

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

**MENTAL RETARDE VE GELİŞİMSEL GERİLİKLİ  
ÇOCUKLARDA ETİYOLOJİK NEDENLERİN VE  
KLİNİK BULGULARIN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Alev AKTAŞ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Dursun Ali ŞENSES**

**DÜZCE  
2007**

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

**MENTAL RETARDE VE GELİŞİMSEL GERİLİKLİ  
ÇOCUKLARDA ETİYOLOJİK NEDENLERİN VE  
KLİNİK BULGULARIN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Alev AKTAŞ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Dursun Ali ŞENSES**

**DÜZCE  
2007**

## TEŞEKKÜR

Eğitim sürem boyunca klinik bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemize katkıda bulunan, destek ve yakınlığını hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Kenan KOCABAY'a, tezimin oluşmasında ve eğitimimde çok değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tez danışmanım Doç. Dr. Dursun Ali ŐENSESES'e, asistanlığım boyunca eğitimime katkıları bulunan kıymetli hocalarım Doç. Dr. Enver Őimřek' e, Doç. Dr. Bünyamin DİKİCİ'ye, Yrd. Doç. Dr. Taner YAVUZ'a ve Uzm. Dr. Hakan UZUN'a, genetik çalışmalar sırasında büyük destek olan Doç. Dr. Fatma SILAN'a, Genetik Anabilim Dalı alışanlarına, Psikometrik değerlendirme ile tezime katkıda bulunan Yrd. Doç. Dr. Celalettin İÇMELİ'ye, hastaların değerlendirilmesinde katkıları olan Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Radyodiagnostik Anabilim Dalı ve Nöroloji Anabilim Dalı çalışanlarına, uzmanlık eğitimimde ve tez çalışmam sırasında hiçbir zaman yardımını esirgemeyen Dr. Yılmaz AFŐAR'a, asistanlığım boyunca dostluklarını ve yardımlarını esirgemeyen, dostça bir çalışma ortamını paylaştığım asistan arkadaşlarıma, hastanemizin özveri ile çalışan tüm hemşire, sağlık memuru, laborant, teknisyen, arşiv bölümü çalışanlarına ve diğer personeline,

Her zaman yanımda olan ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Eda AKTAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Alev AKTAŞ

## İÇİNDEKİLER

1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	2
2.1. Tanım	2
2.2. Etiyoloji	5
2.3. Hastanın Değerlendirilmesi	7
2.3.1. Öykü	7
2.3.2. Fizik Muayene Bulguları	9
2.3.3. Laboratuvar	12
2.3.4. Tedavi	20
3. Gereç ve Yöntemler	22
3.1. Mental Motor Gelişimin Değerlendirilmesi	23
3.2. Prenatal, Perinatal ve Postnatal Dönemlerin Değerlendirilmesi	23
3.3. Nörolojik Muayene	24
3.4. Genetik Testler	25
3.5. Metabolik Testler	25
3.6. Epileptik Nöbet ve EEG	25
3.7. Kraniyal Görüntüleme İncelemeleri	26
4. Bulgular	27
4.1. Demografik Özellikler	27
4.2. Klinik Tablolar	27
4.3. Poliklinik Başvuru Nedenleri	28
4.4. Risk Faktörleri	29
4.5. Etiyolojik Nedenleri	30
4.6. Eşlik Eden Sorunlar ve Gelişim Basamakları	34
4.7. Fizik Muayene Bulguları	34
4.8. Kraniyal Görüntüleme İncelemeleri	36
4.9. Nöbet ve EEG	40
5. Tartışma	42
6. Sonuçlar	60
7. Özet	62
8. Summary	64
9. Kaynaklar	66

## KISALTMALAR

AAMR	: Amerikan Mental Retardasyon Akademisi (The American Association on Mental Retardation)
APA	: Amerikan Psikiatri Birliği ( American Psychiatric Association)
BBT	: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
DGTT II	: Denver Gelişimsel Tarama Testi II
DSM-IV	:Tanısal ve İstatistiksel Mental Bozukluklar Klavuzu, IV. Baskı ( Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
EEG	: Elektroensefalografi
EMR	: Erken Membran Ruptürü
FISH	: Floresan Insitu Hibridizasyon
GG	: Gelişimsel Gerilik
HİE	: Hipoksik İskemik Ensefalopati
HRBT	: Yüksek Rezolusyonlu G-bant Karyotipleme (High Resolution G-banding Karyotyping)
HSV	: Herpes Simpleks Virüs
KG	:Kranial Görüntüleme
IL	: İnterlökin
IQ	: Intelligence Quotient
MR	: Mental Retardasyon
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme (Magnetic Resonance Imaging)
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
SP	: Serebral Palsi

UPD : Uniparental Disomi  
XLMR : X'e Bağlı Mental Retardasyon  
(X Linked Mental Ratardation)

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Mental Retarde olguların toplumdaki prevalansı yaklaşık %3'dür ve çocuk kliniklerine değerlendirilmek üzere gönderilen hasta grubunun önemli bir kısmını oluşturmaktadır.<sup>1</sup> Bu grup olgularda özgün tanı, hasta birey için uygun medikal ve paramedikal tedavilerin belirlenmesi, ilerde gelişebilecek komplikasyon ve fonksiyon bozukluklarının önceden tanınması, eğitimin planlanması ve gereksiz test ve değerlendirmenin önlenmesinde önemlidir. Ayrıca özgün tanı, aile için rehberlik sağlama, aileler arası ilişki ve destek gruplarının oluşturulması, ailedeki diğer doğacak kişilerde taşıyıcılık testi ve prenatal tanı olanağı verecektir.

Günümüze kadar bu grup hastalarda etiopatogeneze göre sınıflandırma ve etiyojinin aydınlatılmasında etkin faktörlere yönelik çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar değişkendir. Değişkenlik önemli ölçüde sınıflama farklılıklarından kaynaklanmaktadır. Son yıllarda moleküler genetik ve sitogenetik alanlarda ilerlemelerle birlikte serebral görüntüleme yöntemleri ve metabolik testlerin daha ayrıntılı uygulanabilmesi ile etiyojik tanı ve özgün tanı oranının giderek arttığı gözlenmektedir.

Çalışmamızın amacı, Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı poliklinik ve kliniğinde mental retardasyon tanısı alan olguların dosya bilgilerini retrospektif inceleyerek etiyojik nedenlerini ve klinik bulgularını değerlendirmektir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. TANIM

Mental retardasyonun (MR) tanımlanması, sınıflandırılması ve ölçülmesindeki büyük tartışmalar, geçen zamana rağmen halen devam etmektedir. Bu nedenle, öncelikli olarak zekanın tanımlanması ve neleri kapsadığının anlaşılması yerinde olacaktır.

Zeka, genetik ve çevresel-toplumsal etkenlerin karmaşık etkileşiminin ürünüdür. Gördüğünü anlama, gördüklerinden hareketle, insanın kendi vücudu dahil olmak üzere, dış dünyanın bir modelini zihinde oluşturma ve bu modelden yararlanarak gereksinimler ve istekler doğrultusunda, uygun davranışlarda ve eylemlerde bulunmaktır. Alışılmışın dışında sorunları çözüme ile kendini gösterir. Ayrıca; yeni bağlantıları ortaya çıkarabilme ve yeni çağrışımlar kurabilme yetisi ile ilişkilidir.<sup>1-5</sup>

Thurstone, zekanın sayısallık, sözellik, yersellik, kelime akıcılığı, akıl yürütme, bellek ve algı gibi faktörlerden oluştuğunu belirtmiştir.<sup>6</sup> Zeka soyut, sosyal ve mekanik zeka olarak üçe ayrılabilir. Ayrıca zekanın, düzey (yapılabilecek işin zorluk derecesi), genişlik (yapılacak işin süresi ve içerik farklılığı) ve hız (çözümü ulaşma süresi) şeklinde üç yönü olduğu bildirilmiştir.<sup>6,7</sup>

Son yıllarda duygusal zeka kavramı da geliştirilmiştir. Kendi duygularını işleme ve tanıma, duygularını yönetme, kendi kendini güdüleme, başkalarının duygularının farkında olma, ilişkileri kontrol etme, olumlu düşünme ve kişiler arası ilişkilerde başarılı olma duygusal zekanın özelliği olarak tanımlanmıştır.<sup>8</sup>

Zeka değerlendirmeleri, zekayı ölçtüğü varsayılan güvenilir ve geçerli standardize testlerle yapılır. İlk zeka kuramı, testlerin olmadığı bir dönemde öğretmen



değerlendirmelerine dayanılarak geliştirilen Spearman'ın iki faktör kuramına dayanır. Burada tüm zihinsel etkinliklerin temelinde ortak genel bir faktör (G faktörü) belirlenmiş ve buna genel yetenek, genel zeka denmiştir. Ayrıca grup faktörü şeklinde ele alınan özel bir faktörün (S faktörü) de zekada önemli olduğu belirlenmiştir.<sup>5</sup> G faktörü, öğrenme düzeyini belirlemekte, bilginin deneyime dönüşürülme oranını etkilemektedir. Akıl yürütme, problem çözme, soyut düşünme, hızlı öğrenme gibi özelliklerle de ilişkilidir. Yine bu faktör öğrenme hızını düzenlemekte, deneyim ve eğitimden bilgi çıkarma hızını etkilemektedir.

MR'nin ne olduğuna gelince; kısaca, bilişsel ve uyumsal işlevlerin geriliği ile karakterize gelişimsel bir bozukluk olarak tanımlanabilir. Temel bilişsel alanlar; bellek, algı, dikkat, konuşma, fonksiyonel akademik çalışmalar, aktiviteler (okuma, yazma, aritmetik), sosyoemosyonel davranış ve görsel-mekansal yetilerden oluşur. Uyumsal işlevler ise günlük yaşantı için gerekli iletişim, öz bakım, günlük yaşam aktivitesi, sosyal beceriler, karar alma, sağlık ve güvenliği sağlama gibi yeteneklerdir.<sup>3,4</sup>

Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından hazırlanan zeka bozuklarının tanısal ve istatistiksel mental bozukluklar kılavuzu, dördüncü baskısında (DSM-IV), günümüzde de en sık kullanılan tanımlama yapılmış ve ölçüt kriterleri belirlenmiştir.<sup>2</sup> Buna göre:

1. Ortalamanın önemli derecede altında zeka işlevselliği: Bireysel olarak uygulanan Intelligence Quotient (IQ) testinde IQ değerinin yaklaşık 70 ya da altında bir zeka bölümünün olması.

2. İletişim, kendine bakım, ev yaşamı, toplumsal/kişiler arası beceriler, toplumun sağladığı olanakları kullanma, kendi kendini yönetip yönlendirme, okulla ilgili işlevsel beceriler, iş, boş zamanlar, sağlık ve güvenlik gibi alanlardan en az ikisinde o sıradaki uyum, eşzamanlı yetersizliklerin ya da bozuklukların olması.

3. Başlangıcının 18 yaşından önce olması.<sup>2</sup>

APA sınıflanmasına göre MR, IQ değerine göre hafif, orta, ağır ve çok ağır olmak üzere 4 dereceye ayrılır. IQ değerinin 50-55 ile 70 arasında olması hafif, 35-40 ile 50-55 arasında olması orta, 20-25 ile 35-40 arasında olması ağır ve 20-25'in altında olması çok ağır MR olarak adlandırılır.<sup>2</sup>

MR'li çocuklar, aynı kronolojik yaştaki normal çocuklarla karşılaştırıldıklarında

yukarıda tanımlanan temel bilişsel fonksiyonların ve adaptif becerilerin kazanılması ve öğrenilmesinde geri kalırlar.

MR'nin semptomları doğumda veya daha sonra, çocukluk çağında ortaya çıkabilir. Hafif MR'li çocuklara okula başlayıncaya kadar tanı konulamayabilir.<sup>1</sup> Ortaya çıkış zamanı, olayın nedenine göre değişir. Süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde gelişimsel gerilik (GG) olarak kendini gösterir. GG iki veya daha fazla gelişimsel alanda gerilik olarak tanımlanır. Bunlar kaba motor, ince motor, kavrama, konuşma/lisan, kişisel/sosyal, veya günlük yaşam aktiviteleridir. Etiyoloji, uygulanan testler ve önerilen klinik değerlendirme genelde MR ve GG için birlikte yapılır.<sup>3,4</sup>

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda, bu yüzyılın başında tahmin edilen %3'e yaklaşmakta olan MR oranının %1-2 arasında olduğu bildirilmiştir.<sup>2, 9-12</sup>

MR'li popülasyonun yaklaşık %85'i hafif MR'lidir. Bu çocukların tipik olarak sosyal becerileri, iletişimleri ve fonksiyonel akademik yetileri geridir. Genellikle okul öncesi tanınmazlar, eğitimden oldukça iyi yarar görürler, belirgin bir beyin anomalisi yoktur, ailenin sosyoekonomik durumu ile yakından ilişkilidir.<sup>1,12,13</sup>

IQ skoru 50'den az orta, ağır ve çok ağır MR'li grubun tanısı genellikle okul öncesi konulur. Yaş ile prevelansında değişiklik olmaz, çoğu kez etiyojide genetik, organik veya metabolik bir patoloji vardır. Etiyojide sosyoekonomik durum yer almaz.<sup>1,14</sup>

MR'li hastalarda; hiperaktivite, emosyonel labilite, dikkat sorunları gibi davranış problemleri oldukça sık görülmektedir ve çocukluk çağında tedavi edilmelidir. Aksi takdirde bu bozukluklar daha sonra beceri kazanımını engelleyebilir.<sup>15, 16</sup>

Amerikan Mental Retardasyon Akademisi (AAMR) MR için başka bir sınıflama geliştirmiştir. Buna göre MR, ev yaşantısı, sosyal yetiler, toplum içinde yaşam, kendini yönlendirme, sağlık ve güvenliği koruma, akademik, eğlence ve iş alanlarından iki veya daha fazlasında sınırlılıkla birlikte, ortalama altında zihinsel işlev olarak tanımlanmıştır.<sup>17</sup>

Bu tanımlama sınırlılıktan ziyade mental retarde bireyin kapasitesine odaklanmıştır. Buna göre hastalar; aralıklı destek, sınırlı destek, yoğun destek ve devamlı destek gerekenler diye 4 gruba ayrılırlar. Örneğin aralıklı destek, yalnızca stres ve kriz zamanlarında gerekir, bu grup genellikle hafif mental retardelerden oluşur.<sup>17</sup>

MR'nın değerlendirilmesi hekim, psikolog, konuşma ve dil uzmanı, eğitim ve sosyal beceri uzmanından oluşan multidisipliner bir ekip tarafından yapılmalıdır. Yaşamın ilk yılında MR ile getirilen çocuğu değerlendirirken oldukça dikkatli olunmalıdır. Bu dönemde en iyi değerlendirme motor fonksiyonlar ile yapılır. <sup>1</sup> Geriliği olmayan çocuklar 4-6 yaşında tekrar değerlendirilmelidir.

MR tanısı etkilenen birey, aile ve toplum için oldukça önemlidir. Tanının arkasından etiyoloji, tedavi, prognoz, tekrarlama riski ve hastalığı önleme stratejileri gündeme gelmelidir. Tüm bu konulara yanıt için hastanın ayrıntılı öykü, fizik muayene ve laboratuvar değerlendirmeden geçirilip etiyolojisinin belirlenmesi gerekir. Erken etiyolojik tanı gereksiz araştırma ve ekonomik yükten aileyi korur. <sup>2-4</sup>

## 2.2.Etiyoloji

Günümüzde moleküler genetik, sitogenetik, metabolik testler ve serebral görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler ile MR'nin etiyolojisinde önemli bir ilerleme olmuştur. <sup>2-4</sup>

MR, etiyolojik nedenin oluşum zamanı açısından 3 kategori içerisinde incelenir. Bunlar prenatal, perinatal veya postnatal nedenlerdir. <sup>18</sup>

Prenatal sorunlar yaklaşık tüm nedenlerin %55-70'ini oluşturur ve prenatal kökenli MR nedenleri, ağır MR'li çocukların %60-75'inde, hafif MR'lilerin %38-55'inde görülür. <sup>10</sup> Prenatal sorunlar içinde, beyin gelişimine ait yapısal defektler (mikrosefali, makrosefali, hidrosefali, nöral tüp defektleri gibi), kromozomal bozukluklar, tek gen hastalıkları, tanınabilen sendrom, sekans, asosiasyonlar ve spektrumlar, prenatal enfeksiyon hastalıkları (TORCH), çevresel ve teratojenik sebepler ve metabolik düzensizlikler yer alır. <sup>1,2,10,17,19</sup>

Perinatal sorunlar, doğum anında oluşan ve beyin üzerinde olumsuz etkisi olan durumları tanımlar. Başlıca nedenler prematürelilik, asfiksi, merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonları ve sepsisdir. <sup>1,10,17,19</sup>

Postnatal sorunlar çevresel nedenli hasarlar, dejeneratif MSS hastalıkları,

menejit, ensefalit, metabolizma düzensizlikleri, kafa travması, beyin tümörü, kurşun zehirlenmesi ve psikososyal etkenler yer alır. İyi bir öykü ve fizik muayene kesin veya özgül bir tanı konamasa da olayın ne zaman (prenatal, perinatal veya postnatal) oluştuğu konusunda bilgi verebilir.

MR'li olguların etiyolojisini belirlemek amacıyla çok çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Sonuçlar oldukça değişkendir. Çalışmaya katılan hasta gruplarının değişkenliğinden ve sınıflama farklılıklarından dolayı çalışmaları bütün olarak kıyaslamak zordur.

Etiyolojisi ilk incelemelerde aydınlatılamayan MR'li hastaların, uzun süreli izlenmeleri ve yeni gelişen görüntüleme, moleküler ve sitogenetik yöntemlerin uygulanmasına olanak verdiği gibi, zamanla ortaya çıkabilecek fiziksel bulgular ve davranış biçimleri tanıya varmada yardımcı olabilir (**Tablo 1**). Tekrarlayan vizitlerin tanıyı %5–20 arasında arttırdığı gözlenmiştir.<sup>2-4</sup>

**Tablo 1: Zamanla tanımlanabilen hastalıklar**

Rett sendromu	Tuberoz skleroz	Metakromatik lökodistrofi
Prader-Willi sendromu	Mukopolisakkaridozlar	Adrenolökodistrofi
Angelman sendromu	Nörofibromatosis	Hallervorden Spatz sendromu
Kabuki sendromu	Noonan sendromu	Lesh Nyhan sendromu
Velokardiofasial sendrom	Frajil X sendromu	
Williams sendromu	Smith Magenis sendromu	

MR'li çocukta etiyolojinin saptanmasının hastanın kendisi ve ailesi yönünden birçok yararı vardır (**Tablo 2, 3**).

### **Tablo 2: Etiyolojik araştırmanın hasta birey için yararları**

- a) Uygun medikal ve paramedikal tedavilerin belirlenmesi
- b) Medikal girişim ve konsültasyonların belirlenmesi
- c) İlerde gelişebilecek komplikasyon ve fonksiyon bozuklukların önceden taranması
- d) Eğitimin planlanması
- e) Gereksiz test ve değerlendirilmenin önlenmesi

### **Tablo 3: Etiyolojik araştırmanın aile için yararları**

- a) Rehberlik sağlama
- b) Eğitim olanaklarının araştırılması
- c) Uygun medikal ve sosyal servislerle konsültasyon
- d) Destek gruplarının oluşturulması
- e) Taşıyıcılık testi, prenatal tanı planlanması
- f) Aileler arası ilişkilerin sağlanması

## **2.3. Hastanın Değerlendirilmesi**

Prenatal, doğum ve postnatal dönem öyküsü, en az üç kuşaklık aile ağacı incelemesi, majör ve minor anomaliler ile büyüme ve gelişmeye odaklanarak yapılacak fizik ve nörolojik muayene, hastanın değerlendirilmesinde en önemli aşamalardır.

### **2.3.1. Öykü**

Hastadan ayrıntılı bir öykü almak çok önemlidir. Olayın ailevi bir boyutunun olup

olmadığı, statik mi, dejeneratif mi olduğu, prenatal, perinatal veya postnatal başlangıçlı komplikasyonların öğrenilmesi önemlidir. Aile ağacı çıkarırken öğrenme sorunlu, psikiyatrik problemlili, otistik ve mental retarde bireylerin olup olmadığı ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Ayrıntılı bir öykünün en az fizik muayene ve laboratuvar testleri kadar yararlı olduğu bilinmelidir. Öykü alırken, MR için artmış risk faktörlerinin sorgulanması da önemlidir (**Tablo 4**).

**Tablo 4: MR için risk faktörleri** <sup>20-22</sup>

<p><b>1) Maternal faktörler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 16 yaşından küçük, 40 yaşından büyük olmak (ilk doğum için 35 yaştan büyük olması)</li><li>• Serviks anomalileri (yetersizlik, tümör)</li><li>• Akrabalık</li><li>• Kontrakte pelvis</li><li>• İstatistiksel olarak yüksek riskli anneler (kısa boy, malnütrisyon, eğitimsizlik ve düşük gelir gibi)</li><li>• Çeşitli hastalıklar (bakteriüri, diabetes mellitus, ilaç alışkanlığı, nefrit, flebitis, proteinüri, hipertansiyon, tiroid hastalığı gibi)</li><li>• Önceden düşük hikayesi, ölü doğum, 1500 gramdan düşük ağırlıklı doğum, ablasio plasenta</li><li>• Endojen ve ekzojen toksinler (ilaç, sigara, alkol gibi)</li></ul> <p><b>2) Gebelik komplikasyonları</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hemorajik şok</li><li>• Polihidramnios</li></ul> <p><b>3) Perinatal faktörler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Doğum denemelerinden sonra sezaryen</li><li>• İstatistiksel olarak yüksek riskli çocuklar (düşük doğum ağırlığı, intrauterin büyüme geriliği (IUGR), çoğul doğum gibi)</li><li>• Doğumda siyanoz, resüsitasyon, düşük Apgar skoru, solunum sıkıntısı, 30 gestasyon haftasından düşük doğum, hipoksik iskemik- ensefalopati, intrauterin hipoksi, umbilikal kord prolapsusu, makat doğum, forseps kullanımı gibi</li></ul> <p><b>4) Neonatal faktörler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Anormal emme, beslenme veya ağlama</li><li>• Anomali</li><li>• Yüz ve ekstremitelerin asimetrisi</li><li>• Hiperbilirubinemi</li><li>• Hipotoni</li><li>• Travma</li><li>• İnkübatör veya oksijen kullanım ihtiyacı</li><li>• Yetersiz kilo alımı, malnütrisyon</li><li>• Konvülsiyon</li><li>• Kusma ve ateş</li></ul>
--

### 2.3.2. Fizik Muayene Bulguları

Fizik muayenede, özgün sendromların tanısı için önemli ipuçları sağlayan baştan ayağa, özellikle de fasiyal yapılara özel önem gösterilmelidir. Davranış fenotiplerinin saptanması da, bazı tanıların konulmasında özellikle önemlidir (örneğin Frajil X, Angelman, Lowe sendromu gibi). Bazı durumlarda deri Wood ışığı ile muayene edilmelidir (örneğin; Tüberoz skleroz gibi). Dermatogilifikler de tanıda yararlı olabilirler (örneğin Down sendromu, trizomi 13 ve 18 gibi). Ayrıca odiyolojik, oftalmolojik ve psikometrik değerlendirmede önemlidir. Anormal fizik bulguların varlığı, dikkatli ölçümlerle tanımlanmalı ve özellikle de fotoğraflarla dökümanite edilmelidir. Hastanın yürüyüş, hareket ve davranış karakterlerinin gözlenmesi için video çekimi yapılmalıdır. Minör anomalilerin saptanması problemin ortaya konmasında ve tanıya gitmekte oldukça yardımcı olabilir. Aile üyelerinin muayenesi de tanıya önemli yaklaşım sağlar.

MR'li çocukların muayenesinde, bu vakalarda kısa dikkat süreleri yanı sıra kooperasyon ve algı eksikliklerinden dolayı oldukça özen gösterilmelidir. Tam bir muayene ancak birkaç seans da tamamlanabilir. Muayenelerin bazı bölümleri sedasyon gerektirebilir. Çocuğun kafasının dikkatli bir şekilde palpasyonu (sütür ve fontanelerin değerlendirilmesi), oksipito-frontal baş çevresinin ölçümü kadar önemlidir. Mikrosefali (-2SD'den düşük) MR ile oldukça koraledir. <sup>23,24</sup> Kraniyal ultrasonografi ile olgu radyasyona maruz kalmadan, fontanelin açık olduğu dönemde kanama, malformasyon ve ventrikül dilatasyonunun tanısını koymak olasıdır. Seri takipler ile motor gelişim basamakları da izlenmelidir.

Gelişimsel reflekslerin, postural durum testlerinin normal çocukluklardaki gelişim ve kaybolma yaşlarına göre değerlendirilmesi fizik muayenenin önemli bir bölümünü oluşturur.

Mental retardasyon ile ilgili çoğu hastalık ve özgün sendromda, çeşitli fizik muayene bulgularının tespiti tanıya gitmede oldukça önemlidir. Bulgular tablo halinde gösterilmiştir (**Tablo 5a, b**).

