



T.C

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK ERGEN RUH SAĞLIĞI ANABİLİM DALI

**ÖZGÜL ÖĞRENME BOZUKLUĞU TANISI ALMIŞ HASTALARDA FOXP2
GENİNİN YENİ NESİL DİZİ ANALİZİ YÖNTEMİYLE İNCELENMESİ**

MERVE YAZICI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DÜZCE 2020



T.C

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK ERGEN RUH SAĞLIĞI ANABİLİM DALI

**ÖZGÜL ÖĞRENME BOZUKLUĞU TANISI ALMIŞ HASTALARDA FOXP2
GENİNİN YENİ NESİL DİZİ ANALİZİ YÖNTEMİYLE İNCELENMESİ**

MERVE YAZICI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. ÇİĞDEM YEKTAŞ

DÜZCE 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimi ile her daim en büyük destekçim ve yol göstericim olan, tez çalışmamın başlangıcından son gününe kadar desteğini ve yardımlarını esirgemeyen, hem eğitimimin hem tezimin her aşamasında büyük emekleri olan değerli hocam Doç. Dr. Çiğdem YEKTAŞ' a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimiyle destek ve tecrübelerini esirgemeyen değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi. Nihal YURTERİ ÇETİN'e, özveri ve sabırla tez çalışmam boyunca yaptığı büyük katkılardan dolayı değerli hocam Prof. Dr. Recep ERÖZ'e, tez çalışmamda bilimsel katkılarını ve tecrübelerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Ali Evren TUFAN'a, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları rotasyonumda eğitimime destek ve katkılarından dolayı hocalarım Prof. Dr. Ahmet ATAÖĞLU ve Prof. Dr. Adnan ÖZÇETİN' e,

4,5 yıllık asistanlık sürecimde arkadaştan öte bağlandığım, birbirinden güzel anılar biriktirdiğim, dostluk ve derin samimiyetini her daim hissettiğim canım arkadaşım Sümeyra Elif KAPLAN KARAKAYA'ya, uzmanlık eğitimim boyunca yardımını ve desteğini esirgemeyen, beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım Dr. Enes SARIGEDİK'e, Dr. Meltem KÜÇÜKDAĞ ve Dr. Nurdan KASAR'a, aramıza yeni katılan, kısa da olsa çalışma fırsatı bulduğum Dr. Özge Şeyma KABAN, Dr. Işıl KAYI, Dr. Asil KIVRAK' a, çalıştığım süre boyunca destekçimiz olan poliklinik sekreterlerimize, tez çalışmam boyunca ilgi ve desteği ile yanımda olan Psikolog Elif YILDIZ'a,

Psikiyatri rotasyonumda birlikte çalışma şansı bulduğum, güzel zamanlar geçirdiğim, sonrasında da desteklerini hissettiğim çalışma arkadaşlarımdan başta arkadaştan öte dostluğunu esirgemeyen Dr. Neslihan YAZAR'a, Dr. Zehra Başar KOCAGÖZ'e, Dr. Safiye Bahar ÖLMEZ'e, Dr. Merve ÇAVDAR'a, Dr. Furkan GÖKÇE'ye, Dr. Ayşe GÖKÇE'ye ve Dr. Serap YAMAN'a ve muhteşem enerjisi ve tüm samimiyetiyle her daim desteğini hissettiğim canım dostum Burcu DURNA'ya,

Çalışmaya katılan değerli çocuklar ve ebeveynlerine,

Tüm hayatım boyunca desteklerini hiç esirgemeyen, uzağında olsalar da manen en yakınımda olan, özen ve gayretleri ile bugünlere gelmemde en büyük payı olan canım annem Ümmehan YAZICI ve canım babam Şahin YAZICI'ya, güler yüzleri ve tatlı sözleri ile desteklerini her daim hissettiğim canım kardeşlerim Hasan YAZICI ve Derya YAZICI'ya

Sonsuz teşekkürlerimle...



ÖZET

ÖZGÜL ÖĞRENME BOZUKLUĞU TANISI ALMIŞ HASTALARDA FOXP2 GENİNİN YENİ NESİL DİZİ ANALİZİ YÖNTEMİYLE İNCELENMESİ

Amaç: Özgül Öğrenme Bozukluğu (ÖÖB), okul çağındaki çocukların akademik ve sosyal alanda yaşadıkları güçlüklerin önemli bir sebebidir. ÖÖB etyolojisi henüz net olarak bilinmemekte ancak nörobiyolojik temelde gelişen genetik ve çevresel faktörlerin ve bunların birbirleri ile etkileşiminin etkili olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada, FOXP2 geninin ÖÖB etyolojisindeki rolünü araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız kesitsel bir çalışma olarak gerçekleştirilmiştir. Araştırmada hasta grubu 52, kontrol grubu 46 çocuktan oluşmaktadır. DSM-5 kriterlerine göre yapılan görüşmelere ek olarak tüm çalışma grubuna Özgül Öğrenme Bozukluğu Test Bataryası ve Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (ÇDŞG-ŞY) ile yarı yapılandırılmış tanısal görüşme çizelgesi uygulanmıştır. Ayrıca tüm gruba Sosyodemografik Bilgi Formu, Anksiyete ve İlgili Bozukluklar İçin Tarama-Çocuklar İçin ve “Çocuk Depresyon Ölçeği” doldurtulmuştur. Hasta ve kontrol grubunda FOXP2 gen varyasyonu yeni nesil dizi analizi yöntemi ile araştırılmıştır.

Bulgular: Hasta ve kontrol gruplarında FOXP2 geninde toplam 17 çeşit varyasyon saptanmıştır. Hasta grubunda 42 çocukta (%80,8) bulunan farklı 13 varyasyon bulunmuşken, kontrol grubunda 27 çocukta (%52,17) toplamda 4 farklı varyasyon bulunmuştur. FOXP2 geni ile ilişkili varyasyonların hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür.

Sonuç: Çalışmamızda ÖÖB tanılı çocuklarda FOXP2 varyasyonunun daha sık görüldüğü saptanmıştır. Ancak ÖÖB’de bu konuda yeterli sayıda çalışma bulunmadığı için, hasta grubunda saptanan varyasyonların etyopatogenezdeki rolünün ne olduğunu kesin bir dille söylemek mümkün değildir. FOXP2 geniyle ilişkili varyasyonların ÖÖB’nin etyolojisindeki rolünün ve klinik parametrelerle ilişkisinin belirlenebilmesi için gelecekte daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: özgül öğrenme bozukluğu, ÖÖB test bataryası, disleksi, FOXP2 geni, yeni nesil dizi analizi



ABSTRACT

INVESTIGATION OF FOXP2 GENE IN PATIENTS WITH DIAGNOSIS SPECIFIC LEARNING DISORDER BY USING NEXT GENERATION SEQUENCING METHOD

Aim: Specific Learning Disorder (SLD) is an important reason for the difficulties faced by school children in academic and social fields. The etiology of SLD is not yet known. However, genetic and environmental factors developing on a neurobiological basis, and their interaction with each other, are thought to be effective in etiology. In this study, it was aimed to investigate the role of FOXP2 gene in SLD etiology.

Material and Method: Our study was carried out as a cross-sectional study. The patient group consisted of 52 children and control group included 46 children. In addition to the interviews conducted according to the DSM-5 criteria; Specific Learning Disorder Test Battery and The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS) for School-Age Children – Present and Lifetime Version (SADS-PL) with semi-structured diagnostic interview schedule were applied to all study groups. In addition, Sociodemographic Information Form, Anxiety and Related Disorders Screening-For Children and “Child Depression Scale” were filled in for the whole group. The FOXP2 gene variation in the patient and control groups was investigated by the next generation sequence analysis method.

Results: Seventeen (17) variations in the FOXP2 gene were detected in the patient and control groups. There were 13 different variations in 42 patients (80.8%) in the patient group, and 4 different variations were found in 27 children (52.17%) in the control group. The variations associated with the FOXP2 gene were found as significantly higher in the patient group.

Conclusion: In our study, FOXP2 variation was more common in children with SLD. However, it is not possible to say with certainty what the role of variations detected in the patient group is in the etiopathogenesis, because there is not enough data in this context in patients with SLD. Further studies are needed to determine the

role of FOXP2 gene-related variations and its relationship with clinical parameters in the etiology of SLD.

Key Words: specific learning disorder, SLD battery, dyslexia, FOXP2 gene, next generation sequence analysis



SİMGE VE KISALTMALAR

DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

DSM-5: Ruhsal Bozukluklar için Tanı ve İstatistik El Kitabı-5

fMRI: İşlevsel manyetik rezonans görüntüleme

MRI: Manyetik rezonans görüntüleme

ÖÖB: Özgül Öğrenme Bozukluğu

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

RAN: Hızlı otomatik adlandırma

RT-PCR: Revers-Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SED : Sosyoekonomik Düzey

SNP: Tek nükleotid polimorfizmleri (single nucleotide polymorphism)

WISC-R: Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği (Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised)

TABLolar VE ŞEKİLLER

Şekil 1: Yeni Nesil Dizi Analizi Şeması

Tablo 1: PCR reaksiyon miks içeriği	55
Tablo 2: PCR işlemi için siklus ve suresini gosteren protokol	55
Tablo 3: Hasta ve kontrol gruplarının sınıf duzeylerine gore dağılımının karşılaştırılması	60
Tablo 4: Hasta ve kontrol gruplarının aile yapılarına ilişkin bulguların karşılaştırılması	61
Tablo 5: Hasta ve kontrol gruplarının kardeş sayılarına ilişkin bulguların karşılaştırılması	61
Tablo 6: Hasta ve kontrol gruplarında anne- babanın eğitim duzeylerinin karşılaştırılması	62
Tablo 7: Hasta ve kontrol gruplarının anne-baba mesleki durumlarının karşılaştırılması	63
Tablo 8: Hasta ve kontrol gruplarının Hollingshead-Redlich leğine gore sınıflandırılması	63
Tablo 9: Hasta ve kontrol gruplarının perinatal ve postnatal doneme ilişkin özelliklerinin karşılaştırılması	65
Tablo 10: Hasta ve kontrol grubunda konuşmada gecikme durumunun karşılaştırılması	66
Tablo 11: Hasta grubunda sadece OB ve eşlik eden DEHB alt tiplerinin cinsiyete gore dağılımı	67
Tablo 12: Hasta grubunda OB bozulma alanlarına ilişkin bulgular.....	68

Tablo 13: Hasta grubunda okuma, yazılı anlatım ve matematik alanlarının DSM-5'e göre işlevsellikteki bozulma şiddetine göre dağılımı.....	68
Tablo 14: Hasta ve kontrol gruplarında okuma değerlendirmesine ilişkin ham puan bulgularının karşılaştırılması.....	70
Tablo 15: Hasta ve kontrol gruplarında okuma metnindeki hata türlerine ilişkin ham puan bulgularının karşılaştırılması.....	70
Tablo 16: Hasta ve kontrol gruplarının sınıf düzeylerine göre okuma değerlendirmesine ilişkin ham puan bulgularının karşılaştırılması	71
Tablo 17: Hasta ve kontrol gruplarının okuma değerlendirmesine ilişkin bulgularının norm değerlerine göre karşılaştırılması.....	72
Tablo 18: Hasta ve kontrol gruplarında okuma metnindeki hata türlerinin norm değerlerine göre karşılaştırılması	72
Tablo 19: Hasta ve kontrol gruplarında matematik alt testi bulgularının kesme puanlarına göre karşılaştırılması	73
Tablo 20: Hasta ve kontrol grubunda toplama sorularına verilen doğru yanıtların sınıf düzeylerine göre dağılımı ve karşılaştırılması	74
Tablo 21: Hasta ve kontrol grubunda çarpım sorularına verilen doğru yanıtların sınıf düzeylerine göre dağılımı ve karşılaştırılması	74
Tablo 22: Hasta ve kontrol grubunda işittiğini yazma alt testinde yapılan hata türlerinin ham puanlarının karşılaştırılması	75
Tablo 23: Hasta ve kontrol grubunda gördüğünü yazma alt testinde yapılan hata türlerinin ham puanlarının karşılaştırılması	76
Tablo 24: Hasta ve kontrol grubunda serbest yazma alt testinde yapılan hata türleri ham puanlarının karşılaştırılması	77

Tablo 25: Hasta ve kontrol grubunda işittiğini yazma alt testinde yapılan hata türlerinin norm değerlerine göre karşılaştırılması.....	78
Tablo 26: Hasta ve kontrol grubunda gördüğünü yazma alt testinde yapılan hata türlerinin norm değerlerine göre karşılaştırılması.....	78
Tablo 27: Hasta ve kontrol grubunda serbest yazma alt testinde yapılan hata türlerinin norm değerlerine göre karşılaştırılması.....	79
Tablo 28: Hasta ve kontrol gruplarında gessel figürleri puanın sınıf düzeylerine göre karşılaştırılması	80
Tablo 29: Hasta ve kontrol gruplarının saat çizme puanlarının karşılaştırılması.....	81
Tablo 30: Hasta ve kontrol grubunda head sağ-sol ayırt etme testi bulgularının karşılaştırılması	81
Tablo 31: Hasta ve kontrol gruplarında harris lateralleşme testi bulgularının karşılaştırılması	82
Tablo 32: Hasta ve kontrol gruplarında öncelik-sonralık ilişkisi bulgularının karşılaştırılması	82
Tablo 33: Hasta ve kontrol gruplarında alfabetik sıralama ve ritmik sayma bulgularının karşılaştırılması.....	83
Tablo 34: Hasta ve kontrol gruplarında WISC-R zekâ puanlarının karşılaştırılması	83
Tablo 35: Hasta ve kontrol gruplarında WISC-R alt testlerinden genel bilgi, benzerlikler, sözcük dağarcığı, yargılama, küplerle desen, parça birleştirme testlerinin karşılaştırılması	84
Tablo 36: Hasta ve kontrol gruplarında WISC-R alt testlerinden aritmetik, resim tamamlama, resim düzenleme, şifre testlerinin karşılaştırılması	84
Tablo 37: Hasta ve kontrol gruplarında görülen FOXP2 varyasyonlarının dağılımı.	85

Tablo 38: ÖÖB’ de bozulma alanlarının FOXP2 gen varyasyonu açısından değerlendirilmesi.....	86
Tablo 39: DSM-5’e göre bozulma alanlarının FOXP2 gen varyasyonun gruplara ayrılarak karşılaştırılması.....	87
Tablo 40: DSM-5’e göre okuma, yazılı anlatım ve matematik bozukluğu şiddeti ile FOXP2 gen varyasyonunun karşılaştırılması.....	88
Tablo 41: DSM-5’e göre okuma, yazılı anlatım ve matematik bozukluğu şiddeti ile FOXP2 gen varyasyonun gruplara ayrılarak karşılaştırılması.....	89
Tablo 42: Okuma alt testinde okuma değerlendirmesi ham puan bulgularının gen varyasyonu açısından karşılaştırılması.....	89
Tablo 43: Okuma metninde yapılan hata türleri ham puanlarının gen varyasyonu açısından karşılaştırılması.....	90
Tablo 44: Okuma alt testinde okuma değerlendirmesi ham puan bulgularının gen varyasyonu grupları ile karşılaştırılması.....	91
Tablo 45: Okuma alt testinde yapılan hata türleri ham puanlarının gen varyasyonu gruplarında karşılaştırılması.....	92
Tablo 46: Okuma alt testinde okuma değerlendirmesi norm değer bulgularının FOXP2 gen varyasyonu açısından karşılaştırılması.....	93
Tablo 47: Okuma alt testinde okuma değerlendirmesinin norm değer bulgularının FOXP2 gen varyasyonu grupları ile karşılaştırılması.....	94
Tablo 48: Matematik alt testi bulgularının FOXP2 gen varyasyonu açısından karşılaştırılması.....	94
Tablo 49: Matematik alt testi bulgularının FOXP2 gen varyasyonu grupları ile karşılaştırılması.....	95

Tablo 50: İşittiğini yazma alt testinde yapılan hata turlerinin ham puanları ile FOXP2 gen varyasyonunun karşılaştırılması.....	96
Tablo 51: Gördüğünü yazma alt testinde yapılan hata turlerinin ham puanları ile FOXP2 gen varyasyonunun karşılaştırılması.....	97
Tablo 52: Serbest yazma alt testinde yapılan hata turlerinin ham puanları ile FOXP2 gen varyasyonunun karşılaştırılması.....	98
Tablo 53: İşittiğini yazma alt testinde hata turlerinin ham puanlarının gen varyasyonu gruplarına göre karşılaştırılması	99
Tablo 54: Gördüğünü yazma alt testinde hata turlerinin ham puanlarının gen varyasyonu gruplarına göre karşılaştırılması	100
Tablo 55: Serbest yazma alt testinde hata turlerinin ham puanlarının gen varyasyonu gruplarına göre karşılaştırılması.....	101
Tablo 56: Hasta ve kontrol gruplarında görülen FOXP2 varyasyonları	103
Tablo 57: Hasta ve kontrol gruplarında görülen FOXP2 varyasyonlarının karşılaştırılması	104

EKLER

EK 1: Etik kurul onay formu

EK 2: Araştırmada Kullanılan Aydınlatılmış Onam Formu

EK 3: Araştırmada Kullanılan Sosyodemografik Bilgi Toplama Formu



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
SİMGE VE KISALTMALAR	vii
TABLOLAR VE ŞEKİLLER	viii
EKLER.....	xiii
İÇİNDEKİLER	xiv
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
1.1.Giriş.....	1
1.2.Amaç	3
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.Tanım	4
2.2.Tarihçe.....	7
2.3.Epidemiyoloji.....	9
2.4.Etyoloji.....	10
2.4.1 Sosyal ve çevresel etkiler	11
2.4.2.Nörobiyolojik özellikler	13
2.4.3.Genetik	18

2.5. ÖÖB ile ilgili kuramlar	22
2.5.1.Bilgi işleme kuramı	22
2.5.2.Fonolojik disleksi kuramı.....	24
2.5.3.Magneselüler disleksi kuramı	25
2.5.4.Serebellar defisit kuramı	25
2.6.Tanısal değerlendirme.....	26
2.7.Klinik özellikler	27
2.7.1.Okul öncesi belirtiler.....	28
2.7.2. İlkokul dönemi belirtileri	28
2.7.3 Ergen ve Erişkin Dönem Belirtileri.....	29
2.8.Komorbidite	30
2.9.Ayırıcı tanı	34
2.10.Erken tanı ve müdahale.....	35
2.11.Tedavi.....	36
3.GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Araştırma Tipi, Yeri ve Hastaların Seçimi.....	37
3.2. Araştırmaya Dâhil Olma Kriterleri	37
3.3. Araştırmanın Genel Planı.....	39
3.4. Veri Toplama Araçları ve İlgili Uygulamalar	39

