi ve motor gerilik	46,XY	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
26/A.B.	17 yaş/ Erkek	Yok	İki kardeşinde mental gerilik var	Orta	Motor gerilik	46,XY	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
27/Y.B.	4 yaş/ Kız	Yok	Yok	Hafif	Epilepsi	46,XX	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
28/E.A.	5 yaş/ Erkek	Yok	Yok	Orta	Epilepsi ve motor gerilik	46,XY	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
29/M.A.	7 yaş/ Erkek	Yok	Yok	Hafif	Yok	46,XY	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
30/M.H.	5 yaş/ Erkek	3. derece	Bir kardeşi eksitus olmuş	Orta	Motor gerilik	46,XY	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
31/M.G.	10 yaş/ Kız	2. derece	Bir kardeşi 9 aylıkken aniden yatakta eksitus olmuş	Hafif	Yok	46,XX	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
32/M.T.Ç.	4 yaş/ Erkek	3. derece	Yok	Orta	Motor gerilik	46,XY	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.
33/R.B.	6 yaş/ Kız	Yok	İki erkek kardeşinde mental gerilik var	Hafif	Motor gerilik	46,XX	Periferik kandan yapılan sitogenetik analiz sonucu sayısal ve yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır.

Çizelge 3.2. Kromozomal değişiklik olanlarla olmayanların bazı klinik özellikler yönünden karşılaştırılması

Özellikler	Kromozomal değişiklik olanlar (n = 7)	Kromozomal değişiklik olmayanlar (n = 26)	$\chi^2$	P
Cinsiyet				
Erkek	4	17	0.23	> 0.05
Kız	3	19		
Akraba evliliği				
Var	2	8	0.05	> 0.05
Yok	5	16		
Kardeş ölüm öyküsü				
Var	1	5	0.09	> 0.05
Yok	6	21		
Kardeşlerinde mental gerilik/epilepsi öyküsü				
Var	0	3	0.88	> 0.05
Yok	7	23		
Mental geriliğin derecesi				
Hafif	4	11		
Orta	3	12	1.08	> 0.05
Ağır	0	3		

#### 4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Dünya Sağlık Örgütü gelişimsel bozuklukları santral sinir sistemi bozukluğundan kaynaklanan bir fonksiyonel yetersizliğe neden olan ve sonuçta bireyin günlük yaşam aktivitelerini zorlaştıran bir durum olarak tanımlamaktadır. Mental gerilik, mental kapasitenin tam olmayan veya yetersiz genel gelişimi ile karakterizedir. Güncel olarak ortaya konan mental geriliğin resmi tanımlamaları ortalama altı zihinsel fonksiyonu ve mevcut uyum fonksiyonlarında bozulma veya eşlik eden eksikliklerden dolayı belirgin yetersizliği olan kişilerin tanımlayıcı tanımlarını vurgulamaktadır (Kinsbourne ve Wood, 2006; Shapiro ve Batshaw, 2011). Mental gerilik prevalansı ile ilgili yayınlanan tahminler bölgesel farklılıklar, kesin olmayan veriler, tanısal kriterler ve çalışma metodundaki değişikliklerden dolayı değişkenlik gösterebilir. Hafif derecede mental gerilik, ağır derecede mental gerilikten 10-12 kat daha sıktır (Kinsbourne ve Wood, 2006). Mental gerilik prevalansının tahminleri, teşhis kriterleri, çalışma tasarımı ve soruşturma yöntemleriyle değişkenlik göstermektedir. Tanı yalnızca IQ'ye dayandığında, yaklaşık %3 değerinde bir prevalans elde edilirken, mevcut üç boyutlu tanımlama kullanıldığında ve çoklu soruşturma yöntemi eşliğinde, ABD'de prevalans %1 civarında bildirilmiştir (Mclaren ve Bryson, 1987; King ve ark., 2005). Mental gerilikli vakaların %75'i hafif, %10'u orta, %5'i ise ağır gruba girer. Bu dağılım yaşa, sosyoekonomik faktörlere ve kültürel yapıya göre değişkenlik göstermektedir (Aicardi, 1998). Mental geriliğin görülme sıklığı erkeklerde kızlara göre biraz daha fazla olup, bu oran 1.3/1 ile 1.9/1 arasında değişmektedir (Aicardi, 1998).