**Tablo 5a: MR tanısında önemli bulgular** <sup>25</sup>

<b>• Göz anomalileri</b>	
Katarakt	Rubella, Lowe, Galaktozemi, Hipotiroidi, Cockayne, Psödohiparatiroidizm, Marinesco-Sjögren, Down Sendromu
Makülada kiraz lekesi	GM <sub>1</sub> gangliosidosis, Mukolipidosis, Nieman-Pick, Tay-Sachs hastalığı
Korioretinitis	Sitomegalik inklüzyon hastalığı, Rubella Sendromu
Kornea bulanıklığı	Hunter, Hurler, Lowe
Korneal ülser	Familyal dizotomi
Lens dislokasyonu	Homosistinüri, Sülfid oksidaz eksikliği, Marfan sendromu
Glokom	Lowe
Nistagmus	Hipervalinemi, Joubert Sendromu
Fotofobi	Homosistinüri, Hartnup, Cockayne sendromu
Retinitis pigmentosa	Ataksi-telenjektazi, Cockayne, Hallervorden Spatz, Kearns Sayre, Mitokondrial ensefalomiyopati, Nöronal seroid lipofusinosi, Bardet Biedl sendromu
<b>• İşitme anomalisi</b>	
İleti tipi	Hunter, Hurler sendromu
Hiperakuzi	GM <sub>1</sub> gangliosidosis, Krabbe, Tay-Sacks, Subakut sklerozan panensefalit
Sensorinöral sağırılık	CHARGE, Kearns-Sayre sendromu
<b>• Saç anomalileri</b>	
İnce saç	Homosistinüri, hipotiroidizm
Kırılabilen saç	Arginosüksinik asidüri, Menkes hastalığı
Prematür gri saç	Ataksi telenjektazi
Beyaz saç (peç)	Tuberoz skleroz, Waardenburg sendromu
<b>• Deri anomalileri</b>	
Cafe-au-lait lekesi	Nörofibromatoz, Bloom send., Tuberoz skleroz, Ataksi telenjektazi
Ekzema	Fenilketonüri, Dubowitz sendromu
Depigmente nevus	Tuberoz skleroz
Fotosensitivite	Hartnup hastalığı
Synofrizis	Hipotiroidi, Cornelia de Lange sendromu



**Tablo 5b : MR tanısında önemli bulgular<sup>25</sup>**

• <b>Hepatosplenomegali</b>	Gaucher, GM <sub>1</sub> gangliosidosis, Niemann Pick, Arginosüksinik asiduri, Neuronal seroid lipofusinosis
• <b>Kusma</b>	Hiperamonyemi, hiperglisemi, hiperlizinemi, Hipervalinemi, artmış kafa içi basıncı, laktik asidoz, MELAS
• <b>Metabolik Asidoz</b>	Ketotik hipoglisemi, Laktik asidoz, Maple syrup hastalığı, Propionik asidemi, Metil malonik asidemi
• <b>Ataksi</b>	Arginosüksinik asidüri, Ataksi Telenjektazi, Cockayne send., Hartnup, Joubert send, hiperamonyemi, Kearns Sayre, Marinesco Sjögren, MERFF, Metakromatik lökodistrofi
• <b>Büyük kalın baş ve ayak parmağı</b>	Rubinstein-Taybi sendromu
• <b>Koreoatetosis</b>	Huntington, Hallervorden Spatz, Lesch-Nyhan, Fenilketonüri
• <b>Distoni</b>	Hallervorden Spatz, Wilson hastalığı
• <b>Makrosefali</b>	Alexander, Canavan, Geç başlangıçlı lökodistrofi, GM <sub>2</sub> gangliosidosis, Histiositosis, X bağlı hidrosefali, Mukopolisakkaridoz, Sandhoff, Subdural efüzyon, hematoma, Tay-Sacks hastalığı
• <b>Mikromelia</b>	Cornelia de Lange Sendromu
• <b>Periferik nöropati</b>	Izovalerik asidemi, maple syrup hastalığı, fenil ketonüri
• <b>Koku</b>	Cockayne, Krabbe, Metakromatik lökodistrofi, Nieman Pick Hastalığı
• <b>Tremor</b>	Sitrülinemi, Hartnup hastalığı
• <b>Boy kısalığı</b>	Hipotroidi, Mukolipidosis, Mukopolisakkaridoz, Leprechaunism, Comelia de Lange sendromu, Cockayne send, Dubowitz send, Seckel send, Rubinstein Taybi send.

### 2.3.3. Laboratuvar

MR'li hastanın değerlendirilmesinde klinisyene ışık tutacak çok sayıda laboratuvar testi vardır ve bunlar gerektiğinde seçilerek kullanılmalıdır. MR'li hastaya uygulanan tanı testlerinin yanı sıra kromozom analizi, moleküler DNA çalışmaları, metabolik testler (organik asit ve aminoasit düzeyleri gibi), kraniyal görüntüleme testleri, iskelet grafileri ve kas biyopsisi MR'li bireyin değerlendirilmesinde oldukça önemli testlerdir.

#### A. Mental Retardasyon Tanı Testleri

Yaşamın ilk yıllarında gelişimin objektif olarak değerlendirilmesi için çeşitli testlerden (Denver I ve II gelişimsel tarama testi, Bayley süt çocuğu gelişimsel skalası gibi) yararlanır.<sup>26,27</sup> Yanlış sonuçlardan kaçınmak için test yapan kişi çocuğun durumu hakkında bilgilendirilmelidir. Büyük çocuklarda ise bellek, görsel mekansal yetiler, dikkat, algı, dil yetisi, akademik yetiler, motor yetiler, sosyo-emosyonel davranış ve uyum yetenekleri gibi temel bilişsel alanları değerlendirmek için psikometrik değerlendirme teknikleri kullanılır (**Tablo 6**).<sup>25</sup>

#### B. Kromozom Analizi

Kromozom analizi, MR'li bireylerde genellikle yapılması gerekli önemli tetkiklerdendir. Çalışmalarda, MR'li hastalarda, kromozom anomalisinin etiyolojide en önemli neden olduğu görülmüştür.<sup>2,28-31</sup> Bununla birlikte kromozom analizi için klinik endikasyonlar iyi tanımlanmamıştır. Genel olarak üç minör anomalinin varlığında kromozom analizi endikasyonu varken, son yıllarda yeni sitogenetik ve moleküler testlerin çok küçük delesyon, duplikasyon ve translokasyonları gösterebilmesi, GG'i olan bireylerde oldukça belirsiz fizik muayene bulgusunun gözlenmesinde bile bu analiz istenmeye başlanmıştır.<sup>2</sup> Literatür taramalarında bulunan kromozom anomali oranlarını tam olarak tespit etmek ve değerlendirmek, kullanılan sitogenetik yöntemlerin farklılığından, MR düzeyinin farklılığından, diğer konjenital anomalilerin varlığı veya yokluğundan dolayı oldukça zordur.<sup>2,20</sup>

**Tablo 6: MR’de sık kullanılan başlıca psikometrik değerlendirme teknikleri <sup>25</sup>**

<p><b>Wechsler Intelligence Scale:</b> 6-17 yaş arası kullanılır. Benzerlik, aritmetik, kelime ilişkisi, el becerisi, resim tanımlama, objeleri toplama, sembol tanımlama gibi işlemler yapılarak IQ hesaplanır.</p> <p><b>Standford Binet intelligence Scale:</b> 2,5 yaş ve üzerindeki yaşlarda kullanılır. Duyum, algı, dikkat, bellek, soyutlama, genelleme, yorumlama, çağrışım, dil, ifade, göz-el koordinasyonu gibi bilişsel zekanın bütün özellikleri kullanılarak IQ ölçülür.</p> <p><b>WISC-R (Wechsler Intelligence Scale for Children Revised):</b>2-16 yaş arası kullanılır. İki ayrı bölümden oluşan bu testte motor gelişim, göz-el koordinasyonu, dikkat, bellek, yorumlama, soyutlama, genelleme gibi bilişsel zekanın özellikleri ölçülerek IQ hesaplanır.</p> <p><b>Görsel Motor Gestalt testi:</b> Hem çocuklarda, hem erişkinlerde kullanılır. Özellikle retardasyon, regresyon, fonksiyon kaybı ve organik beyin hasarlarında, bilişsel zekanın çeşitli özellikleri kullanılarak IQ ölçülür.</p> <p><b>MC Carthy Scales of Children Abilities testi:</b>2,5-8,5 yaş arasında kullanılır. Konuşma, algı, performans, bellek, motor gelişim değerlendirilerek IQ hesaplanır.</p> <p><b>Pictorial test of Intelligence:</b> 3-8 yaş arasında kullanılır. Şekil, kelime, enformasyon, benzerlik, sayı ve ölçü değerlendirilerek IQ ölçülür.</p> <p><b>Merrii Palmer Scales of Mental Development:</b> 2-5,5 yaş arasında kullanılır. Algı, performans ve gelişim değerlendirilerek IQ hesaplanır.</p>
--

Bununla birlikte mevcut veriler hafif MR'li çocukların %3.4-11.9'unda, orta ve ağır MR'li çocukların %4-32.9'unda kromozom anomalisi bulunduğunu göstermektedir. MR'nin ağırlığı ve konjenital anomalinin varlığı kromozomal anomali oranını arttırmaktadır. <sup>2,20</sup>

Belirgin dismorfizmi olmayan çocuklarda kromozom analizinin gerekliliği literatürde sistematik olarak belirtilmemiştir. Curry ve ark. 1996'da yaptıkları bir çalışmada tanı konulamamış, GG mevcut 150 hastanın, 16'sında (%11) kromozom anomalisi bulmuşlardır. Bu 16 çocuktan, 4'ü klinik genetikçiler tarafından

nondismorfik olarak tanımlanmışlar, bunların ikisinde XXY, birinde tetrasomi 15q, birinde tanınamayan, annesinde de mozaik olarak bulunan işaretleyici kromozom tespit edilmiştir.<sup>32</sup> Bu durum GG'i ve MR mevcut bireylerde, minör anomalinin yokluğunda bile kromozom analizine başvurulması gerektiğini göstermektedir.

Özgün bir tanısı olmayan MR'li herhangi bir çocukta 500 band seviyesinde bir karyotip gerekli olduğu literatürden çıkarılan ortak sonuçtur.<sup>2,3,4</sup> Eğer klinik olarak özgün mikrodilesyon sendromundan şüphe edilirse, başlangıçta Floresan Insitu Hibridizasyon (FISH) çalışması daha ekonomik ve etkin olacaktır. Kromozomal durum olmadığı bilinen sendromik çocuklarda, özellikle alışılmamış fizik muayene bulgularının ve aile anamnezinin olduğu durumlarda yüksek rezolüsyonlu G-bant karyotipleme (HRBT) ile kromozom analizinin yapılması yararlı olabilir. Kromozom analizi normal bireylerin, minör anomali paterni, anöploidi olasılığını düşündürüyor ise analiz tekrar edilmelidir. Eğer rezolüsyon 500 band düzeyinin altında ise daha yüksek rezolüsyon çalışması yapılmalıdır. Asimetrik ve/veya pigmenter anomalili bireylerde somatik mozaizm'i dışlamak için fibroblast kültürü yapılmalıdır.<sup>2</sup>

Gelecekte günümüz yöntemleri ile normal bulunan MR'li hastalara Uniparental Disomi (UPD), telomerik değişimlerin analizi gibi moleküler sitogenetik teknikler yaygın bir şekilde kullanılacaktır. Ayrıca GG, intrauterin büyüme geriliği ve minör anomalili bireylerde özellikle kromozom 7 ve 14 gibi anormal fenotiplerle ilişkili kromozomları incelemek ve UPD çalışmaları yapılması da önemlidir.<sup>2</sup>

Subtelomerik mikrosatellit taraması ve spektral karyotipleme, klinik bulgular veya aile hikayesi güçlü bir şekilde kromozom anomalisini düşündüren ve HRBT kromozom analizinin normal sonuç verdiği durumlarda olayın açığa çıkmasında faydalı olacaktır.<sup>33-34</sup>

### **C. Frajil X testi**

Frajil X sendromu, kalıtsal MR'nin en sık nedenidir.<sup>1,2,35-40</sup> Frajil X sendromu, FMR geninin 5' UTR bölgesinde, CGG üçlü tekrarlarının artması sonucu transkripsiyonun olmaması (genin inaktif duruma gelmesi) ile oluşan bir dinamik mutasyon hastalığıdır. X e bağlı MR (XLMR)'un yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır.<sup>2,41</sup>

Populasyon prevalansı tam olarak bilinmemesine rağmen, saptanan oranlar oldukça değişkendir (1:1000 ile 1:6000 erkekte), FMR1 geninde full mutasyonlu kızların yaklaşık yarısında MR saptanmaktadır.<sup>41,42</sup> Frajil X sendromu ile karışabilen

çok sayıda XLMR formu vardır. Frajil X sendromu için karakteristik özellikler geliştirilmiştir. Fasiyal özellikler etnik karakterler ile etkilenebilmektedir. Hastalık tipik fizik ve davranış özellikleri göstermektedir. Büyük ve belirgin kulaklar, uzun yüz, makrosefali, belirgin alın ve çene, açık mavi göz, makroorşidizm, eklemlerde hiperekstansibilite, simian çizgisi, plantar çizgi, yumuşak deri başlıca fizik bulgular olup, hiperaktivite, dokunmaya aşırı reaksiyon, göz kontağı kuramama, kısa dikkat süresi, el ısırma, el çırpma ise başlıca davranış özellikleridir.<sup>43</sup>

Frajil X sendromunun laboratuvar tanısı FMR1 geninin moleküler analizi ile yapılmalıdır. Bu analiz, normal CGG tekrar segmentini (50'den az), premutasyonu (50-230 tekrar) ve full mutasyonu (230'dan fazla tekrar) gösterir. FMR1 geninin delesyon ve nokta mutasyonu nadirdir. Sitogenetik çalışmalar, taşıyıcıların saptanmasının zorluğu ve Xq27.3'e çok yakın olan diğer bölgelerin yanlışlıkla FRAXA olarak tanımlanabilme olasılığı dolayısı ile frajil X sendromu tanısında dikkatli kullanılmalıdır.<sup>2,44</sup>

Bununla birlikte otozom ve cinsiyet kromozomlarının sayısal ve yapısal bozuklukları en az frajil X sendromu kadar sık görüldüğünden indeks hastada kromozom analizi de yapılmalıdır.<sup>2</sup>

FMR1 mutasyonları, mental retarde olgularda erkeklerin %2-6'sında, kızların %2-4'ünde bulunur.<sup>2</sup> Frajil X sendromlu aile hikayesi bulunan hastalarda daha yüksek oranda FMR1 mutasyonu bulunmuştur. Ailede MR hikayesi veya özgün olmayan belirtilerin varlığının (GG'i, konuşma geriliği, öğrenme güçlüğü, davranış bozukluğu ve konvülsiyon gibi) frajil X pozitiflik oranını arttırmadığı; makroorşidi ve otistik davranışın görüldüğü çocuklarda pozitiflik oranının arttığı saptanmıştır.<sup>2</sup>

#### **D. Serebral Görüntüleme Yöntemleri**

MR'li bireyler, morfogenez (holoprosefali gibi) veya histogenezde (tüberoz skleroz gibi) bir gelişimsel bozukluk olsun veya olmasın fonksiyonel olarak anormal bir beyine sahiptirler. Ciddi MR'lilerde histopatolojik olarak %34-98 arasında yapısal beyin anomalisi bulunmaktadır.<sup>2,45,46</sup> Yaşayan hastaların %9-60'ında serebral görüntüleme çeşitli anomaliler mevcuttur.<sup>2</sup> Oranların oldukça değişken olması yapılan çalışmanın tipinin, hasta seçme kriterlerine ve zamanın değişkenliğine bağlıdır. Serebral görüntüleme yöntemleri özellikle mikrosefali, makrosefali ve kranial kontur anomalili hastalarda uygulanmalıdır.<sup>47</sup> Bu uygulamalarda aşağıdaki

durumlar göz önünde bulundurulmalıdır.

1. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) genellikle bilgisayarlı beyin tomografisine (BBT) üstündür. MRG anatomik yapıyı daha iyi gösterir. Miyelinizasyon ve beyaz-gri cevher ayrımını özellikle 6-9. aylardan sonra daha iyi saptar. Ayrıca MRG ile heterotopi, mega sisterna magna, septum pellucidum gibi anomaliler daha iyi tanımlanır.<sup>2</sup>

2. MRG bulgularının yorumlanmasında, ventriküler ölçü ve serebellum gibi major beyin yapılarının ölçüsü yaşa uygun standartlar ile karşılaştırılmalıdır.<sup>48-50</sup>

3. Konjenital enfeksiyon veya Tuberoz sklerozda görüldüğü gibi intrakranial kalsifikasyon ve kraniosinostoz şüphesinde BBT yapılmalıdır.<sup>2</sup>

4. BBT ve MRG anomalileri, problemin ortaya çıkma zamanının gösterilmesinde yardımcı olabilir. Sıklıkla, MRG yapısal anomalileri, nonprogressif statik ve dejeneratif durumları daha iyi gösterir.<sup>2</sup>

5. MRG çalışmaları normal popülasyondaki minör morfolojik anomalilerin insidansını saptamada MR'li çocuklarda yaygın olarak bulunan patogenetik önemi olan bulguların insidansını normal popülasyon ile karşılaştırmada önemlidir. Örneğin septum pellucidum anomalisinin değerlendirilmesinde bu durum önemlidir.<sup>51</sup>

6. İzole MSS anomalili çocukların prospektif değerlendirilmesinde önemlidir.<sup>2</sup>

7. MR ile birlikte mikrosefali, makrosefali, konvülsiyon, psikomotor becerilerin kaybı, spastisite, distoni, ataksi, reflekslerin artması ve kaybı varlığında önemlidir.<sup>2</sup>

8. Fokal nörolojik bulgusu olmayanlarda serebral görüntülemenin değeri tartışmalıdır. Böyle hastalarda zorunlu olduğu düşünülmemelidir.<sup>2</sup>

9. İyi bilinen bir sendrom ve kromozom anomalili çocuklarda serebral görüntüleme özgün nörolojik bulgu olmadıkça araştırma dışında yapılmamalıdır.<sup>2</sup>

## **E. Metabolik Testler**

Hastayı değerlendirirken doğumsal metabolik hastalıkların tanınması oldukça önemlidir. Bu tür hastalıklarda klinik bulgular, yenidoğan döneminde hipotoniden, progresif kaba yüz görünümüne kadar değişkendir. İleri metabolik araştırma yapmak için çeşitli klinik bulgular ve laboratuvar bulgularında anormalliklerinin varlığı gereklidir (**Tablo 7**).<sup>2</sup>

**Tablo 7: Metabolik araştırma yapmak için gerekli bulgular**

- a) Uygunsuz gelişme
- b) Tekrarlayan, açıklanamayan hastalık
- c) Konvülziyon
- d) Ataksi
- e) Psikomotor becerilerin kaybı
- f) Hipotoni
- g) Kaba yüz görünümü
- h) Göz anomalileri (katarakt, oftalmopleji, kornea bulanıklığı, anormal retina gibi)
- i) Tekrarlayan somnolans veya koma
- j) Araknodaktili
- k) Hepatosplenomegali
- l) Yapısal saç anomalileri
- m) Açıklanamayan sağırlık
- n) Kemik anomalileri
- o) Deri anomalileri (anjiokeratoma, ihtiyosis gibi)

Bu gibi durumlarda selektif olarak düşünülmesi gerekli testler arasında, asid-baz dengesi, plazma ve idrar aminoasit ve idrar organik asit incelemeleri, tiroid tarama testleri, lizozomal enzim, plazma ve idrar karnitini, plazma çok uzun zincirli yağ asitleri, amonyak, ürik asit, kolesterol düzeylerinin ölçümü sayılabilir. MR'li çocuklarda tanınan metabolik hastalıkların prevalansı oldukça düşüktür. Oran yaklaşık %0-5 civarındadır.<sup>3,50</sup> Bunlar arasında en sık fenilketonüri, hipotiroidi ve galaktozemi görülmektedir.<sup>50, 52-54</sup>

Sonuç olarak günümüzde iyi bir klinik değerlendirme ve gerekli durumlarda laboratuvar testleri ile tanıyı koymak ve ailelere gerekli bilgileri vermek olasıdır. Bunun için;

1. Klinik değerlendirmede tam pre, peri ve postnatal anamnez alınmalı, üç

kuşaklık aile ağacı çizilmeli, fizik ve nörolojik muayene ile birlikte minör anomaliler ve davranış fenotipi tam olarak değerlendirilmelidir.

2. Hastaların uzun süreli izlenmesinin, fizik muayene ve davranış fenotipinin değerlendirilmesinin, bazı hastalıklara tanı koymada önemli olduğu bilinmelidir.

3. MR'li hastaların çoğunda kromozom analizinin yapılması gerektiği bilinmeli, bazı durumlarda, moleküler sitogenetik yöntemler kullanılmalı ve HRBT kromozom analizi yapılmalıdır.

4. Tüm MR'li erkek hastaların yaklaşık %2-6, kızların %2-4'ünde moleküler frajil X çalışması pozitif olması nedeniyle, erkeklerde ve nedeni açıklanamayan MR'li kızlarda bu çalışma yapılmalıdır.

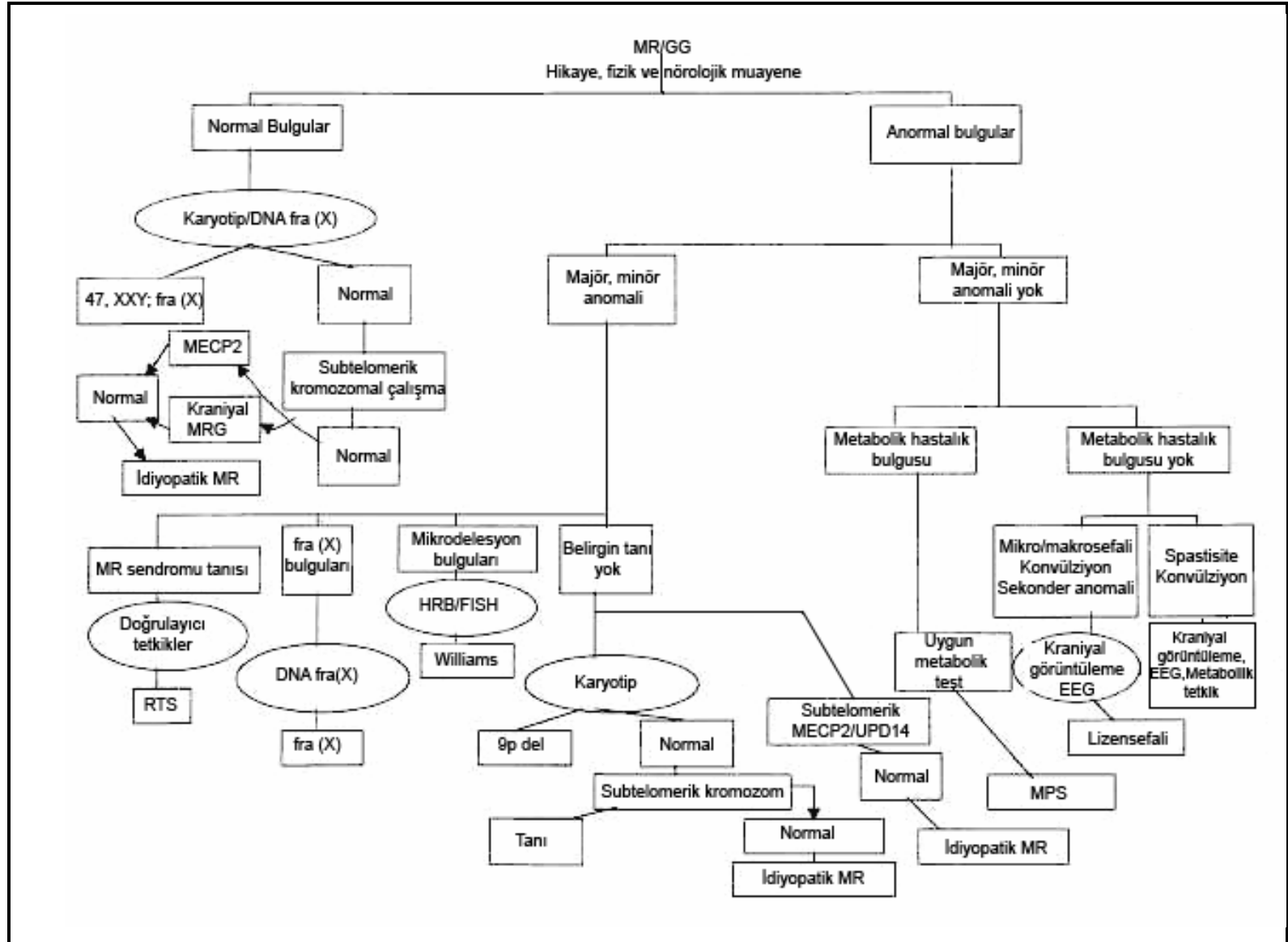
5. Metabolik tarama önemlidir, fakat hasta bireyin muayene bulguları ve anamnezine göre yapılmalıdır.

6. İntrakranial görüntüleme MR'li çoğu hastada değerli bilgiler verir. Özellikle mikrosefali, makrosefali, kranial kontur veya nörolojik bulguları olan hastalarda yapılmalıdır.

MR/GG vakalarında etiyoloji araştırma sırasında kullanılacak algoritim Tablo 8'de verilmiştir.