3.4.1. Hollingshead-Redlich (Ailenin Sosyoekonomik-Sosyokültürel Düzeyi) Ölçeği	40
3.4.2. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli- (ÇDŞG-ŞY-T) (Schedule For Affective Disorders And Schizophrenia For School Age Children, Present And Lifetime Version - K-SADS-PL)	40
3.4.3. Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği (WISC-R)	41
3.4.4. ÖÖB Test Bataryası	44
3.4.5 Öğrenme Bozukluğu Belirti Tarama Listesi	50
3.4.6. Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği	50
3.4.7. Anksiyete ve İlgili Bozukluklar İçin Tarama ve Değerlendirme Ölçeği - Çocuklar İçin (Screen for Child Anxiety and Related Disorders-SCARED)	51
3.4.8. Çocuklar için Depresyon Ölçeği (Children's Depression Inventory-CDI)	51
3.5. Genetik Çalışma İçin Kullanılan Kimyasal Malzemeler, Cihazlar ve Yöntem	51
3.5.1. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR).....	52
3.5.2. DNA İzolasyonu.....	53
3.5.3. Primerlerin tasarımı.....	54
3.5.4. Çalışma stratejisi	54
3.5.5. PCR	55
3.5.6. Yeni Nesil Dizi Analizi (Next-Generation Sequencing).....	56

3.6. Çalışma Prensibi	56
3.6.1 Nextera Protokol	57
3.6.2. PCR Amplifikasyonu	57
3.6.3. DNA Tagmentasyonu.....	58
3.6.5. PCR Purifikasyonu.....	58
3.6.6. Kütüphane Havuzlama ve Miseq Cihazına Yükleme	58
3.6.7 Analiz	58
3.7. İstatistiksel Analizler.....	59
4.BULGULAR	60
4.1.Hasta ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Verilerine İlişkin Bulgular ..	60
4.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Prenatal, Perinatal ve Postnatal Özelliklere İlişkin Bulgular	64
4.3.Hasta ve Kontrol Gruplarının Doğum Sonrası Gelişim Özelliklerine İlişkin Bulgular.....	65
4.4.Hasta ve Kontrol Gruplarının Klinik Özelliklerine İlişkin Bulgular	66
4.5. Hasta Grubunda DSM-5'e göre Bozulma Alanlarına İlişkin Bulgular.....	67
4.6. Hasta ve Kontrol Gruplarının ÖÖB Bataryasına İlişkin Bulgularının Karşılaştırılması	69
4.4.1.Okuma alt testi	69
4.4.1.1.Hasta ve kontrol grubu arasında okuma alt testi ham puanlarının karşılaştırılması	69

4.4.2. Matematik alt testi.....	73
4.4.3. Yazma alt testi.....	75
4.4.4. Gessel figürleri puanı	80
4.4.5. Saat çizme	80
4.4.6. Head sağ-sol ayırt etme testi	81
4.4.7. Harris lateralleşme testi.....	82
4.4.8. Öncelik –sonralık ilişkileri.....	82
4.4.9. Alfabetik sıralama ve ritmik sayma	83
4.5. Hasta ve Kontrol Gruplarının WISC-R Puanlarına İlişkin Bulgularının Karşılaştırılması	83
4.6. Hasta Ve Kontrol Gruplarında FOXP2 Gen Varyasyonlarına İlişkin Bulgular	84
4.6.1. FOXP2 gen varyasyonunun hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması	84
4.6.2. Hasta grubunda DSM-5'e göre bozulma alanlarına göre varyasyonların incelenmesi.....	86
4.6.3. ÖÖB bataryası ve FOXP2 gen varyasyonlarına ilişkin bulgular	89
4.6.4. WISC-R Puanları ve FOXP2 Gen Varyasyonlarına İlişkin Bulguların Karşılaştırılması	102
4.6.5. FOXP2 gen varyasyonlarının değerlendirilmesi.....	103
4.6.6. Dil gelişimi ve FOXP2 geni arasındaki ilişki	108

5.TARTIŞMA	109
5.1 Hasta ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Verilerine İlişkin Bulgular	109
5.2.Hasta ve Kontrol Gruplarının Prenatal, Perinatal ve Postnatal Özelliklerine İlişkin Bulgular	111
5.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Doğum Sonrası Gelişim Özelliklerine İlişkin Bulgular.....	112
5.4.Hasta ve Kontrol Gruplarının Klinik Özelliklerine İlişkin Bulgular	114
5.5. Hasta Grubunda DSM-5'e göre Bozulma Alanlarına İlişkin Bulgular.....	115
5.6. Hasta ve Kontrol Gruplarının ÖÖB Bataryasına İlişkin Bulgularının Karşılaştırılması	116
5.6.1.Okuma alt testi	117
5.6.2.Matematik alt testi:.....	118
5.6.3.Yazma alt testi.....	118
5.6.4.Gessel figürleri puanı	119
5.6.5.Saat çizme	120
5.6.7.Head sağ-sol ayırt etme testi	120
5.6.8.Harris lateralleşme testi.....	121
5.6.9.Öncelik –sonralık ilişkileri.....	121
5.6.10. Alfabetik sıralama ve ritmik sayma	121
5.7.Hasta ve Kontrol Gruplarının WISC-R Puanlarına İlişkin Bulgularının Karşılaştırılması	122

5.8. Hasta ve Kontrol Gruplarının FOXP2 Gen Varyasyonuna İlişkin Bulgularının Karşılaştırılması	124
5.8.1. Hasta grubunda DSM-5'e göre bozulma alanlarına göre varyasyonların incelenmesi.....	125
5.8.2. DSM-5 göre bozulma alanlarının şiddet derecelerinin FOXP2 gen varyasyonu açısından karşılaştırılması.....	126
5.8.3. ÖÖB bataryası ve FOXP2 gen varyasyonlarına ilişkin bulgular	126
5.8.4.FOXP2 gen varyasyonlarının bulunduğu bölgelere göre değerlendirilmesi	130
5.8.5.Dil gelişimi ve FOXP2 geni arasındaki ilişki	137
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	142
KAYNAKÇA	145
EKLER.....	176

1.GİRİŞ VE AMAÇ

1.1.Giriş

Özgül öğrenme bozukluğu (ÖÖB), okul başarısızlığının ve çocuk psikiyatrisine başvuruların en sık sebeplerinden biridir. Başvuru sebepleri arasında sıklıkla ders başarısızlığı olsa da ÖÖB sosyal ve duygusal alanlarda da zorluklara neden olan ve tüm bu zorlukların sadece çocukluk döneminde değil erişkinlik döneminde de devam ettiği nörogelişimsel bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır (1). ÖÖB tanısı bireyin zeka düzeyi ve aldığı eğitim göz önünde bulundurulduğunda, okuma, yazılı anlatım ve matematik seviyesinin beklenin önemli derecede altında olmasıyla konulmaktadır (1). ÖÖB; ruhsal bozukluklar için tanı ve istatistik el kitabı 5.baskıda (DSM-5) okuma, yazılı anlatım ve matematik öğrenme bozuklukları belirleyicileri ve işlevselliği etkileme durumuna göre hafif, orta ve ağır olmak üzere üç adet ağırlık belirleyicileri kullanılarak tanımlanmıştır. Okuma bozukluğunda kelimeleri tanıma yetersizlik, yavaş ve yanlış okuma ile zayıf anlama söz konusudur. Matematik bozukluğu olan çocuklar sayısal kavramları öğrenmede ve hatırlamada güçlük yaşar. Sayılarla ilgili temel işlemleri hatırlayamaz, hesaplamada hatalı ve yavaşlırlar. Yazılı anlatım bozukluğu; hecelemede zayıflık, gramer ve noktalama hataları ve kötü el yazısı gibi bileşenleri içermektedir (1). ÖÖB prevalansının farklı dil ve kültürlerden okul çağı çocuklarında %5-15 arasında bildirilmektedir (1). ÖÖB'li çocuklarda ders başarısı akranlarından daha düşük olmakta, özellikle ilkökul çağında okumayı öğrenmekte veya aritmetik becerilerde sınıf düzeyinin gerisinde kalmaktadırlar. Bu sorunlar düşük not ve akademik başarısızlığa neden olduğu gibi, düşük benlik saygısı, umutsuzluk, sosyal beceri sorunları, okulu bırakma ve okul ve sosyal uyumda zorluklar gibi başka alanlarda da sorunlara yol açmaktadır. Ayrıca ÖÖB' nin klinikte eş tanılarla birlikte bulunma oranı oldukça yüksektir. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), iletişim bozuklukları, davranım bozuklukları, depresif bozukluklar ve kaygı bozuklukları sık görülen eş tanılardır. ÖÖB'nin etiolojisi ise henüz net olarak açıklanamamıştır. Kalıtsal etmenler yanında çevresel risk etmenlerinin de ÖÖB'de beynin yapı ve işlevlerini etkileyebileceği ve tetikleyici rol oynayabileceği bilinmektedir (2). ÖÖB bozuklukları etiolojisi pek çok faktörü bir arada barındırmasına rağmen yapılan ikiz ve aile çalışmaları ile bu

bozukluğun meydana gelmesinde önemli bir bileşen olarak genetik varyasyonlar gösterilmiştir (2). Bu gözlem duyarlılık genlerinin tanımlanmasından bu yana ÖÖB'nin biyolojik temeli hakkında daha fazla bilgi sağlayacağı görüşüne dayanarak, özellikle okuma bozukluğu ile ilgili önemli miktarda moleküler genetik araştırmanın yapılmasına neden olmuştur (2). Yapılan çalışmalarda ÖÖB'ye ilişkin DYX1–DYX9 olarak adlandırılan 9 lokus tanımlanmıştır (3). Ayrıca bu DYX lokusları dışında farklı hastalık gruplarında tespit edilen ve yapılan çalışmalarla ÖÖB ile ilişkilendirilen başka bazı aday genler belirlenmiştir (3). Dislekside temel belirtilerin okumayı öğrenme problemleri olduğu belirtilmiş olsa da pek çok araştırmada dile ait bozukluklardan da bahsedilmektedir. Bu çalışmalarda, disleksi ve özgül dil bozukluğu (ÖDB) tanılarının sıklıkla birlikte görüldüğü ve ortak bir genetik etyolojiyi paylaşabilecekleri belirtilmiştir (4). Bu nedenle her iki psikopatolojideki aday genlerin bu bozukluklar içinde ve genel popülasyon örneklerinde okuma ve dil ile ilgili becerileri değerlendirmede araştırıldığı belirtilmiştir (5). Bu aday genlerden biri olan ve çalışmamızda araştırılan FOXP2(Forkhead box protein P2) geni, konuşma ve dil bozukluklarında etkilendiği gösterilen ilk gen olarak tanımlanmıştır (5). FOXP2 (forkhead box P2)7q31 bandında yer almakta ve genom boyunca sayısız genin aktivitelerini kontrol eden bir transkripsiyon faktörü olarak görev yapan proteini kodlamaktadır (5; 6). FOXP2 geni literatürde ilk olarak KE ailesi olarak geçen bir aileyle yapılan genetik bir çalışmada konuşma ve dil bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir (7). Son yıllarda yapılan araştırmalarda FOXP2 gen varyasyonlarının dil ve okuma ile ilişkili nöropsikolojik ve nöroanatomik fenotiplerin dağılımı üzerindeki etkisi araştırılmıştır (8). FOXP2 genindeki yaygın varyasyonlar dil ve okumaya bağlı nöropsikolojik ve nöroanatomik fenotiplerle ilişkilendirilmiştir (9). Bu varyasyonlar yapılan çalışmalarda otizm spektrum bozukluğu, şizofreni, ÖÖB ve dil bozukluğu gibi geniş bir hastalık grubu ile ilişkilendirilmiştir. FOXP2 geninin literatüre kazandırılmasıyla dil bozukluklarının yanı sıra ÖÖB'nin etyolojisinde de yeni bir kapı aralanmıştır. Literatürde, her ne kadar son dönemde bu ilişkiyi araştıran bazı çalışmalar bulunsa da bu alanda yapılan çalışmaların kısıtlılığı göze çarpmakta ve daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir. Literatürde Türk çocuklarında ÖÖB ve FOXP2 geni arasındaki ilişkiyi inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

1.2.Amaç

Çalışmamızda ÖÖG tanılı çocuklarda ve dil iletişim bozukluğu olan ÖÖG tanılı çocuklarda FOXP2 geninin araştırılmasını amaçlamaktadır. Bu çalışma ile farklı FOXP2 varyantlarında ÖÖB fenotipinde belirlenmiş verilerin gelecekteki entegrasyonuna kapı açacağı ve bu genin insan bilişindeki rolünü anlamak için yapılan çalışmalara katkı sağlayacağı düşünülmüştür. Ayrıca FOXP2 geni özellikle erken dönemde dil becerilerinde sorun yaşayan ve ileriki dönemde öğrenme sorunları geliştirme riski taşıyan çocukların erken tespitinde kullanılabilmesi açısından oldukça önemlidir. ÖÖB özelinde sorunun erken tanınması, erken eğitsel müdahale şansını getireceğinden bu çocukların tanı alma yaşlarının gecikmesi erken müdahaleden ve özel eğitim hizmetinden geç yararlanmalarına neden olmaktadır. Bu durum bireysel olarak çocuğun akademik beceriler dışında ruhsal sorunlar geliştirmeye yatkın kılacağı gibi alınacak özel eğitimin süresini uzatmakta, özel eğitim giderlerini arttırmakta ve bireyin müdahaleden en yüksek verimi alamamasına neden olmaktadır. Ayrıca erken fark edilemeyen çocuklarda okula devam etmede sıkıntılar, sosyal problemler, uyum problemleri görülmektedir. Bu konu hakkındaki bilgilerimizin yaşam boyu devam eden nörogelişimsel bir bozukluk olan özgül öğrenme bozukluğunun tedavisinde daha erken ve daha uygun müdahaleler yapılmasına yardımcı olacağına umuyoruz.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım

Öğrenme güçlüğü ifadesi çok bileşenli ve heterojen bir klinik durumu kapsamaktadır. Amerika Engelli Bireylerin Eğitimi Yasası (IDEA) içerisinde “Özgül Öğrenme Güçlüğü” ifadesi kullanılarak, yazılı veya sözlü dili anlama ve kullanmada rol oynayan en az bir temel psikolojik süreçte bozukluk bulunması ve bu bozukluğun kendisini; dinleme, düşünme, konuşma, okuma-yazma, heceleme veya aritmetik sorunlar ile göstermesi olarak tanımlanmıştır. Ayrıca bu terimin görme, işitme ve motor alanlarda yetersizlik, zihinsel yetersizlik, ruhsal bozukluk veya çevresel, kültürel veya ekonomik dezavantajların sonucu olan öğrenme problemlerini kapsamadığı belirtilmiştir (2).

Zihinsel Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabının beşinci baskısında (DSM-5), “Özgül Öğrenme Bozukluğu” başlığı altında, akademik becerilerin yaşa göre beklenenin önemli derecede altında olduğu ve okul ya da iş ile ilgili başarı ve günlük yaşam aktivitelerinin belirgin düzeyde etkilendiği nörogelişimsel bir bozukluk olarak tanımlanmıştır (1).

DSM-5 tanı kriterleri:

A. Gerekli girişimlerde bulunulmuş olmasına karşın, en az altı aydır süren, aşağıdaki belirtilerden en az birinin varlığı ile belirli, öğrenme ve okul becerilerini kullanma güçlükleri:

1. Sözcük okumanın yanlış ya da yavaş ve çok çaba gerektiriyor olması (örn. tek tek sözcükleri yüksek sesle okurken, yanlış ya da yavaş ve duraksayarak okur, sıklıkla sözcükleri kestirir (öngörür), sözcükleri seslendirmede güçlükler yaşar).
2. Okunanın anlamını anlama güçlüğü (örn. düzyazıyı düzgün okuyabilir ancak sırayı, ilişkileri, çıkarımları ya da derin anlamları anlamaz).
3. Harf harf söyleme/yazma güçlükleri (ünlü ya da ünsüz harfleri ekleyebilir, çıkarabilir ya da bunların yerini değiştirebilir).

4. Yazılı anlatım güçlükleri (örn. cümleler içinde birden çok dilbilgisi ya da noktalama yanlışı yapar; paragraf düzenlemesi kötüdür; görüşlerinin yazılı anlatımı açık değildir).

5. Sayı algısı, sayı gerçekleri ya da hesaplama güçlükleri (örn. sayıları, bunların büyüklüğünü ve ilişkilerini anlaması kötüdür; yaşitlarının matematik dersinden öğrendiklerinden değişik olarak, tek rakamlı sayıları eklerken parmak hesabı yapar; sayısal hesaplamaların ortasında kaybolur ve işlemleri değiştirebilir).

6. Sayısal uslamlama (akıl yürütme) güçlükleri (örn. nicel sorunları çözmek için matematikle ilgili kavramları, gerçekleri ya da işlemleri uygulamakta çok güçlük çeker).

B. Etkilenen okul becerileri, kişisel olarak uygulanan geçerli başarı ölçümleri ve kapsamlı klinik değerlendirme ile doğrulandığı üzere, kişinin kronolojik yaşına göre beklenenden önemli ölçüde ve ölçülebilir derecede altındadır ve okul ya da işle ilgili başarıyı ya da günlük yaşam etkinliklerini ileri derecede bozar. On yedi yaşında ve üzerinde olan kişilerde, geçerli değerlendirmelerin yerine, işlevselliği bozan, belgeli öğrenme güçlükleri öyküsü kullanılabilir.

C. Öğrenme güçlükleri okul yıllarında başlar, ancak etkilenen okul becerileri ile ilgili gerekler, kişinin sınırlı yeterliliğini aşmadıkça tam olarak kendini göstermeyebilir (örn. zamanla sınırlı sınavlar, dar bir zamanda uzun ve karmaşık raporlan okuma ya da yazma, okulda aşırı yüklenme).

D. Öğrenme güçlükleri, anlıksal yeti yitimleri, düzeltilmemiş görme ya da duyma keskinliği, diğer ruhsal ve sinirsel bozukluklar, ruhsal-toplumsal güçlükler, okulda kullanılan dili tam bilmeme ya da eğitsel yönergelerin yetersizliği ile daha iyi açıklanamaz.