Çalışmamızda 6 yaşın üstünde olup iletişim kurulabilen olgularda IQ testi yapıldı. Altı yaşın altında olan veya daha büyük olup da iletişim kurulamayan olgularda ise muayene sırasında ve ebeveynlerle görüşülerek mental gerilikte fonksiyonel durumları incelenerek mental gelişimleri değerlendirildi. Vakaların 15'inde (%45.5) hafif, 15'inde (%45.5) orta ve üçünde (%9) ağır derecede mental gerilik saptandı. Mental geriliğe ilave olarak dokuz (%27.2) vakada motor gerilik, diğer dokuz (%27.2) vakada epilepsi ve 12 (36.3) vakada epilepsi ve motor gerilik tespit edildi. Üç vakada ilave bir hastalık saptanmadı. Çalışmamızda vakaların 21'i (%63.6) erkek ve 12'si (%36.4) kızdı. Erkek/kız oranı 1.75 idi.

Tunçbilek ve Ulusoy'un (1989) çalışmasında anne-baba arasında akrabalık oranı %25 olarak bulunmuş ve bu oranın Türkiye ortalaması ile benzer olduğu bildirilmiştir. Akbayram ve ark.nın (2009) çalışmasında, anne-baba arasında akrabalık oranı %34.4 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda vakaların 10'unda (%30.3) anne-baba arasında akrabalık vardı; yedisinde 2. derece, ikisinde 3. derece ve birinde 4. derece akraba evliliği vardı. Yirmi üç (%69.7) vakada ise anne-baba arasında akraba evliliği yoktu (Şekil 9).

Bir çalışmada gelişme geriliği nedeniyle başvuran çocukların %63'ünde etiyolojik neden belirlenmiştir. Hafif derecede zekâ geriliği olan bireylerin %58-78'inde, ileri derece zekâ geriliği olan bireylerin %23-43'ünde bir neden gösterilememiştir. Zekâ geriliği olan bireylerin yaklaşık %35'inde genetik bir neden gösterilirken, %10'undan daha azında bilinmeyen orijinli bir malformasyon sendromu tanımlanmıştır. Enfeksiyon, travma ve toksinler gibi dış etkenler, prenatal, perinatal veya postnatal etmenler, doğum sorunları ve prematürelilik gibi etmenler vakaların yaklaşık 1/3'ünde nedeni açıklayabilmektedir (Aicardi, 1998). Van Karnebeek ve ark. (2005) Amsterdam'da gelişimsel gerilik veya zihinsel geriliğin tanısal değerlendirmesi için üniversite hastanesine başvuran 281 hastayı prospektif olarak değerlendirdiğinde 150 (%54) hastada etiyolojik tanı saptamışlardır. Tanıların üçte biri, tek başına öykü ve muayene ile, diğer üçte biri ilave çalışmalarla, kalan üçte birinde ise sadece laboratuvar çalışmaları ile tanı konmuştur. Örnek olarak, frajil X sendromlu hastalarda, yazarlar öykü ve muayenenin tanıya katkıda bulunacağını, moleküler genetik analizin tanı için gerekli olduğunu kaydetmişlerdir. Bu tanımlamalar kullanılarak, dismorfolojik muayenenin %79 tanıya yardımcı olduğunu, %62 gerekli olduğunu bildirmişlerdir. Tek başına klinik öyküye dayanarak tanıya 20 hastada 1 ulaşılabileceğini, tek başına fizik muayene ile bu rakamın 30'da 1 olduğunu saptamışlardır. Öykü ve muayene kombinasyonu ile bu sayı üçte birdi. Bunun yanında, klinik öykü ve muayene klinisyene hangi ilave araştırmaların yapılacağı hakkında yönlendirici olmaktadır. Çalışmadaki ilave incelemeler (laboratuvar veya konsültasyon), diğer üçte bir vakada tanı konmasında yardımcı olmuştur (Van Karnebeek ve ark., 2005). Battaglia ve Carey (2003) "patogenetik tanının" hastaların %80'ine uygulanabileceğini, bunların yarısının ise öykü ve muayene ile tek başına tanı alabileceğini kaydetmiştir. Majnemer ve Shevell (1995), global gelişme geriliği olan hastaların %63.3'üne tanı konduğunu, bunların da

%18.4'üne sadece öykü ve fizik muayene ile tanı konduğunu rapor etmişlerdir. Shevell ve ark.nın (2000) çalışmasında 99 global gelişme geriliği olan çocuğun 44'ünde etioloji belirlenmiş ve bu hastaların 15'inde (%38.6) tanı, tek başına öykü ve fizik muayene ile konmuştur.