**Tablo 8:** MR/GG' li hastaların değerlendirme algoritmi



### 2.3.4.Tedavi

MR tedavi edilebilir olmamasına karşın erken tanı ile birçok birliktelik gösteren bozukluğa müdahale edilebilip fayda sağlanabilir. Bu alanda hekime büyük görev düşmektedir. Aileden bu konuda bir yakınma gelmemiş bile olsa bebeği ilk bir yaş içinde gelişimsel açıdan değerlendirmeli, düşük doğum ağırlığı ve prematürelilik gibi risk faktörü taşıyan bebekleri ise daha erken ve daha sık olarak gelişimsel açıdan izlemeli, erken dönemde uyarılardan zenginleştirilmiş ortam ve fizik tedavi programlarına almalıdır.

MR saptandığında ayrıntılı inceleme tamamlanmadan aileye tanı ve prognoz verilmemelidir. Sık yapılan bir hata MR'nin tedavisi imkansız bir durum olduğunu, yapılacak bir şey olmadığını söylemektir. Tanı ve tedavi sırasında aileye yeterli açıklamada bulunmak ve onların sorularına yanıt vermeye hazır olmak çok önemli bir noktadır. GG çoğunlukla kronik sorunlar oluşturduklarından tedavinin başarısında ailenin duygu ve tutumları çok etkili olacaktır. GG'li olan çocuğu aşırı kollama, diğer kardeşleri ihmal etme, utanma, başarısızlık duygusu, ya da mucize tedavi arama gibi davranışlara sık rastlanır. Öncelikle aileyi dinlemek, sorularını yanıtlamak ve çocuğun durumundan dolayı suçluluk duygularını önlemek gerekir. Grup görüşmeleri yararlı olabilir. Ayrıca çocuğun kapasitesini en iyi şekilde kullanabilir hale gelmesi için bir eğitim planı yapılmalı, hedefler belirlenmelidir. Aileye tedavinin uzun süreli olduğu ve devamlılık gerektirdiği anlatılmalıdır.

#### TEDAVİ YAKLAŞIMLARI:

1.Etiyolojiye yönelik: Özgül tedavisi olan hastalıklar için uygulanır, fenilketonüri, hipotiroidi gibi.

2.MR düzeyine göre eğitsel tedavi: Çevresel etkenler gelişmede büyük önem taşır. Bunun için erken dönemden itibaren çevrenin uyarılardan zenginleştirilmesi, böylece beyinde işlev görebilen bölgelerin çevresel uyarılarla uyarılması eğitim programlarının biyolojik temelini oluşturur.

3.Eşlik eden konvülsiyon, beslenme bozuklukları, şaşılık, anemi, kabızlık, salya akması, davranış bozuklukları gibi sorunların tedavisi.

4.Serebral Palsi (SP) ile seyreden olgularda rehabilitasyon uygulanmalıdır.

Birçok ilacın (kolinerjikler, nörotrofinler, antioksidanlar, glutamaterjik ajanlar, pirasetam) sinaptik fasilitasyon yaparak bilişsel işlevleri arttırdığı bildirilmişse de kesin veriler olmadığından özellikle çocuklarda bu amaçla ilaç kullanılmamaktadır. <sup>1</sup>

#### KORUNMA YAKLAŞIMLARI:

1.Doğum öncesinde: Gebelik ve doğumların tıbbi takibi, nöral tüp defektleri açısından beslenme ve vitamin alımı, akraba evliliklerinin önlenmesi, prenatal tanı kavramının yerleşmesi, kromozom anomalileri veya kalıtsal hastalıklar açısından amniosentez ya da koryonik villus biyopsisi.

2.Yenidoğan tarama programları: fenilketonüri ve hipotiroidi gibi metabolik hastalıkların taranması ve hekimler tarafından gelişmenin yakından takibi ile erken tanı ve tedavi.

3.Doğumdan sonra, önlenebilen MR nedenlerine yönelik olarak: Rh uyuşmazlığı, kurşun ensefalopatisi, enfeksiyon hastalıklarından aşı ile korunma (Hemophilus influenzae B menenjitisi, kızamık ensefalopatisi). Travma ve ev kazalarının önlenmesi. Sosyokültürel yoksunluğu hedefleyen toplum ve aile destekli eğitim programları.

MR'nin ana semptomlarını düzelten bir tedavi yoktur.<sup>25,55</sup> Tedavi sadece davranışsal ve psikiyatrik bozukluklarda faydalı olabilir. İlaç tedavisi genellikle dikkat eksikliği/hiperaktivite, kendine zarar verici davranışlar, agresyon, anksiyete ve depresyon gibi spesifik kompleks durumlarda uygulanır.

### 3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma, Hastane Etik Kurulu tarafından onay alındıktan sonra, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD'na son iki yılda başvuran 3750 hastanın değerlendirilmesi sonucunda MR tanısı alan 106 vakanın dosyaları incelenerek yapıldı.

GG/MR grubuna alınan hastaların dosya bilgileri; kişisel/aile öyküleri, fizik muayene bulguları, görüntüleme sonuçları, biyokimyasal inceleme ve genetik test sonuçları, elektroensefalogram (EEG) sonuçları, işitme ve görme muayene sonuçları kaydedildi. Gerekli durumlarda hastalar tekrar çağrılarak fizik ve nörolojik muayene ile birlikte laboratuvar incelemeleri tekrarlandı.

Hasta yaş grubu 6 ay-18 yaş arası olarak alındı. 6 aydan küçük ve GG saptanan vakalar 6. aydaki kontrolde yapılan tetkik değerleriyle çalışmaya alınıp kaydedildi. İki yaşından küçük vakalar GG, iki yaş ve üstü için MR tanımlaması kullanıldı. MR tanı ve derecelenmesi APA, DMS-IV kriterlerine göre yapıldı. GG tanısı Denver Gelişimsel Tarama Testi-II (DGTT II) kullanılarak konuldu.

GG/MR tanısı alan hastaların; etiyolojiye yönelik öyküleri alındı, özgeçmiş ve soy geçmiş özellikleri, ayrıntılı fizik ve nörolojik muayeneleri kaydedildi.

Çalışmaya alınan hastaların, biyokimyasal ve sitogenetik tetkikleri, idrar kan aminoasitleri, kraniyal MRG, BBT, EEG incelemeleri kaydedildi.

Olguların görsel açıdan değerlendirmesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı ile ortaklaşa yapıldı. Sorunları olan hastalar tespit edildi. Strabismus, katarakt, optik atrofi, retinal atrofi problemleri olan hastaların tedavi planları yapıldı.

Olguların işitme açısından değerlendirilmesi ise Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı ile ortaklaşa yapıldı. Muayeneleri yapılan hastaların duymaları BERA testiyle değerlendirildi. Hafif, orta ve ağır işitme kaybı olan hastaların tedavi planları yapıldı.

### **3.1.Mental-Motor Gelişimin Değerlendirilmesi**

Tüm olguların mental-motor gelişimleri öncelikle klinik olarak değerlendirildi. GG'i değerlendirmek için Pediatri Anabilim Dalı'nda görevli sertifikalı doktorlar tarafından iki yaşından küçük olgulara DGTT-II uygulandı. Psikiyatri Anabilim Dalı'nda görevli psikolog tarafından iki yaşından büyük olguların mental gelişimi Weschsler, Stanford-Binet, Kent E-G-Y zeka testleri yapılarak değerlendirildi, IQ değerleri saptandı.

### **3.2.Prenatal, Perinatal ve Postnatal Dönemlerin Değerlendirilmesi**

Prenatal, perinatal, postnatal dönemler ve özgeçmiş-soygeçmişe ilişkin bilgiler, anneye ya da anne-babaya sorulan sorularla varsa ellerinde epikriz ve tetkikler ile elde edildi.

Prenatal döneme ilişkin risk faktörleri; doğum sırasındaki anne yaşı, gebelik sayısı, daha önce düşük hikayesi olup olmaması, diabetes mellitus, malformasyon, MR, kalp hastalığı, hormon tedavisi, enfeksiyonlar, pyelonefrit, vaginal akıntı, erken membran rüptürü (EMR), ateş, ilaç kullanımı, radyoaktif ışınlanma, ablasyo plasenta, plasenta previa, preeklampsi, eklampsi ve düşük tehdidi olup olmadığı arandı.

Natal dönem risk faktörleri; gestasyonel yaş, nerede doğum yapıldığı, doğuma yardım eden kişilerin nitelikleri, doğum şekli, anestezi yapılıp yapılmadığı, zor doğum olup olmadığı, doğum süresi, prezentasyon, çoğul gebelik, düşük doğum ağırlığı, doğum sırasında annede ateş varlığı, bebeğin doğar doğmaz ağlayıp ağlamadığı, uzayan siyanoz, mekonyumlu doğum, travma ve resüsitasyon yapılıp yapılmadığı arandı. GG/MR'nin perinatal asfiksiye bağlı olduğunu söylemek için asfiksinin ağır ve uzun sürmesi, etkilenen bireyde multiorgan tutulumuyla seyreden ağır ensefalopati kliniği ve SP varlığına bakıldı.

Postnatal dönem risk faktörleri olarak; bebeğin emmesinin varlığı, reflekslerinin durumu, apne olup olmadığı, malformasyon, sepsis, menenjit, ensefalopati, intrakraniyal kanama, konvülsiyon, uzamış sarılık, hipoglisemi,

polistemi, hipotoni, bombe fontanel, kanama diyatezi, beslenme bozuklukları, mekanik ventilasyon uygulanıp uygulanmadığı, dehidratasyon, anormal koku, tuhaf ağlama varlığı arandı.

Bu bilgiler edinilirken, öncelikle doğum raporları ve hastanede yatmışsa epikriz notlarına ulaşılmaya çalışıldı. Ne yazık ki, çoğu hastada doğuma ait tıbbi kayıtlara ve belgelere ulaşılamadı. Bu durumdaki hastalarda, ailelerden elde edilen bilgilere dayanılarak risk faktörleri araştırılmaya çalışıldı.

Hastaların yaşlara göre gelişim durumlarını, böylece olası gecikmeleri saptayabilmek için; başını dik tutma, dönme, destekli-desteksiz oturma, emekleme, sıralama, yürüme, gülme, konuşma, sağ-sol el ayırımı, idrar-gayta kontrolü gibi gelişim aşamalarının zamanlamaları arandı.

Ayrıca hastaların doğumlarından günümüze kadar geçen sürede karşılaştıkları sorunları anlayabilmek amacıyla; beslenme güçlükleri, geçirilen travmalar, zehirlenmeler, alerjiler ve konvülziyonların varlığı araştırıldı.

Ailesel geçişli bir hastalık olup olmadığının saptanabilmesi için ailede benzer durumlar arandı. Ailesel geçişli hastalık düşünülen hastalarda, aile soyağacına bakıldı. Benzer hastalığı olan hasta yakınları polikliniğimize davet edildi.

### **3.3.Nörolojik Muayene**

Tüm olguların ayrıntılı fizik ve nörolojik muayeneleri kaydedildi. Hastaların kooperasyon ve oryantasyon durumları değerlendirildi. Fizik muayene sırasında dikkat çeken strabismus, nistagmus, fasiyal asimetri, denge bozukluğu gibi patolojiler kaydedildi. Derin tendon reflekslerinin durumu, devam eden ilkel refleksler, patolojik refleksler, duyu kayıpları, yürüyüp yürüyemediği, konuşup konuşmadığı, konuşuyorsa konuşma şekli, ekstrapiramidal sistem bulgularının varlığı, serebellar bulgular (intensiyonel tremor, patlayıcı konuşma, dismetri, disdiyadokinezi, nistagmus, ataksi), kas tonusu, kas kütlesi, ekstremitelere göre kas güçsüzlüğü, eklemlerde kontraktür varlığı kaydedildi.

Tüm hastaların boy, kilo ve baş çevresi ölçümleri kaydedildi. Bulunan değerler 3 persentil altı, normal ve 97 persentil üstü olarak sınıflandırıldı. Baş çevresi ölçümleri

standart mezura kullanılarak yapıldı. Ölçümler, 2SD altı, normal, +2SD üstü olarak sınıflandırıldı.

### **3.4.Genetik Testler**

Tüm hastalara 500 standart bant seviyesinde GTG bantlı kromozom analizi yapıldı. Bazı şüpheli vakalarda bant seviyesi 600 seviyesine çıkıldı. Yapısal anomali saptanan hastalarda FISH ile konfirmasyon sağlandı. Fragil X taraması FUDR kırık indüksiyonu uygulanarak yapıldı.

### **3.5.Metabolik Testler**

Tüm olgulara tiroid fonksiyon testleri uygulandı (TSH, FT<sub>4</sub>). Özgün tanısı olmayan vakalarda idrar ve kan aminoasit kromatografisi uygulandı. Şüpheli durumlarda serum amonyak, laktat, pürivik asit değerleri, idrarda organik asit, idrarda mukopolisakkarit, kan gazı, kemik grafileri ve biopsi gibi ileri metabolik tetkikler uygulandı.

### **3.6.Epileptik Nöbet ve EEG**

Daha önce nöbet geçirme hikayesi olan ya da hala bu sorunu devam eden hastaların ilk nöbet geçirme yaşı, tipleri, önceden kullandıkları ve halen kullanmakta oldukları antiepileptik ilaçlar sorgulandı. Nöbet geçirme şikayetleri devam eden hastaların kullandıkları tedaviler gözden geçirildi. Tedavi almalarına karşın nöbet geçiren hastaların ilaçlarının doz ayarlamaları yapıldı. Tedaviden yarar görmeyen hastalara ikinci bir antiepileptik ilaç tedaviye eklendi veya varolan tedavileri değiştirildi. Nöbet geçiren ancak hiç tedavi almamış veya tedavisini kesmiş hastalara uygun tedavi protokolleri düzenlendi.

Olgularda saptanan EEG bulguları jeneralize, fokal, multifokal zemin aktivitesi bozukluğu, burst supresyon ve hiperventilasyon ile oluşan EEG patolojisi olarak gruplandırıldı.

### **3.7. Kraniyal Görüntüleme İncelemeleri**

Çalışmaya alınan tüm hastaların kraniyal MRG veya beyin tomografisi çekildi. Dış merkezlerde çekilip getirilen filmler de dahil olmak üzere tüm filmler Radyodiagnostik Anabilimdalı'nda görevli ğretim yeleri tarafından değerlendirildi. Değerlendirmeyi yapanlara hastaların klinik tabloları ve diğer görüntüleme yöntemlerinin sonuçları hakkında bilgi verildi.

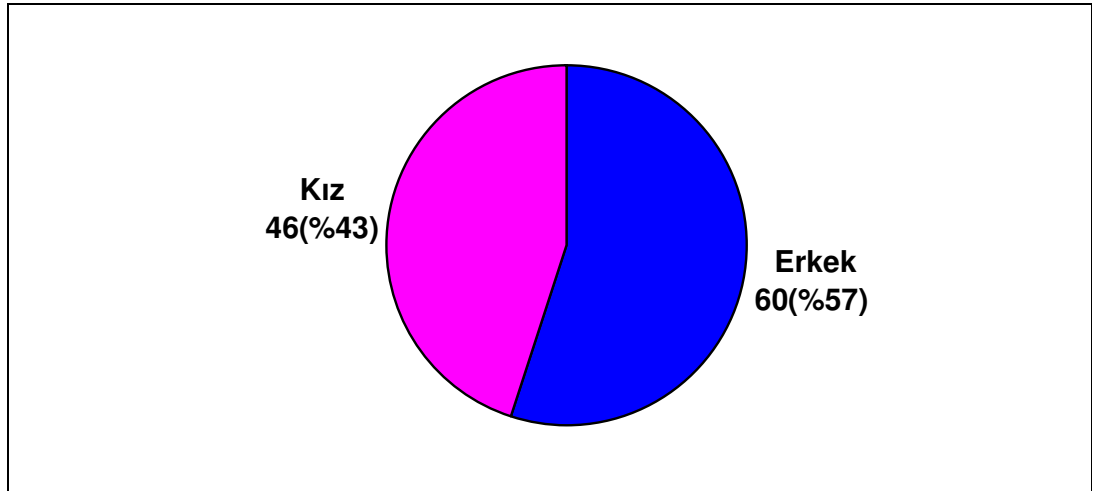


## 4.BULGULAR

### 4.1.Demografik Özellikler

Çalışma süresince hastanemizde değerlendirilen 3750 çocuğun 106'sında MR saptandı. Sıklık %2,8 olarak belirlendi. Olguların 60'ı (%56,6) erkek, 46'sı (%43,4) kızdı (**Grafik 1**). Erkek / kız oranı 1.3 olarak bulundu. Çalışma sırasında hastaların yaşları 6 ay-16 yaş (ortalama 5,3±4) yaş) arasında değişiyordu.

**Grafik 1: Olguların cinsiyetlere göre dağılımı**

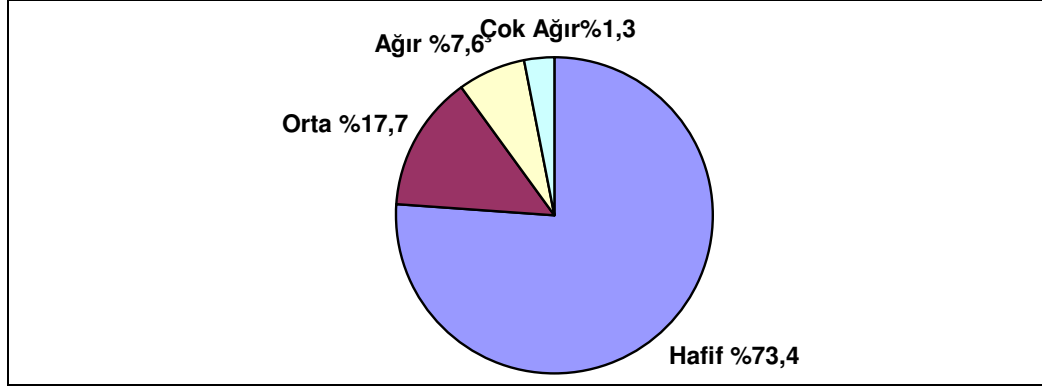


### 4.2.Klinik Tablolar

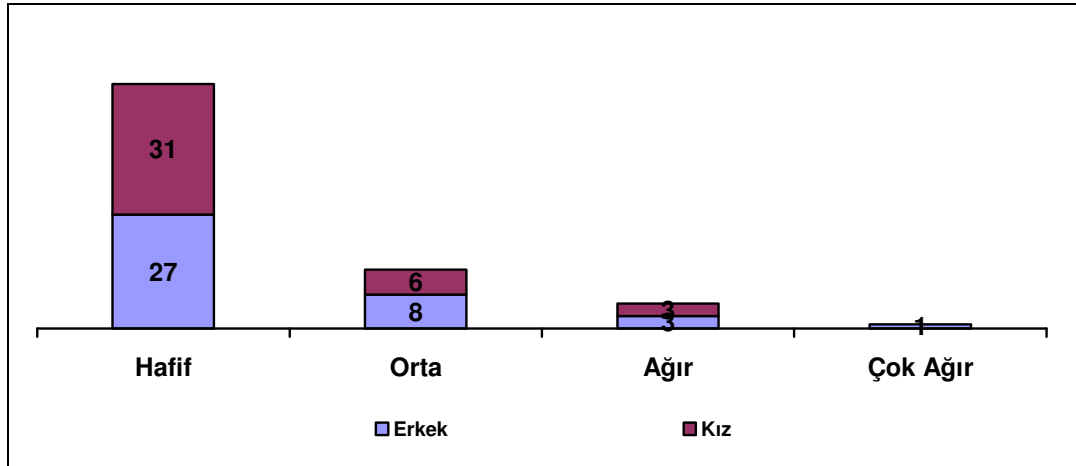
Çalışmaya alınan 106 olgunun 2 yaş altında olan 27'si (%25,5) gelişimsel gerilik, geri kalan 79'u (%74,5) ise MR olarak gruplandırıldı. MR olgularının 58'i

(%73,4) hafif, 14'ü (%17,7) orta, 6'sı (%7,6) ağır, 1'i (%1,3) çok ağır MR olarak değerlendirildi (**Grafik 2**).

**Grafik 2: MR olgularının derecelerine göre dağılımı**



**Grafik 3: MR derecelerine göre olguların cinsiyet dağılımı**



### 4.3. Poliklinik Başvuru Nedenleri

37 (%34,9) olgu direkt GG veya MR tetkik ve tedavisi için başvurdu. Diğer başvuru nedenleri; 22 (%20,8) olguda nöbet geçirme, 6 (%5,7) olguda konuşma bozukluğu, 5 (%4,7) olguda davranış bozukluğu, 4 (%3,8) olguda dismorfik görünüm, 3 (%2,8) olguda boy kısalığı, 3 (%2,8) olguda noktüri, 2 (%1,9) olguda ilaç içme, 1

(%0,9) olguda enkopresis olarak bulundu. 23 (%21,7) olgu da ise MR ile ilişkisi olmayan ateş, ishal gibi yakınmalar vardı.

#### 4.4.Risk Faktörleri

Olguların 22'sinde (%20,7) anne-baba akrabalığı mevcuttu. Bunlardan 10'u (%9,4) birinci dereceden, 3'ü (%2,8) ikinci dereceden, 7'si (%6,6) üçüncü dereceden ve 2'si (%1,9) uzaktan akrabaydı.

Annelerin hiç birinde malformasyon, diyabet, nefrit, hipertansiyon, erken ve geç yaş gebelik, serviks anomalilerine rastlanmadı.

Vakaların 31'inin (%29,2) annesinde düşük hikayesi mevcuttu.

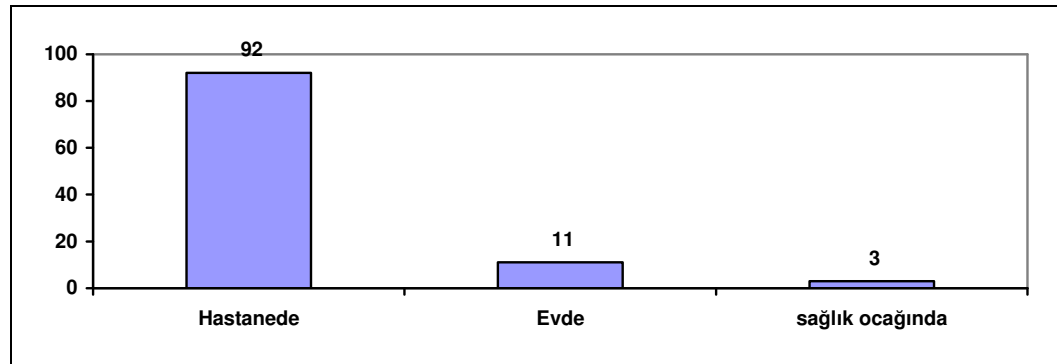
Gebelik döneminde enfeksiyon, vajinal akıntı, antibiyotik kullanımı, EMR gibi enfeksiyöz-enflamatuvar süreç belirtileri 8 (%7,5) hastada görüldü.

Preeklampsi öyküsü 12 (%11,3), eklampsi öyküsü 2 (%1,8) annede saptandı. Gestasyonel yaşı 37 haftadan daha küçük olanlar prematürite olarak değerlendirildiğinde 17 (%16) olgu prematür olarak doğmuştu. Olguların 89'u (%84) ise term bebektir.

Olguların doğum ağırlıkları gestasyonel yaş ile karşılaştırıldığında 15'inin düşük doğum ağırlıklı olduğu tespit edildi. 8 olgu ise 4000 gr üzerindedir.

Doğumların 92'si hastanede, 11'i evde, 3'ü sağlık ocağında gerçekleşmişti (Grafik 4).

**Grafik 4: Olguların doğdukları yere göre dağılımı**

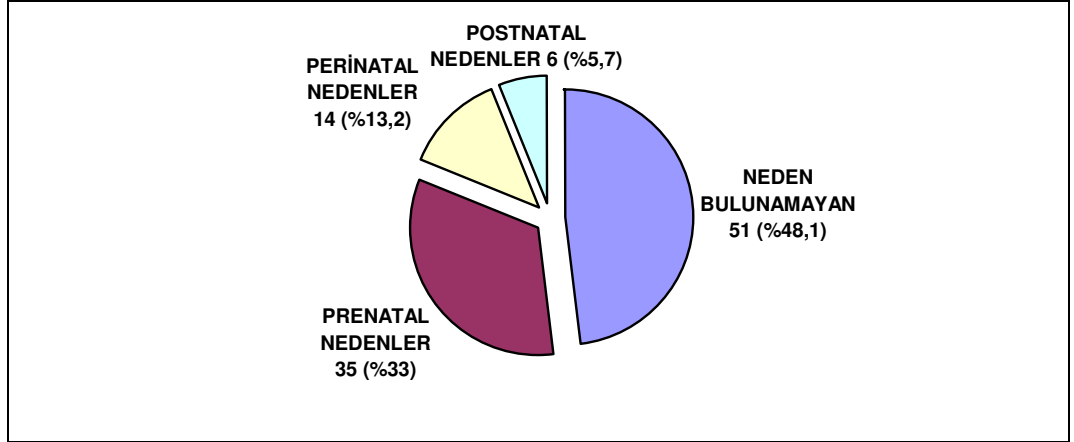


82 (%77,4) çocuk normal spontan vaginal yolla, 24 (%22,6) çocuk sezaryen ile doğmuştur.