Not: Dört tanı ölçütü, kişinin öyküsü (gelişimsel, sağlık, aile, eğitim), okuldan edinilen bilgiler ve ruhsal-eğitsel değerlendirmenin klinik açıdan bir araya getirilmesiyle karşılanacaktır. Kodlama notu: Bozulan okulla ilgili bütün alanları ve

alt becerileri tanımlayın. Birden çok alanda bozukluk varsa, her biri aşağıdaki belirleyicilere göre kodlanmalıdır.

Okuma bozukluğu ile giden:

Sözcük okuma doğruluğu

Okuma hızı ya da akıcılığı

Okuduğunu anlama

Yazılı anlatım bozukluğu ile giden:

Sözcük/harfleri doğru yazma

Dil bilgisi ve noktalama doğruluğu

Yazılı anlatımın açıklığı ya da düzeni

Sayısal (matematik) bozukluk ile giden:

Sayı algısı

Aritmetik işlemleri(toplama, çıkarma, çarpma, bölme gibi) ezbere yapamama

Doğru ve akıcı hesaplama

Ağırlık düzeyine göre:

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

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

Ağır: Öğrenme becerilerinde birçok eğitsel alanı etkileyen ağır güçlükler vardır, okul yıllarının çoğunda yoğun, bireysel ve özel eğitim almadan kişinin bu becerileri

öğrenme olasılığı düşüktür. Evde, okulda ya da işyerinde uygun düzenlemeler yapılması ya da destek verilmesi durumunda bile kişi tüm aktivitelerini etkin bir biçimde tamamlayamayabilir (10).

2.2.Tarihçe

ÖÖB'nin klinik tablosu 1850'li yıllardan sonra araştırmacılar tarafından tanınmaya başlanmıştır. Kussmaul tarafından ilk defa 1877' de parietal lob lezyonu olan bir yetişkin hastada kazanılmış "kelime körlüğü olgusu" şeklinde tanımlanmıştır (11). 1895 yılında bir göz doktoru olan Hinshelwood kelime körlüğü olan bir yetişkin hastayı tanımlamış (11) ve 1896 yılında ise Morgan, aritmetik alanda hiçbir sorun yaşamayan ancak sözcükleri doğru okuyup yazamayan sağlıklı bir çocuğu bildirmiş ve bu durumu 'konjenital kelime körlüğü' olarak adlandırmıştır (11; 12). Takip eden yıllarda Hinselwood hastaların okuma yazmalarındaki bozukluğun sadece parietal lobda sonradan meydana gelen hasarla değil, doğuştan gelen nedenlerle de olabileceğini belirterek hem konjenital hem kazanılmış kelime körlüğü ile ilgilenmiştir (11; 12). 1925 yılında ise Samuel Orton, disleksi olan çocuklarda yaygın olarak görülen harf ve kelimelerde ters yazma hatalarına odaklanarak (b / d harflerinin ters yazılması gibi), görsel uyarıların belli bir hemisfer baskınlığında yetersizlik olması nedeniyle görsel bir soruna bağlı ortaya çıktığını varsaymıştır (11; 13). Orton bu bozukluğun özellikle beynin dil ile ilgili bölümlerindeki yetersiz lateralizasyondan kaynaklanabileceğini ileri sürmüştür (14). 1940'lardan sonra ise bir grup araştırmacı tarafından öğrenme güçlüğü olarak tanımlanan çocukların beyin hasarı yaşayan kişilere benzer öğrenme sorunları yaşadıkları ancak beyin yapısı yönünden normal çocuklardan farklı olmadıkları, bu hasarın çok küçük ve belirsiz olması nedeniyle tespit edilemediğini bildirerek, "Minimal Beyin Hasarı" terimini kullanmaya başlamışlardır (15). Yine takip eden süreçte bir grup araştırmacı ise bir beyin hasarından ziyade beyindeki fonksiyonel bir bozuklukla ilişki olabileceğini öne sürerek " Minimal Beyin Disfonksiyonu " terimini önermiş ve özgün bir nörolojik bozukluk şeklinde kabul edilmiştir (15). Farklı araştırmacılar tarafından farklı şekillerde ele alınan ÖÖB, 1950'li yıllara kadar kelimelerin görsel işlenmesini seçici olarak etkileyen sözlü dil ve akıl yürütme becerilerinin nispeten sağlam kaldığı kalıtsal bir patoloji olarak tanımlanmıştır (16). 1963 yılında ise Kirk tarafından ilk

kez öğrenme güçlüğü terimi; dil sorunlarına ikincil akademik becerilerle beklenmedik zorluklara atıfta bulunmak için kullanılmış, zihinsel gerilikten ve diğer davranış bozukluklarından farklılaştırılarak tanımlanmıştır (17). Daha sonraki yıllarda Rutter ve Yule (1982) spesifik okuma geriliği ile genel okuma geriliğinin ayrımını yapmışlardır. Spesifik okuma geriliğinde kişinin zekâ ve yaşından beklenin altında bir okuma becerisine sahip olduğunu, genel okuma geriliğinde ise çocukların daha düşük IQ'ye sahip olduklarını ve daha düşük okuma becerisi gösterdiklerini belirtmişlerdir (18). Farnham ve Diggory (1984) tarafından ise okuma bozukluğu “disleksi”, yazılı anlatım bozukluğu“ disgrafi” ve aritmetik bozukluğu da “disakalküli” şeklinde adlandırılmıştır (15).

Öğrenme bozuklukları, Zihinsel Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabının üçüncü baskısında (DSM III, 1980) ikinci eksen tanılarında “Özgül Gelişimsel Bozukluklar” içerisinde “Gelişimsel Okuma Bozukluğu ve Gelişimsel Aritmetik Bozukluğu” olarak yer almıştır (19). 1987 yılında yapılan yenileme çalışmasında Özgün Gelişimsel Bozukluklar; akademik beceriler, dil ve konuşma ve motor beceriler alanında olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Akademik beceriler ile ilgili grupta okuma ve aritmetik bozuklukların yanında, ifade edici (ekspresif)yazma bozukluğu da eklenmiştir (20). DSM-4 (1994) ve DSM-4-TR’de ise terminolojideki “gelişimsel” terimi kullanılmamış ve "Genellikle İlk Kez Bebeklikte, Çocuklukta ve Ergenlikte Tanısı Konan Bozukluklar” bölümünde “öğrenme bozuklukları” başlığı altında okuma, matematik, yazılı anlatım bozukluğu ve başka türlü adlandırılmayan öğrenme bozukluğu olarak dört alt gruba ayrılmıştır. “Bireysel olarak uygulanan testlerle ölçüldüğünde bireyin kronolojik yaşı, ölçülen zekâ düzeyi ve aldığı eğitim göz önünde bulundurulduğunda, okuma alanında, matematik beceri alanında anlatım alanında beklenenin önemli ölçüde altında başarı elde etmesi “olarak tanımlanmıştır. İlk kez DSM- 4’de duyu kusurları, zekâ geriliği ya da yaygın gelişimsel bozukluğu olan çocukların ek olarak öğrenme bozukluğu tanısı alabileceği, bireyin akademik başarı düzeyinin, duyu kusuru ve zekâ geriliği ile açıklanamayacak ölçüde düşük olması durumunda bu ek tanının konulabileceği belirtilmiştir (21).

DSM-5 ile birlikte “Nörogelişimsel Bozukluklar” bölümüne alınarak “Özgül Öğrenme Bozukluğu” olarak isimlendirilmiş ve başlıca iki önemli değişiklik

yapılmıştır. Yapılan değişikliklerden ilki; okuma bozukluğu yazılı anlatım bozukluğu matematik bozukluğu tanı kategorilerine ayrılmasından vazgeçilerek tek bir tanı olarak yer alması sağlanmıştır. Ayrıca sorun yaşanan akademik alanların ve becerilerin ağırlığının belirtilmesi istenmiştir. Ek olarak “Disleksi” ve “Diskalkuli” terimleri alternatif tanımlar olarak belirtilmiştir. Disleksi terimi doğru veya akıcı biçimde sözcük tanıma, sözcük/harf seslendirme, duyulan sözcük/harfleri yazıya çevirmede güçlükleri tanımlar. Diskalkuli terimi ise sayısal bilgi işleme, aritmetik işlemleri öğrenme, doğru veya akıcı hesap yapmada güçlükleri tanımlar, bu tanım matematiksel akıl yürütmedeki güçlükleri kapsamamaktadır. İkinci değişiklik ise zekâ düzeyi ile başarı testleri puanları arasındaki uyumsuzluk şartının aramasından vazgeçilerek, yerine uygun müdahalelere rağmen tanımlanan güçlüklerin en az 6 aydır sürmesi şartı getirilmiştir (1).

2.3.Epidemiyoloji

DSM-5’te ÖÖB prevalansı, farklı dil ve kültürlerdeki okul çağındaki çocuklarda %5-15 arasında, erişkinde ise %4 oranlarında bildirilmiştir. Ayrıca okuma bozukluğu %4-9 ve matematik bozukluğu %3-7 olarak bildirilmiştir Cinsiyete göre dağılımına bakıldığında ise; alt tiplere göre oranlar değişebilmesine karşın erkeklerde kızlardan 2-3 kat daha sık görüldüğü belirtilmiştir (1).

ÖÖB’nin yaklaşık %80’ini okuma bozukluğunda tanımlanan disleksi tanısının oluşturduğu belirtilmektedir (22). Literatürde de yapılan çalışmaların büyük bir kısmının disleksi ile yürütüldüğü görülmektedir (2). Disleksi ile yapılmış farklı çalışmalarda prevalans %5-12 olarak bildirilmiştir (13; 23). Farklı çalışmalarda bildirilen değişken oranların; disleksi tanımının net olmamasına, tanıda kullanılan kriterlerin değişkenliğine ve uygulanan psikometrik testlerdeki farklılıklara bağlanmıştır (13). Matematik bozukluğunda ise prevalans %3-6 olarak bildirilmiştir (24).

Ülkemizde ÖÖB görülme sıklığı ile ilgili yapılan çalışma sayısı oldukça az sayıdadır. Bu çalışmalardan biri Ankara’daki üç ilkokulda yapılmış ve ikinci ve dördüncü sınıfları okutan 25 öğretmene, yazar tarafından oluşturulmuş anket verilerek

sınıflarındaki disleksi belirtileri gösteren çocukların tanımlanması istenmiştir. Çalışmada gelişimsel disleksinin ilköğretim ikinci sınıf öğrencilerinde %2,1 oranında, dördüncü sınıflarda %0.6 oranında bulunduğunu ve diğer ülkelere göre bu oranın son derece düşük olduğunu ve bu düşük oranın sebebi olarak Türk dilinin özelliğinden kaynaklanabileceğini belirtilmiştir (25). Diğer bir çalışma ise Sivas ilinde bulunan 65 ilköğretim okulunda, 1-5.sınıf öğrencilerinden oluşan örneklem grubu ile öğretmen ve ebeveyn bildirimlerine göre yapılmış ve “olası öğrenme bozukluğu” belirlenmeye çalışılmıştır. Çalışmada öğretmen değerlendirmelerinde okuma, yazma ve matematik bozukluğu oranları sırasıyla %18.8, %18.0 ve %24.1 olarak bulunmuştur. Ebeveyn değerlendirmesi ise okuma, yazma ve matematik bozukluğu sırasıyla %26.5, %6.0 ve %21.5 olarak bulunmuştur (26). Bir diğer çalışma ise Edirne il merkezinde, tüm ilköğretim okullarında 2-4. sınıfa devam eden çocuklar ile yapılmış ve anne-baba ve öğretmenlere Özel Öğrenme Güçlüğü Belirti Ölçeği ile Öğrenme Güçlüğü Belirti Tarama Listesi formu doldurtulmuştur. Çalışmada olası ÖÖB yaygınlığı %13,6 (erkeklerde %17, kızlarda %10,4) olarak bulunmuş olup okuma güçlüğü %3,6 yazma güçlüğü %6,9 ve matematik güçlüğü %6,5 oranlarında bulunmuştur (27). Son çalışma ise çok daha yakın tarihte Denizli ilinde yapılmış, 28 ilköğretim okulundan 7-11 yaş arasında 1041 öğrencinin katılımı ile yapılmıştır (28). Öğrenciler önce öğretmen ve ebeveynler tarafından doldurulan Matematik, Okuma, Yazma Değerlendirme Ölçeği (MOYA) taranmış, pozitif sonuç alan çocuklar klinik olarak değerlendirilip ÖÖB tanısı konulmuştur. Çalışmada ÖÖB prevalansı %6,6 ve erkek/kız oranı 1,54:1 olarak bildirilmiştir. Ayrıca okuma bozukluğunun görülme oranı %4, matematik bozukluğu için %3,6, yazılı anlatım içinse %1,8 olarak belirtilmiştir (28).

2.4.Etyoloji

Hastalıkların etiyolojisine baktığımızda bazı hastalıklar kategorik olarak sınıflandırılabilen ve tek bir gende açıklanan mutasyonlarla ayrı bir hastalık olarak tanımlanabilmektedir. Ancak bazı hastalıklar için bu durum geçerli değildir. Ruh sağlığı alanında ki pek çok bozuklukta olduğu gibi ÖÖB'nin de kategorik bir bozukluk olarak tanımlanamayacağı belirtilmiştir (13). ÖÖB'nin nörogelişimsel bir bozukluk olduğu ve etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı

konusunda fikir birliği mevcuttur. Genetik yapının beynin gelişimi ve fonksiyonunu etkilediği ve bu konuda oldukça fazla sayıda çalışmanın mevcut olduğu bilinmektedir. Çalışmalardan elde edilen bulgularda genetik faktörlerin beynin gelişimini, olgunlaşmasını ve işlevsel yapısını etkilediği ve bu durumun ise ÖÖB ile ilişkili bilişsel süreçleri etkilediği belirtilmiştir (2). Bununla birlikte yoksulluk, eğitim fırsatlarında yetersizlik gibi pek çok dış faktörün beynin gelişimi ve işlevini etkilediği bildirilmiş, ayrıca ÖÖB için mevcut biyolojik yatkınlığı kötüleştirebileceği ya da ÖÖB' nin ortaya çıkışı için tetikleyici rol oynayabileceği belirtilmiştir. Bu modelin farklı ÖÖB bozukluklarını açıkladığı düşünülse de etyopatogeneze yönelik çalışmaların büyük kısmının okuma bozukluğu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (2).

2.4.1 Sosyal ve çevresel etkiler

Çocuğun okuma gelişimini şekillendirmede çevrenin kritik rolü vurgulanmış ve okuma bozukluklarının fonolojik beceriler veya bilişsel yeteneklerdeki farklılıklara tamamen bağlanamayan sosyal faktörlerle ilişkili olduğu belirtilmiştir (29).

Sosyoekonomik düzeyin (SED) muhtemelen okuryazarlık gelişimini olumsuz yönde etkileyen çeşitli çevresel değişkenler için bir basamak oluşturduğu ön görülmüştür (13). Düşük SED' in, okuryazarlık eğitimi başlangıcında daha zayıf okuma becerilerini ve erken okul yıllarında okuryazarlık büyüme yörüngesinde daha yavaş bir seyri öngördüğu belirtilmiştir (30). Okuma bozukluğu olan bireylerle ilgili yapılan sistematik gözden geçirmeler ve meta-analizler genel olarak SED' in okuma sorunundaki değişimin yaklaşık % 10 'unu açıkladığını göstermiştir (13). Bu oranın istatistiksel olarak anlamlı kabul edilebilir bir oran olmasına rağmen, aynı zamanda okuma sorunundaki değişimlerin % 90'ının SED' den bağımsız olduğunun kabul edilebileceği belirtilmiştir (13).

Annenin eğitim düzeyi, okulun bulunduğu bölge, okulun devlet ya da özel okul olması gibi pek çok faktörün okuma becerisi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (31). 428 İtalyan ocukla (155 disleksik ocuk, 273 kontrol) yapılan bir çalışmada daha düşük ebeveyn eğitimi ve beraberinde çocuğun doğumundaki ebeveyn yaşının genç olması ve gebelikte yaşanan düşük riskinin disleksi gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir

(32). Aynı çalışmada ailenin sosyoekonomik durumunun ilkokul yıllarında dil, sözel yetenekler ve akademik başarı alanlarına yansımakta olduğu belirtilmiştir (32). SED' in ayrıca annenin kelime dağarcığı, ifadeleri ve eğitim uygulamaları (örneğin; resim kartları ile öğretme, hikâye anlatma gibi) ile ilgili olduğu ve bu durumda çocuğun kelime ve dil gelişimini öngördüğü belirtilmiştir (33). Melekian (34) çalışmasında 30 yaşından küçük ebeveynlerden doğan çocuklar arasında daha yüksek oranlarda gelişimsel disleksi görüldüğünü ve gelişimsel disleksi bulunan çocukların anneleri arasında daha düşük eğitim düzeyleri olduğunu bulmuştur. Daha sonraki çalışmalarda da genç annelerin çocuklarının bilişsel dezavantaja sahip oldukları ve eğitimsel yetersizlik riskinde artış olduğu gösterilmiştir (32). Ailesel yapının (birlikte, boşanmış) bilişsel ve öğrenme yeteneklerinin gelişimi üzerinde önemli bir etkisi rapor edilmiştir (35). Benzer şekilde ebeveynlerin ayrılığı okul öncesi eğitimde daha kötü öğrenme ve eğitime başlangıç sonuçlarının yanı sıra daha fazla öğrenme güçlüğü ve okula başlangıç sonuçlarını öngörmüştür. Ayrıca ergenlik döneminde de daha kötü akademik performans bildirilmiştir (32). Ayrıca bazı çalışmalar (36; 37), bu SED ile ilgili değişkenlerin aslında genetik etkilerin aracısı olabileceğini göstermiştir. Gen ve çevrenin ana etkilerinin ötesinde, ÖÖB'inde dâhil olduğu ruhsal bozuklukların gelişmesinde genetik ve çevresel risk faktörlerinin birlikte nasıl etki gösterdiği ile ilgili Friend ve ark. (2008) çalışmasında disleksi için bahsedilen gen-çevre (G x E) etkileşimi için kanıt bulunmuştur (36). Çalışmada disleksinin kalıtılabilirliğinin ebeveyn eğitimi arttıkça arttığını belirtilmiştir. Bu sonuç, çocuğun okuryazarlık ortamının, ebeveyn eğitimi arttıkça ortalama olarak hem daha elverişli hem de daha az değişken olduğunu, bunun sonucunda çocuğun okuma bozukluğunda genetik risk faktörlerinin daha büyük bir rol oynadığını gösterdiği belirtilmiştir (13). Bunun tersine ebeveyn eğitimi azaldıkça, çocuğun okuryazarlık ortamının daha az elverişli hale gelmesi ve daha değişken olması ve bu durumda da çocuğun okuma bozukluğunda çevresel risk faktörlerinin daha büyük rol oynamasına neden olduğu belirtilmiştir (13). Daha farklı bir ifadeyle ebeveyn eğitiminin kelime tanıma, heceleme ve okuduğunu anlama üzerine genetik sinyali denetleyebileceği bildirilmiştir.