Çalışmamızda, majör dismorfik bulguları olan ve öykü, fizik muayene ve laboratuvar incelemeleriyle etiolojide mental geriliği açıklayabilecek altta yatan nörolojik veya metabolik bir hastalığı bulunan çocuklar çalışmaya alınmadı.

Genetik bir bozukluğun tanısı tablonun karakteristik belirti ve/veya bulgularından oluşan belli bir klinik tablo veya bozuklukla ilişkili gen veya gen ürünündeki değişikliğin laboratuvar yöntemlerle gösterilmesine dayanır. Tanıda sıklıkla aile içinde kalıtım modelinin saptanması yardımcıdır. Genetik hastalıklarla ailesel hastalıklar arasındaki ayrımın yapılması önemlidir. Genetik bir bozukluk tamamen veya kısmen değişikliğe uğramış bir genetik materyal nedeniyle ortaya çıkar. Bazı genetik bozukluklar birden fazla aile bireyinde gelişir, bazıları ise herhangi bir tekrarlama olmaksızın ailenin tek bireyinde görülür. Ailesel bir bozukluk ise etkilenen bir bireyin akrabalarında genel popülasyona kıyasla daha fazla görülen bir durumdur. Bazı ailesel hastalıklar genetik ve diğerleri çevresel etkenlere maruziyetle oluşur. Kalıtım modelinin belirlenmesi yalnız klinik tanıya yardımcı olmaz, aynı zamanda aile üyelerinin gelecekteki gebeliklerin riskleri konusunda aile üyelerine danışmanlık için gerekli bilgileri sağlar (Scott ve Lee, 2011). Mental gerilikte tanısal inceleme, uzman bir doktor tarafından gerçekleştirilmeli ve tıbbi geçmiş, üç kuşak aile hikâyesi, dismorfolojik muayene ve nörolojik incelemeden oluşmalıdır. Beyin MRG kullanımı özellikle mikrosefali, makrosefali veya nörolojik muayenede tespit edilen özellikli bulgular olduğunda büyük önem taşımaktadır. Spesifik bir tanıdan şüphelenildiğinde, doğrulama amaçlı ilgili kromozom veya moleküler genetik çalışma yapılması uygun olmaktadır (Moeschler, 2008a).

Zihinsel gerilikli çocukların değerlendirilmesinde sitogenetik çalışmalar, klinik olarak etioloji saptanamayan tüm çocuklarda yapılmalıdır. Zihinsel gerilik ve global gelişme geriliği olan hastalarda yüksek çözünürlüklü karyotiplemede ( $\geq 550$  bant çözünürlüğünde) saptanan kromozom anomalisi sıklığı %9-36 arasında değişmektedir (Félix ve ark., 1998; Moeschler, 2008a). Ayrıca ağır mental gerilikli olguların %29'undan, orta mental gerilikli olguların ise %4'ünden kromozomal anomaliler