#### 4.5.Etiyolojik Nedenler

MR'ye neden olan etiyolojik faktörler incelendiğinde hasta grubumuzda; 35 (%33) olguda prenatal, 14 (%13,2) olguda perinatal, 6 (%5,7) olguda postnatal nedenler saptandı. 51 olguda etiyolojik sebep bulunamadı (**Grafik 5**).

**Grafik 5: MR'de etiyolojik faktörlerin hasar zamanına göre sınıflandırılması**



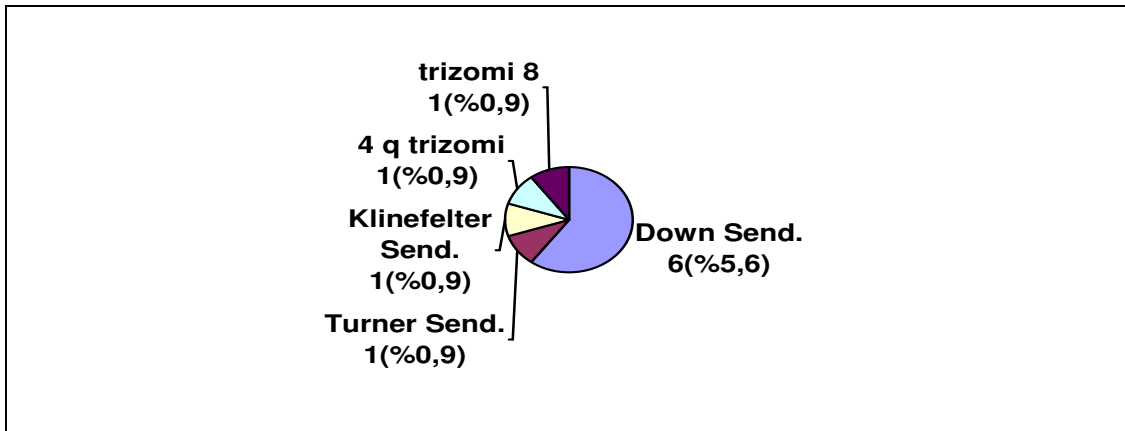
Etiyolojik nedenlerin MR alt gruplarına göre dağılımı **Tablo 9**'da gösterilmiştir.

**Tablo 9: Etiyolojik nedenlerin MR alt gruplarına göre dağılımı**

		GG (n=27)	Hafif (n=58)	Orta (n=14)	Ağır (n=6)	Çok Ağır (n=1)
Prenatal	Kromozomal anomali (n=10)	4	4	2		
	Metabolik hastalık (n=10)	4	3	2	1	
	Gelişimsel beyin normalisi (n=11)	4	6	1		
	Rett sendromu (n=1)		1			
	Otizm (n=1)		1			
	Pierre Robin sendromu (n=1)	1				
	Walker Valburg sendromu (n=1)	1				
Perinatal	Prematurite (n=3)	2	1			
	Prematurite+İUGR (n=2)		2			
	Perinatal asfiksi (n=6)	2	2		2	
	Kernikterus (n=1)		1			
	Perinatal sepsis (n=2)		2			
Postnatal	Sepsis (n=1)	1				
	Menenjit (n=1)		1			
	Meningoensefalit (n=2)	1			1	
	Ensefalomyelit					1
	Çevresel (n=1)		1			

Toplam 10 (%9,4) olguda kromozomal anomali saptandı. Bunlardan 6'sı (%5,7) Down Sendromu, 1'i (%0,9) Turner Sendromu, 1'i (%0,9) Klinefelter Sendromu, 1'i (%0,9) parsiyel 4q trizomi ve 1'i (%0,9) trizomi 8 olarak bulundu (**Grafik 6**).

**Grafik 6: Kromozom anomalilerinin dağılımı**

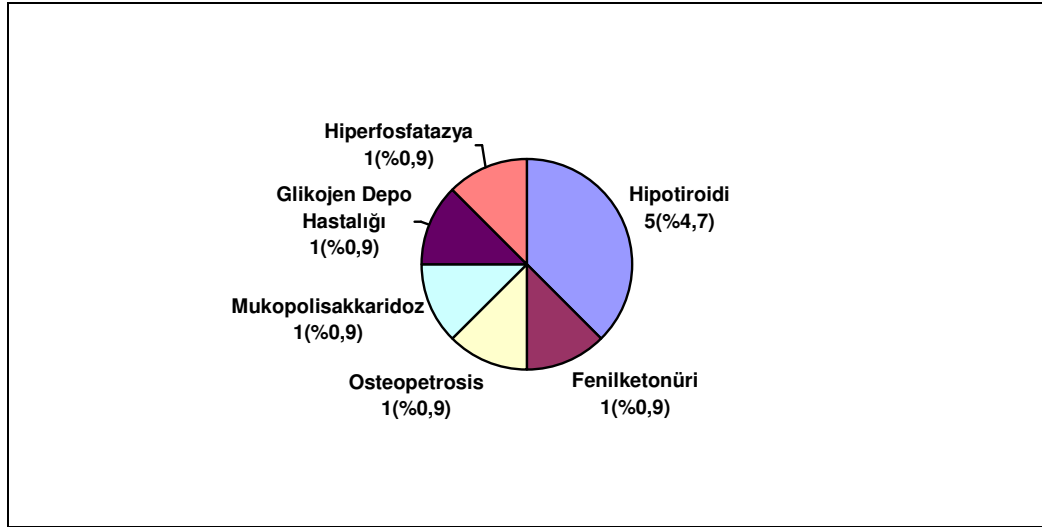


Frajl X sendromu tanısı koymak için 41 olguda test yapıldı ve patoloji saptanmadı.

Metabolik taramalarda 10(%9,4) olguda patoloji saptandı (Grafik-?). Bunlardan 5'inde (%4,7) hipotiroidi, 1'inde (%0,9) osteopetrosis, 1'inde (%0,9) fenilketonüri, 1'inde (%0,9) mukopolisakkaridoz, 1'inde(%0,9) glikojen depo hastalığı ve 1'inde (%0,9) hiperfosfatazya belirlendi (**Grafik 7**) .

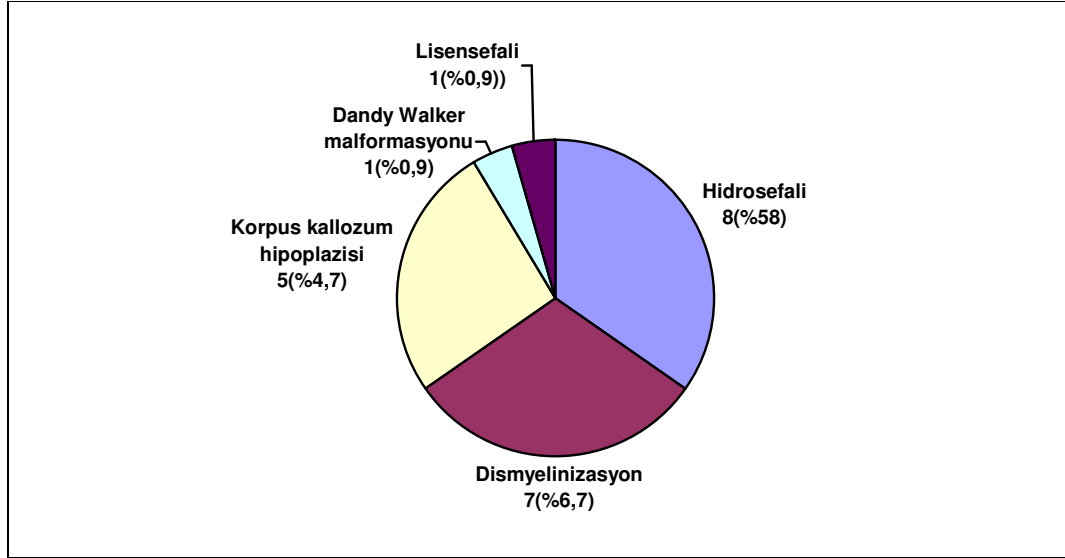
Hipotroidi tanısı olan 5 hastadan 2'si düzensiz tedavi almaktaydı, 3'üne ise Hastanemizde tanı konulup tedavi başlandı.

**Grafik 7: Metabolik hastalıkların dağılımı**



Toplam 18 (%17) vakada gelişimsel beyin anomalisi saptandı. Bu vakaların 8'inde (%8) hidrosefali, 7'sinde (%6,6) dismiyelinizasyon, 5'inde (%4,7) korpus kallozum hipoplazisi, 1'inde (%0,9) Dandy Walker malformasyonu, 1'inde (%0,9) lisensefali tespit edildi. (**Grafik 8**). Dört vakada 1'den fazla anomali mevcuttu. 18 olgudan 7'si başka bir özgün tanı taşıdığından bunlardan 11'ine etiyolojik olarak yapısal beyin anomalisi denildi.

**Grafik 8: Gelişimsel beyin anomalilerinin dağılımı**



Hastalardan 1'i (%0,9) Rett sendromu, 1'i (%0,9) otizm, 1'i (%0,9), 1'i Pierre Robin sendromu ve 1'i Walker Warburg Sendromu tanısı aldı.

Prematür doğan 17 olgunun 3'ünde MR etiyolojisi prematüriteye bağlı nedenler olarak belirlendi. 2 vakada ise etiyolojik neden Prematürite+İUGR olarak saptandı.

Toplam 6 olguda perinatal asfiksi saptandı. Perinatal asfikli olgular incelendiğinde 2'sinin (%33) prematüre, 4'ünün (%67) term bebek olduğu görüldü.

Tüm prematüre olguların (n=17) 2'sinde (%11,8), term olguların ise (n=89); 4'ünde (%4,5) perinatal asfiksi vardı.

Perinatal dönemde etiyolojik neden olarak 2 olguda sepsis, 1(%0,9) olguda kernikterus belirlendi.

Postnatal dönemde 2 (%1,9) vakada meningoensefalit, 1 (%0,9) vakada menenjit, 1(%0,9) vakada sepsis, 1(%0,9) vakada ensefalomyelit saptandı.

2 (%1,9) olguda yenidoğan döneminde sarılık ve sepsis nedeniyle kan değişimi öyküsü belirlendi.

Etiyoloji saptanamayan 51 (%48,1) olgunun 8'i GG, 29'u hafif MR, 11'i orta, 3'ü ise ağır MR idi.

#### **4.6.Eşlik Eden Sorunlar ve Gelişim Basamakları**

Olguların gelişim basamakları ayrıntılı olarak sorgulandığında; başını dik tutma 76 (%71,7) olguda, henüz 9 ayını doldurmamış 7 olgu çıkarıldığında destekli ya da desteksiz oturma 72 (%72,7) olguda ve henüz 18 ayını doldurmamış 23 olgu çıkarıldığında geriye kalan 83 olgunun 45'inde (%54,2) yürümede gecikme vardı. 11 (%13,3) hasta hiç yürüyemiyordu

Yaşı, "konuşmada gecikme var" denemeyecek kadar küçük (2,5 yaş altında) 34 hasta çıkarıldığında, geriye kalan 72 olgunun 39'unda (%54,2) konuşmada gecikme mevcuttu.

İdrar ve gayta kontrolünü sağlamak için henüz yaşları küçük (3 yaş altında) olan 37 hastanın dışında kalan 69 hasta göz önünde tutulduğunda, 38 (%55,1) olguda gecikme vardı. 1 olguda enkopresis görüldü.

#### **4.7.Fizik Muayene Bulguları**

Olgulardan elde edilen muayene bulguları ve bunların sıklıkları **Tablo 10**'da gösterilmiştir.

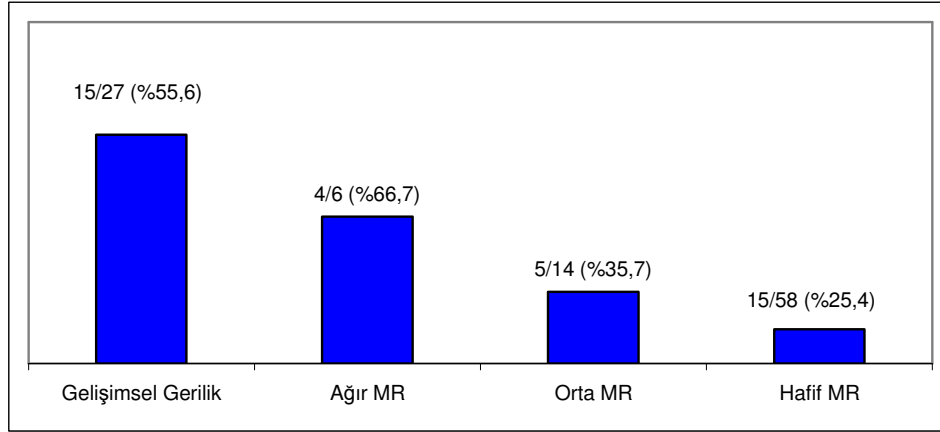


**Tablo 10: Olguların muayene bulguları ve sıklıkları**

	n (%)
Boy kısalığı	28(%26,4)
Düşük ağırlık	19(%17,9)
Obesite	7(%6,6)
Mikrosefali	39(%36,8)
Makrosefali	6(%5,7)
Göz problemleri	25(%23,6)
İşitme problemleri	17(%16)
Serebral palsi (SP)	21(%19,8)
Davranış problemleri	32(%30,2)

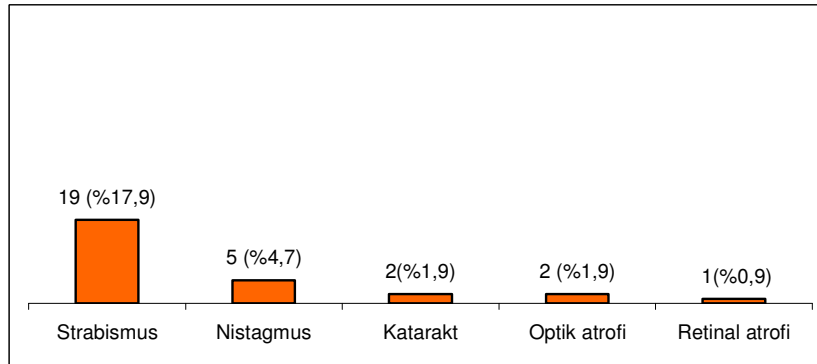
Olguların boya ve ağırlığa göre baş çevreleri değerlendirildiğinde; 39 (%36,8) olguda mikrosefali, 6(%5,7) olguda makrosefali saptandı (**Grafik 9**).

**Grafik 9: GG ve MR alt gruplarına göre mikrosefali sıklığı**



Göz muayenesi sonucunda 25 (%23,6) olguda göz bozuklukları saptandı (**Grafik 10**). 4 olguda 1'den fazla problem vardı.

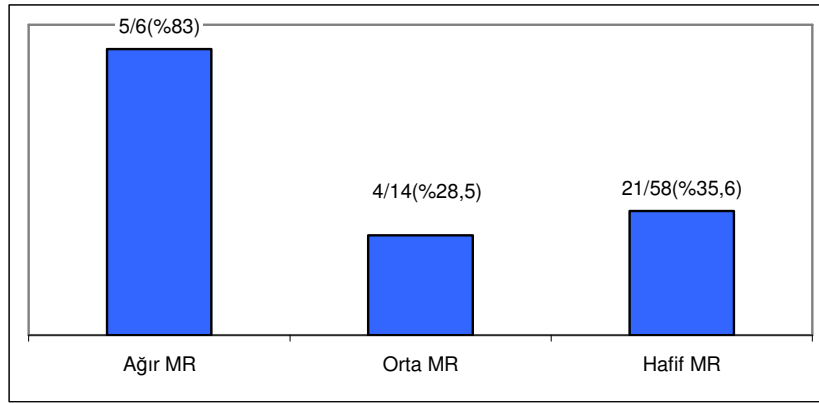
**Grafik 10: MR'li olgularda göz bulguları**



İşitme muayenesi sonucunda vakalarımızın 10'unda (%9,4) hafif, 5'inde (%4,7) orta, 2'sinde(%1,9) ağır olmak üzere toplam 17 (%16) olguda işitme kaybı saptandı.

Hastalarımızın 30'unda (%28,3); inatçılık, agresiflik, hiperaktiflik ve dikkat eksikliği gibi davranış problemlerine rastlandı (**Grafik 11**). Bu problemlere MR'nin ağır tipinde diğer gruplarına oranla, daha sık rastlandı.

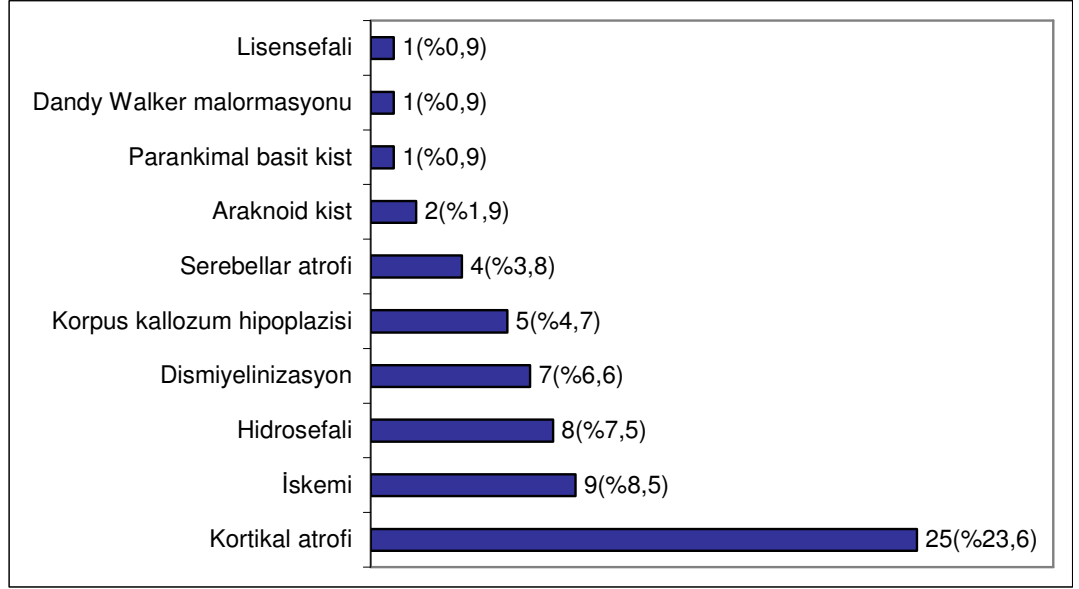
**Grafik 11:MR alt gruplarına göre davranış bozukluğu sıklığı**



#### 4.8.Kraniyal Görüntüleme (KG) İncelemeleri

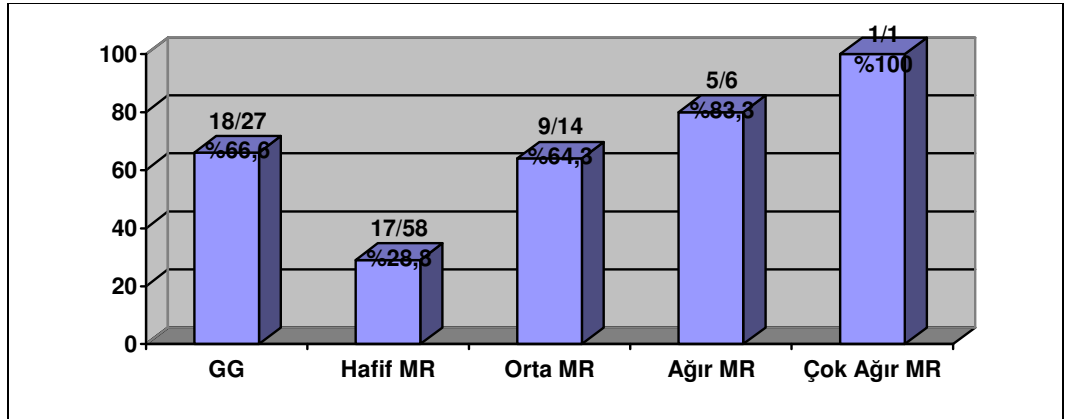
MRG ve BBT'si incelenen 106 olgunun 50'sinde (%47,2) yapısal bir anomali saptandı. Görülen patolojik bulgular ve kaç olguda olduğu **Grafik 12**'de gösterilmiştir.

**Grafik 12: KG' de saptanan patolojik bulgular**

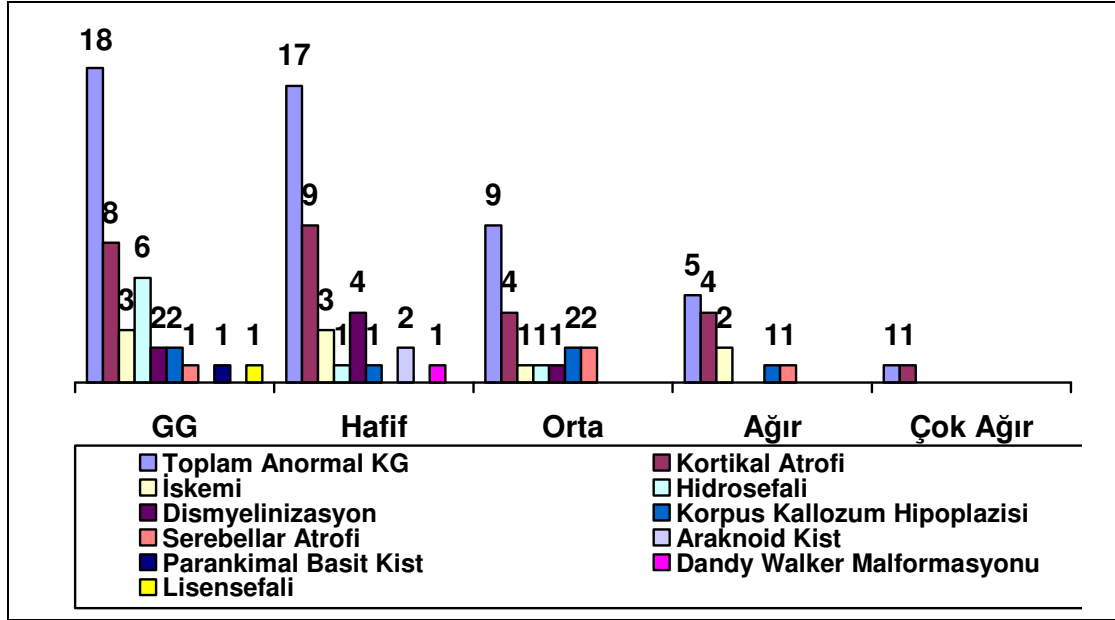


MR alt gruplarına göre; KG'de patoloji görülme sıklıkları **Grafik 13** ve anomalilerin tipleri **Grafik 14**'te özetlenmiştir. MR şiddetiyle orantılı olarak patolojik KG görülme oranları artmaktadır.

**Grafik 13: GG ve MR alt gruplarına göre KG' de patoloji görülme sıklıkları**

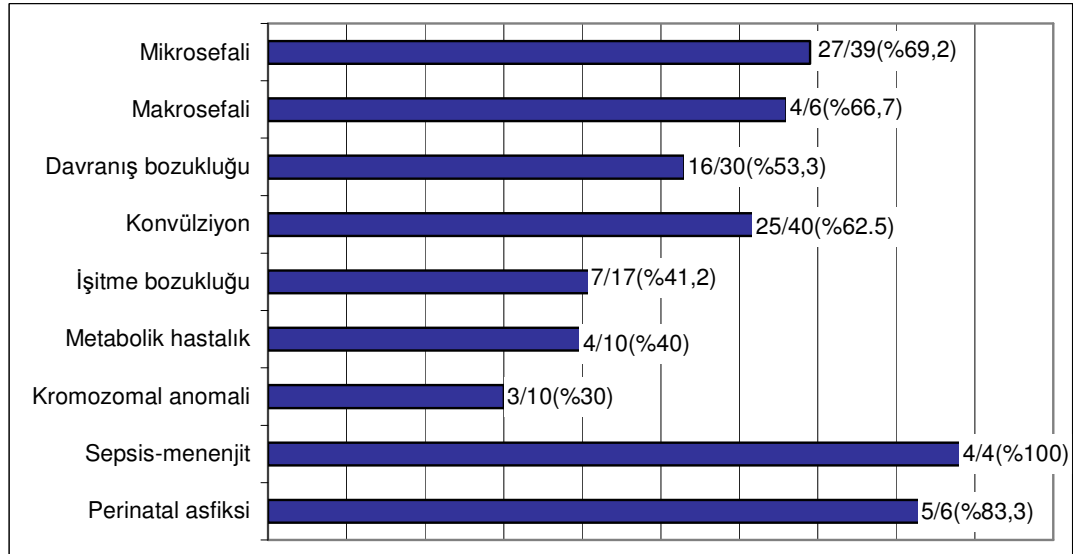


**Grafik 14: MR derecelerine göre KG' de patolojik bulguların dağılımı**



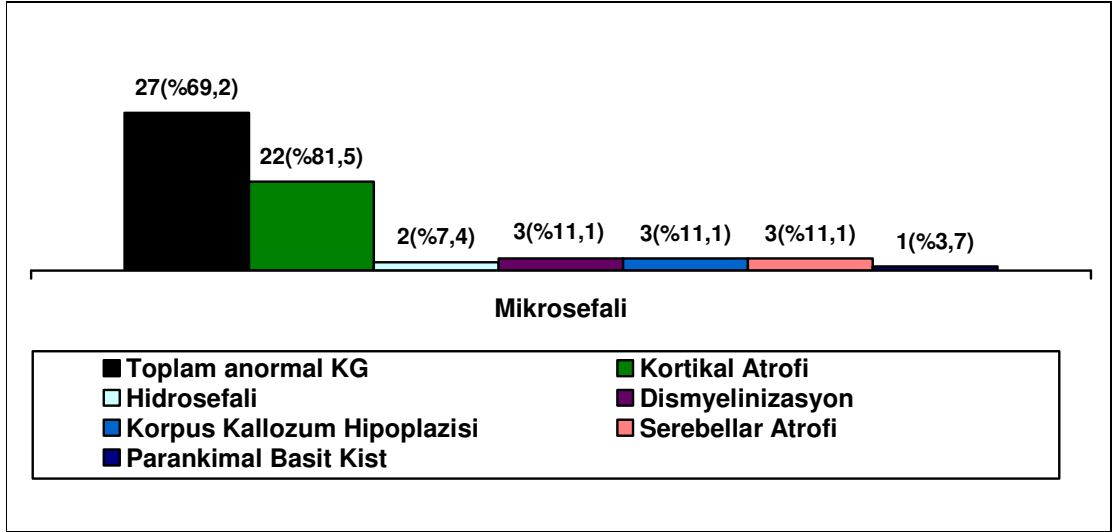
Prenatal enfeksiyöz-enflamatuvar süreç, annelerinde preeklampsi, perinatal asfiksi, postnatal sepsis-menenjit, uzamış sarılık gibi risk faktörleri bulunan olguların; konvülsiyon öyküsü bulunan olguların, kromozomal anomalileri, metabolik hastalık, muayenesinde davranış bozukluğu ve mikrosefali gibi bulgular saptanan olguların KG'lerinde patoloji görülme sıklıkları **Grafik 15**'de gösterilmiştir.