Ayrıca bu ailelerin eğitim düzeylerinde düşüklüğün bir risk faktörü olmaktan ziyade disleksinin sonuçları olabileceği belirtilmiştir. Disleksinin aynı ailelerde görüldüğü uzun yıllardan beri bilinmektedir ve aday genlerle ilişkisine dair kanıtlar birikmektedir (38). Bu nedenle, okuma güçlüğü çeken ebeveynlerin çocuklarında disleksi yaygınlığının arttığı belirtilmektedir (39; 40). Ayrıca ailede disleksi riski olan çocuklar ve okul öncesi dil güçlüğü çeken çocukların, kontrol gruplarına kıyasla daha fazla çevresel olumsuzluk ve risk yaşadıkları gösterilmiştir. Aile disleksi riski, diğer riskler kontrol altına alındıktan sonra bile okula hazır olmada sorunların devam ettiğini göstermiştir (41). Bununla birlikte, bu ailevi etkilerin yorumlanması, okuma sonuçlarına katkıda bulunmada genlerin ve çevrenin etkileşimi nedeniyle açık olmadığı belirtilmektedir (42).

ÖÖB ile ilgili çalışmalarda ayrıca okumanın öğrenildiği dilin önemli olduğu gösterilmiştir. Okuma-yazma öğrenilen dilin alfabetik ya da sembolik yazı sisteminden oluşmasının okuma sürecini etkileyeceği belirtilmiştir. Ayrıca Çince gibi sembollerden oluşan dillerin alfabetik dillere göre ve alfabetik dillerde de opak bir yazı sistemlerine sahip dillerde (örneğin; İngilizce gibi) saydam yazı sistemlerine sahip dillere (örneğin; Almanca, Fince, Türkçe gibi) göre okuma-yazma süresinin daha uzun olabileceği belirtilmiştir (31; 43).

Ayrıca ÖÖB'nin etyolojisinde bazı edinilmiş faktörler de risk faktörü olarak görülmüştür. Bunlar arasında; zor doğum, yenidoğan asfiksisi, yenidoğan ikterisi, arrest, status epileptikus, düşük doğum ağırlığı ve erken doğum (44; 45), hamilelik sırasında sigara içen anne (46), yaşamın dördüncü yılında 2'den fazla genel anesteziye maruz kalma (47; 48) , alkolizm veya madde kötüye kullanımı (49) ve doğum öncesi ebeveynin kokain maruziyeti öyküsü sayılabilir (50).

2.4.2.Nörobiyolojik özellikler

Bu alanda yapılan çalışmalar ağırlıklı olarak okuma bozukluğuna odaklanmıştır. Okuma, insana özgü ve modern toplumda yaşamak için oldukça önemli ve dile ait olan bilişsel bir beceri olarak kabul edilmektedir. Bu becerinin doğuştan bir kazanım olmasından ziyade erken dönem dil becerileri ile de etkileşimini sürdüren, sözel ifade

ile görsel-nesne işleme ve görsel-dilsel haritalama ile ilgili bölgelerinde katkıda bulunan, öğrenilen bir süreç olarak kabul edilmektedir (51; 52). Bu nedenle de sinaps düzeyinde beyin yapı ve işlevini değiştirdiği, bu özelliklerden dolayı da normal okuma ve anormal okumanın konuşma ile ilgili merkezlerle, yazılı ifadeleri okumak için görme merkezleri ve tüm bunları birbirine bağlayan diğer nöral yollarla bağlantılı olmasının beklendiği bildirilmiştir (51).

2.4.2.1.Yapısal özellikler ve fonksiyonel görüntüleme çalışmalarının bulguları

Galaburda ve arkadaşlarının (1980-1984) yapmış olduğu otopsi çalışmalarında planum temporale isimli yapıya odaklanılmıştır. Planum temporale işitsel asosiyasyon alanıdır ve fonemlerin ve grafemlerin haritalandığı alandır. Planum temporalenin normalde sol hemisferde sağa göre daha fazla büyüklüğe sahip olduğu (53), okuma bozukluğu olan bireylerde bu asimetrinin ortadan kalkmış olduğu, simetri ya da ters asimetri bulunduğu saptanmıştır (54). Sol yarımkürenin bu alanının dil işlevlerini desteklediği ve bu nedenle saptanan simetrinin, okuma problemlerine yol açan kısmi bir dil yetersizliği nedeni olarak görüldüğü kabul edilmiştir (53). Ayrıca okuma bozukluğu olan bireylerde planum temporale simetrisinde azalma ile birlikte nöronal migrasyon defekti ve talamusun magnoselüler bölümünde talamusta görsel işleme ile ilgili olabilecek yapısal farklılıklar bildirilmiştir (55; 56) Ancak okuma bozukluğu olanlarda planum temporale simetrisinde azalmanın yapısal manyetik rezonans görüntüleme (MRI) çalışmaları ile doğrulanamadığı bildirilmiştir (51).

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları (fMRG), belirli görevleri gerçekleştirirken aktive edilmiş beyin alanlarını analiz ederek okuma bozukluğunun patofizyolojisini anlamada önemli bir rol oynamıştır (57). fMRG kullanılarak okuma süreci sırasındaki beyin aktivasyonları, aynı zamanda fonolojik işleme, harf ve konuşmanın bütünleşmesi, görsel algı ve dikkat, çalışma belleği gibi okuma ile ilişkili fonksiyonlar da kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir (58; 59).

Okuma bozukluğu ile ilgili yapılan görüntüleme çalışmaları genel olarak yapısal verileri destekler niteliktedir. Çalışmalar, okuma bozukluğu olan bireylerin sol

hemisferde dil ile ilgili alanlarda anormal aktivasyonunu göstermiştir (60; 61). fMRG ve diğer kranial görüntüleme yöntemlerinin (olaya bağlı potansiyeller ve manyetoensefalografi gibi) kullanıldığı çalışmaların sonuçları sol hemisferde üç bölgenin akıcı okuma için önemli olduğunu göstermiştir (62). Bu bölgeler; fonolojik işlem ve fonem- grafem (harf) dönüşümünde görev alan dorsal okuma sistemi (temporoparietal bölge) ve görsel kelime tanıma alanı olarak tanımlanan ventral okuma sistemi (okspitotemporal bölge) ve inferior frontal gyrus (Broca bölgesi) olarak tanımlanmıştır (13; 61; 63; 64). Okuma görevi sırasında okuma bozukluğu olan bireylerle kontrolleri karşılaştıran çalışmalarda sol hemisferdeki disfonksiyonun sol inferior frontal bölge ve/veya sağ hemisferde tespit edilen aşırı aktivasyonla telafi edilmeye çalışıldığı şeklinde yorumlanmıştır (61). Daha spesifik olarak sol inferior frontal bölgedeki (bu bölge kelime tahminine dayanan okuma ile ilişkilidir) aktivasyon artışının okuma sırasındaki artan çabayı yansıttığı şeklinde yorumlanmıştır (60; 61).

Disleksi ile ilgili yapılan nörogörüntüleme çalışmalarının çoğunluğunun, okuma güçlüğü çeken çocuk veya yetişkinlerle yapıldığı, bu nedenle elde edilen bulguların disleksinin altta yatan nörobiyolojik etiyojisiyle ilişkili olup olmadığı veya tespit edilen farklılıkların disleksinin sonucu olup olmadığını belirlemenin mümkün olmadığı belirtilmiştir (13; 23). Bu duruma yönelik disleksinin nedenini ve sonucunu ayırtma amacı ile yapılan bir çalışmada disleksik çocukları sadece normal okuyan yaş grubu ile değil, aynı zamanda disleksik çocuklarla aynı okuma becerilerine sahip daha küçük bir yaş grubu ile de eşleştirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda disleksik çocuklarda, hem kendi yaş gruplarına hem de benzer okuma yeteneğine sahip çocuklara göre sol parietal ve oksipitotemporal bölgelerde azalmış aktivasyonlar saptanmıştır ve sonuçlar hipoaktivasyonların disleksi nedeni ile ilişkili olduğu şeklinde yorumlanmıştır (65). Dislekside beyinde oluşan değişiklikleri tanımlamak için farklı bir yaklaşımda da herhangi bir okuma deneyimi olmayan, okul öncesi çocuklarla yapılan çalışmalardan gelmiştir. Okul öncesi çocuklarda tam olarak disleksi tanısından söz edilemese de aile öyküsü nedeniyle risk altındaki çocuklar dâhil edilmiş ve disleksi açısından takip edilmişlerdir. MRG' de disleksi için ailesel risk taşıyan okul öncesi çocukların bilateral oksipitotemporal ve sol tempoparietal

bölgelerde azalmış aktivasyonlar (66) ve eşleşen posterior kortikal bölgelerde bilateral olarak azalmış gri madde hacmi (67) saptandığı belirtilmiştir. Annede okuma güçlüğü öyküsü olan 5-6 yaş grubundaki çocuklarda prefrontal ve tempoparietal bölgelerde azalmış gri madde hacimleri görülmüştür (68). Bu çocuklardan hangilerinde disleksi gelişeceği henüz bilinmese de, bu çalışmaların dislekside karakterize edilen ve sık gözlenen fonksiyonel ve yapısal beyin farklılıklarının, okuma deneyimi öncesinde mevcut olduğunu ve bu nedenle disleksinin sonuçları yerine daha muhtemel nedenleri olduğu fikrini desteklediği belirtilmiştir (23).

Disleksi olan bireylerin, hem arka hem de ön beyin ağlarında fonksiyonel anormallikler gösterdiği saptandığından, disleksinin bağlantı sorunu ile ilişkili bir sendrom olduğu varsayılmıştır (13). Bu bilgiler ışığında birçok araştırmada, disleksinin beyaz cevher ile olan ilişkilerini araştırmak için difüzyon tensör görüntüleme (DTG) kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda disleksi olan çocuk ve erişkinlerde, sol temporoparietal bölgede ve sol inferior frontal gyrusta lokal beyaz cevher değişiklikleri saptanmış ve beyaz cevher bütünlüğü ile fonolojik beceriler arasındaki ilişki olduğu bildirilmiştir (13).

Matematik becerilerinin normal gelişiminde bilateral parietal lob (interparietal sulkus), prefrontal korteks, ön ve arka görme yolakları, subkortikal alanlar ve serebellumla ilişkili olduğu, bu karmaşık fronto-parietal korteks işlevleri ile matematik becerilerin gerçekleştiği bildirilmiştir. Çalışmalar matematik bozukluğu olan çocuklarda bu bölgedeki aktivasyon patenlerinin, beyaz ve gri cevher hacimleri ve beyaz cevher bağlantılarının kontrol gruplarına kıyasla farklılıklar gösterdiği belirtilmiştir (69). Çocuk ve erişkinlerde yapılan yapısal ve işlevsel görüntüleme çalışmalarında sağ intraparietal sulkusun (IPS) matematik bozukluğunda önemli rolü olan beyin yapısı olarak saptanmıştır. IPS 'nin her iki yarım kürede frontal ve pariyetal kortekste yaygın şekilde bağlantılarının olduğu gösterilmiştir (70).

2.4.2.2.Dil ve nörobilişsel özellikler

Disleksinin baskın bilişsel açıklaması olarak konuşma seslerinin kelimelerle işlenmesini etkileyen fonolojik bir eksiklikten kaynaklandığı belirtilmektedir (71; 72). Yapılan çalışmalarda zayıf fonolojik kodlama (sözcükleri ve kelimelerin bölümleri biçimindeki bilgileri temsil etmek için konuşma kodlarını kullanma yeteneğinde bir eksiklik olarak tanımlanmıştır) disleksinin temel nedeni olarak belirtilmiştir (53). Yapılan takip çalışmalarında okul öncesi dönemde okuma bozukluğunun öngörücülerini araştırmak için yapılan çalışmalarda fonolojik farkındalık, hızlı otomatik adlandırma (RAN) , harf bilgisi araştırılmış ve okumayı öğrenmede dolayısıyla okuma bozukluğunun güçlü ve erken göstergeleri olduğu bulunmuştur (73). Finlandiya’da yapılan bir takip çalışmasında ailesel risk taşıyan çocuklar ve kontrol grubu okul öncesi dönemde farklı tarihlerde harf bilgisi, fonolojik farkındalık ve RAN ile çocuklar değerlendirilmiş ve 2.sınıfın sonunda bu değerlendirilen alanların okuma becerilerinin iyi bir öngörücüsü olduğu bildirilmiştir (74).

Literatürde erken dil gelişimi ve daha sonra gelişen okuma bozuklukları arasındaki ilişkiyi araştırmak için pek çok boylamsal takip çalışması yapılmıştır. Scarborough’un (75) çalışmasında ailesel risk taşıyan ve daha sonra disleksi gelişen çocuklarda sözdizimsel olarak daha az karmaşık ve daha kısa cümleler kullandıkları ve ayrıca 30 aylıkken yapılan değerlendirmelerinde kelimeleri daha az doğru telaffuz ettikleri gösterilmiştir. Kelime dağarcığındaki eksikliklerin eşlik ettiği sözdizimsel problemlerinde daha sonraki yıllarda görüldüğü belirtilmiştir (75). Finlandiya’da yapılan Jyvaskyla Disleksi Takip Çalışmasında 107 ailesel disleksi öyküsü olan ve 93 kontrol grubu doğum tarihlerinden itibaren takip edilmiştir. Gelişimin farklı zamanlarında yapılan değerlendirmelerinde riskli gruptaki çocukların; 24 aylıkken daha kısa cümleler kurduğu, 42 aylıkken ifade edici dilde dilbilgisi kurallarının daha az görüldüğü ve 5 yaşında daha zayıf bir kelime dağarcığına sahip oldukları belirtilmiştir (76; 77). Bir başka takip çalışması olan Hollanda Disleksi Çalışmasında 180 ailesel disleksi riski olan ve 120 kontrol grubu 2 ay-8 yaş aralığında çeşitli değerlendirme araçları ile farklı tarihlerde değerlendirilmişlerdir. Ailesel olarak riskli

gruptaki çocukların 18 aylıkken yapılan değerlendirmelerinde toplam sözcük sayısı ve anlamlı sözcük dağarcığının kontrol grubuna göre farklı olduğu bulunmuştur (73).

Nöropsikolojik özelliklerin değerlendirildiği çalışmaların çoklu regresyon analizleri, okuma ve matematikteki eksikliklerin çalışma belleği, işlem hızı ve sözel anlamadaki paylaşılan zayıflıklarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Buna karşılık okuma güçlükleri, fonem farkındalığı ve adlandırma hızındaki zayıflıklar ile ilişkili bulunmuştur. Matematik becerilerindeki açıkları ise, küme değişimindeki zayıflıklarla benzersiz bir şekilde ilişkili bulunmuştur. Sonuçlar okuma bozukluğu ve matematik bozukluğunun; çalışma belleği, işlem hızı ve sözel anlamadaki ortak nöropsikolojik zayıflıklar nedeniyle ortaya çıkan farklı fakat ilişkili bozukluklar olduğunu düşündürmektedir (78).

2.4.3.Genetik

Yapılan çalışmalara bakıldığında, ÖÖB ile ilgili genetik çalışmaların büyük çoğunluğunun disleksi olan çocuklar ve aileleriyle yapılmış olduğunu görülmektedir.

Yapılan ilk aile çalışmalarından Hallgren (1950) 120 aile ile yaptığı klinik görüşme temelli bir çalışmada okuma bozukluğunun ailesel olduğunu ve kalıtımın otozomal dominant olduğunu belirtmiştir (60). 1976 yılında ise Finucci ve arkadaşları tarafından çeşitli psikometrik testlerle bu ailevi niteliği genetik heterojenite ile doğrulanmıştır (60). 1973 yılında başlatılan Colorado Aile Çalışmasında, 125 disleksi tanısı alan çocuk ve kardeşlerin de dâhil olduğu aile bireyleri ile ve bu gruba eşleşmiş kontrol grubu karşılaştırılmış, disleksi olan 125 çocuğun, ebeveynlerinin ve kardeşlerinin okuma ve bilişsel yeteneklerinin uzunlamasına takibi yapılmıştır. Bozukluğa sahip olan çocukların ve akrabalarının okuma performansının kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur (79).

İkiz çalışmalarında, incelenen özellikteki bireysel farklılıkları veya grup açıkları üzerindeki genetik ve çevresel etkilerini göreceli önemini tahmin etmek için dizigot ve monozigot ikizler karşılaştırılmaktadır (80). Okuma bozukluğu için yapılan ikiz çalışmalarına bakıldığında çalışmada monozigotlarda (%84-100) dizigot ikizlere

göre (20–35%) daha yüksek konkordans bulunduğu bildirilmiştir (60). De Fries ve Alercon (81) çalışmasında monozigotik ikizler için % 68, dizigotik ikizler için % 38'i aşan konkordans bildirmiştir. Bu araştırmalarda monozigotik ikizlerde bulunan konkordansın daha yüksek olmasının kalıtımın etkisini gösterdiği belirtilmiştir (60). Matematik bozukluğu ile ilgili olarak ise monozigotik ve dizigotik ikizlerde genetik varyansın %22-30'unun matematik becerilerine özgül olduğu belirtilmiştir (82). Okuma bozukluğunun tahmini kalıtım derecesi yaklaşık olarak % 50-70 olarak bildirilmektedir (13; 83). Bununla birlikte değişen okuma ve matematik becerileri arasındaki genetik korelasyonun 0,47 ile 0,98 arasında değiştiği bildirilmekte ve okuma ve matematik becerileri arasında örnekleme yönteminden bağımsız olarak da önemli genetik korelasyonlar bulunduğu belirtilmektedir (84).