sorumludur (Hagberg ve Kyllerman, 1983). Mental gerilikle ilişkilendirilmiş 1000'den fazla tek gen hastalığı bulunmaktadır. Bunlar arasında X'e bağlı kalıtım modeli gösterenler daha sık gözlenmektedir. Ortalama 1000 erkek bireyde bir görülür, kızlar ise genellikle taşıyıcıdırlar. X'e bağlı resesif kalıtım modeline genellikle uyarlar. Olguların yaklaşık %20'sinden frajil X sendromu sorumludur. Mental geriliğe neden olan gen sayısı otozomal kromozomlara göre iki kat daha fazla oranda X kromozomunda yer alır. Tanımlanmış 215'den fazla X'e bağlı mental gerilik sendromu vardır (Chiurazzi ve ark., 2008). Zihinsel gerilikli hastaların sitogenetik anomali sıklığı yönünden değerlendirildiği bir çalışmada, Van Karnebeek ve ark. (2005) kromozom anomalisinin ortalama %10 olduğunu, çalışma dizaynına göre bu rakamın %2-50 arasında değiştiğini kaydetmişlerdir. Kromozom anomalilerinin zihinsel geriliğin tüm kategorilerinde hafif, ağır ve her iki cinsiyette de bulunduğunu gösterdiler. Yazarlar, rutin karyotiplenin ( $\geq 550$  bant çözünürlüğünde) gelişme geriliği ve zihinsel gerilikli çocukların değerlendirilmesinde "değerli bir tanısal teknik" olduğunu not etmişlerdir (Van Karnebeek ve ark., 2005). Mental geriliği olan 266 çocuğun 21'inde (8.3%) kromozomal anomali (sekiz sayısal ve 13 yapısal) saptanmıştır. Yazarlar, minör anomali sayısı ile kromozom anomalisi arasında bir ilişki olduğunu ve yüksek sayıda konjenital anomalisi olanlarda kromozom anomalisi bulma yüzdesinin arttığını rapor etmişlerdir. Gelişme geriliği ve mental gerilik açısından sebep bulunamayan tüm hastalarda kromozom analizinin yapılması gerektiği vurgulanmıştır (Van Karnebeek ve ark., 2005). Benzer şekilde, Shevell ve ark. (2000) rutin sitogenetik analiz ile saptanan kromozomal anomali sıklığının %2.93 ile %11.6 arasında değiştiğini (ortalama %3.7) kaydetmişlerdir. Shevell ve ark. (2000) bir sendromu destekleyen klinik özellikler ve dismorfik özellikler olmasa dahi, gelişme geriliği olan çocukların değerlendirmesinde rutin sitogenetik testin yapılması gerektiğini kaydetmişlerdir. Curry ve ark. (1997) mental gerilikli bireylerde kromozom analizinin genelde toplam değerlendirme sürecinin esasını oluşturduğunu belirtmişlerdir. Özellikle bir çocuğun değerlendirilme sürecinde, sitogenetik çalışmanın bir klinik genetisyen tarafından gözden geçirilmesi için anahtarıdır. Schreppers-Tijdink ve ark. (1988) 1170 mental gerilikli çocuğun %22.1'inde kromozom anormalliği tespit etmişlerdir; %14.3 vakada Down sendromu, %6.1 vakada diğer kromozom anormallikleri (başlıca parsiyel otozomal trizomiler ve monozomiler ve cinsiyet kromozom anormallikleri). Aynı çalışmada 21 erkekte, 21

indeks hastada frajil X taraması pozitif bulunmuştur; taranan popülasyonda %6.7, toplam popülasyonda %1.8 idi (Schreppers-Tijdink). Moghe ve ark. (1981) 74 mental gerilikli çocuğun 14'ünde kromozom anormalliği saptanmıştır; yedi vakada cinsiyet kromozomunda, diğer yedi vakada ise otozomal anormallik saptanmıştır. Üç hastada 45,X, bir hastada 45,X/46,Xr(X) karyotip tespit edilmiştir. Diğer cinsiyet kromozom anormallikleri şöyle idi; 46,XX/48,XXXX; 48,XXXY/49,XXXXY; ve 48,XXYY. Otozomal kromozom anormallikler ise 46,XX,1q-; 46,XY,2q-; 46,XY,5p-; 46,XY,dup(5p); 45,XX,t(13,14); ve 46,XY,17p- idi. Başka bir çalışmada 419 mental gerilikli çocuğun %22.43'ünde kromozom anormalliği olduğu gösterilmiştir; 77 vakada Down sendromu, üç vakada cinsiyet kromozomu anormalliği, üç vakada cinsiyet kromozom anoploidileri saptanmıştır. Delesyon, markırlar ve dengesiz translokasyonlar ve inversiyonları içeren otozomal yapısal anormallikler 13 vakada belirlenmiştir. Bir vakada monozomi 20 saptanmıştır (Shiue ve ark., 2004). Bir diğer çalışmada 171 hafif mental gerilikli çocuğun %11.9, 161 ağır mental gerilikli çocuğun %39.1'inde kromozom anormalliği saptanmıştır (Gustavson ve ark., 1987). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 120 mental gerilikli çocuğun 23'ünde (%19) kromozomal anormallik saptanmıştır. Bunların 13'ünde trisomi 21, üçünde dengeli otozomal resiprokal translokasyon, bir vakada 9. kromozomda perisentrik inversiyon ve altı vakada frajil X sendromu saptanmıştır (Cora ve ark., 2000).

Çalışmamızda, tüm vakaların hastalık öyküleri ile demografik ve antropometrik verileri kaydedildi. Başvuru yakınmaları, perinatal öykü, aile öyküsü, fizik muayene bulguları, ve mental gelişimin değerlendirilmesi yapıldı. Etiyolojik veya eşlik edebilecek diğer anomalilerin saptanması amacıyla tüm hastalardan rutin hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar tetkiklerine ilaveten tiroid hormonları, vitamin B12 ve folat düzeyleri, Tandem-MASS spektrometri taraması ile bazı vakalarda TORCH grubu enfeksiyonlar için serum markırları, ve idrarda organik asit profili gibi ileri tetkikler yapıldı. Tüm hastalardan beyin MRG ve bazı vakalarda BBT, batin USG, kemik inceleme gibi incelemeler yapıldı. Hastaların tümünden bant yöntemi kullanılarak periferik kandan rutin karyotip analizi yapıldı.