**Grafik 15:MR'li olgularda risk faktörlerine ve bazı klinik bulgulara göre KG'nin pozitif bulgu verme oranları**



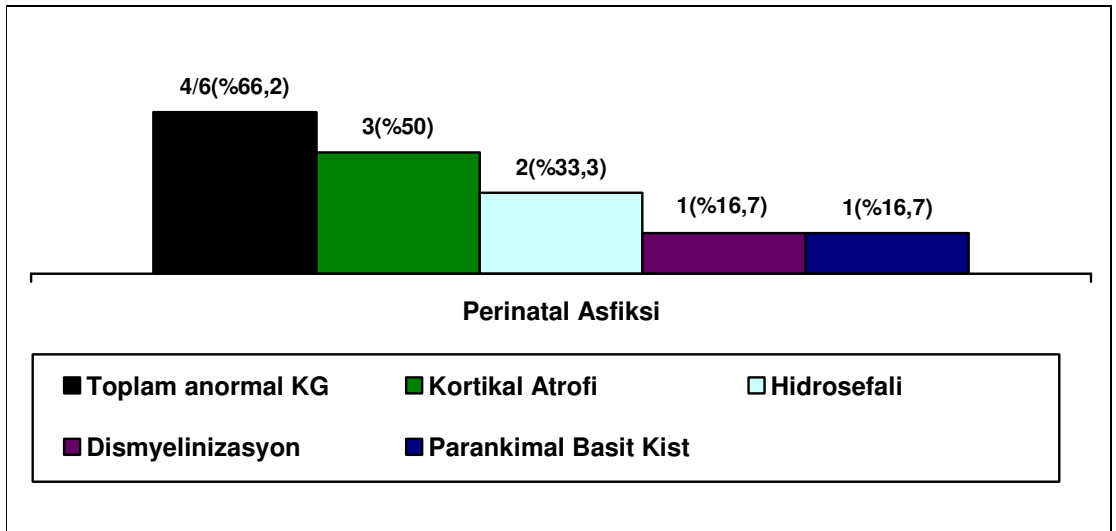
Mikrosefali olan 39 olgunun 27'sinde (%69,2) değerlendirilen KG bulguları anormaldi (**Grafik 16**).

**Grafik 16: Mikrosefali olgularda görülen patolojik KG bulguları ve sıklıkları**



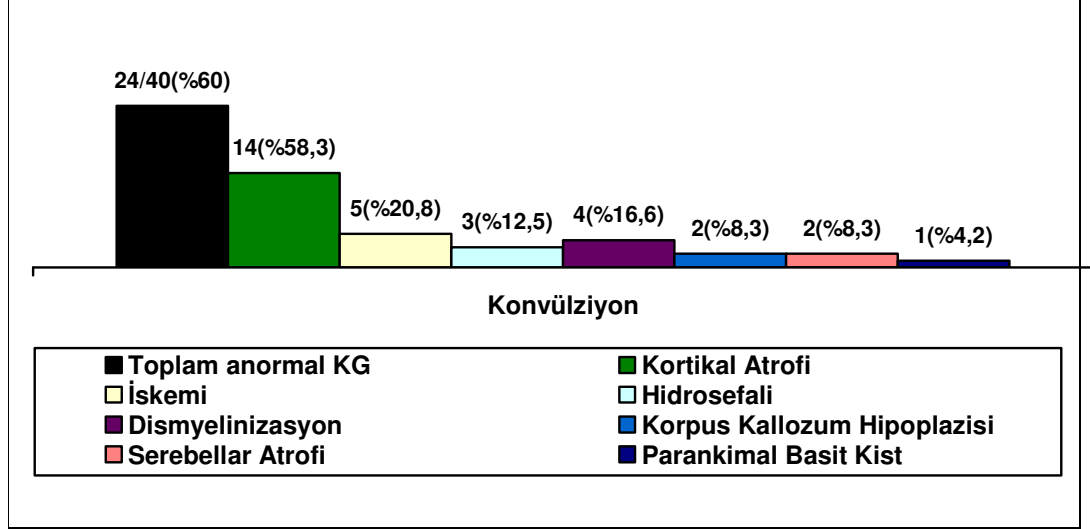
Perinatal asfiksi öyküsüne sahip 6 olgunun 4'ünde (%66,6) KG anormaldi (**Grafik 17**). 3 olguda 1'den fazla bulgu saptandı.

**Grafik 17: Perinatal asfiksili olgularda görülen patolojik KG bulguları ve sıklıkları**



Konvülsiyon geçirmiş ya da geçiren 40 hastanın 24'ünde (%60) KG sonuçları anormaldi (**Grafik 18**).

**Grafik 18: Konvülsiyon geçiren olgularda görülen patolojik KG bulguları ve sıklıkları**



#### 4.9.Nöbet ve EEG

Olgulardan 40'ı (%37,7) yaşamlarının herhangi bir döneminde, en az 1 defa konvülsiyon geçirmişti ya da geçirmekteydi. Olguların ilk konvülsiyon geçirme zamanları sorgulandığında; 26 olgunun yaşamlarının ilk bir yılında nöbet geçirdikleri görüldü (**Tablo 11**).

**Tablo 11: Konvülsiyon geçiren olguların derecelerine ve ilk konvülsiyon zamanına göre dağılımı**

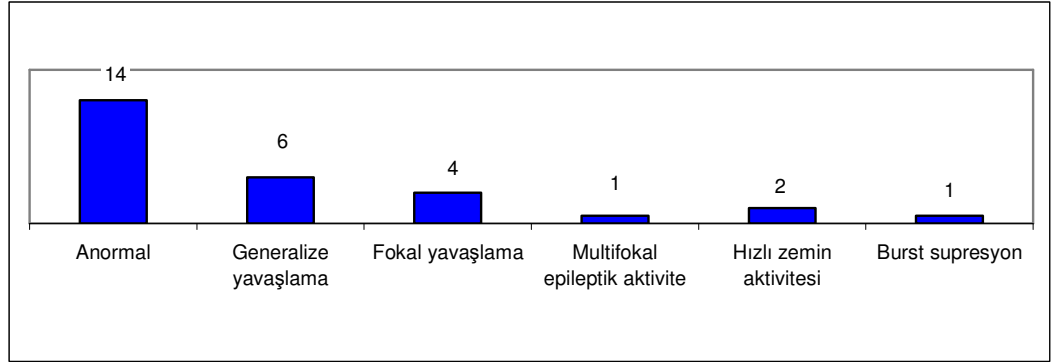
İLK NÖBET	GG	HAFİF	ORTA	AĞIR	ÇOK AĞIR
İLK 1 AY	2	2	2	3	
1-3 AY	2	1	1		
4-6 AY	1	3	1		
7 AY – 1 YAŞ	3	3	2		
13 AY – 2 YAŞ		1	1		
2 YAŞ ÜZERİ	1	3	4	3	1
TOPLAM	9	13	11	6	1

Konvülziyon geçiren hastaların kullandıkları antiepileptik ilaçlar incelendi. Valproik asit 13 (%31) hastayla en sık kullanılan ilaçtı. Fenobarbital 9 (%21) hastayla en sık kullanılan ikinci ilaçtı. 5 hasta ise birden fazla antiepileptik alıyordu.

Konvülziyon geçiren olgularda anormal EEG görülme oranı %39 iken hem konvülziyon geçiren hem de KG'de patoloji bulunan hastalarda oran %93,7 olarak bulundu.

Nöbet geçiren 41 olgunun EEG'lerinde saptanan bulgular **Grafik 19**'da gösterilmiştir.

**Grafik 19:EEG'de görülen bulgular**



## 5.TARTIŞMA

MR, çocukluk döneminde en sık görülen diğer ikisi serebral palsi ve epilepsi olan üç kronik nörolojik hastalıktan biridir.<sup>25,56</sup> MR, diğer handikaplarla birlikte olsun veya olmasın, gerek ailelerin büyük endişe ve beklentileri, gerekse bozukluğun vermiş olduğu fiziksel ve ruhsal sıkıntılardan dolayı pediatrist ve pediatrik nörologların en sık göğüs germeleri gereken problemlerden biridir.

Son yıllarda moleküler genetik, sitogenetik, metabolik testler ve serebral görüntüleme alanlarında kaydedilen önemli gelişmeler GG/MR'li hastaların etiolojisinin aydınlatılmasında önemli yararlar sağlamıştır. Bu grup hastalara özgün tanı konulması, sorunun olası nedenlerinin ve patogenezinin anlaşılmasını sağlayacaktır. Böylece hastalıkların tekrarlama riskleri, prognozları, tedavi olanakları ve prenatal tanı ile ilgili doğru bilgileri elde edilecektir.

Günümüze kadar bu grup hastalarda etiolojik nedenlere yönelik çok çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar oldukça değişkendir.<sup>2</sup> Bu değişkenlik önemli ölçüde sınıflama farklılıklarından kaynaklanmaktadır. Çalışmaların bir kısmı mental retarde çocukların yaşadığı enstitü çocuklarını kapsarken<sup>28,57-59</sup> bir kısmı tüm toplumu içermektedir.<sup>60-66</sup> Bazı çalışmalar hastaları hafif ve ağır MR diye sınıflarken<sup>56, 59,67</sup> bir kısmı tüm hastaları aynı gruba dahil edip özgün tanı oranını saptamıştır.<sup>58,68</sup> Çalışmaların bir kısmı erişkinleri de içerirken<sup>28,56,69</sup> bir kısmı yalnızca çocuklarda yapılmıştır.<sup>29,57, 70, 71</sup> Bazı çalışmalar Down sendromunu çalışma dışında bırakmış<sup>68</sup> bir kısmı da özgün tanı konarak gönderilen hastaları çalışma grubuna almamıştır.<sup>58</sup> Bazı çalışmalarda MSS disfonksiyonuna bağlı hastalıklar özgün tanı grubuna dahil edilmiştir.<sup>28,58,68</sup> Ayrıca bazı çalışmalarda MR prenatal, natal ve postnatal dönemde enfeksiyon, ilaç ve travma öyküsü, MSS bozuklukları ve prematürite komplikasyonları başlığı altında sınıflandırılmış ve tanı alan gruba dahil edilmiştir.<sup>56, 69</sup>

Tüm bu çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde tanı oranının %24,5-80,8



arasında değiştiği ve son yıllarda oranların arttığı görülmektedir. <sup>28, 38, 55,56,68, 70,71</sup>

Yaptığımız çalışmada hastanemiz hastaları arasında GG/MR sıklığı %2,8 olarak bulundu. MR'nin alt gruplarına bakıldığında hafif MR %2,1 orta MR %0,5 ağır MR %0,2 ve çok ağır MR %0,04 idi. Sınıflama ve çalışma yöntemleri arasındaki farklılıklara bağlı olarak ülke ve bölgelerde hesaplanan ve büyük farklılıklar gösteren prevelans Roeleveld ve arkadaşları tarafından 1997 yılında 2-85/1000 arasında verilmiştir. <sup>72</sup> Bir çok uluslar arası epidemiyolojik çalışma derlemelerinde IQ'nun 50 den düşük olduğu MR grubunda prevelans hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde yaklaşık 3-4/1000 olarak belirtilmektedir. <sup>72-74</sup> Roeleveld ve ark. 1997 yılında o zamana kadar yapılan çalışmalara dayanarak yayınladıkları derleme, son dönemde yapılan Fernel ve ark., 1996 <sup>75</sup>, Fernel ve ark. 1998 <sup>76</sup>, Stromme ve Valnatte, 1998 <sup>77</sup>, Gissler ve ark. 1999 <sup>78</sup>, Cans ve ark.,1999 <sup>18</sup>, Leonard ve ark.'nın,2003 <sup>79</sup> alışmaları ile birlikte değerlendirildiğinde; bu son dönemde yapılan çalışmaların zaten çok değişken olan hafif MR (IQ 50-70) prevelansını değiştirmediği görülmektedir. Roeleveld ve ark. bu değişik verilerin çalışma metoduna mı bağlı yoksa gerçekten farklılıklara mı bağlı olduğunun bilinmediğine dikkat çekmiştir. Bununla birlikte son dönem bazı toplum temelli çalışmalarda Roeleveld ve ark.'nın bulmuş oldukları 3,8/1000 oranındaki IQ'nun 50 den düşük olduğu MR grubundaki prevelansı 4,5/1000, 0,7/1000, 1,2/1000, 3,5/1000 ve 1,5/1000 şeklindeki oranlarla düşürülmüştür. <sup>20</sup> Fakat burada Leonard ve ark. Batı Avustralya'da yaptıkları çalışmada ağır MR için IQ değerini psikometrik testlere göre 30-35 'in altı olarak aldığından ve bunun sonucunda diğer çalışmalara göre ağır MR oranı azalırken hafif MR oranı yüksek çıkmıştır. <sup>79</sup> Daha önce yine Batı Avustralya'da Wellesley ve ark. ve Roeleveld ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmalarda kullandıkları orta MR (IQ 35-55) kategorizasyonu burada kullanılmamıştır. Wellesley ve ark. Batı Avustralya'da 1967 ve 1976 yılları arasında doğan bireylerde ağır MR prevelansını (IQ < 35) 1,4/1000 olarak saptamışlardır, bu son dönem tahminlerine çok yakın olan 1,6/1000 oranı ile benzeşmektedir <sup>20-29</sup> ve yine çalışmamızda bulduğumuz 2/1000 oranı ile bu çalışmalarla uyumaktadır. Eğitim kurumlarındaki veriler de katılarak elde edilen yaklaşık binde 5,4 den 10,6 şeklinde ikiye katlayan prevelans değerlerindeki farklılıklar hafif MR'nin ne olarak tanımlandığına bağlıdır. <sup>20</sup> Bu nedenle tanımlama ve araştırma metotlarının, sonuçların yorumlanmasında çok önemli olduğunun vurgulanması gerekmektedir.

Çalışma popülasyonumuzu 6 ay-18 yaş arası GG/MR olan bireyler oluşturdu ve ortalama yaşları  $5,3 \pm 4$  yıl olarak hesaplandı. Yapılan çalışmalarda seçilen popülasyonun çocuk, erişkin ve yaşlı olmasına göre tahmin edilen prevalans değerleri de farklılık göstermektedir. <sup>72-74</sup> Avustralya İstatistik Bürosu incelemelerinde, yaşa bağlı MR prevalansının yaş ile birlikte arttığını göstermiştir. <sup>20</sup> MR 10-14 yaşlarında pik yapar, ergenlik döneminde hafif inişe geçer ve erişkin dönemde ciddi düşüş gösterir. <sup>11,74,80</sup> Okul döneminde yüksek MR prevalansı saptanması eğitim sisteminin vaka tanımlamadaki büyük etkisini gösterir. Çalışmamızda saptadığımız 5,3 yıl ortalama yaş değerinin düşük olmasının nedeni çalışmanın hastane kliniğinde gerçekleştirilmiş olması ve okul dönemine kadar pek fark edilmeyen hafif MR vakalarının dikkatli bir şekilde değerlendirilip erken saptanması şeklinde yorumlanabilir. Bir diğer nedense Hastanemize başvuran çalışma grubumuzdaki hasta popülasyonunun yaş ortalamasının küçük olması olabilir.

Çalışmamızda erkek / kız oranı 1,3 olarak bulundu. Birçok çalışmada<sup>1</sup> verilen hafif MR için 2 ve ağır MR için 1,5 oranıyla karşılaştırıldığında daha küçük bir değerdir. Erkeklerde MR prevalansının yüksek olduğu bilinmektedir. <sup>1,81,82</sup> Drews ve ark. <sup>83</sup> 1995'de yayınladıkları çalışmada erkeklerin kızlara göre 1,6-1,7 kat daha fazla MR tanısı aldıklarını gösterdiler. Croen ve ark. ise 2001'de erkeklerde bu oranı kızlara göre hafif MR için 1,9 ve IQ'nun 50 den düşük olduğu MR grubunda 1,4 kat olarak yayınladılar. <sup>84</sup> Avustralya popülasyonunda da cinsler arasındaki bu fark 15 yaşına kadar artmakta olup, ardından önemli düşüş göstermekte, 40 ve üzeri yaşlarda bu oran eşitlenmektedir. <sup>80</sup> McLaren ve Brysonun yayınladığı derlemede ise 12 yaşından küçük Kanada'lı çocuklarda önemli cinsiyet farkı olduğu fakat bu yaştan sonra bu oranın daha da arttığı bildirilmiştir. <sup>11</sup> Erkek prevalansındaki kızlara göre bu yüksek oran X'e bağlı hastalıklardan (fajil X, tanımlanmamış X'e bağlı hastalıklar) kaynaklanmaktadır. <sup>85-87</sup> Erkek cinsiyet dezavantajı yenidoğan mortalite oranıyla birliktelik göstermektedir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde mortalite oranı kızlarda %15 iken erkeklerde %22 dir. <sup>88</sup> Zaren ve ark. hamilelikte kullanılan sigaranın orantısal olarak fetal büyümedeki kötü etkilerinin erkeklerde kızlara nazaran daha fazla olduğunu buldular ve bu Matte ve arkadaşlarının doğum ağırlığı ile IQ arasında birliktelik olduğu bilgisiyle birleştirildiğinde erkeklerin dezavantajı bir kez daha ortaya çıkmaktadır. <sup>89, 90</sup> Zubrick ve ark. ise MR için bir risk faktörü olan

düşük doğum ağırlığının çocuklarda zeka problemlerini %38 arttırdığını bildirmişlerdir. <sup>91</sup> Paylaşılan nedenlerin çabuk etkilenen erkek cinsiyette doğurduğu nörolojik gelişim ve psikolojik sonuçlarla MR prevalansını artırmaktadır.

Çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde tanı oranının %24,5-80,8 arasında değiştiği görülmektedir. <sup>28,38,55,56,68,70,71</sup> Çalışmamızda tanı konulma oranı %52 olup, geri kalan ve yüksek bir oran oluşturan kısımda ise kesin bir etiyolojik neden saptanamadı. Araştırmamızın etiyolojik sonuçları **tablo 12**'de diğer çalışmalarla karşılaştırılmalı olarak görülmektedir, bu sonuçları sırasıyla ele alıp kendi içersinde değerlendirdik.

**Tablo 12:Literatür ile çalışmamız sonuçlarının karşılaştırılması** <sup>28,29,31,38,52,</sup>

55,56,64,68, 70,71

	Literatür	Çalışmamız
Kromozom anomalileri	% 4-35	%9,4
Bilinen tek gen hastalıkları	%3-9	-
Tanınabilen sendromlar	%3-7	%3,8
MSS yapısal anomalileri	%7-17	%10,4
Metabolik/endokrin nedenler	%1-8	%9,4
Perinatal nedenler	%10-25	%13,2
Prematürite komplikasyonları	%2-10	%2,8
Çevresel/teratojenik nedenler	%5-13	%0,9
Kültürel-ailesel MR	%3-12	
Tanı konulamayan	%30-75	%48

## Kromozom Anomalileri

Vakalarımızın 10'unda (%9,4) kromozomal anomali saptandı. Yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında ortalama bir değer olduğu görüldü. Literatürde bu oran %4 ile %35 arasında değişmektedir.<sup>28,29,31,38,52, 55,56,64,68, 70,71</sup>

Kromozom anomalileri kendi aralarında değerlendirildiğinde çoğunluğu Down sendromu (6/10, %60) oluşturmaktadır. Çoğunluğun Down sendromu olmasının nedeni bu hastalığın diğerlerine göre nisbeten daha iyi tanınması ve kliniklere refere olunmasına bağlıdır. Down sendromu 0,8-1/1000 canlı doğumda bir görülür.<sup>12</sup> Çalışmalara bakıldığında MR'li bireylerde %4-12 oranıyla en sık görülen kromozomal anomali olduğu ve saptanabilen etiyolojinin %22'sini oluşturduğu ortaya çıkmaktadır.<sup>12,64, 92</sup> Down sendromunun kromozomal anomaliler içerisindeki oranını, Stromme ve ark. %80, Phelan ve ark. %81, Jacobs ve ark. %70, Schreppers-Tijdink ve akr. %70 Rauch ve ark. ise %41 olarak bulmuşlardır.<sup>10,92-95</sup> Ülkemizde ise Özmen ve ark. %58, Cora ve ark. %56, Aydoğdu ve ark %100 olarak saptamışlardır.<sup>96-98</sup> Bizim oranımız ise %60 ile yurt dışı çalışmalara göre biraz daha düşük bir değer olmasına karşın ülkemizde yapılan iki çalışma ile yakından örtüşmektedir.

Bir vakada (%0,9) Turner sendromu belirlendi. Turner sendromu kızlarda 1/1000-1/5000 oranında görülür.<sup>99</sup> Son döneme ait veriler X kromozomunun algısal becerilerde önemli rol oynadığını desteklemektedir. Turner sendromundan etkilenen bayanlarda X kromozomunu anneden alanlar babadan alanlara göre sosyal algı becerilerinde daha fazla bozukluk göstermektedir. Phelan ve ark. Turner sendromu oranını MR'li bireylerde %0.55 bulurken, Hunter ve ark. %2,4 olarak saptamıştır.<sup>58,92</sup> Ülkemizde Özmen ve ark. %0.8 bulurken Cora ve ark. ile Aydoğdu ve arkadaşları Turner sendromu belirlememişlerdir.<sup>96-98</sup> Bu oranlara bakıldığında çalışmamızda bulunan oranın yurt dışı kaynaklara göre ortalama bir değerken, ülkemizdeki çalışmalara göre biraz yüksek bir değer olduğu görülmektedir.

Kromozomal anomaliler içerisinde Klinefelter sendromu 1 (%0,9) vakada saptandı. Klinefelter sendromu en sık görülen cinsiyet kromozom anomalisidir ve toplumda 1/400-1/1000 canlı doğumda bir görülür.<sup>100</sup> Bu bireyler yüksek oranda konuşma ve dil bozukluklarına sahiptir. Erken dönemde enstitülerde bulunan yüksek seçilmiş vakalarla yapılan çalışmalarda bu bireylerde MR'nin, psikiyatrik bozuklukların ve suça yatkınlığın arttığı bildirilse de son dönemdeki yayınlarda bu oranların sanıldığı kadar fazla olmadığı bildirilmektedir.<sup>101,102</sup> Literatürde MR'li

vakalarda Klinefelter sendromunun sıklığı ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Khalifa ve ark. 670 prepubertal mental retarde vaka içinden 8'inde (%1,2) Klinefelter sendromu saptadılar.<sup>100</sup> Bu oran çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Saptanan diğer iki kromozomal anomali ise trizomi 8 ve 4q trizomi idi.

Vaka grubumuz içinde Frajil X sendromu saptanmadı. Frajil X sendromu en sık görülen kalıtsal ve tek gen GG/MR nedenidir.<sup>1,2,35-40</sup> Sıklığı erkek çocuklarda yaklaşık 1/4000-6000 ve kızlarda 1/8000'dir.<sup>99,103</sup> Van Karnebeek ve ark. MR'li olgular içinde Frajil X sendromu bulunma oranını %2 olarak bildirdiler.<sup>4</sup> De Vries ve ark. ise seçilmemiş MR okul çağı çocuklarında yaptıkları bir çalışmada moleküler genetik testle Frajil X prevalansını erkeklerde %1 kızlarda ise %3 olarak buldular.<sup>37,104</sup> Ülkemizde ise Cora ve ark. %5, Demirhan ve ark.%11 oranlarını bulurken, Özmen ve ark. ile Aydoğdu ve ark. bizim gibi, çalışmalarında Frajil X sendromu saptamamışlardır.<sup>96,97,98,105</sup> Bizim çalışmamızda literatürde %2 civarında olan bu oranı yakalayamamamızın nedeni bu tetkikin çalışmanın son kısmında hastanemizde yapılabilir hale gelmesi ve sadece 41 olguya uygulanmış olması olabilir.