Genetik karmaşıklığın getirdiği zorluklara rağmen, moleküler yöntemler kullanılarak, her biri daha sonraki çalışmalarla çoğaltılamamış olmasına rağmen, 1980'lerin başından bu yana, sekiz farklı kromozom üzerinde DYX1 – DYX9 olarak adlandırılan dokuz disleksi risk lokusu tanımlanmıştır (bunlar;1p36-p34, 2p16-p15, 3p12-q13, 6p22 ve 6q13-16.2, 11p15.5, 15q21.3,18p11.2 ve Xq27.3) (3; 57). Bu lokusları kapsayan birçok genin disleksi etiyojisine dâhil olduğu bildirilmiştir (3; 57). Disleksi için çeşitli aday genlerden DCDC2, KIAA0319, TTRAP ve THEM2 6.kromozomda (85; 86; 87), DYX1C1 ve CYP19A1 genleri 15.kromozomda (88; 89), C2orf3 ve MRPL19 genleri 2.kromozomda (90; 91), ROBO1 geni 3.kromozomda (92; 93), KIAA0319L geni 1. kromozomda (94) tanımlanmıştır. Bu DYX lokuslarının dışında daha önce farklı hastalıklarda tanımlanan diğer genlerde daha sonra yapılan çalışmalarda disleksi ve okuma görevlerindeki performanslarla ilişkilendirilmiştir. Bu genler arasında 7.kromozomda yer alan FOXP2, CNTNAP2, DOCK4 ve GTF2I (95; 96; 97; 98; 99; 100), 12. Kromozomda GRIN2B ve SLC2A3 (101; 102; 103), 16.kromozomda yer alan ATP2C2 ve CMIP (104; 99) ve 21.kromozomda PCNT, DIP2A, S100B ve PRMT2 (104; 105; 106) genleri gösterilmiştir (57). Matematik bozukluğu ile bir çalışmada MMP7, GRIK1 ve DNAH5 ilişkili olduğu bildirilmiştir (107).

Son dönemlerde yapılan genom çapında ilişkilendirme ve dizileme çalışmaları daha önce tanımlanmış olan disleksi aday genlerinin rolünü daha da güçlendirmiş ve yeni

kromozomal bölgeleri kapsayan belirteçlerle yeni ilişkilerin belirlenmesini sağlamıştır (57). Bütün bu genler arasında dokuz disleksi aday geni(DYX1C1, DCDC2, KIAA0319, C2ORF3, MRPL19, ROBO1, GRIN2B, FOXP2 ve CNTNAP2), en az bir bağımsız örnekte çoğaltılmıştır (57). Bu alanda yapılan son çalışmalardan gelen kanıtlar; disleksi duyarlılık genlerinin nöronal göçü, nörit büyümesini, kortikal morfogenezi ve siliyer yapı ve fonksiyonu etkilediğini göstermiştir (57). Örneğin DYX1C1 tarafından kodlanan proteinin, nöronal göç, östrojen reseptörü transportu ve siliyer yapı ve fonksiyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (57). DCDC2 geninin nöron büyümesi ve nöronal göç için gerekli olan nöronal mikrotübülleri birleştirme ve stabilize etmede rolü olan DCX alanıyla ilgili proteinleri kodladığı bildirilmiştir (62). ROBO1 geninin beyin hemisferleri arasındaki bağlantıları düzenleyen bir akson rehberlik reseptörü olduğu bildirilmiştir (92; 108).

Matematik becerileri ile genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında farklı becerilerle ilgili olduğu düşünülen birçok genin etkilerinin bir araya gelerek etyolojide rol oynayabileceği gösterilmiştir. Bu genler öğrenme ve bellek görevlerinin yanı sıra, birçok kognitif beceri ile ilişkilendirilmiş ve nörotransmitter sistemleri, çalışma belleği ve sinaptik plastisitenin düzenlenmesi aracılığıyla etkilerini gösterdikleri belirtilmiştir (109) .

FOXP2 (Forkhead Box Protein P2)

FOXP2 geni ilk olarak ciddi konuşma bozukluğu yaşayan literatürde KE ailesi olarak bilinen üç nesil Pakistanlı geniş bir ailede saptanan mutasyonla tanımlanmıştır (7; 110). Ağırlıklı olarak artikülasyon bozukluğu, ifade edici dil ve dil bilgisi problemlerinin yanında fonolojik işlemde bozukluk saptanmıştır (111). FOXP2 geni, benzer monomerik kanatlı sarmal/çatal başı DNA bağlama alanlarına sahip olan büyük FOX transkripsiyon faktörleri ailesine aittir (7). KE ailesinde yapılan çalışmalarda etkilenen tüm aile üyelerinde FOXP2 proteininin DNA bağlanma bölgesinde amino değişikliği ile sonuçlanan heterozigot bir missense mutasyonu taşıdığı, etkilenmeyen aile üyelerinde ise bu mutasyonun görülmediği saptanmıştır (7). Bu KE ailesinde yapılan bağlantı analizi ve benzer konuşma bozukluğu

şikâyetleri olan bağımsız bir çocukta da (literatürde CS olarak bilinir) translokasyon kırılma noktasının haritalanması FOXP2'nin dil bozuklarında etkilenen ilk gen olarak tanımlanmasına yol açmıştır (7). Orjinal tanımından bu yana da birçok çalışmada FOXP2'nin nadir mutasyonlarının dil ve konuşma bozukluklarına neden olduğu bildirilmiştir (5).

Yapılan hayvan çalışmalarında FOXP2'nin hem ses oluşumunda hem de sıralamasındaki çeşitli davranışlarda rol oynadığı bulunmuştur. Örneğin, ötücü kuşların şarkı söylemesi için özellikle bazal ganglionlarda FoxP2 geni ile ilgili düzenlemelerin önemli olduğu belirtilmiştir (112). FoxP2 geni çıkartılmış olan zebra ispinozu kuşlarında ötme taklitlerinin eksik ve yanlış olduğu belirtilmiştir (113). FOXP2 geni, başta fetal ve yetişkin beyni olmak üzere omurilik, akciğerler, kalp ve bağırsaklarda (114; 115) dâhil olmak üzere pek çok dokuda eksprese edilir (116; 117). Böylece haployetmezlik (haploinsufficiency: bir genin tek fonksiyonel kopyaya sahip olması ve dolayısıyla yeterli gen ürünü üretilememesi) ve dolayısıyla düşük transkript ve protein seviyelerinin adı geçen hastalık ve bozuklukları ortaya çıkardığı varsayılmıştır (117). Bu görüşü desteklemek için değerlendirilen tüm hastalarda FOXP2 geninin kendisinde görülen (nokta mutasyonları, delesyonlar, kromozomal yeniden düzenlemeler) veya etkileşimi ile akış aşağı düzenleyici elemanlarda heterozigot mutasyonların görüldüğü bildirilmiştir (116; 118). Yapılan çalışmaların hiçbirinde homozigot FOXP2 kaybı tanımlanmamıştır. Farelerde tamamen işlevsel Foxp2 eksik olduğunda ciddi motor bozukluğun eşlik ettiği, azalmış büyüme ve gecikmiş serebellar gelişmenin görüldüğü ve doğumdan 3-4 hafta sonra ölümlerle sonlanan bir seyir olduğu belirtilmiştir (5).

Farelerde ve ötücü kuşlarda vokal iletişimde FoxP2'nin etkisi (119) ve insan soyuna özgü hızlandırılmış bir evrimin kanıtı (117), insan dilinin evrimi ile ilgili olarak FOXP2'ye olan ilgiyi güçlendirmiştir. KE ailesi mutasyonunun ve CS translokasyonunun tanımlanmasının ardından dile bağlı bozuklukları olan çocuklarda birçok çalışma, özgül dil bozukluğu (120), otizm (121), şizofreni (122; 123; 124) ve disleksi dâhil olmak üzere, 7q bölgesinin hedeflenmiş bağlantı /bağlantı analizlerini veya FOXP2'nin mutasyon taramasını gerçekleştirmiştir.

2.5. ÖÖB ile ilgili kuramlar

Günümüzde ÖÖB için öne sürülmüş çok sayıda kuram bulunmaktadır. Ancak bu alanda yapılan çalışmaların çoğunlukla disleksi ile ilişkili olduğu, ileri sürülen kuramlarının çoğunluğunun disleksiye açıklamaya yönelik olduğu görülmektedir. Bu kuramlarda görsel süreçler, işitsel süreçler, fonolojik süreçler, bellek süreçleri üzerinde durulmakta, bazı kuramlarda ÖÖB'nin biyolojik temelleri vurgulanmaktadır (53).

2.5.1.Bilgi işleme kuramı

Bu kurama göre çevreyle kurulan etkileşim, çevreden gelen uyarıların duyu organları vasıtasıyla alınmasını ve bu uyarıların analizi ve uygun bir tepkinin verilmesini içermektedir. Buna göre öğrenme süreci bir kaç aşamada gerçekleşmektedir ve öğrenme bozukluğu olan çocuklarda, bu aşamalardan bir ya da birkaçında sorun olabileceği düşünülmektedir (125). Bu sorunların öğrenme bozukluğunun klinik görünümünü oluşturduğu belirtilmektedir.

2.5.1.1.Girdi (input) sorunları

Uyarıların beyindeki birincil alıcı duyu alanlarınca alınması sürecini içermektedir. Periferik duyu organlarının (göz, kulak, deri) işlevlerinden bağımsız, farklı bir süreç olarak kabul edilmektedir. Bu aşamada bilgiler işlenmemiş, anlamlandırılmamış uyarılardan oluşmaktadır.

Görsel algı sorunları olduğu zaman şekillerdeki küçük farklılıkları ayır etmede sorun yaşanmaktadır. Görülen harf ya da şekillerin algılanmasında güçlük(ters, dönmüş, yanlış algılama gibi) oluşmaktadır. Ayrıca görsel algı sorunu olan çocuklar nesnelerin uzaklık-boyut-derinliklerini algılamada zorluk yaşamakta ve bu da çocukların sık sık eşyalara çarpmalarına, uzaklığı yanlış tahmin etmelerine, şekilleri eşleştirmekte, belirli bir şeklin benzerini bulmakta zorlanmalarına neden olabilmektedir (125).

İşitsel algı sorunları ise işitilen sesleri yanlış algılanması, benzer sesler arasındaki farklılıkların ayırt edilememesi şeklinde olduğunda bazı harflerin işitsel olarak yanlış algılanabilmesine neden olabilmektedir. Aynı anda işitilen farklı seslerden birine odaklanmada zorlanma durumunda kişi sanki dinlemiyormuş izlenimi verebilmekte, televizyon izlerken kendisine söylenenleri işitmede sorun yaşayabilmektedir. İşitsel işleme sorunları (auditory processing problems) olduğunda ise işitsel uyarıları normal kişiler kadar hızlı işlemede zorluk olabilmektedir. Kendilerine söylenenleri anlamaları için normal bireylere göre biraz daha uzun süre düşünmeleri gerekmektedir. Bu nedenle zihinleri meşgulumuş gibi görünürler. İşitsel algı da kopukluk sonucu sıralı ve uzun mesajların bir kısmını kaçırabilmekte, algılamada sorun yaşayabilmektedirler (125).

2.5.1.2.Bütünleme sorunları

Beyinde kaydedilen bilginin anlaşılması için üç basamağa ihtiyaç duyulmaktadır. Bütünleme aşamasında alınan uyarı önce düzgün bir sıraya yerleştirilmeli, yorumlanmalı ve daha önceden edinilen bilgilerle organize edilmelidir. Böylece alınan uyarımlar anlamlı bilgilere dönüşür. ÖÖB 'li çocuklarda sıraya koyma soyutlamada ya da organize etmede sorun görülebilmektedir. Sıraya koyma sorunu olan çocuklarda gördükleri bir kelimenin harflerini sırayla tek tek söylemede güçlük, rakamları sırayla saymada sorun, günleri-ayları bilmesine rağmen belli bir tanesi seçilerek bir sonrası sorulduğunda doğru sayamama, önce-sonra, dün-yarın gibi kavramları karıştırma gibi belirtileri görülebilmektedir. Soyutlama sorunu olan çocuklar spesifik kelime ve kavramlardan genelleme yapamamakta, sözel ifadeye ve kelime oyunlarına dayalı bazı şakaları, esprileri ya da deyimleri anlamakta güçlük çekebilmektedir. Başkalarının söylediklerini somut olarak anladıkları için çevre tarafından alingan olarak algılanmaktadırlar. Organizasyon sorunu olan çocuklar ise, çeşitli bilgilerden genel bir kavram oluşturmada güçlük çekmektedirler. Bilgiyi öğrenirler ancak bunları kullanarak sorulara yanıt vermekte veya genel bir kavramı bölümlere ayırmada güçlük çekebilmektedirler (125).

2.5.1.3. Bellek Sorunları

Çevreden alınan uyaranların anlamlı bilgiler olarak bütünlelendikten sonra hatırlanıp tekrar kullanılmak üzere depolanmalıdır. Bu sürecin kısa ve uzun süreli olmak üzere iki şekli bulunmaktadır. ÖÖB olan çocuklarda çalışma belleği ve kısa süreli bellek sorunlarının daha sık gözleendiği belirtilmektedir. Normal çocukların birkaç tekrarla öğrenebildiklerini bu çocuklar daha fazla tekrarla öğrenebilmektedirler. Kısa süreli bellek sorun işitsel, görsel ya da her iki alanda birden olabilmektedir. Öğrenme bozukluğu olan çocuklarda uzun süreli bellekte belirgin bir sorun belirtilmemekte, geçmiş olayları rahatlıkla hatırlayabilmektedirler (125).

2.5.1.4. Çıktı Sorunları

Öğrenilen bilgiler uygun şekilde işlendikten sonra sözel ya da motor faaliyetlerle uygun şekilde ifade edilmektedirler. ÖÖB olan çocuklarda bu bilgilerin ifade edilmesinde dil veya motor alanlarda yetersizlik görülebilmektedir. ÖÖB’li çocuklar spontan konuşmada herhangi bir sorun yaşamazken, koşula uygun konuşmada (soru sorulduğunda ya da belirli bir konuda konuşması istendiğinde) düşüncelerini toparlayıp ifade etmekte zorlanabilmektedirler. Motor beceri sorunları kaba ya da ince motor becerilerde olabilmektedir. Kaba motor becerilerde sorunu olan çocuklar sakar olabilmekte, yüzme, bisiklete binme, ip atlama, top vurma ve tırmanma gibi etkinliklerde yaştlarına oranla daha beceriksiz olabilmektedirler. İnce motor beceri sorunları yaşayan çocuklar ise okul öncesi dönemde çatal kaşık kullanma, düğme açma-ilikleme, makas kullanma, resim yapma gibi işlevlerde zorlanabilmektedirler. Okula başlamakla birlikte boyama, yazı yazmada güçlük başlar, ya çok yavaş ya da hızlı ama çok bozuk bir yazı görülebilmektedir (125).

2.5.2. Fonolojik disleksi kuramı

ÖÖB ‘de özellikle de okuma bozukluğunda en çok üzerinde durulan teori fonolojik kuramdır (126; 127). Araştırmalarda disleksinin tek kelime kod çözme (128) ve fonolojik işlemedeki (126; 129) harf ve fonem ilişkilerinin öğrenilmesini engelleyen zorluklarla karakterize edilen dil temelli bir hastalık olduğu gösterilmiştir (60). Ramus ve ark. (127) fonolojik kuramı gözden geçirmiş ve üniversite eğitimi almış

disleksi ve kontrol grubunda fonolojik, işitsel, görsel ve motor görevleri içeren bilişsel değerlendirmelerin sonuçlarını sunmuşlardır. Disleksi olan bireylerin hepsinde fonolojik bozukluklar görüldüğünü ancak görsel alan ile ilgili zorlukların daha nadir olduğu gösterilmiştir (127). Fonolojik disleksi teorisinin tek başına birçok hastada bildirilen görsel, duyuşsal veya motor koordinasyon eksikliklerini açıklayamadığı belirtilmiştir (60).

2.5.3.Magnoselüler disleksi kuramı

Magnoselüler sistem, retinada dağılmış hücrelerden köken almaktadır ve ventral lateral genikülat nükleus aracılığıyla görme korteksine ulaşmaktadır. Magnoselüler komponentin düşük kontrastlı, düşük frekanslı, hızla değişen görüntüleri tanıdığı belirtilmektedir (130). Magnoselüler sistemin okuma yeteneğinde önemli olan görsel dikkati yönlendirmek, göz hareketlerini kontrol etmek ve görsel arama için önemli olduğu belirtilmiştir (131). Pek çok disleksi çalışmasında görsel işlemlenin magnoselüler bileşeninde defekt olduğu gösterilmiştir (132; 133). Disleksi hastalarında düşük kontrastlı, düşük uzaysal veya yüksek zamansal frekanslı ve görsel harekete duyarlılığı düşük olan uyarılar için zayıf eşikler görüldüğü gösterilmiştir (60). Talcott ve ark. (2000) bu görsel süreçler ve okuma becerileri arasında bir ilişki olduğunu gösteren önermişlerdir (134). Bu çalışmada görsel ve işitsel modalitelerde hızlı olayların işlenmesinde kusur tanımlanmıştır (135). Ancak, bulguların tekrarlanabilir veya spesifik olmaması nedeniyle magnoselüler hipotez eleştirilmiştir (127).

2.5.4.Serebellar defisit kuramı

Serebellumun, duyuşsal-motor alışkanlıklarının otomasyonunu sağlayan, işlemsel belleği destekleyen, dilsel ve limbik olmayan sinir ağları dâhil olmak üzere daha yüksek bilişsel süreçlerde önemli olduğu belirtilmiştir (136; 137). Serebellumun ÖÖB'deki rolü okuma ve yazma becerilerinin kazanılmaması ve otomatikleştirilmemesi ilişkilendirilmiştir (138; 139). Disleksi içindeki otomasyon ve zaman değerlendirme eksiklikleri serebellar disfonksiyon ile bağlantılı bulunmuştur. Bu birlikteliğin aynı zamanda el yazısı ve artikülasyon becerileri bozukluklarını da

açıklayabildiği ve bu durumun muhtemelen fonolojik farkındalığı etkileyebildiği belirtilmiştir (140). Bununla birlikte, dislekside serebellar bulguların her zaman bildirilmediği belirtilmiştir. Telafi edici mekanizmaların olumsuz bulgularını açıklayabilse de, serebellar disfonksiyonun disleksik semptomlar için ne kadar önemli olduğu tartışılmaktadır (60). Prosedürel öğrenmeyi destekleyen bellek sisteminin mimarisi, öğrenme becerisi sırasında kortikal, subkortikal ve bazı serebellar alanlar arasındaki dinamik etkileşim dâhil olmak üzere serebellum ile sınırlı olmadığı belirtilmektedir (137). Bu nedenle, öğrenme açıklarının daha geniş bir işlev bozukluğundan kaynaklanabileceği bildirilmektedir (60).

2.6.Tanısal değerlendirme

Bazı nörobiyolojik (ve genetik) korelasyonlara rağmen, ÖÖB hala kesin bir biyokimyasal veya nörogörüntüleme belirteci olmayan bir klinik tanıdır ve tanı için yeterli bir test bulunmamaktadır (141; 142).