Mental gerilik, otizm ve diğer bozuklukların genetik keşfinde kromozom mikrodizisi ve sonraki nesil gen sıralamasında devrim niteliğinde gelişmeler olmuştur. Çocuklarda mental gerilik, gelişme geriliği, otizm ve konjenital anomalilere sebep olan



genetik anomalileri tanımlamada ilk adım olarak önerilen kromozom mikrodizi yöntemi, vakaların %15-20'sinin sebebini ortaya koyabilmektedir (Mefford ve ark., 2012). Yeni ortaya çıkan mikrodelesyonlar hastalarda farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilir. Örneğin; 17q21.31 heterozigot delesyonu farklı derecelerde zihni kapasite azlığı, hipotoni, fasiyal dismorfik görünüm, kalp ve böbrek anomalileriyle seyredebilir. 15q24 delesyonu da mental gerilik yapabilen sendromlardandır. Klinik spektrumu geniştir. Konuşma geriliği, otizm, dismorfik görünüm, yüksek üst saç çizgisi, çıkık alın, eklemlerde gevşeklik ve hipotoni görülebilir. 1q21.1 delesyonu da mental gerilik ile alakalıdır. Delesyona sahip kişiler hiç etkilenmeyebileceği gibi, bazı hastalarda katarakt, konjenital kalp hastalığı ve otizm bir veya daha fazla konjenital anomali olabilir. Bu delesyon ailesel kalıttır. Bu delesyon şizofreni ile de alakalıdır. 15q13.3 mikrodelesyonunda mental gerilik, otizm ve şizofreni ile birlikte jeneralize epilepsi görülmektedir (Mefford ve ark., 2012).

İdiyopatik mental gerilikli vakalarının %0.5-1.2'sinde monozomi 1p36 (1p36 mikrodelesyon sendromu) tespit edilmiştir. İnsanlarda en sık görülen terminal delesyondur. Bu sendromun dismorfizmi mikrosefali, büyük ve geç kapanan ön fontanel, kule kafa, belirgin alın, ayrık kaşlar, derin yerleşimli gözler, düz burun köprüsüyle birlikte orta yüz hatlarında hipoplazi, anormal kulaklar, brakiodaktili/kamplodaktili ve küçük ayaklar şeklindedir. Ayrıca hipotoni, nöbetler, orofarangingial disfaji ve kalp defektleri yaygındır. Hemen hemen bütün hastalarda orta ve ağır derecede mental gerilik bulunmaktadır. Ağır derecede konuşma bozukluğu ve zayıf koordinasyonlu hareketlerle karakterize 1p36 mikrodelesyonunun tanısını koymak için subtelomik FISH analizi, işaretlenmiş 1. kromozomlu FISH analizi veya array-CGH kullanılmalıdır. Erken çocukluk döneminde yukarıda bahsedilen dismorfizm bulguları, fiziko-motor gecikme, hipotoni, konuşma gecikmesi veya yokluğu, kendini yargılayan davranışlar ve hiperaktivite varsa bu sendromdan şüphelenilmelidir (Galasso ve ark., 2010).

2q23.1 mikrodelesyon sendromu, ağır derecede konuşma bozukluğu, mikrosefali, geniş yüz, kısa boyun ve epilepsi ile karakterizedir. Array-CGH ile tanı koyulur. Bu hastalarda bulunan stereotipik davranışlar, değişken uyku paterni ve geniş tabanlı yürüyüş fenotipinin bulunmasıyla Angelman, Rett veya Smith-Magenis sendromuna benzerdirler. Tipik fenotip MBD5 veya EPC2 genlerinde haplo-yetersizlik

sonucunda ortaya çıkmaktadır (Galasso ve ark., 2010).