Son dönemde 500'den fazla genetik hastalığın MR ile ilişkili olduğu<sup>106</sup> ve kromozom tetkiklerinin GG/MR etiolojisinin aydınlatılması üzerindeki etkinliğinin arttığı bilinmektedir. Kromozom anomalileri çalışmalarda %4-35 oranında rapor edilmektedir ve sitogenetik analizler tanı araçlarında en önemli yeri almaktadır. Subtelomerik bölgelerin Saccone ve ark. tarafından 1992 yılında gen açısından zengin olduğunun bulunmasından beri bu kısımla ilgili tanı konulamamış MR vakalarında FISH, HRBT, UPD gibi sitogenetik analiz çalışmaları geliştirilmiş ve küçük kromozom anomalilerin tanımlanmasında büyük gelişme sağlanmıştır. Literatür raporlarından subtelomerik analizlerin fiziksel anomalilerle birliktelik gösteren orta ve ağır MR'lerde tanı koymada faydalı olduğu gösterilmiştir.<sup>107-109</sup> Submikroskopik subtelomerik kromozom bozuklukları orta ve ağır MR vakalarda %6,5-7,4<sup>107, 108</sup> hafif MR vakalarında % 0,5-10,3<sup>110,111</sup> oranında bulunmaktadır. Teknik zorluklar, tarama maliyetleri ve her genetik merkezde yapılamayışından dolayı subtelomerik bozukluk araştırma endikasyonu olarak, ailede MR hikayesi, prenatal dönemden başlayan büyüme geriliği, postnatal büyüme geriliği veya aşırı büyüme, iki veya daha fazla fasiyal dismorfik yapı ve bir veya daha fazla yüz dışında dismorfik yapı ve/veya konjenital anomali bulunması önerilmektedir.<sup>2</sup>

Bununla birlikte çalışmalarda kullanılacak analizin çeşit ve düzeyiyle ilgili klinik

endikasyonlar halen tartışmalıdır. Curry ve ark. tarafından kesin tanısı olmayan her GG/MR olan bireye standart 500 band düzeyinde sitogenetik analiz yapılması şeklinde olan genel düşünce onaylanmıştır.<sup>2</sup> Aynı zamanda mikrolelesyon tanısı düşünülen bireylerde odaklanmış FISH analizinin belki de ilk basamak olabileceği ve fenotipi bilinen kromozomal olmayan sendrom ve kromozomal aberasyon vakalarında (Brahman de Lange sendromu ve 3q26-27 duplikasyonu gibi) HRBT yapılması gerektiği bildirilmiştir.

Çalışmamızda neredeyse yarısını oluşturacak şekilde yüksek bir oranda etiyojisi aydınlatılmamış hastalar vardır. Hastalarımıza FISH, HRBT gibi etiyojoloji aydınlatmada %0,5-10,3<sup>110,111</sup> oranında katkıda bulunabilecek ileri sitogenetik tetkikler uygulanmadığından çalışmamız genetik alanında sınırlı bir araştırma şeklinde olmuştur.

### **Bilinen Tek Gen Hastalığı**

Araştırmamızda gen çalışması yapılamadığından bilinen tek gen hastalık başlığı altında gruplama yapılmadı, fakat bu grup altında yer alabilecek metabolik hastalık grubuna dahil edilen 5 hipotiroidi, 1 fenilketonüri, 1 mukopolisakkaridoz, 1 glikojen depo hastalığı ve tanınabilen sendromlar kısmına dahil edilen 1 Rett sendromu olmak üzere 9 (%8.5) vaka bulunmaktadır. Literatürdeki çalışmalarda ise oranlar genellikle %3-9 arasında değişmektedir.<sup>28, 29,31 38, 52, 55,56,64,68, 70,71</sup> Çalışmalar değerlendirildiğinde Fryns ve ark. 1986 yılında yaptıkları araştırmada bilinen tek gen hastalıkları oranını %19.5, Battaglia ve ark. 1999 yılında %8.3 olarak bulmuşlardır.<sup>68,28</sup> Çalışmaların yapıldıkları merkezler ve hasta grupları farklı olduğu için yıllara göre tanı oranı söylemek mümkün olmamakla birlikte eğilim bu yöndedir.<sup>2</sup> Literatürde bilinen tek gen hastalığı oranı en yüksek Fryns ve ark.'nın yaptıkları çalışmada bulunmuştur.<sup>28</sup>

### **Tanınabilen Sendromlar**

Çalışmamızda tanınabilen sendromlar içerisinde 1 (%0,9) Rett sendromu, 1(%0,9) Pierre Robin sendromu, 1(%0,9) Walker Warburg sendromu ve 1(%0,9)

Otizm olmak üzere 4(%3,8) vaka saptandı. Literatürdeki %3-7 arasında değişen oranlarla karşılaştırıldığında çalışmamız diğer çalışmalarla uyumlu idi.<sup>28,29,3138,52,55,56,64,68,70,71</sup> Küçük malformasyon ve stigmatları tanımak ve gözden kaçırmamak ve sendromları tanımlayabilmek her zaman kolay olmamakta ve tecrübe gerektirmektedir.

### **MSS yapısal anomalileri**

Tanı konulan grupta sınıflandırılan MSS yapısal anomalileri literatürde %7-17 oranında bildirilmektedir.<sup>28,2938,52,55,56,64,68,70,71</sup> Çalışmamızda etiyolojik dağılımda bu oranı %10,4 olarak vermemize karşın aslında %17 vakada yapısal MSS anomalisi saptandı. Aradaki bu %6,6'lık fark bu hastaların başka bir özgün tanısının bulunması ve bu tanılara göre gruplandırılmasından kaynaklanmaktadır. Her iki değerde literatürle karşılaştırıldığında uyumlu olduğu görülmektedir, fakat toplam yapısal anomali oranına %17 olarak bakıldığında üst sınırdaki bir değer olduğu dikkati çekmektedir. Bunun nedeni yaptığımız araştırmada her vakaya tanısı olsun ya da olmasın kranial görüntülemenin, yapılabiliyorsa MRG'ın, planlanması ve uygulanması olabilir. Vakaların 8'inde (%7,5) hidrosefali, 7'sinde (%6,6) dismiyelinizasyon, 5'inde (%4,7) korpus kallozum hipoplazisi, 1'inde (%0,9) Dandy Walker malformasyonu, 1'inde (%0,9) lisensefali tespit edildi. Dört vakada ise 1'den fazla anomali mevcuttu. Literatürde çalışmaların tipi, zamanı (CT veya MRG'ın kullanılabilirliği) ve hasta seçme kriterlerine göre değişken anormal kranial görüntüleme bulguları ve MSS yapısal anomali oranları belirtilmektedir.<sup>2</sup> Araştırma sonuçlarına göre görüntüleme tetkiklerinin endikasyonu her hastaya uygulanması gerektiğinden, sadece bazı klinik durumlarda yapılmasına kadar değişmektedir.<sup>2,3,4,55,56</sup>

Curry ve ark. 1997 yılında Konsensus Konferans'ında GG/MR değerlendirme rehberini yayınladılar.<sup>2</sup> Literatür taraması sonucunda araştırmacılar nörolojik görüntülemelerin özellikle mikrosefali, makrosefali, konvülsiyon, psikomotor gerilik ve nörolojik bulguların varlığında önem kazandığını, normosefalik ve fokal nörolojik bulguların olmadığı durumlarda etkinliğinin bilinmediğini ileri sürdüler.<sup>2</sup> Son on yılda moleküler sitogenetik ve kranial görüntüleme yöntemlerinde önemli ilerlemeler sayesinde yeni bozuklukların saptanması ve tanımlanmasında gelişmeler yaşandı. Bianchi ve ark. 2000 yılında hafif MR, ağır konuşma geriliği olan, fokal nörolojik

bulguları olmayan, normosefalik, fizik muayenesi normal, standart genetik, kan, idrar ve metabolik testleri normal olan iki kız kardeşte beyin proton magnetik rezonans spektroskopisinde beyaz cevherde tam kreatinin/fosfokreatinin eksikliği saptadılar.<sup>112</sup> Sonucunda da devam eden çalışmalarla yeni bir kreatinin metabolizma hastalığı bulundu.<sup>112</sup> Kreatin monohidrat verilmesi ile tam tedavi sağlandı ve hastaların mental durumlarında gelişme görüldü. Bu çalışma kraniyal görüntüleme endikasyonları üzerindeki tartışmaları artırmıştır. Çalışmamız verileri altında kraniyal görüntülemelerin etiyolojisi belli olmayan her GG/MR bireye yapılmasını uygun bulmaktayız.

### **Metabolik/Endokrin nedenler**

Literatürde Metabolik/Endokrin nedenler %1-8<sup>28,29,31,38,52,55,56,64,68,70,71</sup> oranında belirtilmektedir. Van Karnebeek ve ark. 16 çalışmanın değerlendirilmesi sonucunda median değeri %1 olarak belirlemişlerdir.<sup>4</sup> Çalışmamız ise %9,4 ile bu değerlerin üstüne çıkmış bulunmaktadır. Vakalarımızın 5'i (%4,7) hipotiroidi ve geri kalan 5'i ise sırasıyla fenilketonüri, mukopolisakkaridoz, glikojen depo hastalığı, osteopetrozis ve hiperfosfatazya idi. Diğer çalışmalara göre oranlarımızın yüksek olması iki nedene bağlanabilir. Bunlardan bir tanesi bölgemizdeki tek referans Hastane olmamızdan dolayı bu özellikli vakaların çalışmamızda toplanması olabilir. Diğer neden ise Bölgemizdeki iyot eksikliğine ek olarak ülkemizde yenidoğan hipotiroidi taramasının yapılmaması ve hipotiroidi vakalarının geç yakalanmasının yansması olarak total oranımızı arttıran ve vakaların yarısını oluşturan yüksek hipotiroidi oranı olabilir. Literatürde MR nedeni olarak metabolik hastalık gruplarına bakıldığında bu geniş yelpazede en çok hipotiroidi, fenilketonüri ve galaktozemi yer almaktadır ve bizim çalışmamızla da benzerlik göstermektedir.<sup>2,50,53,54</sup> Ülkemizde yapılan çalışmalarla karşılaştırdığımızda ise hipotiroidi oranını Özmen ve ark. %4,1, Aydoğdu ve ark. ise %1,9 bulmuşlardır.<sup>96-98</sup> Fenilketonüri de ise sırasıyla %2,8 ve %1,9 olarak belirlenmiştir. Hastanemizde hipotroidi taraması konusunda 18606 bebek taranmış ve hipotiroidi sıklığı 1/2326 bulunmuştur.<sup>113</sup> Ülkemizde Fenilketonüri ile ilgili en geniş çalışmalardan birini Özalp ve arkadaşları gerçekleştirmiştir. Özalp ve ark. yaptıkları çalışmada 170466 yenidoğan taranmış ve fenilketonüri insidansı diğer ülkelere göre oldukça yüksek olan 1/4320 değerini saptamışlardır.<sup>114</sup> Yine Özalp ve arkadaşlarının aminoasit metabolizması bozuklukları açısından taradıkları 10800



MR'li vakada %5,3'ünde pozitif sonuç elde ederken bunların dağılımında %4,7 ile fenilketonüri ilk sırayı almıştır. <sup>114</sup> MR'ye en çok sebep olan metabolik neden olarak hem kendi çalışmamız hem de ülkemizdeki diğer araştırmacıların çalışmalarında öne çıkan bu iki hastalığın en önemli özelliklerinden biri de erken tarama yöntemleriyle saptanıp uygun tedaviyle önlenabilir olmasıdır. Ülkemizde son dönemde fenilketonüri için sıkı bir tarama yapılmaktayken hipotiroidi için bundan bahsetmek mümkün olmamaktadır. Ancak 2007 yılından itibaren hipotiroidi taramasının başlıyor olması da oldukça sevindirici bir durumdur. İlerleyen günlerde bu önem taşıyan ulusal taramaların muntazam uygulanıp MR gibi önemli komplikasyonların çok daha az seviyelere indirgenmesini ümit etmekteyiz.

Literatüre baktığımızda metabolik testlerin MR'li bireyler üzerindeki etkinliği hakkındaki bilgilerin sınırlı olduğunu görmekteyiz. Bunlardan birisi bu konuda çok fazla yayın olmaması diğeri ise çalışmalarda kullanılan metabolik testlerde bir standart olmamasıdır. %1-8 <sup>28,29,31,38,52,55,56,64,68,70,71</sup> arasında değişen oran okul çocukları gibi seçilmemiş popülasyonda %1 civarındayken sağlık merkezli çalışma popülasyonunda üst sınıra çıkmaktadır. <sup>58,115-117</sup>

Van Karnebeek ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada ise vakalar basamak basamak gözden geçirildikten sonra seçilmiş bireylerde uygulanan metabolik testlerde bu oran %14'e kadar çıkmaktadır. <sup>4</sup> Papavasiliou ve ark, Curry ve ark, Van Karnebeek ve ark ve Hunter gibi araştırmacıların yaptıkları çalışmalar sonucunda metabolik hastalıkların seçilmemiş gruplarda yaklaşık %1 gibi az bir oranda görülmesinden dolayı genel bir kanı olan her vakaya idrar kan aminoasit profili, organik asit profili, serum laktat ve pürivik asit düzeyi gibi metabolik tetkiklerin yapılmaması gerektiği fikrini desteklemişlerdir. <sup>115,118,2,4,58,119</sup> Metabolik tetkiklerin hikaye, fizik muayene ve genetik bulgular ışığındaki beklentilere göre belli bir gruba hedeflenerek yapılması önerilmektedir. Çalışmamızda da metabolik hastalıkların tanıları bulgular ışığında hareket edilerek konuldu. Çalışmamızda her ne kadar metabolik hastalık oranını yüksek bilsak da metabolik hastalıkların geniş yelpazesinden, uygulanacak tetkiklerin çeşitliliğinden ve ekonomik maliyetlerinden dolayı bu tetkiklerin sıradan her hastaya değil, seçilmiş ve uygun kriterleri sağlayan vakalara uygulanması taraftarıyız. Fakat hastaları değerlendirirken ülkemizdeki akraba evliliğine bağlı olarak artan ve yapılan çalışmalarda gösterilmiş yüksek metabolik hastalıkları da göz önünde bulundurarak endikasyonları biraz daha geniş

tutabiliriz.

### **Perinatal Nedenler**

Çalışmamızda 14 (%13,2) vakada perinatal nedenlerin GG/MR neden olduğu saptandı. Bunların 6'sı perinatal asfiksi, 3'ü prematürite, 2'si prematürite/IUGR, 2'si sepsis, 1'i kernikterus kaynaklı idi. Literatürde perinatal nedenler %5-25 arasında verilmektedir ve sonuçlarımız bununla uyum sağlamaktadır.<sup>28,29,31,38,52, 55,56,64,68, 70,71</sup> Aslında çalışmaya başladığımız sırada bu oranı antenetal gebelik takiplerinin iyi yapılmadığı ülkemiz şartlarında daha fazla bekliyorduk. Ancak iki etkenin çalışmamız verisini etkilediğini düşünmekteyiz. Bunlardan birincisi hastaların doğum bilgilerinin ailelerden detaylı alınamaması ve bir çoğunun ellerinde epikriz olmamasından dolayı bu döneme ait sağlıklı bilgi edinilememesi sonucunda tanı konulamaması idi. İkincisi ise bu kısımda önemli bir yer tutan perinatal asfiksi tanısında kesin tanı kriterlerini aramamız olabilir.

Perinatal nedenleri literatür eşliğinde kendi içinde değerlendirdiğimizde enfeksiyon başlığı altında karşımıza en sık etiyolojik etken olarak herpes simpleks virüs (HSV) ve grup B streptokoklar çıkmaktadır.<sup>12</sup> Canlı doğumlarda HSV insidansı 0.1-0.4/1000'dir.<sup>120</sup> 2 yaşına ulaşmış bireylerin %50'sinde MR belirlenir.<sup>121</sup> Grup B streptokok enfeksiyonunun uterus içinde, doğumda veya ilk 7 günde kazanılma insidansı 1.3/1000'dir ve menenjit oluşturduğu takdirde nörosensorial bozukluklara neden olmaktadır.<sup>12</sup> Düşük prevelansta görülen bu perinatal enfeksiyon hastalıkları etkili tedavi ve iyi bakım ile birleştirildiğinde MR'ye olan katkıları da çok aza inecektir.

Perinatal asfiksi tıptaki gelişmelere rağmen SP, MR, öğrenme bozukluğu ve epilepsi gibi kronik handikapların sık görülen etkeni olma özelliğini halen devam ettirmektedir.<sup>122</sup> Matür doğan bebeklerde 2-4/1000 oranında görüldüğü tahmin edilmektedir.<sup>122</sup> Bunların yaklaşık %15-20'si yenidoğan döneminde kaybedilirken %25'inde kalıcı nörolojik hasarlar oluşmaktadır.<sup>122</sup> Birçok çalışmada perinatal asfiksi oranı yaklaşık %5 olarak verilse de özellikle bazı gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmalarda bu oran %25'e kadar çıkmaktadır.<sup>12,123</sup> Çalışmamızda bizde daha yüksek bir oran beklerken genel kaniya yakın %5,7 oranını bulduk. Özmen ve ark. ise perinatal komplikasyonlar başlığı altında İstanbul'da bu oranı %21 olarak saptadılar.<sup>96</sup> GG/MR'nin perinatal asfiksiye bağlı olduğunu söyleyebilmek için bazı

klirik bulguların bulunması gerekmektedir. Bunlar asfiksiniin ağır ve uzun sürmesi, etkilenen bireyde multiorgan tutulumuyla seyreden ağır ensefelopati kliniği ve SP'dir.<sup>124,125</sup> Biz bu kriterlere uymayan hastalarda perinatal asfiksi tanısını kullanmadık. Diğer alışmaları da göz önünde bulundurduğumuzda perinatal asfiksiniin uzun dönem komplikasyonlarını önlemek veya azaltmak için daha fazla araştırma ve uğraş gerekmektedir.

Düşük doğum ağırlığı ve prematürite MR risk faktörünü artırmaktadır.<sup>12</sup> Düşük doğum ağırlıklı bebekler yaklaşık %7 oranında görülmekte olup son yirmi yıldaki yaşam oranlarındaki artmaya rağmen matür bebeklere göre %21-28 oranından daha fazla MR riski taşımaktadırlar.<sup>126</sup> Popülasyon temelli çalışma raporlarında preterm ve düşük doğum ağırlıklı bireylerde MR prevalansı %4-21<sup>127-129</sup> olarak verilirken term bebeklerde bu oran %1-2'dir.<sup>129</sup> alışmamızda ise 3 (%2,8) vakada prematürite 2 (%1,9) vakada prematürite+IUGR saptanarak literatürle uyumlu sonuç elde edildi.

Gelişen teknoloji ile teşhis, tedavi ve perinatal bakım olanaklarındaki ilerlemelere rağmen MR oranında fazla bir değişiklik gözlenmemektedir.<sup>125</sup> İlerleyen bakım hizmetleriyle hastaların komplikasyonları azaltılırken çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşatılmasından doğan komplikasyonlar devam etmektedir.

### **Postnatal Nedenler**

Bu grup içersinde enfeksiyonlar, kafa travmaları, kazalar, orak hücreli anemi ve beyin tümörleri gibi nedenlere bağlı felçler, çevresel/teratojenik nedenler ve kültürel-ailesel nedenler yer almaktadır. Çalışmamızda postnatal nedenlerden enfeksiyon hastalığı başlığında 2 (%1,8) vakada meningoensefalit,1 (%0,9) vakada menenjit, 1(%0,9) vakada sepsis, 1(%0,9) vakada akut disamine ensefalomyelit olarak ve çevresel nedenler başlığı altında ise 1(%0,9) vakada olmak üzere toplam 6(%5,7) vakada tespit edildi. Çalışmalarda bu oran %3-15 olarak belirtilmektedir.<sup>28,29,31,38,52, 55,56,64,68, 70,71</sup> Hemofilus influenzae b aşısı ile birlikte son birkaç yıldır konjuge pnömokok aşısı kullanılmaya başlandığından beri menenjit ve menenjit sekellerinin azalması beklenmektedir.<sup>130,131</sup> Görüldüğü üzere postnatal MR nedenleri arasında yer alan menenjitler önemli ölçüde önlenbilir veya azaltılabilir etkenlerden olmaktadır. Ancak ülkemizde Hemofilus influenzae b aşısı gerek ekonomik nedenler gerekse ailelerin ilgisizliği nedeniyle çok yaygın olarak uygulanmamaktadır. Sağlık

Bakanlığı bu aşığı aşı takvimine alsa da henüz düzenli bir uygulama başlamamıştır. Çalışmamızda da enfeksiyon etkenleri diğer çalışmalardan biraz daha yüksek çıkmıştır.

Araştırmalarda MR'ye neden olan çevresel etkenler yetersiz beslenme, toksinler, teratojenler, aile ortamı, okul ortamı gibi sebeplerdir. <sup>132,133</sup> Sanayinin gelişmesiyle birlikte toksik maddeler artmakta ve kirlilik tüm canlıları etkilemektedir. Bunlardan çok sık karşılaştığımız kurşun, metil merkürü ve poliklorine bifenil ciddi nörolojik hasar ve MR yapabilir. <sup>12</sup> Yapılan 3 kohort çalışmasında kurşuna maruz kalan okul çağı çocuklarında IQ değerlerinin diğerlerine göre 2-6 puan düşük olduğu saptanmıştır. <sup>134-136</sup> Toksik maddelerin çoğu, etiyojisi bilinmeyen vakalar da göz önüne alındığında MR'li bireylerin %1'ini etkilediği tahmin edilmektedir. Hafif MR, yüksek okulu bitiremeyen annelerin çocuklarında 4 kat daha fazla görülmektedir. <sup>1</sup> Bunun nedenini hem genetik (kognitif bozuklukların genetik geçişi) hem de sosyoekonomik faktörler (fakirlik, beslenme yetersizliği) oluşturabilir.

Çalışmamızda etiyojik nedenler araştırılırken çevresel faktörlerin pek göz önüne alınmaması, sorgulanmaması sonucunda bölgemizdeki sosyoekonomik ve kültürel yapıya bağlı olarak beklenen yüksek çevresel MR tanılarının konulamaması çalışmamızın bir eksikliğini oluşturabilir.

### **Tanı Konulamayan GG/MR Olguları**

Etiyojik tanı konulamayan 51 (%48) vakalık grup özel klinik ilgi uyandırmaktadır. Bu grubun 1/3'lük kısmı sendromik MR ve geri kalan 2/3 lük kısmı nonsendromik MR olarak sınıflandırıldı. "Sendromik/nonsendromik" ve "spesifik/nonspesifik" tanımları bir çok vakada iç içe geçti. Bir çok hafif form MR sendromları tipik tüm spesifik klinik özellikleri göstermeyerek veya bazı küçük fakat oldukça yönlendirici işaretleri, belli bir kısma odaklanılıp gözden kaçırılarak tespit edilememiş olabilir. Fragil X sendromu özellikle küçük çocuklarda nonspesifik fenotipiyle karakteristik davranışsal özellikleri gözden kaçabilecek bir vaka örneği olabilir. Çalışmalar, hastaların tekrarlayan vizitlerinin tanı koyma oranlarını arttırdığını göstermektedir. <sup>2</sup> Çalışmamızın verileri 2 yıllık bir takip süresinde oluşmuştur ve vakalarımızın ortalama yaşları küçüktür. Zamanla, hastalıkların ortaya çıkacak tanı koydurabilecek yeni klinikleriyle ve geliştirilen yeni tanısall tetkiklerle etiyojik tanı

konulmamış MR'li hastalarımızın azalacağını düşünmekteyiz.

### **Çalışmada Saptanan Diğer Klinik, Fizik Muayene ve Laboratuvar Bulguları**

Olguların gelişim basamakları değerlendirildiğinde %71,7'sinde başını dik tutmada, %72,7'sinde destekli ya da desteksiz oturmada, %54,2'sinde yürümede ve %54,2'sinde konuşmada gecikme mevcuttu. Bu oranlara baktığımızda GG/MR'li bireyler hayatlarının ilk bir yaş döneminde ikinci yaş dönemine göre daha fazla gerilik göstermektedir. Bu bulgulardan sağlanacak fayda, ailelerin ve sağlık çalışanlarının bu erken dönemde gelişim açısından daha dikkatli olup saptayacakları bulgularla GG/MR tanısının erken konulması ve uygulanılacak tedavi, müdahale ve eğitimlerle komplikasyonların en aza indirgenmesi olacaktır.

Vakaların 28'inde (%26,4) boy kısalığı saptandı. Normal popülasyona göre bu yüksek oran hastalarımızın önemli bir kısmında SP, çeşitli sendromlar (Down sendromu, Turner sendromu gibi), ve metabolik hastalıklar bulunmasından kaynaklanmaktadır.