DSM-5 göre ÖÖB tanısı, kelimeleri doğru ve akıcı bir şekilde okuma, okuduğunu anlama, yazılı anlatım ve imla, aritmetik hesaplama ve sayısal akıl yürütme gibi temel akademik becerileri öğrenmede sürekli güçlük yaşaması olarak tanımlanmıştır (1). Ayrıca DSM-5 'te bu durumun en az 6 ay devam ediyor olması ya da evde ekstra eğitim yardımına rağmen sınıf düzeyini yakalayamama olarak tanımlanmaktadır (1). DSM-5 te vurgulanan bir diğer özellik ise kişinin etkilenen akademik alanındaki performansının yaşından beklenene göre belirgin biçimde düşük olması, buna ilaveten ortalama başarının ancak yüksek bir çaba ve destekle sağlanabiliyor olmasıdır. Öğretmen bildirimleri karne, yazılı notları bunu desteklemektedir. Erişkinler için ise ÖÖB 'nin klinik göstergesi iş performansını ya da günlük işlerini etkileyecek düzeyde akademik beceri gerektiren işlerden kaçınma olarak belirtilmektedir. Tanı için ayrıca akademik becerilerin psikometrik olarak doğrulanmış kültüre uygun, kriterlere göre referans değerleri belirlenmiş bireysel testlerle doğrulanması gerektiği belirtilmiştir. Ayrıca DSM-5'te akademik yetersizliğin bilişsel yetersizlik ve gelişme geriliğine bağlı olmaması gerektiği vurgulanmıştır. Bilişsel kapasitenin en azından normal sınırlarda olması gerektiği vurgulanmıştır (IQ>70). Ayrıca yaşanan güçlüklerin sosyal ve ekonomik

zorluklardan etkilenen eğitim kalitesi, okula devam gibi sorunlardan kaynaklanmaması gerektiği belirtilmiştir. Öğrenme güçlüklerin görme, işitme bozuklukları, nörolojik ve motor problemlerden kaynaklanmıyor olması gerektiği bildirilmiştir. Bu bozukluklardan şüpheniildiği takdirde uygun testlerin yapılması gerekmektedir.

DSM-5 'te ÖÖB tanısı örgün eğitime başladıktan sonra konabilmektedir. ÖÖB belirtilerinin değerlendirmesinde ebeveynin ya da öğretmenin doldurduğu Öğrenme Bozukluğu Belirti Tarama testi kullanılabilir (143). Özgöl öğrenme bozukluğu tanılama sürecinde problemlerin saptanmasına yönelik olarak farklı alanlarda değerlendirme yapılmasını sağlayan testler uygulanmaktadır. Ülkemizde çocukların akademik başarıları düzeylerini belirlenmesini sağlayan az sayıda değerlendirme aracı bulunmamaktadır. Akademik alanda ve öğrenme becerilerini değerlendirmemizi sağlayan Klinik Gözlem ÖÖB Bataryası kullanılmaktadır. Bu batarya ile okuma, yazma, temel aritmetik becerileri değerlendirmenin yanı sıra görsel algılama, sıralama ve ardışıklık becerileri, sağ-sol ayırt etme, lateralizasyon, ince motor becerilerin ve sorunlarının değerlendirilmesine katkı sağlamaktadır (144). Ülkemizde kullanılan psikometrik testler ise WISC-R Zekâ Testi, Standford – Binet Zeka Testi, Bender Gestalt Görsel Motor Algı Testi, Frostig Gelişimsel Görsel Algı Testi, Peabody Resim Kelime Testi, WRAT (Geniş Kapsamlı Başarı Testi), Goodenough – İnsan Çizme Testi ve GISD (Görsel İşitsel Sayı Dizisi) Testi gösterilebilir.

2.7.Klinik özellikler

ÖÖB yaşam boyu devam eden bir patoloji olarak kabul edilmektedir ve belirtiler okul öncesinden erişkinlik dönemine kadar sıklıkla kendini farklı alanlarda göstermektedir. Belirtiler okuma, yazma, matematik gibi akademik alanda yetersizliğin yanı sıra sosyal ilişkilerde, günlük aktivitelerde güçlüklerle yol açabilmektedir. Farklı yaş dönemlerinde farklı belirtiler ön planda çıkabilmektedir. Bu nedenle aşağıda ÖÖB için uyarıcı olabilecek belirtiler ve sorunlarda yaş gruplarına göre bahsedilmiştir.

2.7.1.Okul öncesi belirtiler

Okul dönemi öncesinde pek çok ÖÖB 'li çocuk özellikle belirli alanlarda sorun yaşayabilmektedir. ÖÖB için okul öncesi dönemde kesin tanı konulmaması da erken müdahalenin faydaları kanıtlandığı için bu dönemde riskli olguların tanınması önemlidir. Dil gelişiminde kelime ya da cümle düzeyinde konuşmanın gecikmesi, telaffuz sorunları, cümleleri devrik kullanma, artikülasyon problemleri, konuşurken birbirine yakın sesler içeren kelimeleri karıştırma, hecelerin yerini değiştirme, hecelemede güçlük, tekerleme, kafiyeli sözcükler söylemede güçlük gibi sorunlar ile kendisini gösterebilmektedir. Motor beceri alanında öz bakım becerilerini kendi başlarına yaparken zorlanabilmektedirler. Bu durum ayakkabısını sağ-sol yanlış giyme, yemek yerken çatal-kaşık kullanımı gibi becerilerine yansımaktadır. Gecikmiş el tercihi(hangi eli aktif kullandığına karar verememesi, koşma, zıplama, tırmanma gibi becerilerde zorluk, bisiklet sürmeyi geç öğrenme, resim çizmede başarısız olma, çizgileri birleştirme gibi alıştırmalarda başarısızlık, bunlardan kaçınma, geometrik şekillerin çiziminde güçlük gibi belirtiler görülebilmektedir. Bilişsel alanda özellikle sınıflama ve sıralama becerileri ile ilgili kavramlarda zorlanabilmektedirler. Temel geometrik şekillerin isimleri, sayılar, renkler, haftanın günleri karıştırdıkları kavramlar arasındadır. Dikkatlerinin kısa süreli olması, kolay dağılması gibi nedenlerle yönergeleri takip etmede zorluklar yaşamaktadırlar. Sosyal duygusal davranış alanında bazı güçlüklerle karşılaşabilmektedirler. Okulda ve toplum içinde çekingen olabilmektedirler. Arkadaşları ile oyun oynarken iletişim konusunda sorunlar yaşayabilmektedir. Örneğin oyunun kuralını aklında tutması ya da kuralları tam anlayamamaları nedeniyle yaşadıkları sorunlar sosyal etkileşimlerini etkilemektedir (145; 146)

2.7.2. İlkokul dönemi belirtileri

ÖÖB olan çocuklar sıklıkla bu dönemde fark edilmekte ve tanı almaktadırlar. Akademik başarının düşük olması, okuma-yazma becerilerinin kazanılmasında gecikme, fonem-grafem ilişkisini kurmakta zorlanma, sözcükleri yanlış hecelere ayırma, okurken satırı parmağıyla takip etme, harf karıştırma (b-d, m-n, b-p, s-z, r-n) , sözcük ve sayıları ters okuma ve yazma (ev-ve, 43-34), okurken ve yazarken

sıklıkla harf- hece atlama, okuduğunu anlamakta zorlanma, sayıların ardışıklığını, matematik sembollerini, çarpım tablosunu öğrenmekte güçlük yaşama, okuma ve yazma işlemi içeren ödevlerden kaçınma gibi belirtiler görülebilmektedir. Okuma ve okul konusunda isteksizlik, konuşurken ya da yazarken kelime bulmakta zorluk, okunaksız ve anlaması zor düzeyde yazı yazma gibi belirtiler bulunmaktadır. Dikkat süreleri kısadır, bellek güçlükleri, dinlediklerini hatırlamada güçlük yaşama, zaman ve mekânları öğrenme problemleri sık yaşanabilmektedir. Saati öğrenememe, ay, hafta, yıl, dün,-bugün, yarın kavramlarını sık karıştırdıkları görülebilmektedir. El tercihi netleşmemiş olabilmekte, çapraz lateralizasyon görülebilmektedir. Sportif aktivitelerde başarısızdırlar. Sakarlık ve beceriksizlikleri yüzünden sık kaza geçirebilmektedirler. Yeni öğrenilen bilgiyi hatırlamada ve sırasıyla anlatmakta güçlükler görülebilmektedir (145; 146).

2.7.3 Ergen ve Erişkin Dönem Belirtileri

ÖÖB tanısı olan çocukları bu gelişim döneminde düşüncelerini sözlü ya da yazılı olarak ifade etmekte sıklıkla zorlandıkları belirtilmektedir. Okuma başarılı olmuş olsa bile yaşitlarına göre daha yavaş okumaya ya da zorlanarak okuma, matematik alanında hesaplamada, problem çözmede güçlük, yavaş yazma, yazma hataları görülebilmektedir. Artan akademik yük ile birlikte gelen başarısızlık okuma, yazma, matematikten kaçınmaya neden olabilmektedir. Uzun kelimeleri telaffuz etmekte güçlük, okuduğunu tekrar okuma ihtiyacı, soyut kavramları anlamakta zorlanma, yabancı bir yerde yer-yön karıştırma, aynı anda birkaç şeyi akılda tutamama, detayları gözden kaçırma, zamanı iyi kullanamama, şeklinde belirtiler görülebilmektedir. Toplum önünde konuşmaktan çekinme, değişikliklere uyum sağlayamama gibi uygunsuz sosyal beceriler akran ilişkilerinde zorluklara, dışlanmaya neden olabilmektedir. Bu belirtiler erişkinlik döneminde de devam edebilmektedir (145; 146).

2.8.Komorbidite

ÖÖB ile en sık komorbid patolojinin DEHB olduğu bildirilmiş ve dil bozukları, anksiyete ve duygu durum bozukluklarının ÖÖB'ye sıklıkla eşlik eden diğer patolojiler olduğu belirtilmiştir (147).

Okuma bozukluğu olan bireylerde, okuma bozukluğu olmayan bireylere göre tüm içselleştirici ve dışsallaştırıcı bozuklukların anlamlı olarak daha yüksek oranlarda bulunduğu gösterilmiştir (148). Ancak çalışmalarda okuma bozukluğu ve DEHB arasındaki anlamlı ilişki kontrol edildikten sonra, okuma bozukluğu ile karşıt olma karşı gelme veya davranış bozukluğu belirtileri ile anlamlı ilişkinin devam etmediği gösterilmiştir (148). Ancak okuma bozukluğu ile anksiyete ve depresyon belirtileri arasındaki ilişkiler, eşlik eden DEHB kontrol edildikten sonra da anlamlı kalmıştır (148). Bazı erken dönem çalışmalarda okuma güçlüğü yaşayan çocuklarda antisosyal davranışların daha sık görüldüğü bildirilmiştir ancak daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarla bu davranış sorunlarının özellikle akademik yetersizlikle ilişkili olmadığı, bu ilişkiye komorbid DEHB 'nin aracılık ettiği gösterilmiştir (148). Okuma bozukluğu olan bireylerin, olmayanlara kıyasla, içselleştirme sorunları ve dışsallaştırma sorunları için daha yüksek risk altında olduğunu gösteren çalışmaların (148; 149; 150) aksine bu bulguları desteklemeyen çalışmalar da bulunmaktadır (151). Okuma ve matematik bozukluğuna sahip çocuklarda, tek başına tek bir alanda bozulma görülen çocuklara kıyasla daha yüksek oranlarda içselleştirici semptomlar, akademik problemler görüldüğü ve birden fazla alanda daha düşük nöropsikolojik işlevsellikte bozulmaların yaşandığı belirtilmiştir (78).

Türkiye' de ÖÖB ve eşlik eden komorbid psikiyatrik bozuklukların değerlendirildiği çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. 2018 yılında 7-12 yaş arasında, 66 ÖÖB tanılı, 30 psikiyatrik bozukluk tanılı ve 55 sağlıklı çocuk ile yapılan çalışmada ÖÖB grubunun %72.7 sinde eş tanı bulunmuştur. Bu eş tanıların %42.4 'ünün DEHB olduğu belirtilmiş ve eşlik eden tanıların sırasıyla karşıt olma karşıt gelme bozukluğu, ayrılık anksiyetesi bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu, enürezis ve depresyon olduğu belirtilmiştir (152).

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu

Disleksi ve DEHB'nin tesadüfen beklenenden daha sık görüldüğü ve bu komorbiditenin hem klinik hem de toplum örneklerinde bulunduğu belirtilmiştir (153). Yapılan çalışmalar da bu durumu destekler nitelikte olup çocukların yaklaşık % 25-40'ının diğer bozukluk için kriterleri karşıladığı bildirilmiştir (154). Ayrıca disleksi ile DEHB'nin dikkatsizlik alt tipinin hiperaktivite ve dürtüsellik alt tipine göre daha sık görüldüğü belirtilmiştir (155). DEHB'nin dikkatsiz alt tipine sahip çocukların yaklaşık % 20-40'ında okuma bozukluğu ve okuma bozukluğu olanların % 20-40'ında DEHB bulunduğu belirtilmiştir (156). Yazılı anlatım bozukluğu ve DEHB arasındaki komorbiditenin toplum temelli bir çalışmada %55-64 (157), matematik bozukluğu ve DEHB arasındaki komorbiditenin ise %11-30 arasında değiştiği bildirilmiştir (158; 159). Tüm ÖÖB için ise bu oran %31-45 olarak bildirilmiştir (160). 2001-2011 yıllarında yapılmış 17 çalışmayı inceleyen bir metaanaliz çalışmasında ÖÖB ve DEHB için komorbidite oranı %45.1 olarak bildirilmiştir (160). Birçok çalışmada hem ÖÖB hem de DEHB'de yaygın olarak görülebilecek nöropsikolojik faktörler araştırılmıştır. Okuma bozukluğu ve DEHB komorbiditesinde nöropsikolojik profiller incelendiğinde işlem hızı, sözel çalışma belleği, fonolojik kısa süreli bellek, hızlı adlandırma ve merkezi yürütme süreçlerindeki eksiklikleri içerdiği gösterilmiştir (161; 162). Willcutt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (163) okuma bozukluğu ve DEHB olan çocuklarda görülen altı bilişsel fenotipteki bozulma derecelerini belirlemek için dört grup oluşturulmuş (okuma bozukluğu, DEHB, okuma bozukluğu + DEHB ve kontrol grubu) ve fonemik farkındalık, işlem hızı, hızlı otomatik adlandırma (RAN), yanıt inhibisyonu, sözel akıl yürütme ve çalışma belleği test edilmiştir. Okuma bozukluğu olan iki grubun sadece DEHB olan grup ile kıyaslandığında fonemik farkındalık, sözel akıl yürütme, çalışma belleği ve RAN ölçümlerinde daha düşük skorlar alındığı belirtilmiştir. Komorbid grubun ise yanıt inhibisyonu ve işlem hızı ölçümlerinin her iki bozukluktan daha düşük puanlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (163). Okuma bozukluğu ve DEHB arasındaki komorbiditeyi açıklamaya yönelik yapılan bir başka çalışmada hangi bilişsel yapıların paylaşıldığını ve hangilerinin okuma bozukluğu ve DEHB semptomlarını tahmin etmede kendine özgü olduğunu

belirlemek amacıyla çoklu risk faktörlerinden yapısal eşitlik modeli oluşturulmuştur. İşlem hızı, hızlı adlandırma ve sözlü çalışma belleği potansiyel paylaşılan bilişsel eksiklikler olarak modellenmiştir. Bu üç bilişsel işlev arasından sadece işlem hızının hem okuma bozukluğu hem DEHB belirtileri ile tutarlı ilişki gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca bulgularda fonemik farkındalık ve RAN'ın okuma bozukluğunu öngördüğü, yanıt inhibisyonunun ise DEHB semptomlarını öngördüğü bildirilmiştir (164). İşlem hızı, birçok çalışmada bilişsel ve genetik düzeylerde okuma bozukluğu ve DEHB için paylaşılan faktör olarak bulunurken, özellikle RAN'ın, okuma ve dikkat eksikliği ile gösterdiği ilişki nedeniyle potansiyel bir risk faktörü kabul edilmiştir (165).

Okuma bozukluğu ile ilgili çalışmalarla karşılaştırıldığında, komorbid matematik bozukluğu ve DEHB olan çocukların nöropsikolojik profillerini değerlendirmek için çok daha sınırlı bir araştırmanın olduğu göze çarpmaktadır. Mevcut çalışmalarda artan kanıtlar nedeniyle dikkatsizliğin matematiksel beceri eksiklikleriyle daha yakından ilişkili olduğu belirtilmiştir (166).

DEHB ve yazılı anlatım alanında zorluklar için DEHB 'de sıklıkla görülen görsel motor entegrasyonu ve ince motor koordinasyonunda zayıflığın dikkat, çalışma belleği, organizasyon ve planlama gibi DEHB'yi karakterize eden çeşitli bilişsel süreçlerde devam eden zorlukların yazma sürecini etkileyebileceği belirtilmiştir (157). Klinik çalışmalardan elde edilen bulgularda DEHB olan çocuklar DEHB'si olmayanlarla kıyaslandığında el yazısı kalitesinin, imla ve yazılı ifadenin daha bozuk olduğu gösterilmiştir (167).

Dil bozuklukları

Özellikle okuma bozukluğunda dil bozukluğu ve konuşma sesi bozukluğu sık eş tanılar arasında gösterilmektedir (168). Dil Bozukluğu, dilbilgisi ve gramer (sözcük bilgisi) dahil olmak üzere yapısal dilin geliştirilmesindeki problemlerle tanımlanırken, konuşma sesi bozukluğunda kişinin anadilinin seslerini doğru ve anlaşılır bir şekilde telaffuz etme yeteneğinde problem yaşanmasıdır. Her iki patolojide de, kanıtlar disleksi ile olan komorbiditenin ortak etiyolojik ve nörobilişsel

risk faktörlerine aracılık ettiğini göstermiştir (4).Yapılan çalışmalarda gelişimsel dil bozukluğu tanımlı okul öncesi çocukların yaklaşık % 35'inin okul döneminde okuma bozukluğu geliştirdiği bildirilmiştir (169). McArthur ve ark. (2000) çalışmasında özgül dil bozukluğu olan çocukların %50' sinden fazlasında daha sonraki yıllarda disleksi tanısı aldığı belirtilmiştir (170).