2q37 delesyon sendromu, fasiyal dismorfik özellikler, mental gerilik, hipotoni, %25 vakada epilepsi ve %30 vakada majör anomaliler ile karakterizedir. Psikiyatrik durumlar sıklıkla del(2q37) ile ilişkilidir. Otizm bozuklukları bu vakaların %24-35'inde görülür. Konuşma gecikmesi sterotipik hareketler, saldırgan davranışlar, dikkat bozukluğu, hiperaktivite, obsesif-kompulsif bozukluklar izlenebilmektedir. Mental gerilik ve bu nöropsikiyatrik bozukluklar görülen bir çocukta fasial dismorfizm, konjenital bozukluklar, kısa boy, şişmanlık, brakidaktili, egzema, hipotoni olduğunda bu sendromdan şüphelenilmelidir. Tanı koymada yüksek çözünürlüklü karyotipleme, FISH/ multipleks ligation-dependent probe amplification (MLPA) veya aCGH yararlıdır (Galasso ve ark., 2010).

7q11.23 mikroduplikasyon sendromunda, fenotipik bulgular hastalar arasında değişiklik göstermektedir. 7q11.23 bölgesindeki 1.4-1.5 Mb delesyonu sonucu oluşan Williams-Beuren sendromu iyi bilinen bir mikrodelesyon sendromudur. Fakat bu bölgenin karşılıklı mikroduplikasyonu çok iyi analiz edilmemiştir. Hafif dereceden ağır dereceye kadar mental gerilik görülebilir. Nörodavranışsal fenotip Williams-Beuren sendromunun tersidir. Ağır derecede konuşma gecikmesi, hafifçe bozulmuş görsel yetenekler, hafif bir yüz dismorfizmi (kısa filtrum, ince dudaklar, ayrık kaşlar), kalp defektleri, diyafragma hernisi, kriptorşitizm, spesifik olmayan patolojik beyin MRg bulguları gibi belitiler klinisyeni bu sendrom için şüphelendirmelidir (Galasso ve ark., 2010).

16p11.2 mikrodelesyon sendromu, değişken bir fenotipe sahiptir. Normal bir zeka ve hafif bir dismorfizm olabileceği gibi ağır bilişsel bozukluk ve küçük veya büyük konjenital anomaliler de görülebilir. Yüz özellikleri, düz ve hipotonik yüz, derin yerleşimli gözler, aşağı ve arkaya yerleşmiş kulaklar, ince üst dudak şeklindedir. Sıklıkla kulak enfeksiyonları, orofasiyal yarıklık, kalp defektleri, küçük el-ayak anomalileri gözlenir. Dil bozuklukları, disleksi, dikkat bozukluğu ve hiperaktivite siktir. İki ayrı çalışmada otizm ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Galasso ve ark., 2010).

22q11.2 mikroduplikasyonu, son zamanlarda ortaya çıkmış yeni bir kromozomal sendromdur. Di George/velokardiyofasiyal sendromundaki delesyon bölgesinin çift taraflı duplikasyonu ile oluşur. Bu banttaki düşük kopya tekrarlarının kayması ile oluşur. Di George/velokardiyofasiyal sendromuna benzer özellikler taşımaya rağmen

(kalp defektleri, velofasyal bozukluklar, hipernasal konuşma ve ürogenital anomaliler) açık bir genotip-fenotip ilişkisi bulunamamıştır. Normal bir zeka olabileceği gibi değişik derecelerde bilişsel bozukluk da olabilir. Nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar, konuşma gecikmesi, öğrenme bozukluğu, motor bozukluklar, agresif kişilik, anksiyete, depresyon, otizm, hiperaktivite, obsesif özellikler, sosyalleşme problemleri sıklıkla görülür. FISH, MLPA ya da a-CGH analizi ile mikroduplikasyon gösterilebilir. Santral hipotoni, ağır konuşma gecikmesi, öğrenme bozukluğu bilişsel bozuklukları olan, otistik çocuklarda şüphelenilmez (Galasso ve ark., 2010).

Çalışmamızda 33 vakanın yedisinde çeşitli kromozomlar üzerinde değişiklikler saptandı. Beş vakada (1, 2, 3, 8 ve 12 nolu vakalar) polimorfik olarak değerlendirilen artışlar saptandı: Bir nolu vakada 46,XX,1qh+, 2 nolu vakada 46,XX,1qh+,1qh+, 3 nolu vakada 46,X,add(Y),q12, 8 nolu vakada 46,XY,21ps+ ve 12 nolu vakada 46,XX,1qh+ tespit edildi. Ayrıca bir vakada (23 nolu vaka) inversiyon (46,XY,inv9(p12q13)), ve diğer bir vakada ise (9 nolu vaka) inversiyon ve polimorfik bulgular (46,XY,inv9(p12q13),13ps+) saptandı (çizelge 3.1). Cinsiyet, akraba evliliği, kardeş ölüm öyküsü, kardeşlerinde mental gerilik/epilepsi öyküsü ve mental geriliğin derecesi yönünden kromozomal değişiklik olanlarla olmayanlar karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $P > 0.05$ ) (Çizelge 3.2). Çalışmamızda tespit ettiğimiz polimorfik kromozomal değişikliklerin mental geriliği üzerine etkisinin ne olduğunu belirtmek son derece zordur. Hastalarımıza, bundan sonra subtelomerik floresan in situ hibridizasyon yöntemi ve/veya mikroaray yöntemler kullanılarak ileri tetkiklerin kullanılması gerekmektedir.