Çalışmamızda 19 (%17,2) olguda düşük ağırlık, 7 (%6,6) olguda obezite saptandı. Son yıllarda tüm dünyada prevalansı artan ve kronik hastalıklar zinciri oluşturan obezite bizim vaka grubumuzda da hafif artış gösterse de asıl problem beslenme zorluklarına bağlı düşük ağırlıktır. Özellikle kronik hastalığı olan ağır MR'lerde ve SP gibi beslenmede fiziksel olarak problem yaşayabilecek olgularda daha dikkatli ve planlı davranmak gerekir. Besleme hatalarına bağlı aspirasyon gibi ciddi sorunlar ve bunların devamı şeklinde görülen önemli komplikasyonlar oluşabilir.

Vakaların 39'unda (%36,8) mikrosefali ve 6'sında (%5,7) makrosefali saptandı. Mikrosefali bir hastalık adı değil, bir çok durumun semptom veya bulgusudur.<sup>137,138</sup> Mikrosefalinin genellikle MR ile birlikte olduğuna inanılsa da bu her zaman doğru değildir.<sup>139</sup> Baş çevresi 2 SD altında olan bireylerde MR riski %33 artmaktadır.<sup>140</sup> Okul çağındaki normal çocuklarda yapılan bir araştırmada mikrosefali oranı %1,9 bulunmuştur.<sup>141</sup> Yapılan çalışmalarda MR'li bireylerde mikrosefali oranı % 20 civarında verilmekteyken<sup>10</sup>, Wtemberg ve ark %31 oranı ile bize yakın bir değer bulmuşlardır.<sup>138</sup> Mikrosefali MR açısından önemli risk faktörü oluşturmaktadır. Bu nedenle bu olgular yakın takip edilmeli ve ailelerine yakın danışmanlık hizmeti verilmelidir.

Olgularımızın 21'inde (%19,8) SP saptandı. SP, bir şemsiye terimdir. <sup>122</sup> Neden olan faktörler ve oluşan klinik tablo açısından son derece heterojendir. SSS'nin, intrauterin dönemde başlayıp yaşamın ilk yıllarında da devam eden gelişim sürecinin, herhangi bir döneminde karşı karşıya kalabileceği olumsuzluklar bu tabloya neden olabilmektedir. Günümüze kadar yapılan insidans ve prevalans çalışmaları sonucunda, Batı toplumlarında SP prevalansının, yaklaşık olarak, 1000 canlı doğumda 2-3 olduğu konusunda ortak bir görüş vardır. <sup>142,143</sup> Ülkemizde ise istatistiksel kayıtların yetersiz olması nedeniyle SP prevalansı ile ilgili kesin sayılar verilememektedir. Türkiye Spastik Çocuklar Derneği'nin kayıtlarından elde edilen bilgiler ışığı altında, Türkiye'de SP prevalansının 1000 canlı doğumda 5-8 olduğu tahmin edilmektedir. <sup>144</sup>

SP'li çocuklarda MR problemi de oldukça sıktır. <sup>122,142</sup> Ağır MR nedeni primer olarak; genetik, biyokimyasal, viral ve gelişimsel olabilir. Ancak SP'ye eşlik eden MR, olasılıkla asfiksi ile ilişkilidir. <sup>145</sup> SSS'nin etkilenmesi, direkt olarak zekayı etkiler. Bunun yanında SP'li çocuklarda eşlik eden bazı sorunlar MR gelişmesine katkıda bulunur. Görememe, işitememe, konuşamama, iletişim kuramama, bağımsız olarak hareket edememe, özel okullara gidememe, eğitim alamama gibi faktörler bu konuda oldukça etkin rol oynamaktadır. Epileptik nöbet geçirme ve kullanılan antiepileptik ilaçların da katkısı unutulmamalıdır. Nordmark ve ark. SP'li çocukların yaklaşık %70'inde MR saptamıştır. <sup>146</sup> MR vakalarında yapılan çalışmalarda ise MR'nin derecesine göre SP görülme oranları %6-30 arasında değişmekle birlikte genel bilgi %20 civarında olduğudur. Çalışmamızda ki %19,8 SP oranı diğer araştırmalarla uygunluk göstermektedir. <sup>12</sup>

Global GG ve MR olan çocuklar görme ve işitme bozukları bakımından yüksek risk oluşturmaktadır ve bunların değerlendirilmesi global GG'likli çocuklarda başlangıç müdahalesinde önemli bir yer tutar. <sup>112</sup> Bu bozukluklar genellikle düzeltilebilirdir ve düzeltilmediği takdirde gelişimin ilerlemesini ve rehabilitasyonu kötü yönde etkilerler. Spesifik bir sensoriyel bozukluğun saptanması aynı zamanda GG/MR etiyolojisinin aydınlatılmasında yardımcı olabilir.

Çalışmamızda vakaların 4'ünde 1'den fazla olmak üzere 19'unda (%17,9) strabismus, 5'inde (%4,7) nistagmus, 2'sinde (%1,9) katarakt, 2'sinde (%1,9) optik atrofi, 1'inde (%0,9) retinal atrofi olmak üzere 25'inde (%23,6) görme bozuklukları saptandı. Literatürde bu oranlar %13-50 arasında değişmektedir. <sup>147-150</sup> Çalışmamız

sonuçları literatür ile uyumlu olmakla birlikte ortalamanın hafif altında bir değer oluşturmaktadır. Bunun açıklaması da çalışmamızda refraksiyon kusurlarının sağlıklı olarak değerlendirilip kaydedilmediğinden çalışmada yer almaması sonucunda oranımızın birazda düşük çıkmış olması muhtemeldir. Araştırmamızda görme bozukluklarından strabismus %17,9 ile en sık bulgu olarak dikkat çekmektedir.

İşitme bozukluklarına bakıldığında vakalarımızın 10'unda (%9,4) hafif, 5'inde (%4,7) orta, 2'sinde(%1,9) ağır olmak üzere toplam 17 (%16) olguda işitme kaybı saptandı. Çalışmamız Kwok ve ark.'nın %18 oranında sağırılık saptadıkları çalışma ile uygunluk göstermektedir.<sup>150</sup> Rupa ve ark. ise yaptıkları çalışmada klinik olarak duyma kaybından şüphelenilen vakalarda uyguladıkları BERA testi sonucunda %91'inde duyma kaybı saptadılar.<sup>151</sup> Görme ve işitme bozuklukları, gösterdikleri yüksek oran nedeniyle, GG/MR bireylerin değerlendirilmesinde mutlaka araştırılmalıdır.

Psikiyatrik problemler normal popülasyonda %10 civarında görülürken bu oran MR'li bireylerde çok daha fazladır.<sup>19,152</sup> Literatürde aralarında Strome ve ark. ve Tonge ve ark.'nın yaptıkları toplum kökenli çalışmalarda genelde MR'li bireylerde psikiyatrik problem görülme oranları %40 civarında bulunurken Borthwick-Duffy farklı hasta gruplarını içeren 12 epidemiyolojik çalışmanın değerlendirmesinde oranların %14-80 arasında olduğunu bildirmiştir.<sup>19,153,154</sup> Biz ise çalışmamızda vakalarımızın 32'sinde (%30,8) davranış problemleri saptadık. Ağır MR vakalarında bu oran %83'e kadar çıkmaktadır. MR'li bireylerde psikiyatrik bozuklukların fark edilmesi zor olabilmekte ve bu vakaların çok dikkatli değerlendirilmesi gerekmektedir. MR vakalarında yüksek olan psikiyatrik bozukluklar zaten pek çok güçlüklerle mücadele eden bireyin ve ailesinin yaşantısını daha da güçleştirmektedir.

Olgularımızın 50'sinde (%47) kraniyal görüntüleme yöntemleri sonucunda patolojik bulgu saptandı. MR'li bireyler, morfogenez (holoprosefali gibi) veya histogenez (tüberoz skleroz gibi) de bir gelişimsel bozukluk olsun veya olmasın fonksiyonel olarak anormal bir beyine sahiptirler. Ağır MR'lilerde histopatolojik olarak %34-98 arasında yapısal beyin anomalisi bulunmaktadır.<sup>2,45,46</sup> Yaşayan hastaların %9-60'ında serebral görüntülemeye çeşitli anomaliler mevcuttur.<sup>2</sup> Oranların oldukça değişken olması yapılan çalışmanın tipine, hasta seçme kriterlerine ve zamanın değişkenliğine bağlıdır. Vakalarımızda da olduğu gibi MR'nin şiddeti arttıkça anormallik saptama oranı da artmaktadır. Literatür taraması sonucunda Curry ve ark

nörolojik görüntülemelerin özellikle mikrosefali, makrosefali, konvülsiyon, psikomotor gerilik ve nörolojik bulguların varlığında önem kazandığını, normosefalik ve fokal nörolojik bulguların olmadığı durumlarda etkinliğinin bilinmediğini saptamışlardır.<sup>2</sup> Çalışmamızda da mikrosefali, makrosefali, davranış bozukluğu, konvülsiyon, sepsis-menenjit ve perinatal asfiksi durumlarında kraniyal görüntüleme yöntemlerinin patolojik sonuç verme oranları daha fazla idi. Görüntülemelerdeki anomaliler her zaman yol gösterici ve tanı koydurucu olmamaktadır. Çalışmamızda %23 oranında saptandığı gibi, çoğu zaman bulgular atrofi gibi nonspesifik olmaktadır. Bizim vakalarımızın 11'ine (%10,4) görüntüleme yöntemleri sayesinde etiyolojik tanı konuldu. Çalışmamızdaki tanı koydurucu oran göz önünde bulundurarak kraniyal görüntülemelerin tanısı olmayan her hastaya yapılmasında yarar vardır.

Epilepsi MR ile birlikte en sık bulunan nörolojik bozukluktur ve normal popülasyonda ise 3-4/1000 sıklıkta görülür.<sup>155,156</sup> Epileptik hastaların %28-38'inde MR görülür.<sup>155</sup> Literatürde çalışma kriterlerine göre MR'li bireylerde epilepsi oranları değişken olup %4-32 arasında verilmektedir.<sup>12,74,110,156,157</sup> Çalışmamızda olgulardan 40'ı (%37,7) yaşamının herhangi döneminde en az bir defa konvülsiyon geçirmişti ya da geçirmekteydi. Basit febril konvülsiyon geçiren, hiç tedavi almamış ve nöbetleri tekrarlamayan 6 vaka çıkarıldığında epilepsi olarak tanımlanan 35 (%33) vaka diğer çalışmalara göre yüksek bir oran oluşturmaktadır. Çalışmamızda nöbetlerin çoğunluğu ilk bir yaş içinde başlamaktadır. Vakalarımızda çekilen EEG'lerin %35'inde patolojik bulgular saptandı. Epilepsi ile birliktelik gösteren sendromların saptanmasında EEG faydalı bir araç olabilmektedir. Shevell ve ark yaptıkları bir çalışmada epilepsi ile bağlantı kurarak %4,4 vakada etiyolojik tanıya gidilmiş ve EEG'nin önemi vurgulanmıştır.<sup>116</sup> Çalışmamızda sadece konvülsiyon geçiren vakalara EEG uygulandı.

Sonuç olarak MR/GG'li çocuklarda yaptığımız araştırmada %52 oranında etiyolojik neden saptanırken önemli bir kısmında sebep bulunamadı. Bu hastalarda SP, epilepsi, işitme ve görme problemlerinin sık görüldüğü saptandı. Tanı alan hastalar için uygun medikal ve paramedikal tedaviler düzenlendi, muhtemel veya ileride gelişebilecek komplikasyon ve fonksiyon bozuklukları tarandı, bu hastalar yakın takibe alındı ve eğitimleri planlandı. Özel eğitim almayan vakalar için Sağlık Kurul Raporu çıkartıldı ve uygunluklarına göre Milli Eğitim Kurumlarına veya özel eğitim kurumlarına yönlendirildi. SP vakalarında önemli yer tutan fizyoterapi tedavisi



planlandı ve bazı vakalar Ortopedi Kliniği ile birlikte takip edildi. Her ne kadar GG/MR'nin tam bir tedavisi olmasa da, 6m6r boyu devam edecek olan bu kronik hastalıkta etiyolojinin belirlenmesi, 6zg6n hastalığın ve komplikasyonların tedavisinin d6zenlenmesi, uygun eğitimin sağlanması hasta ve ailenin yaşam kalitesine 6nemli katkı sağlamaktadır. Pediatrist, psikiatrist, ortopedist, psikolog, 6đretmenler, sosyal çalışmacı ile rehabilitasyon ve eğitimleri planlanmalıdır. Anne ve babanın eğitimlerine 6nem verilmelidir. Etiyolojisi saptanamayan MR/GG'li olguları aydınlatmak için daha fazla çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır, bu çalışmalar daha geniş hasta gruplarıyla tekrarlanmalıdır.

## 6.SONUÇLAR

1. Hastanemizde görülen hastalar içinde MR sıklığı %2,8 bulundu.
2. Olguların %73,4'ü hafif, %17,7'si orta, %7,6'sı ağır ve %1,3'ü çok ağır MR olup, vakaların çoğunluğunu hafif MR oluşturmaktadır.
3. Erkek / kız oranı 1,3 olarak saptandı.
4. Olguların sadece %52'sinde etiyolojik neden saptanırken önemli bir kısmında neden bulunamadı.
5. 14 (%13,2) vakada perinatal nedenlerin GG/MR'a neden olduğu saptandı.
6. MSS yapısal anomalileri 18 (%17) vakada saptandı ve 11 (%10,8) vakada etiyolojik neden oluşturdu. Vakaların 8'inde (%7,5) hidrosefali, 7'sinde (%6,6) dismiyelinizasyon, 5'inde (%4,7) korpus kallozum hipoplazisi, 1'inde (%0,9) Dandy Walker malformasyonu, 1'inde (%0,9) lisensefali tespit edildi. Dört vakada 1'den fazla anomali mevcuttu.
7. Vakaların % 9,4'ünde kromozomal anomali saptandı.
8. Saptanan kromozomal anomalilerin en sık nedenini %60 ile Down sendromu oluşturmaktadır. Bunun nedeni Down sendromunun sık görülmesi ve kolay tanınabilir olması olabilir.
9. Vakalarımızın, 10'unda (%9,4) metabolik hastalık saptandı, bunlardan 5'i (%4,7) hipotiroidi ve geri kalan 5 ise sırasıyla 1 fenilketonüri, 1 mukopolisakkaridoz, 1 glikojen depo hastalığı, 1 osteopetrozis ve 1 hiperfosfatazya idi. Hipotiroidi ve fenilketonüri önlenebilir metabolik hastalıklar olarak yüksek oranlarıyla dikkat çekmektedir.
10. Perinatal asfiksi 6 (%5,7) olguda saptandı.
11. Postnatal nedenler enfeksiyon hastalığı başlığı altında; 2 (%1,8) vakada meningo ensefalit, 1 (%0,9) vakada menenjit, 1(%0,9) vakada sepsis,

- 1(%0,9) vakada ensefalomyelit olarak ve çevresel nedenler başlığı altında ise 1(%0,9) vakada olmak üzere toplam 6(%5,7) vakada tespit edildi.
12. 4 (%3,8) vakada sahip oldukları stigmatlara göre sendrom tanısı konuldu.
  13. Olguların %71,7'sinde başını dik tutmada, %72,7'sinde destekli ya da desteksiz oturmada, %54,2'sinde yürümede ve %54,2'sinde konuşmada gecikme mevcuttu. GG/MR'li bireyler hayatlarının ilk bir yaş döneminde ikinci yaş dönemine göre daha fazla gerilik göstermektedir.
  14. 19 (%17,2) olguda düşük ağırlık saptandı. GG/MR bireylerde beslenmede önemli problemler yaşanmaktadır.
  15. Vakaların 39'unda (%36,8) mikrosefali ve 6'sında (%5,7) makrosefali saptandı. Mikrosefali MR ile yakın ilişki göstermektedir.
  16. 35 (%33) vakada epilepsi saptandı. Epilepsi MR ile birlikte sık görülen bir nörolojik bozukluktur.
  17. Vakalarımızın 32'sinde (%30,8) davranış problemleri saptandı. Ağır MR'li vakalarda oran %83' e kadar çıkmaktaydı. Psikiyatrik problemler normal popülasyona göre çok daha fazla görülmektedir.
  18. Olgularımızın 25'inde (%23,6) görme bozuklukları, 17'sinde (%16) işitme kaybı saptandı. GG ve MR olan çocuklar görme ve işitme bozukları bakımından yüksek risk oluşturmaktadır ve bunların taranması gerekmektedir.
  19. Olgularımızın 21'inde (%19,8) SP saptandı. MR ve SP birlikteliği sık görülmektedir.

## 7.ÖZET

**Giriş:** Mental retardasyon bilişsel ve uyumsal işlevlerin geriliği ile karakterize gelişimsel bir bozukluktur. Mental retardasyon, etiyolojik nedenleri çok çeşitli ve görülme sıklığı %3 olan, toplumun çözülmesi gereken önemli sağlık sorunlarından. Bu çalışmada mental retardasyonlu olgularda en sık görülen nedenlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Materyal-Metod:** Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından tanı amaçlı araştırılıp, tedavi uygulanan 106 MR hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** 3750 hastanın taranması sonucunda 106 hastada GG/MR tanısı konuldu, sıklık %2,8 olarak belirlendi. Vakaların yaşları 6 ay-16 yıl (ortalama 5,3±4 yıl) arasında değişiyordu. Olguların 60'ı (%56,6) erkek, 46'sı (%43,4) kız, erkek / kız oranı 1,3 idi. Hastaların % 73,4'ünde hafif, % 17,7'sinde orta, % 7,6'sinde ağır, %1,3'ünde çok ağır mental retardasyon tespit edildi. Vakaların %52'sinde etiyolojik bir neden saptandı. Etiyolojik nedenler olarak 14 (%13,2) vakada perinatal nedenler, 11 (%10,4) vakada MSS yapısal anomalisi, 10 (%9,4) vakada kromozomal anomali, 10 (%9,4) vakada metabolik hastalık, 6(%5,7) vakada postnatal nedenler ve 4(%3,8) vakada sendrom tanısı saptandı. Kromozomal anomali olan 10 hastanın 6'sında Down Sendromu, 1'inde Turner sendromu, 1'inde Klinefelter sendromu, 1'inde trizomi 8, 1'inde parsiyel 4q trizomi saptandı. Metabolik taramaları patolojik olan 10 (%9,4) hastanın 5'inde hipotiroidi, 1'inde fenilketonüri, 1'inde mukopolisakkaridoz, 1'inde glikojen depo hastalığı, 1'inde osteopetrosis, 1'inde hiperfosfatazya saptandı. Yapılan kraniyal görüntülemelerin 50'sinde (%47) patoloji saptandı. Olguların 25'inde (%23,6) görme bozuklukları, 17'sinde (%16) işitme kaybı 35'inde (%33) epilepsi, 32'sinde (%30,8) davranış problemleri, 21'inde (%19,8) SP saptandı.

**Sonuç:** Mental retardasyonun nedenleri çok farklı olup toplumsal farklılıklar gösterir. Önemli bir kısmında tüm tetkiklere rağmen etiyolojik bir neden

bulunamayabilir. Bu olgularda, özgün tanı hasta birey için uygun medikal ve paramedikal tedavilerin belirlenmesi, ileride gelişebilecek komplikasyon ve fonksiyon bozukluklarının önceden tanınması, eğitimlerinin planlanması, gereksiz test ve değerlendirmelerin önlenmesinde önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Mental Retardasyon, Gelişimsel Gerilik, Etiyoloji, Kromozomal Anomali

## 8.SUMMARY

**Aim:** Mental retardation is a lifelong human disability characterized by impairment of cognitive and adaptive skills. It is a condition of great concern for public health and society. Which the etiopathogenesis encompasses so many different entities, mental retardation is estimated to occur nearly 3% of the population, and research on its etiology has always been a challenge in medicine. The aim of this study was to determine etiologic causes of mental retardation.

**Material and Method:** The study group was identified through a retrospective chart review of all children referred to the pediatric clinic of The Pediatric Department of Düzce University Medical Faculty for evaluation of any reason. A total of 106 developmental delay or mental retarded child were determined and studied retrospectively.

**Results:** 106 children (60 males, 46 females) met the inclusion criteria among 3750 new children seen at the pediatric clinic. The mean age at the time of assessment was  $5,3\pm 4$  years (range 6 months-16 years). The degree of mental retardation was mild in 73,4%, moderate in 17,7%, severe in 7,6% and profound 1,3% cases. Etiologic diagnosis were determined in 52% of the patients classified under the following categories: perinatal complications in 14 (13,2%) patient, cerebral dysgenesis in 11 (10,4%), chromosomal abnormalities in 10 (9,4%), metabolic disorders in 10 (9,4%), postnatal complications in 6 (5,7%) and genetic/dysmorphic syndromes in 4 (3,8%), cases. The diagnosed group consist the 10 (9,4%) patients with chromosomal abnormalities were Down syndrome in 6 cases, Turner syndrome in 1, Klinefelter syndrome in 1, Trisomy 8 in 1 and partial 4q Trisomy in 1 case. Metabolic disorders were hypothyroidism in 5 cases, phenylketonuria in 1, mucopolysaccharidoses in 1, glycogen storage disease in 1, osteopetrosis in 1 and hyperphosphatasia in 1 case. 50 (47%) patients had an abnormality in cerebral

imaging. Patients had some others impairments, these were visual impairment in 25 (23,6%) patient, hearing impairment in 17 (%16), epilepsy in 35 (33%), behavioral disorders 32 (%30,8) and cerebral palsy in 21 (%19,8)

**Conclusion:** So many causes may be found in mental retardation and they may show differences from culture to culture. In spite of the a lot of studies in many patients etiology can't be found. Larger studies are need to enlighten etiology in mental retardation. Specific diagnosis in these patients will clarify the possible causes of the problem and pathogenesis, thus it will help to inform the families correctly about risks of reemerging of disease and prognosis, treatment possibilities and prenatal diagnosis.

**Key Words:** Mental Retardation, Developmental Delay, Etiology, Chromosomal Abnormalities

## 9.KAYNAKLAR

1. Bruce KS, Mark LB. Mental Retardation . In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed, Philadelphia: WB Saunders Comp, 2004;138-143
2. Curry CJ, Stevenson RE, Aughton D, Byrne J, Carey JC, Cassidy S, et al. Evaluation of mental retardation: recommendations of a Consensus Conference: American College of Medical Genetics. Am J Med Genet 1997; 72(4):468-77.
3. Battaglia A, Carey JC. Diagnostic evaluation of developmental delay/mental retardation: An overview. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2003 Feb 15;117(1):3-14.
4. Van Karnebeek CD, Jansweijer MC, Leenders AG, Offringa M, Hennekam RC. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: a systematic literature review of their usefulness. Eur J Hum Genet 2005 Jan;13(1):6-25.
5. Norton B. Charles Spearman and the general factor in intelligence: genesis and interpretation in the light of sociopersonal considerations. J Hist Behav Sci 1979 Apr;15(2):142-54.
6. Kvaal SA, Wygonik E, Spanos A, Landsberger S. A revalidation of the Thurstone Test of Mental Alertness as a brief measure of intelligence through comparison with the Wechsler Adult Intelligence Scale-III. Psychol Rep 2001 Apr;88(2):581-6.
7. Iezzoni LI, Ramanan RA, Lee S. Teaching medical students about communicating with patients with major mental illness. J Gen Intern Med 2006 Oct;21(10):1112-5.
8. Law KS, Wong CS, Song LJ. The construct and criterion validity of emotional intelligence and its potential utility for management studies. J Appl Psychol 2004 Jun;89(3):483-96.



9. Mendola P, Selevan SG, Gutter S, Rice D. Environmental factors associated with a spectrum of neurodevelopmental deficits. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8(3):188-97.
10. Stromme P. Aetiology in severe and mild mental retardation: a population-based study of Norwegian children. *Dev Med Child Neurol* 2000 Feb;42(2):76-86.
11. McLaren J, Bryson SE. Review of recent epidemiological studies of mental retardation: prevalence, associated disorders, and etiology. *Am J Ment Retard* 1987 Nov;92(3):243-54.
12. Murphy CC, Boyle C, Schendel D, Decoufle P, Yeargin-Allsopp M. Epidemiology of mental retardation in children. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 1988; 4: 6–13.
13. Daily DK, Ardinger HH, Holmes GE. Identification and evaluation of mental retardation. *Am Fam Physician* 2000 Feb 15;61(4):1059-67.
14. Stein Z, Belmont L, Durkin M. Mild mental retardation and severe mental retardation compared: experiences in eight less developed countries. *Ups J Med Sci* 1987;44 (Suppl):89-96.
15. Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Clinical Practice Guideline: Diagnosis and Evaluation of the Child With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics* 2000;105:1158-1170.
16. Brown RT, Freeman WS, Perrin JM, Stein MT, Amler RW, Feldman HM, et al. Prevalence and assessment of attention-deficit/hyperactivity disorder in primary care settings. *Pediatrics* 2001 Mar;107(3):1-11.
17. Verri AP, Maraschio P, Uggetti C, Pucci E, Ronchi G, Nespoli L, et al. Late diagnosis in severe and mild intellectual disability in adulthood. *J Intellect Disabil Res* 2004 Oct;48(7):679-86.
18. Cans C, Wilhelm L, Baille MF, du Mazaubrun C, Grandjean H, Rumeau-Rouquette C. Aetiological findings and associated factors in children with severe mental retardation. *Dev Med Child Neurol* 1999 Apr;41(4):233-9.
19. Stromme P, Diseth TH. Prevalence of psychiatric diagnoses in children with mental retardation: data from a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2000 Apr;42(4):266-70.