Alfabetik dillerde yapılan çalışmalarda çocukların kod çözme, kelime tanıma becerileri ve okuma akıcılığında bireysel farklılıkların üç önemli yordayıcısı olduğu görüşü üzerine birleşmektedirler. Harf bilgisi, fonem farkındalığı ve hızlı otomatik adlandırma olarak gösterilmektedir (171). Bununla birlikte, üç yaşından itibaren çocukları izleyen iki büyük ölçekli çalışma, erken dil becerilerinin fonolojik farkındalık ve harf bilgisindeki bireysel farklılıkları öngördüğünü ve bunun da okumayı öngördüğünü bildirmiştir (172; 173); bu çalışmaların aynı zamanda dilin daha sonraki kelime kod çözme üzerindeki doğrudan etkisini de rapor etmiştir. Belirli fonolojik süreçlerin ötesinde sözlü dil zorluklarının disleksi için ek risk faktörleri olabileceği sonucuna varılmıştır. Bununla tutarlı olarak, belirli dil bozukluğu olan çocukların yüksek disleksi riski altında olduğu belirtilmiştir (174).

Bozulma alanlarının birlikteliği

Yapılan çalışmalardan elde edilen bulgularda bir öğrenme alanında eksiklik yaşayan çocukların sıklıkla diğer alanlarda da eksiklik yaşadığını bildirilmiştir (175). Moll ve arkadaşları öğrenme bozukluklarının genetik, nörobiyolojik ve bilişsel risk faktörlerini paylaşan farklı ama ilişkili yapılar olarak anlaşılması gerektiğini savunmuşlardır (176). Davranış-genetik analizler okuma ve matematik bozukluklarının genetik varyansı paylaştığına dair kanıt sağladığı bildirilmiştir. Bu bulgular doğrultusunda DSM-5'te okuma, yazma ve matematik gibi akademik becerilerin öğrenilmesindeki güçlükleri içeren genel bir başlık oluşturulmuş ve "Özgül Öğrenme Bozukluğu" genel terimi kullanılarak tanı kategorisinin genişletildiği belirtilmiştir (175). Şiddet derecelendirmelerinin DSM-5'e dâhil edilmesi gelişimsel bozuklukların bir tanı kategorisinden ziyade boyutsal bozukluklar olarak kavramsallaştırıldığı ve bu patolojilerin pek çok risk faktörünün etkileşimi sonucu görüldüğü belirtilmiştir (177).

Popülasyona dayalı örneklerde yapılan çalışmalarda okuma bozukluğu ve matematik bozukluğunun komorbidite oranlarının oldukça geniş bir aralıkta değiştiği bildirilmiştir. Matematik bozukluğu olan çocukların %17-70 'inde okuma sorunları eşlik ettiği, okuma bozukluğu olan çocukların %11-56 kadarında ise matematik sorunlarının eşlik ettiği gösterilmiştir (178). Matematik ve yazılı anlatım bozukluklarının birlikteliğinin matematik ve okuma bozukluğu birlikteliğine göre daha yüksek oranlarda bulunduğu bildirilmiştir. Matematik bozukluğu olan çocukların %47-70'inde yazma problemleri görüldüğü, yazılı anlatım bozukluğu olan çocukların % 36-42'sinde matematik problemleri görüldüğü belirtilmiştir (178).

2.9.Ayırıcı tanı

ÖÖB için kliniğe en sık başvuru akademik başarısızlık nedeniyle olmaktadır. Bu nedenle akademik başarısızlığa yönelik sosyal-çevresel, tıbbi durum ve bilişsel becerilerin ayrıntılı değerlendirilmesi ve olası diğer klinik koşullardan ayırt edilmesi gerekmektedir. Tanı ve değerlendirme sürecinde ayrıntılı fizik muayene, duyu muayenesi, nörolojik muayene, laboratuvar testleri mutlaka yapılmalıdır. Her olgu için olası görme ve işitme problemleri nedeniyle ayrıntılı inceleme yapılmalıdır (1). Pediatrik inme, travmatik beyin hasarı, anemi, hipotiroidi, aminoasit metabolizması bozuklukları, çinko eksikliği, kurşun zehirlenmesi gibi öğrenme becerisini etkileyebilecek patolojiler, astım, diyabet, kanser gibi kronik durumlar, uzun süreli kullanımı olan bazı ilaçlar sorgulanmalıdır (146). Çocuğun akademik alanda güçlük yaşamasına neden olabilecek dış faktörlerin de sorgulanması gerekmektedir. Örneğin eğitim fırsatlarının yetersizliği, düşük eğitim kalitesi, bilingualism gibi faktörler değerlendirilmelidir (1). Uygun eğitim ortamı, yaşlarına denk bir eğitime rağmen herhangi bir alanda öğrenmede güçlük devam ediyorsa ÖÖB düşünülmelidir.

Ayırıcı tanıda en önemli değerlendirilmesi gereken alanlardan biride zihinsel geriliktir. DSM-5 e göre normal bilişsel işlevlere rağmen (IQ puanı en az 70) ÖÖB görüldüğü belirtilmektedir (1). Motor ya da dil gelişiminde gelişimsel gecikme gösteren çocuklar akademik sorunlar yaşayabilir. DSM-5'te DEHB ile birlikte sıklıkla akademik başarısızlık görüldüğü belirtilmiştir (1). Ancak DEHB'de görülen akademik başarısızlık öğrenememekten ziyade uygulamada güçlüklerle kendisini

göstermektedir. Bu nedenle bir başkasının gözetiminde iken tek başına olmalarına göre DEHB'li çocukların okuma yazma becerilerinde artış görüldüğü bildirilmektedir (145). Ayrıca ÖÖB'de daha çok akademik aktivitelerde başaramamanın verdiği isteksizlik nedeni ile dikkatsiz görüldüğü bildirilmektedir. Ancak DEHB 'de görülen dikkatsizlik belirtilerinin sadece akademik alanlarda değil kişinin günlük yaşantısında hemen hemen tüm alanlarında ortaya çıktığı belirtilmektedir (1). Tüm bu bilgilerle birlikte ayrıca her iki bozukluğun aynı anda sıklıkla birlikte görüldüğü unutulmamalıdır.

2.10.Erken tanı ve müdahale

Farklı boylamsal çalışmalarda disleksinin okul öncesi dönemde tanı ve tedavisinin daha etkin olup, daha iyi okuma performansına neden olduğunu ve bu kazanımların uzun yıllar korunduğunu göstermiştir (179; 180). Ancak bu olumlu etkinin okul döneminde matematik bozukluğu gösteren çocuklar için daha belirsiz olduğu belirtilmiştir (181). Çocuğun erken dönemde bazı becerilerinin okul dönemindeki okuma ve yazma becerilerinin gelişimsel öncülleri olduğu ve bu becerilerin okul öncesi yıllarda ölçülebildiği ve erken dönem okuryazarlık becerileri olarak kabul edilebileceği belirtilmiştir (182). Çocukların okul dönemindeki okuma becerilerini öngören üç erken okuma yazma becerisi olarak sözlü dil, fonolojik farkındalık ve yazılı bilgi hâkimiyeti olarak ifade edilmiştir. Bunlardan sözlü dilin, çocukların anlamı etkili bir şekilde aktarma ve anlama yeteneğini ifade ettiği ve diğer becerilerin yanı sıra çocukların kelime ve sözdizimi bilgilerini de içerdiği belirtilmiştir. Fonolojik farkındalık ise çocukların kelimelerin ses bileşenlerini algılama ve manipüle etme yeteneğini ifade ettiği belirtilmiştir. Yazılı bilgide ise çocukların yazılı materyal ile ilgili ifadeleri(sol-sağ, ön-arka, yazar-yazı vb.) ifadeleri bilmesi olarak kabul edilmiştir. Bu erken okuryazarlık becerilerinin her birinin çocukların kelime okuma ve okuduğunu anlama dâhil daha sonraki okuma becerileri ile ilgili olduğu gösterilmiştir (182). Çalışmalarda fonolojik farkındalığın sözcük dağarcığı, hafıza becerileri ve sosyal sınıf gibi okuma yeteneğini etkileyen diğer faktörler hesaba katıldıktan sonra bile okuma becerilerinin kazanılması ile ilişkili bulunmuştur (183).

ÖÖB ile ilgili erken yaş döneminde uygulanan bazı müdahalelerin olumlu etkileri kanıtlanmıştır. Bu müdahaleler arasında fonolojik kodlamaya odaklanan yaklaşımlar, ortak okuma yaklaşımları, ebeveyn ve ev programları, okul öncesi ve anasınıfı programları, dil destek girişimleri bulunmaktadır. Bu müdahalelerin pek çok farklı çalışma ile olumlu etkileri ve istatistiksel olarak etkinliği kanıtlanmıştır (145).

2.11.Tedavi

ÖÖB 'li çocuklar için akademik performansları ve davranış özellikleri dikkate alınarak uygun eğitim ortamının belirlenmesi gerekmektedir. Ancak ÖÖB için uygun tedaviye geçmeden önce çeşitli basamaklarda önleyici müdahalelerin alınması gerekmektedir. Bunlar arasında uygun öğrenci sayısı, yeterli fiziksel ortam ve araçlar, donanımlı öğretmenlerden oluşan yüksek kalitede, bilimsel ve tutarlı bir eğitim sisteminin sağlanması bulunmaktadır (145). Temel müfredat eğitimi verilen çocuklarda akademik alanlarda görülen yetersizliklerinde küçük gruplar ya da bireysel olarak sınıf eğitim ortamında normal müfredata uygun yoğun eğitim desteği verilmektedir. Bu uygun eğitim koşulları sağlanmasına ve uygun eğitsel destek verilmesine rağmen hala öğrenme güçlükleri yaşadığı saptanan çocukların, desteğin en az 6 ay devam etmesi ve sonrasında DSM-5 göre tedaviye yanıtız kabul edilip yoğunlaştırılmış bireysel destek eğitimine geçilmesi önerilmektedir (1). Tedavide temel yaklaşım olan bireysel özel eğitim programları çocuğa özgü olarak planlanmış, parçadan bütüne giden yapılandırılmış ve çocuğun birden fazla duyusuna yönelik bileşenleri içermektedir (146). ÖÖB olan çocuklar, Milli Eğitim Bakanlığı tarafından 2000 yılında tanımlanmıştır. Konu ile ilgili Özel Eğitim Hizmetleri Yönetmeliği 2006 yılında yayınlanmıştır. Bu yönetmelikte ÖÖB tanısı konan öğrenciler için kaynaştırma eğitimi tedbir alması gerektiği belirtilmiştir. Destek hizmeti alması gereken bu gruptaki çocuklar için destek programı ise 2008 yılında hazırlanabilmiştir (54). Bu programda öğrenmeye hazırlık becerileri, okuma, yazma ve matematik olmak üzere üç ana kısımdan oluşmaktadır. ÖÖB tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir ilaç tedavisi bulunmamaktadır. Ancak eşlik eden diğer psikiyatrik bozuklukların (sıklıkla DEHB, anksiyete bozuklukları, depresif bozukluklar vb.) için duruma uygun psiko-farmakoterapiler ile müdahale edilmelidir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Tipi, Yeri ve Hastaların Seçimi

Bu çalışma Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Polikliniğinde Aralık 2018 –Aralık 2019 tarihleri arasında yürütülmüştür. Araştırmaya ders başarısızlığı, okuma-yazmada güçlük şikâyetleri ile başvuran, 1.sınıf ikinci dönem veya 2-5.sınıflarda öğrenim görmekte olan (6-12 yaş), DSM-5 tanı kriterlerine göre ÖÖB ya da ÖÖB ve DEHB tanısı almış 52 çocuk dâhil edilmiştir. Kontrol grubu ise 1-5. sınıfa giden, yapılan psikiyatrik değerlendirme ve psikometrik incelemelerle herhangi bir psikiyatrik tanı almayan ve herhangi bir kronik hastalığı ya da ilaç kullanımı bulunmayan ve hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş çocuklar alınmıştır. Araştırmaya katılmak için ailelere ve çocuklara sözlü ve yazılı bilgi verilmiş olup çalışmaya yazılı aydınlatılmış onam formunu imzalayan gönüllüler alınmıştır. Çalışmaya ÖÖB tanısı almış 52 çocuk ve kontrol grubunda 46 çocuk dâhil edilmiş olup kesitsel bir çalışma yapılmıştır.

3.2. Araştırmaya Dâhil Olma Kriterleri

Olguların araştırmaya dâhil olma kriterleri:

1. DSM-V tanı ölçütlerine göre Özgül Öğrenme Bozukluğu (ÖÖB) tanısı almış olmak,
2. 6-12 yaşları arasında olmak,
3. En az ilköğretim birinci sınıf ikinci dönemine devam ediyor olmak,
4. İşitme ve/veya ağır bir görme kusurunun olmaması,
5. Kronik tıbbi (epilepsi, serebral palsi, ensefalit vb.) hastalık tanısı almamış olmak,
6. WISC-R zekâ testinde toplam IQ skorunun 80 ve üzerinde olması,
7. Klinik olarak zekâ geriliği, otizm spektrum bozukluğu, psikotik bozukluk, bipolar bozukluk ve madde kullanım bozukluğunun olmaması,
8. Çalışmaya katılmak için aydınlatılmış onam vermiş olmak.

Olguların araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. DSM-V tanı ölçütlerine göre ÖÖB tanısı almamış olmak,
2. 6 yaşından küçük 12 yaşından büyük olmak,
3. Okula gitmiyor olmak veya ilköğretim birinci sınıfın ilk dönemine devam ediyor olmak,
4. İşitme ve/veya ağır görme kusurunun olması,
5. Kronik tıbbi (epilepsi, serebral palsi, ensefalit vb.) hastalık tanısı olması,
6. WISC-R zeka testinde toplam IQ skorunun 80 'in altında olması,
7. Klinik olarak zeka geriliği, otizm spektrum bozukluğu, psikotik bozukluk, bipolar bozukluk ve madde kullanım bozukluğunun olması,
8. Çalışmaya katılmak için ailenin onam vermemesi.

Kontrol grubunun araştırmaya dahil olma kriterleri:

1. DSM-V tanı ölçütlerine göre herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almamış olmak,
2. Hasta grubu ile eşleştirilmiş yaş ve cinsiyet özelliklerine sahip olmak,
3. En az ilköğretim birinci sınıfın ikinci dönemine devam ediyor olmak,
4. İşitme ve/veya ağır görme kusurunun olmaması,
5. Kronik tıbbi (epilepsi, serebral palsi, ensefalit vb.) hastalık tanısı almamış olmak,
6. Konuşmasında belirgin bozukluğun olmaması,
7. Çalışmaya katılmak için aydınlatılmış onam vermiş olmak.

Kontrol grubunun araştırmaya dahil edilmeme Kriterleri:

1. DSM-V tanı ölçütlerine göre herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almış olmak,
2. 7 yaşından küçük 12 yaşından büyük olmak,
3. Okula gitmiyor olmak veya ilköğretim birinci sınıfın ilk dönemine devam ediyor olmak,
4. İşitme ve/veya ağır görme kusurunun olması,
5. Kronik tıbbi (epilepsi, serebral palsi, ensefalit vb.) hastalık tanısı olması,

6. Konuşmasında yaşlılarına oranla belirgin bozukluğun olması,
7. Çalışmayla ilgili ayrıntılı bilgi verilmesinden sonra çalışmaya katılmak için ailenin onam vermemesi.

3.3. Araştırmanın Genel Planı

Çalışma için Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alınmıştır (Etik kurul onay tarihi: 04.06.2018 ve Onay numarası:2018/97) (Ek 1). Araştırmada yapılan genetik tetkik kurum içinde istenen rutin tetkiklerle çalışılmıştır. Çalışmaya dâhil olacak çocuklara ve ailelere sözlü olarak araştırmanın konusu ve amacı hakkında bilgi verilmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden katılımcıların velisinden bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır (Ek 2).

3.4. Veri Toplama Araçları ve İlgili Uygulamalar

Çalışmaya dâhil edilen hasta ve kontrol grubundan çalışma için geliştirilmiş bilgi formundaki verilere ilişkin bilgiler alınmıştır. Bu form ile çocukların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet, kardeş sayısı, öğrenim durumu), gelişim öyküsü, doğum şekli, kronik hastalık öyküsü, psikiyatrik hastalık öyküsü, aile yapısı, ailenin aylık gelir durumu, annenin yaşı, eğitim durumları, mesleki durumları, özgeçmiş özellikleri, annelerin gebelik öyküsü ve tedavi öyküleri sorgulanmıştır(Ek 3). Ayrıca ailelerin sosyoekonomik düzeyleri hakkında ayrıntılı bilgi edinmek için ailelere Hollingshead-Redlich (Ailenin Sosyoekonomik-Sosyokültürel Düzeyi) Ölçeği doldurtulmuştur.

Hasta ve kontrol grubunun psikiyatrik muayenesi yapılmıştır. Okuma, yazma, matematik alanındaki becerileri değerlendirilmiş ve akademik başarı durumu ile ilgili aile ve öğretmenlerden ayrıntılı bilgi alınmıştır. Ayırıcı tanı veya eşlik eden tanıyı belirlemek amacıyla ebeveyn ve öğretmenlerine Çocuk ve Ergenlerde Davranış Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği ve Özel Öğrenme Güçlüğü Belirti Ölçeği verilmiştir. Okuma, yazma ve matematik becerilerini ayrıntılı değerlendirmek, görsel algılama ve el göz koordinasyonunu değerlendirmek ve ÖÖB alt grubunu belirlemek amacıyla klinik değerlendirme ile beraber Özgül Öğrenme Güçlüğü Test Bataryası uygulanmıştır. Ayrıca hasta ve

kontrol grubundaki katılımcıların tümüne “Anksiyete ve İlgili Bozukluklar İçin Tarama-Çocuklar İçin” ve “Çocuk Depresyon Ölçeği” doldurtulmuştur. Eşlik eden psikiyatrik tanıların belirlenmesi amacıyla Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam boyu Şekli Türkçe uyarlaması (ÇDŞG-ŞY) uygulanmıştır. Çalışmaya katılan tüm çocuklara eğitilmiş psikolog tarafından çocukların bilişsel özelliklerinin belirlenmesi için Wechsler Çocuklar için Zekâ Ölçeği (WISC-R) uygulanmıştır.