**KAYNAKLAR**

- Aicardi, J., 1998. *Diseases of the Nervous System in Childhood*. Second edition. Mac Keith Press, London. 225.
- Akbayram, S., Sari, N., Akgün, C., Doğan, M., Tuncer, O., Çaksen, H., Öner, A. F., 2009. The frequency of consanguineous marriage in eastern Turkey. *Genetic Counseling*, **20** (3): 207-214.
- Apak, M. Y., 2006. Mental geriliği olan çocuğa genetik yaklaşım. *Güncel Pediatri*, **4** (1): 75-76
- Battaglia, A., Carey, J. C., 2003. Diagnostic evaluation of developmental delay/mental retardation: an overview. *American Journal of Medical Genetics C Seminar in Medical Genetics*, **117C** (1): 3-14.
- Chiurazzi, P., Schwartz, C. E., Gecz, J., Neri, G., 2008. XLMR genes: update 2007. *European Journal of Human Genetics* **16** (4): 422-434.
- Cora, T., Demirel, S., Acar, A., 2000. Chromosomal abnormalities in mentally retarded children in the Konya region-Turkey. *Genetic Counseling*, **11** (1): 53-55.
- Curry, C. J., Stevenson, R. E., Aughton, D., Byrne, J., Carey, J. C., Cassidy, S., Cunniff, C., Graham, J. M. Jr., Jones, M. C., Kaback, M. M., Moeschler, J., Schaefer, G. B., Schwartz, S., Tarleton, J., Opitz, J., 1997. Evaluation of mental retardation: recommendations of a consensus conference-American College of Medical Genetics. *America Journal of Medical Genetics*, **72** (4): 468-477.
- Czepulkowski, B., 2001. Staining and Banding of Chromosome Slides. *Analyzing Chromosomes*. First edition. (Editor: B., Czepulkowski), BIOS Scientific Publishers Limited, Oxford, UK. 49-66.
- Evans, B. O., 1986. *Manual of Child Neurology*. Churchill Livingstone, Edinburg. 35.
- Félix, T. M., Leite, J. C., Maluf, S. W., Coelho, J. C., 1998. A genetic diagnostic survey in a population of 202 mentally retarded institutionalized patients in the south of Brazil. *Clinical Genetics*, **54** (3): 219-223.
- Galasso, C., Lo-Castro, A., El-Malhany, N., Curatolo, P., 2010. "Idiopathic" mental retardation and new chromosomal abnormalities. *Italian Journal of Pediatrics*, **36**: 17.