20. Leonard H, Wen X. The epidemiology of mental retardation: challenges and opportunities in the new millennium. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8(3):117-34.
21. Camp BW, Broman SH, Nichols PL, Leff M. Maternal and neonatal risk factors for mental retardation: defining the 'at-risk' child. *Early Hum Dev* 1998 Jan 9;50(2):159-73.
22. Chapman DA, Scott KG. The impact of maternal intergenerational risk factors on adverse developmental outcomes *Developmental Review* 2001; 21:305–25
23. de Vries BB, White SM, Knight SJ, Regan R, Homfray T, Young ID, et al. Clinical studies on submicroscopic subtelomeric rearrangements: a checklist. *J Med Genet* 2001 Mar;38(3):145-50.
24. Shevell MI, Majnemer A, Rosenbaum P, Abrahamowicz M. Etiologic determination of childhood developmental delay. *Brain Dev* 2001 Jul;23(4):228-35.
25. Swaiman K F. Mental Retardation. In: *Pediatric Neurology: Principles and Practice*. Second ed. Mosby Comp, St Lois, Baltimore, 1994;133–146.
26. Glascoe FP, Foster EM, Wolraich ML. An Economic Analysis of Developmental Detection Methods. *Pediatrics* 1997;99:830-7.
27. Committee on Children With Disabilities. Developmental Surveillance and Screening of Infants and Young Children. *Pediatrics* 2001;108:192-5.
28. Fryns JP, Kleczkowska A, Dereymaeker A, Hoefnagels M, Heremans G, Marien J. et al. A genetic-diagnostic survey in an institutionalized population of 173 severely mentally retarded patients. *Clin Genet* 1986 Oct;30(4):315-23.
29. Wellesley D, Hockey A, Stanley F. The aetiology of intellectual disability in Western Australia: a community-based study. *Dev Med Child Neurol* 1991 Nov;33(11):963-73.
30. Gustavson KH, Holmgren G, Blomquist HK. Chromosomal aberrations in mildly mentally retarded children in a northern Swedish county. *Ups J Med Sci* 1987;44 (Suppl):165-8
31. Moeschler JB, Shevell M. American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. *Pediatrics* 2006 Jun;117(6):2304-16.

32. Curry CJ, Sandhu A, Frutos L, Wells R. Diagnostic yield of genetic evaluations in developmental delay/mental retardation. *Clin Res* 1996; 44:130 A
33. Wilkie AO. Detection of cryptic chromosomal abnormalities in unexplained mental retardation: a general strategy using hypervariable subtelomeric DNA polymorphisms. *Am J Hum Genet* 1993 Sep;53(3):688-701.
34. Ning Y, Rosenberg M, Biesecker LG, Ledbetter DH. Isolation of the human chromosome 22q telomere and its application to detection of cryptic chromosomal abnormalities. *Hum Genet* 1996 Jun;97(6):765-9.
35. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatrici*, 3. baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2002;155-156.
36. Arinami T, Kondo I, Nakajima S, Hamaguchi H. Frequency of the fragile X syndrome in institutionalized mentally retarded females in Japan. *Hum Genet* 1987 Aug;76(4):344-7.
37. de Vries BB, Mohkamsing S, van den Ouweland AM, Mol E, Gelsema K, van Rijn M, et al. Screening for the fragile X syndrome among the mentally retarded: a clinical study. The Collaborative Fragile X Study Group. *J Med Genet* 1999 Jun;36(6):467-70.
38. Bailey DB Jr, Skinner D, Sparkman KL. Discovering fragile X syndrome: family experiences and perceptions. *Pediatrics* 2003 Feb;111(2):407-16.
39. Rosen A, Wallenstein S, McGovern MM. Attitudes of pediatric residents toward ethical issues associated with genetic testing in children. *Pediatrics* 2002 Aug;110(2 Pt 1):360-3.
40. Patsalis PC, Sismani C, Hadjimarcou MI, Rose N, Stylianidou G, Koukoulli R, et al. Cytogenetic and fragile X molecular testing of individuals with mental retardation of unknown etiology. *Genet Couns* 1997;8(1):1-6.
41. Turner G, Webb T, Wake S, Robinson H. Prevalence of fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1996 Jul 12;64(1):196-7.
42. Murray A, Youngs S, Dennis N, Latsky L, Linehan P, McKechnie N, et al. Population screening at the FRAXA and FRAXE loci: molecular analyses of boys with learning difficulties and their mothers. *Hum Mol Genet* 1996 Jun;5(6):727-35.
43. Hall JG. Chromosomal Clinical Abnormalities. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: Saunders Comp 2004;382-92.

44. Sherman S, Pletcher BA, Driscoll DA. Fragile X syndrome: diagnostic and carrier testing. *Genet Med* 2005 Oct;7(8):584-7.
45. Crome L. The brain and mental retardation. *Br Med J* 1960 Mar 26;1(5177):897-904.
46. Polednak AP. Post-mortem neuropathology in a mentally retarded population. *Lancet* 1977 Feb 26;1(8009):492-3.
47. Bodensteiner JB, Chung EO. Macrocrania and megalencephaly in the neonate. *Semin Neurol* 1993 Mar;13(1):84-91.
48. Schaefer GB, Bodensteiner JB, Thompson JN Jr. Subtle anomalies of the septum pellucidum and neurodevelopmental deficits. *Dev Med Child Neurol* 1994 Jun;36(6):554-9.
49. Wang PP, Jernigan TL. Morphometric studies using neuroimaging. *Neurol Clin* 1994 Nov;12(4):789-802.
50. Schaefer B, Thompson JN, Bodensteiner J, Hamza M, Tucker R, Marks W, et al. Morphometric analysis of brain growth utilizing quantitative analysis of magnetic resonance imaging. *J Child Neurol* 1990;5:127–130.
51. Bodensteiner JB. Southern Child Neurology Society meeting invited lecture. The saga of the septum pellucidum: a tale of unfunded clinical investigations. *J Child Neurol* 1995 May;10(3):227-31.
52. Majnemer A, Shevell MI. Diagnostic yield of the neurologic assessment of the developmentally delayed child. *J Pediatr* 1995 Aug;127(2):193-9.
53. Wu KD, Chiu PC, Li SY, Chen JY, Chao MC, Ko FJ, et al. Chromosomal and biochemical screening on mentally retarded school children in Taiwan. *Jinrui Idengaku Zasshi* 1991 Sep;36(3):267-74.
54. Allen WP, Taylor H. Mental retardation in South Carolina VII. Inborn errors of metabolism. *Proc Greenwood Genet Ctr* 1996;15:76–79.
55. Menkes JH, Mental Retardation. In: *Textbook of Child Neurology*, Fourth edition, Lea & Febiger Comp, Pennsylvania, 1990; 766-89.
56. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatrici*, 3. baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2002; 1432-4.
57. Czeizel A, Lanyi-Engelmayer A, Klujber L, Metneki J, Tusnady G. Etiological study of mental retardation in Budapest, Hungary. *Am J Ment Defic* 1980 Sep;85(2):120-8.

58. Hunter AG. Outcome of the routine assessment of patients with mental retardation in a genetics clinic. *Am J Med Genet* 2000 Jan 3;90(1):60-8.
59. Root S, Viskochil D, Leonard CO, Carey JC. Genetic evaluation of children with developmental delay. *Proc Greenwood Genet Center* 1996;15:159–60.
60. Al-Ansari A. Etiology of mild mental retardation among Bahraini children: a community-based case control study. *Ment Retard* 1993 Jun;31(3):140-3.
61. Asthana JC, Sinha S, Haslam JS, Kingston HM. Survey of adolescents with severe intellectual handicap. *Arch Dis Child* 1990 Oct;65(10):1133-6.
62. First LR, Palfrey JS. The infant or young child with developmental delay. *N Engl J Med* 1994 Feb 17;330(7):478-83.
63. Saul RA, Stevenson RE, Schroer RJ. Congenital anomalies in individuals with mental retardation. *Proc Greenwood Genet Center* 1996;15:160.
64. Schaefer GB, Bodensteiner JB. Evaluation of the child with idiopathic mental retardation. *Pediatr Clin North Am* 1992 Aug;39(4):929-43.
65. Wellesley D, Hockey A, Stanley F. The aetiology of intellectual disability in Western Australia: a community-based study. *Dev Med Child Neurol* 1991 Nov;33(11):963-73.
66. Lamont MA, Dennis NR. Aetiology of mild mental retardation. *Arch Dis Child* 1988 Sep;63(9):1032-8.
67. von Wendt L, Rantakallio P. Mild mental retardation in northern Finland. *Ups J Med Sci* 1987;44 (Suppl):47-51.
68. Battaglia A, Bianchini E, Carey JC. Diagnostic yield of the comprehensive assessment of developmental delay/mental retardation in an institute of child neuropsychiatry. *Am J Med Genet* 1999 Jan 1;82(1):60-6.
69. Blomquist HK, Gustavson KH, Holmgren G. Mild mental retardation in children in a northern Swedish county. *J Ment Defic Res* 1981 Sep;25(Pt 3):169-86.
70. Molteno CD, Roux A, Nelson MM, Arens LJ. Causes of mental handicap in Cape Town. *S Afr Med J* 1990 Jan 20;77(2):98-101.
71. McQueen PC, Spence MW, Winsor EJ, Garner JB, Pereira LH. Causal origins of major mental handicap in the Canadian Maritime provinces. *Dev Med Child Neurol* 1986 Dec;28(6):697-707.
72. Roeleveld N, Zielhuis GA, Gabreels F. The prevalence of mental retardation: a critical review of recent literature. *Dev Med Child Neurol* 1997 Feb;39(2):125-32.

73. Starza-Smith A. Recent trends in prevalence studies of children with severe mental retardation. *Disability, Handicap & Society* 1989;4:177–195.
74. Kiely M. The prevalence of mental retardation. *Epidemiol Rev* 1987;9:194-218.
75. Fernell E. Mild mental retardation in schoolchildren in a Swedish suburban municipality: prevalence and diagnostic aspects. *Acta Paediatr* 1996 May;85(5):584-8.
76. Fernell E. Aetiological factors and prevalence of severe mental retardation in children in a Swedish municipality: the possible role of consanguinity. *Dev Med Child Neurol* 1998 Sep;40(9):608-11.
77. Stromme P, Valvatne K. Mental retardation in Norway: prevalence and sub-classification in a cohort of 30037 children born between 1980 and 1985. *Acta Paediatr* 1998 Mar;87(3):291-6.
78. Gissler M, Jarvelin MR, Louhiala P, Hemminki E. Boys have more health problems in childhood than girls: follow-up of the 1987 Finnish birth cohort. *Acta Paediatr* 1999 Mar;88(3):310-4.
79. Leonard H, Petterson B, Bower C, Sanders R. Prevalence of intellectual disability in Western Australia. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003 Jan;17(1):58-67.
80. Wen X. The definition and prevalence of intellectual disability in Australia. Australian Institute of Health and Welfare 1997.
81. Richardson SA, Katz M, Koller H. Sex differences in number of children administratively classified as mildly mentally retarded: an epidemiological review. *Am J Ment Defic* 1986 Nov;91(3):250-6.
82. Greenspan S. What is meant by mental retardation? *Int Rev of Psychiatry* 1999;11:6-18.
83. Drews CD, Yeargin-Allsopp M, Decoufle P, Murphy CC. Variation in the influence of selected sociodemographic risk factors for mental retardation. *Am J Public Health* 1995 Mar;85(3):329-34.
84. Croen LA, Grether JK, Selvin S. The epidemiology of mental retardation of unknown cause. *Pediatrics* 2001 Jun;107(6):E86.
85. Tariverdian G, Vogel F. Some problems in the genetics of X-linked mental retardation. *Cytogenet Cell Genet* 2000;91(1-4):278-84.
86. Chelly J, Mandel JL. Monogenic causes of X-linked mental retardation. *Nat Rev Genet* 2001 Sep;2(9):669-80.

87. Partington M, Mowat D, Einfeld S, Tonge B, Turner G. Genes on the X chromosome are important in undiagnosed mental retardation. *Am J Med Genet* 2000;92(1):57-61.
88. Stevenson DK, Verter J, Fanaroff AA, Oh W, Ehrenkranz RA, Shankaran S, et al. Sex differences in outcomes of very low birthweight infants: the newborn male disadvantage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000 Nov;83(3):F182-5.
89. Zaren B, Lindmark G, Bakketeig L. Maternal smoking affects fetal growth more in the male fetus. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000 Apr;14(2):118-26.
90. Matte TD, Bresnahan M, Begg MD, Susser E. Influence of variation in birth weight within normal range and within sibships on IQ at age 7 years: cohort study. *BMJ* 2001 Aug 11;323(7308):310-4.
91. Zubrick SR, Kurinczuk JJ, McDermott BM, McKelvey RS, Silburn SR, Davies LC. Fetal growth and subsequent mental health problems in children aged 4 to 13 years. *Dev Med Child Neurol* 2000 Jan;42(1):14-20.
92. Phelan MC, Crawford EC, Bealer DM. Mental retardation in South Carolina III: chromosome aberrations. *Proc Greenwood Genet Ctr* 1996;15:45-60.
93. Jacobs PA, Browne C, Gregson N, Joyce C, White H. Estimates of the frequency of chromosome abnormalities detectable in unselected newborns using moderate levels of banding. *J Med Genet* 1992 Feb;29(2):103-8.
94. Schreppers-Tijdink GA, Curfs LM, Wieggers A, Kleczkowska A, Fryns JP. A systematic cytogenetic study of a population of 1170 mentally retarded and/or behaviourally disturbed patients including fragile X-screening. *J Genet Hum* 1988;36:425-46
95. Rauch A, Hoyer J, Guth S, Zweier C, Kraus C, Becker C, et al. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *Am J Med Genet A* 2006 Oct 1;140(19):2063-74.
96. Ozmen M, Tatli B, Aydinli N, Caliskan M, Demirkol M, Kayserili H. Etiologic evaluation in 247 children with global developmental delay at Istanbul, Turkey. *J Trop Pediatr* 2005 Oct;51(5):310-3.
97. Cora T, Demirel S, Acar A. Chromosomal abnormalities in mentally retarded children in the Konya region-Turkey. *Genet Couns* 2000;11(1):53-5.
98. Aydogdu SD, Yakut A, Kırçaklı S, Kaya T. Eskişehir İlkokul Özel Alt Sınıflarındaki Çocukların Mental Retardasyon Etiyolojisi Ve Risk Faktörleri

- Yönünden Değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1997; 40:377-384.
99. Ahuja AS, Thapar A, Owen MJ. Genetics of mental retardation. Indian J Med Sci 2005 Sep;59(9):407-17.
  100. Khalifa MM, Struthers JL. Klinefelter syndrome is a common cause for mental retardation of unknown etiology among prepubertal males. Clin Genet 2002 Jan;61(1):49-53.
  101. Stewart DA, Netley CT, Park E. Summary of clinical findings of children with 47,XXY, 47,XYY, and 47,XXX karyotypes. Birth Defects Orig Artic Ser 1982;18(4):1-5.
  102. Mandoki MW, Sumner GS, Hoffman RP, Riconda DL. A review of Klinefelter's syndrome in children and adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1991 Mar;30(2):167-72.
  103. Aydin M, Taskin E, Ozcan K, Kabakus N, Ozlu F. Mental Retardasyon ve Frajil X Sendromu. Sendrom 2006 Eylül;18(9):37-42.
  104. de Vries BB, van den Ouweland AM, Mohkamsing S, Duivenvoorden HJ, Mol E, Gelsema K, et al. Screening and diagnosis for the fragile X syndrome among the mentally retarded: an epidemiological and psychological survey. Collaborative Fragile X Study Group. Am J Hum Genet 1997 Sep;61(3):660-7.
  105. Demirhan O, Tastemir D, Diler RS, Firat S, Avci A. A cytogenetic study in 120 Turkish children with intellectual disability and characteristics of fragile X syndrome. Yonsei Med J 2003 Aug 30;44(4):583-92.
  106. Flint J, Wilkie AO. The genetics of mental retardation. Br Med Bull 1996 Jul;52(3):453-64.
  107. Knight SJ, Flint J. Perfect endings: a review of subtelomeric probes and their use in clinical diagnosis. J Med Genet 2000 Jun;37(6):401-9.
  108. Rossi E, Piccini F, Zollino M, Neri G, Caselli D, Tenconi R, et al. Cryptic telomeric rearrangements in subjects with mental retardation associated with dysmorphism and congenital malformations. J Med Genet 2001 Jun;38(6):417-20.
  109. Biesecker LG. The end of the beginning of chromosome ends. Am J Med Genet 2002 Feb 1;107(4):263-6.



110. Knight SJ, Regan R, Nicod A, Horsley SW, Kearney L, Homfray T, et al. Subtle chromosomal rearrangements in children with unexplained mental retardation. *Lancet* 1999 Nov 13;354(9191):1676-81.
111. Anderlid BM, Schoumans J, Anneren G, Sahlen S, Kyllerman M, Vujic M, et al. Subtelomeric rearrangements detected in patients with idiopathic mental retardation. *Am J Med Genet* 2002 Feb 1;107(4):275-84.
112. Bianchi MC, Tosetti M, Fornai F, Alessandri MG, Cipriani P, De Vito G, et al. Reversible brain creatine deficiency in two sisters with normal blood creatine level. *Ann Neurol* 2000 Apr;47(4):511-3.
113. Simsek E, Karabay M, Safak A, Kocabay K. Congenital hypothyroidism and iodine status in Turkey: a comparison between the data obtained from an epidemiological study in school-aged children and neonatal screening for congenital hypothyroidism in Turkey. *Pediatr Endocrinol Rev* 2003 Dec;1 Suppl 2:155-61.
114. Ozalp I, Coskun T, Tokol S, Demircin G, Monch E. Inherited metabolic disorders in Turkey. *J Inherit Metab Dis* 1990;13(5):732-8.
115. van Karnebeek CD, Koevoets C, Sluijter S, Bijlsma EK, Smeets DF, Redeker EJ, et al. Prospective screening for subtelomeric rearrangements in children with mental retardation of unknown aetiology: the Amsterdam experience. *J Med Genet* 2002 Aug;39(8):546-53.
116. Shevell M, Ashwal S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D, et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2003 Feb 11;60(3):367-80.
117. Farag TI, al-Awadi SA, el-Badramary MH, Aref MA, Kasrawi B, Krishna Murthy DS, et al. Disease profile of 400 institutionalized mentally retarded patients in Kuwait. *Clin Genet* 1993 Dec;44(6):329-34.
118. Papavasiliou AS, Bazigou H, Paraskevoulakos E, Kotsalis C. Neurometabolic testing in developmental delay. *J Child Neurol* 2000 Sep;15(9):620-2.

119. Battaglia A. Neuroimaging studies in the evaluation of developmental delay/mental retardation. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003 Feb 15;117(1):25-30.
120. Stagno S, Whitley RJ. Herpesvirus infections of pregnancy. Part II: Herpes simplex virus and varicella-zoster virus infections. *N Engl J Med* 1985 Nov 21;313(21):1327-30.
121. Whitley R, Arvin A, Prober C, Corey L, Burchett S, Plotkin S, et al. Predictors of morbidity and mortality in neonates with herpes simplex virus infections. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *N Engl J Med* 1991 Feb 14;324(7):450-4.
122. Sherman MP. Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 1998 Sep;102(3 Pt 1):662.
123. Dammann O, Leviton A. The Role Of Perinatal Brain Damage In Developmental Disabilities: An Epidemiologic Perspective. *Mental Retardation And Developmental Disabilities Research Reviews* 1997; 3:13-21.
124. Paneth N, Stark RI. Cerebral palsy and mental retardation in relation to indicators of perinatal asphyxia. An epidemiologic overview. *Am J Obstet Gynecol* 1983 Dec 15;147(8):960-6.
125. Nelson KB, Emery ES. Birth asphyxia and the neonatal brain: what do we know and when do we know it? *Clin Perinatol* 1993 Jun;20(2):327-44.
126. Mervis CA, Decoufle P, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M. Low birthweight and the risk for mental retardation later in childhood. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1995 Oct;9(4):455-68.
127. Scottish low birth weight study group. The Scottish low birthweight study: II. Language attainment, cognitive status, and behavioural problems. *Arch Dis Child* 1992 Jun;67(6):682-6.
128. Cooke RW. Factors affecting survival and outcome at 3 years in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1994 Jul;71(1):F28-31.
129. Hack M, Taylor HG, Klein N, Eiben R, Schatschneider C, Mercuri-Minich N. School-age outcomes in children with birth weights under 750 gr. *N Engl J Med* 1994 Sep 22;331(12):753-9.
130. Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 1993 May;12(5):389-94.

131. Adams WG, Deaver KA, Cochi SL, Plikaytis BD, Zell ER, Broome CV, et al. Decline of childhood Haemophilus influenzae type b (Hib) disease in the Hib vaccine era. *JAMA* 1993 Jan 13;269(2):221-6.
132. Yeargin-Allsopp M, Boyle C. Overview: the epidemiology of neurodevelopmental disorders. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8(3):113-6.
133. Bryant DM, Maxwell KL. The environment and mental retardation. *Int Rev of Psychiatry* 1999; 1:56-67.
134. Bellinger DC, Stiles KM, Needleman HL. Low-level lead exposure, intelligence and academic achievement: a long-term follow-up study. *Pediatrics* 1992 Dec;90(6):855-61.
135. Dietrich KM, Berger OG, Succop PA, et al. The developmental consequences of low to moderate prenatal and postnatal lead exposure: Intellectual attainment in the Cincinnati Lead Study Cohort following school entry. *Neurotoxicol Teratol* 1993;15:37-44.
136. Shilu T, Baghurst P, McMichael A, et al. Lifetime exposure to environmental lead and children's intelligence at 11–13 years: The Port Pirie cohort study. *Br Med J* 1996;312:1569-75.
137. Rios A. Microcephaly. *Pediatr Rev* 1996 Nov;17(11):386-7.
138. Watemberg N, Silver S, Harel S, Lerman-Sagie T. Significance of microcephaly among children with developmental disabilities. *J Child Neurol* 2002 Feb;17(2):117-22.
139. Cowie VA. Microcephaly: a review of genetic implications in its causation. *J Ment Defic Res* 1987 Sep;31 ( Pt 3):229-33.
140. Avery GB, Meneses L, Lodge A. The clinical significance of "measurement microcephaly". *Am J Dis Child* 1972 Mar;123(3):214-7.
141. Sells CJ. Microcephaly in a normal school population. *Pediatrics* 1977 Feb;59(2):262-5.
142. Johnston MV. Encephalopathies. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed, Philadelphia, WB Saunders Comp, 2004; 2024-5.

143. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE). Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 633-40.
144. Gürses C. The study of children with cerebral palsy in Turkish Spastic Children's Society in İstanbul. 5. Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, 9-11 October 1996, İstanbul, Turkey.
145. Abdel-Dayem HM, Nawaz MK, Hassoon MM, Abdel-Rahman M, Olofsson OE. Cerebral perfusion abnormalities in therapy-resistant epilepsy in mentally retarded patients comparison between EEG, X-ray CT and TC-99m HMPAO. *Clin Nucl Med* 1991;16:557- 61.
146. Nordmark E, Hägglund G, Lagergren J. Cerebral palsy in southern Sweden I. Prevalence and clinical features. *Acta Paediatr* 2001 Nov; 90(11):1971-6.
147. Menacker SJ. Visual function in children with developmental disabilities. *Pediatr Clin North Am* 1993;40:659-74.
148. Warburg M. Visual impairment among people with developmental delay. *J Intellect Disabil Res* 1994;38:423-32.
149. Bachman JA, Bachman WG, Franzel AS, Marcuss MC. Preteaching developmentally delayed preschoolers to aid vision screening. *Optom Vis Sci* 1994;71:713-6.
150. Kwok SK, Ho PC, Chan AK, Gandhi SR, Lam DS. Ocular defects in children and adolescents with severe mental deficiency. *J Intellect Disabil Res* 1996;40:330-5.
151. Rupa V. Dilemmas in auditory assessment of developmentally retarded children using behavioural observation audiometry and brain stem evoked response audiometry. *J Laryngol Otol* 1995;109:605-9.
152. Holland AJ. Psychiatry and mental retardation. *Int Rev of Psychiatry* 1999;11: 76- 82.
153. Tonge BJ, Einfeld SL, Krupinski J, Mackenzie A, McLaughlin M, Florio T, et al. The use of factor analysis for ascertaining patterns of psychopathology in children with intellectual disability. *J Intellect Disabil Re.* 1996 Jun;40 ( Pt 3):198-207.
154. Borthwick-Duffy SA. Epidemiology and prevalence of psychopathology in people with mental retardation. *J Consult Clin Psychol* 1994 Feb;62(1):17-27.

155. Steffenburg U, Hagberg G, Viggedal G, Kyllerman M. Active epilepsy in mentally retarded children. I. Prevalence and additional neuro-impairments. *Acta Paediatr* 1995 Oct;84(10):1147-52.
156. Caplan R, Austin JK. Behavioral aspects of epilepsy in children with mental retardation. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000;6(4):293-9.
157. Airaksinen EM, Matilainen R, Mononen T, Mustonen K, Partanen J, Jokela V, et al. A population-based study on epilepsy in mentally retarded children. *Epilepsia* 2000 Sep;41(9):1214-20.