- Gustavson, K. H., Holmgren, G., Blomquist, H. K., 1987. Chromosomal aberrations in mildly mentally retarded children in a northern Swedish county. *Uppsala Journal of Medical Sciences*, Suppl., **44**: 165-168.
- Hagberg, B., Kyllerman, M., 1983. Epidemiology of mental retardation-a Swedish survey. *Brain and Development*, **5** (5): 441-449.
- Keagle, M. B., Gersen, S. L., 2005. Basic Laboratory Procedures. *The Principles of Clinical Cytogenetics*. Second edition. (Editors: H. I., Kaplan, B. J. Sadock), Humana Press, Totowa, New Jersey. 63-78.
- King, B. H., Hodapp, R. M., Dykens, E. M., 2005. Mental Retardation. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Eighth edition. (Editors: H. I., Kaplan, B. J., Sadock), Williams & Wilkins, Baltimore. 3076.
- Kinsbourne, M., Wood, F. B., 2006. Disorders of Mental Development. *Child Neurology*. Seventh edition. (Editors: J. H., Menkes, H. B., Sarnat, B. L., Maria). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 1097.
- Majnemer, A., Shevell, M., 1995. Diagnostic yield of the neurologic assessment of the developmentally delayed child. *Journal of Pediatrics*, **127** (2): 193-199.
- Mclaren, J., Bryson, S. E., 1987. Review of recent epidemiological studies of mental retardation: prevalence, associated disorders, and etiology. *American Journal of Mental Retardation*, **92** (3): 243-254.
- Mefford H. C., Batshaw M. L., Hoffman E. P. 2012. Genomics, intellectual disability, and autism. *New England Journal of Medicine*, **366** (23): 733-743.
- Michelson, D. J., Shevell, M. I., Sherr, E. H., Moeschler, J. B., Gropman, A. L., Ashwal, S., 2011. Evidence Report: Genetic and metabolic testing on children with global developmental delay. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*, **77** (17): 1629-1635.
- Moeschler, J. B., 2008a. Genetic evaluation of intellectual disabilities. *Seminars in Pediatric Neurology*, **15** (1): 2-9.
- Moeschler, J. B., 2008b. Medical genetics diagnostic evaluation of the child with global developmental delay or intellectual disability. *Current Opinion in Neurology*, **21** (2): 117-122.
- Moghe, M., Patel, Z. M., Peter, J. J., Ambani, L. M., 1981. Cytogenetic studies in a

- selected group of mentally retarded children. *Human Genetics*, **58** (2): 184-187.
- Okan, M., Özdemir, Ö., 2005. Çocuklarda mental retardasyon. *Güncel Pediatri*, **3** (2): 62-66.
- Schreppers-Tijdink, G. A., Curfs, L. M., Wieggers, A., Kleczkowska, A., Fryns, J. P., 1988. A systematic cytogenetic study of a population of 1170 mentally retarded and/or behaviourly disturbed patients including fragile X-screening. The Hondsberg experience. *Journal de Genetique Humaine*, **36** (5): 425-446.
- Scott, D. A., Lee, B., 2011. Patterns of Genetic Transmission. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Nineteen edition. (Editors: R. M., Kliegman, B. F., St. Stanton, III J. W., Geme, N. F., Schor, R. E., Behrman). Elsevier Saunders, Philadelphia. 492.
- Shapiro, B. K., Batshaw, M. L., 2011. Intellectual Disability. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Nineteen edition. (Editors: R. M., Kliegman, B. F., St. Stanton, III J. W., Geme, N. F., Schor, R. E., Behrman). Elsevier Saunders, Philadelphia. 191.
- Shevell, M. I., Majnemer, A., Rosenbaum, P., Abrahamowicz, M., 2000. Etiologic yield of subspecialists' evaluation of young children with global developmental delay. *Journal of Pediatrics*, **136** (5): 593-598.
- Shiue, C. N., Lin, Y. H., Kuan, L. C., Lii, L. M., Tsai, W. H., Chen, Y. J., Lin, S. J., Kuo, P. L., 2004. Cytogenetic surveillance of mentally-retarded school children in southern Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association*, **103** (3): 218-224.
- Taşdemir, H. A., 2010. Mental Retardasyon (Zihinsel Gerilik). *Çocuk Nörolojisi*. (Editorler: E., Gökçay, M., Sönmez, H., Topaloğlu, H. Tekgül). Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği, Ankara. 215.
- Tunçbilek, E., Ulusoy, M., 1989. Consanguinity in Turkey in 1988. *Nüfusbilim Dergisi*, **11**: 35-46.
- Van Karnebeek, C. D., Janswiejer, M. C., Leenders, A. G., Offringa, M., Hennekam, R. C., 2005. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: A systematic literature review of their usefulness. *European Journal of Human Genetics*, **13** (1): 2-65.

## ÖZ GEÇMİŞ

Şubat 1967 Antakya doğumludur. İlk, orta ve lise öğrenimini Antakya'da tamamladı ve 1991 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinden mezun oldu. 1996 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında asistanlık eğitimimi tamamlayarak Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanı oldu. 1998 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında uzman doktor olarak çalışmaya başladı. 2001 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nörolojisi Bilim Dalında yan dal uzmanlığını tamamlayarak çocuk nörolojisi uzmanı oldu. 2001 yılında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları doçenti oldu ve 2007 yılında profesör kadrosuna atandı. 2011 yılında Çocuk Genetik Hastalıkları uzmanı oldu. 1998-2011 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında öğretim üyesi olarak çalıştı. Halen Eylül 2011 tarihinden itibaren Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında öğretim üyesi olarak çalışmaktadır.