3.4.1. Hollingshead-Redlich (Ailenin Sosyoekonomik-Sosyokültürel Düzeyi) Ölçeği

Sosyoekonomik düzey (SED) klinisyen tarafından Hollingshead-Redlich Ölçeği kullanılarak belirlenmiştir (184). Anne ve babanın meslek ve eğitim durumları değerlendirilerek beş ayrı sosyoekonomik-sosyokültürel düzey tanımlanmıştır. Ölçek değerlendirilirken anne ya da babadan en yüksek düzeyde olan meslek ve eğitim durumları esas alınarak, belirli bir süre için ulaşılmış en üst düzeyi yansıtan genel bir ölçüm yapılmaktadır. En yüksek sosyoekonomik düzey 1, en düşük olan ise 5 olarak belirtilmiştir. “Varlıklı, eğitilmiş toplumsal katmanda aile” “1” olarak, “üniversite eğitimi almış, meslek sahibi ya da yüksek idari konumda anne-baba” “2” olarak, “küçük iş adamı, memur ya da vasıflı işçi, lise mezunu anne-baba” “3” olarak, “yarı vasıflı işçi, lise düzeyinin altında eğitilmiş anne-baba” “4” olarak, “yarı vasıflı işçi, eğitimsiz, ilköğretim düzeyinde eğitilmiş anne-baba” “5” olarak belirlenmiştir.

3.4.2. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli- (ÇDŞG-ŞY-T) (Schedule For Affective Disorders And Schizophrenia For School Age Children, Present And Lifetime Version - K-SADS-PL)

. K-SADS-PL, Kauffman ve arkadaşları (1996) tarafından DSM-III-R ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre 6–18 yaş çocuk ve ergenlerde psikopatoloji taramak amacıyla geliştirilmiş, yarı yapılandırılmış bir psikiyatrik görüşme çizelgesidir. Öğrenme Güçlüğü, Gelişimsel Bozukluklar ve Negatif Semptomlu Şizofreni dışında birçok psikiyatrik bozukluğu taramaktadır (185). İlk bölümde çocuğun demografik bilgileri,

gelişim öyküsü, sağlık geçmişi, okul durumu ve arkadaş ilişkileri gibi bilgilerden oluşan “Yapılandırılmamış başlangıç görüşmesi” bulunmaktadır. İkinci bölümde özgül belirti ve davranıştan oluşan “Tanı amaçlı tarama görüşmesi” bulunmakta, üçüncü bölümde ise çocuğun şu andaki genel işlev düzeyi ile ilgili genel değerlendirme ve gözlem sonuçlarından oluşan “Çocuklar için genel değerlendirme ölçeği” bulunmaktadır. Türkiye’de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, Gökler ve arkadaşları (2004) tarafından yapılmıştır (186). Araştırmacı tarafından hasta ve kontrol grubundaki tüm çocuklara ve ebeveynlerine eşlik eden psikiyatrik tanıları belirlemek amacıyla Türkçe uyarlaması ÇDŞG-ŞY-T uygulanmıştır.

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

Araştırmada hasta ve kontrol grubundaki çocukların zeka düzeyini belirlemek amacıyla Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği (WISC-R; Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised) uygulanmıştır. WISC, 1949 yılında Wechsler tarafından geliştirilmiştir ve 1974 yılında ise gözden geçirilmiş formu WISC-R oluşturulmuştur. WISC-R’ın Türk çocukları üzerinde standardizasyonu Savaşır ve Şahin (187) tarafından 6-16 yaş grubunda 1639 kişilik bir örneklem grubu ile yapılmıştır ve WISC-TR olarak kullanılmaktadır. WISC-TR, Sözel ve Performans bölümleri olmak üzere iki ana bölümden oluşmaktadır. Sözel bölüm Genel Bilgi, Benzerlikler, Aritmetik, Sözcük Dağarcığı, Yargılama ve Sayı Dizisi alt testlerini içermektedir. Performans bölümü ise Resim Tamamlama, Resim Düzenleme, Küplerle Desen, Parça Birleştirme, Şifre ve Labirent alt testlerini içermektedir. Sözel ve performans bölümlerinde toplam 12 testten 10 tanesi temel test olup, sayı dizisi ve labirent alt testleri diğer alt testlerin uygulanmasının uygun olmadığı durumlarda önerilen yedek testlerdir (187). Her bir alt testten elde edilen standart puanlar toplanarak sözel zekâ bölümü ve performans zeka bölümü puanları hesaplanmaktadır. Ayrıca sözel ve performans zeka bölümlerinin puanlarından toplam zeka bölümü puanı elde edilmektedir. Bu zeka bölümü katsayıları için ortalama puan 100, standart sapma ise 15’dir.

WISC- R'ın Sözel Zeka Bölümleri

Genel bilgi: Kişinin yaşadığı kültür içinde öğrenebileceği bilgileri içeren, kolaydan zora doğru sıralanmış 30 sorudan oluşan bir alt testtir. Çocuklar için yaşına uygun sorular sırasıyla okunur ve çocukların doğru cevapları vermesi beklenir. Üst üste beş başarısızlık durumunda alt test kesilir. Testin öğrenmeyle yakın çevresinden, okulundan, kültüründen kazanılmış genel kültür bilgisi ve dili kullanma becerilerini ölçtüğü kabul edilmektedir (188).

Benzerlikler: İki kavramın birbirlerine ne yönden benzediklerini soran açık uçlu 17 sorudan oluşur. Sorulan kavramlar somut kavramlardan soyut kavramlara doğru ilerler. Sorular sırasıyla okunur ve çocuğun her bir soruda yer alan iki kavramın ne yönden birbirine benzediğini anlatması istenir. Arka arkaya yapılan üç başarısızlık durumunda alt test kesilir. Kavramsal ve mantıksal ilişki kurma becerisini ölçtüğü kabul edilmektedir (189).

Aritmetik: Akıldan ve belli bir sürede çözülmesi istenen ve basit aritmetik işlemler gerektiren 18 sorudan oluşur. Sorular kolaydan zora doğru ilerlemektedir. 18 sorudan ilk 15 soru çocuğa okunur, son üç soruyu ise çocuktan sesli okuması ve yanıtlanması istenir. Üst üste yapılan dört başarısızlık durumunda alt test sonlandırılır. Testin temel aritmetik bilgisini, soyut sayı kavramlar üzerinde akıl yürütme becerisini, sözel bellek kullanımını, dikkati yoğunlaştırabilme becerisini ölçtüğü kabul edilmektedir (188).

Sözcük Dağarcığı: Bu alt testte somut kelimelerden soyut kelimelere doğru sıralanmış 36 kelimedenden oluşan bir liste bulunmaktadır. Kelimeler çocuğa bir bir okunup kelimenin ne anlama geldiği sorulur ve açıklaması istenir. Üst üste yapılan beş başarısızlık durumunda alt test sonlandırılır. Bu alt testin sözcüklerin ve kavramların tanımlarını yapabilme ve bunları ifade edebilme yeteneğini, dil gelişimini ve sözel akıcılık yeteneğini ölçtüğü kabul edilmektedir (188).

Yargılama: 17 sorudan oluşan ve kişinin bazı sosyal durumlar karşısında ne yapması gerektiğini sorgulayan alt testtir. Sorular çocuğa sırayla okunur ve her bir sorudan sonra çocuğun soruyu yanıtlanması istenir. Üst üste yapılan beş başarısızlık

durumunda alt test sonlandırılır. Testte pratik bilgi, sosyal yargılama, soyut düşünme, bilgileri organize etme ve sosyal yaşama uyum becerilerinin ölçüldüğü kabul edilmektedir (189).

WISC- R'ın Performans Zeka Bölümleri

Resim Tamamlama: 26 resimden oluşur. Her bir resimde eksik bir kısım bulunmaktadır. Çocuklara resimler sırayla gösterilir ve eksik kısımları bulmaları istenir. Üst üste yapılan dört başarısızlık durumunda alt test sonlandırılır. Çevresel uyarıcıları algılama kapasitesini, çevreye ve ayrıntılara duyulan ilginin düzeyini, görsel uyanıklığın ve belleğin gücünü ölçtüğü kabul edilmektedir (188).

Resim Düzenleme: Karışık düzende resimleri içeren 12 maddeden oluşan alt testtir. Çocuğa her bir maddede karışık düzende olan resimler gösterilir. Çocuktan bunları bir öykü anlatacak şekilde ve belli bir süre içinde sıralaması istenir. Üst üste yapılan üç başarısızlık durumunda alt test sonlandırılır. Testte neden-sonuç ilişkilerini kavrayabilme ve sentez yapabilme becerisi, sosyal süreçleri tahmin edebilme, planlama gücü ve espri yeteneğini ölçtüğü kabul edilmektedir (188).

Küplerle Desen: 11 maddelik farklı desenlerden ve küplerden oluşan alt testtir. Yüzleri eşit sayıda kırmızı, beyaz ve kırmızı-beyaz ile boyanmış küpler bulunmaktadır. Çocuktan 11 desenin aynısını elindeki bu küplerle belli bir süre içinde yapması istenir. Üst üste yapılan iki başarısızlık sonrasında alt test sonlandırılır. Alt testin performans hızını, görsel algı motor koordinasyon yeteneği, sözel olmayan yargılama becerisi, üç boyutlu düşünebilme ve algısal örgütleme kapasitesini ölçtüğü kabul edilmektedir (188).

Parça Birleştirme: Parçalara ayrılmış dört şekilden oluşan alt testtir. Çocuktan belli bir süre içinde her bir şeklin parçasını birleştirmesi istenir. Bu alt teste dört şekilde ayrı ayrı uygulanmaktadır. Alt testin; parçadan bütüne gitme yeteneğini, algısal örgütleme kapasitesini, algı hızını, deneme-yanılma yöntemini kullanma becerisini, üç boyutlu düşünebilme, iç-görü ve sezgi gücünü ölçtüğü kabul edilmektedir (188).

Şifre: 6-7 yaşındaki çocuklara şekiller üzerinden, 8 yaş ve üzerindeki çocuklara ise sayılar üzerinden uygulanır. Çocuklar için sayı ve şekillerle eşleştirilmiş örnek bölüm kısmı bulunmaktadır. Kalan kısımdaki sayı veya şekiller altındaki bölüm boş bir şekilde çocuklara verilir ve örnek kısımdaki eşleştirmeye göre boş yerlerin doldurulması istenir. Testin uygulama süresi 2 dakikadır. Alt testin yeni durumlara uyum yapabilme gücü, görsel-motor koordinasyon, ince motor koordinasyon ve hızı ölçtüğü kabul edilmektedir (188).

Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarına sözel ve performans bölümlerinden temel 10 alt testin tümü uygulanmıştır. Sayı Dizisi ve Labirentler alt testleri, diğer alt testlerin uygulanmasının uygun olmadığı durumlarda uygulanması önerilmektedir (187).

3.4.4. ÖÖB Test Bataryası

İlk ÖÖB bataryası Gessel Şekilleri, Bender-Gestalt Görsel Motor Algı Testi, Sağ-Sol Ayırt Etme Testi, Lateralleşme Testi ve okuma-yazmanın incelenmesini sağlayan maddelerden oluşan testlerle 1992 yılında Korkmazlar tarafından kullanılmıştır (190). Daha sonraki yıllarda bataryaya yeni alt testler eklenmiş ve batarya genişletilmiştir (190; 191; 192). Böylece batarya kapsamında okuma, yazma ve temel matematik becerilerini değerlendiren alt testler, ayrıca ÖÖB’de sıklıkla etkilendiği bilenen görsel algılama, sıralama ve ardışıklık becerileri, sağ-sol ayırt etme, lateralizasyon ve ince motor becerilerdeki bozukluk ve sorun alanlarını değerlendiren alt testlerden oluşmuştur. Daha sonraki dönemlerde bataryadaki alt testlerin ve soruların sayısında düzenlemeler ve eklemeler yapılmıştır. Batarya okuma hızı ve okuma hatalarının değerlendirildiği okuma alt testi, yazma hatalarının değerlendirildiği yazma alt testi, sayı kavramı, zihinden hesaplama, toplama ve çarpmayı içeren matematik alt testi, gessel figürleri çizme, saat çizme, lateralizasyon, sağ-sol ayırt etme, günler ve aylar üzerinden öncelik-sonralık ilişkisinin değerlendirilmesini içeren alt testler, alfabenin harflerinin sırayla yazılmasını ve ritmik sayma becerilerini ölçen alt testlerden oluşmaktadır (190; 193). Mevcut çalışmada ÖÖB Bataryası’nın kullanılış amacı çocuğun hangi alan/alanlarda güçlük çektiğini geniş bir yelpazede belirlemektir. Bataryada bazı alt testlerin norm

değerleri bulunmaktadır ve norm değerleri farklı çalışmalar yapılarak elde edilmiştir (190). Norm değerleri olmayan alt test değerlendirmeleri bataryanın geçerlilik güvenilirlik çalışmasını yapanlar tarafından ÖÖB lehine olan bulgular ve ÖÖB lehine olmayan bulgular olarak belirtilmiştir (190).

3.4.4.1. Matematik Alt Testi

Matematik alt testi, MEB müfredatına göre çocuğun bulunduğu sınıfta kazanması gereken temel matematik becerilerinin incelendiği “Sayı kavramı”, “Zihinden hesaplama”, “Toplama” ve “Çarpma” alt başlıklarından oluşmaktadır. Sayı kavramı sorularında çocuğun sınıfıyla uyumlu düzeyde sayı bilgisine sahip olma, sayıları tanıma ve okuma becerileri ölçülmektedir. Sınıf 1’deki öğrenciler için sayı kavramı oluşumunu ölçen soru yoktur. Zihinden hesaplama sorularında sınıfla uyumlu matematik problemlerini zihinden çözerek sonucu söyleme veya doğru cevabı sunulan seçenekler arasında tanıma becerisi ölçülmektedir. Toplama sorularında her sınıf düzeyine uygun 5’er toplama sorusu sorulmakta ve eldeli ve eldesiz toplama becerisinin ölçülmesi amaçlanmaktadır. Çarpma sorularında müfredat uyarınca Sınıf 2/Dönem 2 ve Sınıf 3’teki öğrencilere 2-5 sayılarını içeren; Sınıf 4 ve 5’teki öğrencilere ise 2-9 sayılarını içeren çarpım tablosu soruları sorulmakta ve her sayı için 5 soru kullanılmaktadır. Soruların zihinden cevaplanması istenmektedir. Alınabilecek en yüksek puan Sınıf 2 ve 3’te “20” puan, Sınıf 4 ve 5’te “40” puan olarak hesaplanmaktadır. Müfredat gereğince Sınıf 1 ve Sınıf 2/ Dönem 1’deki öğrenciler için çarpım tablosu sorusu bulunmamaktadır. Tüm matematik alt testinde sorulan sorulara verilen doğru cevap “1”, yanlış cevap “0” şeklinde puanlanmaktadır. Çocuğun halen devam etmekte olduğu sınıfa ve/veya bir önceki sınıfa ait değerlendirilen becerilerin herhangi birinde, toplam soru sayısının yarısı veya yarısından fazlasında hata yapması durumunda ÖÖB için risk olarak yorumlanmaktadır. Matematik alt testi için norm değeri bulunmamaktadır. Bu nedenle, matematik becerisi konusundaki değerlendirmelerde klinik gözlem ve yoruma ağırlık verilmektedir (190).

3.4.4.2.Okuma Alt Testi

Okuma alt testi, Sınıf 1-5'e devam eden öğrencilerin okuma hızı ve okuduğunu anlama becerilerini değerlendirmek amaçlamaktadır. Testte yer alan standart okuma metinleri çeşitli çalışmalar kapsamında geliştirilmiş metinlerden oluşmaktadır. Metinler Türkçe'deki hece ve sözcük yapısına uygun olarak düzenlenmiştir. Metinler sınıf düzeyine uygun uzunlukta olup MEB'in ilköğretim için öngördüğü harf tipleri ve harf büyüklükleriyle yazılmıştır. Sınıf 1 ve 2 için "Baloncu Amca", Sınıf 3 için "Kardan Adam ve Hayali"; Sınıf 4 ve 5 için "Uçamayan Kuş" hikâyelerinden oluşur. Çocuğa sınıf düzeyinde uygun metin kronometre tutularak okutulmakta, çocuğun metni okuma süresi, bir dakikada okuduğu sözcük sayısı ve doğru sözcük sayısı hesaplanmaktadır. Ardından, metindeki ana fikri sorgulayan ve çocuğun okuduğunu anlama becerisini değerlendiren beş adet çoktan seçmeli soru sorulmakta ve doğru cevaplanan her soruya 1 puan verilmektedir. Ayrıca metin okuma sırasında 15 farklı hata türü değerlendirilmektedir. Hata türleri harf atlama, hece atlama, sözcük atlama, satır atlama, sözcüğü yanlış okuma, sözcüğü tersten okuma, harf karıştırma, harf ekleme, hece ekleme, sözcük ekleme, satırı tekrar etme, sözcüğün sonunu uydurarak okuma, heceleyerek okuma, parmakla takip etme, okuyamama olarak sıralanmaktadır ve yaptığı her hata için 1 puan verilmektedir. Okuma alt testinin alt başlıklarının norm değerleri bulunmaktadır (190).

3.4.4.3.Yazma Alt Testi

Yazma alt testi çocukların yazma becerisini belirlemek amacıyla düzenlenmiştir. Alt testte işittiğini (dikte edileni) yazma, gördüğünü yazma (kopya etme) ve serbest yazmaya ilişkin beceriler değerlendirilmektedir. İşittiğini yazma alt testinde uygulayıcı tarafından yüksek sesle ve düşük hızda dikte edilen üç standart cümleyi yazma ve işittiği sesleri ayırabilme becerisini ölçmektedir. Gördüğünü yazma testinde standart üç cümleden oluşan bir metin kullanılmakta ve MEB'in farklı sınıf düzeylerinde kullanılmasını öngördüğü harf tipi ve büyüklüklerde hazırlanmaktadır. Serbest yazma testinde çocuğa iki standart konu verilmekte, çocuğun bu konularda, en az 5'er cümlelik birer metin yazması istenmektedir. Her üç alanda yazılan cümleler incelenmekte ve yapılan hata türleri değerlendirilmektedir. Bu hata türleri

harf atlama, hece atlama, sözcük atlama, ters yazma, harf karıştırma, birleşik yazma, hece ayırma, harf ekleme, hece ekleme, sözcük ekleme, noktalama işareti kullanmama, büyük/küçük harfi doğru kullanmama, yavaş yazma, yazamamayı kapsamaktadır. Çocuğun yaptığı her hata için 1 puan verilmektedir. Puanlar hata türleri için oluşturulmuş olan norm değerleri kullanılarak yorumlanmaktadır (190).

3.4.4.4. Gesell Gelişim Figürleri Alt Testi

Gesell Gelişim Figürleri, görsel-algısal gelişim ve zihinsel gelişim hakkında genel bilgi sağlamaktadır. Gesell Gelişim Figürleri ilk olarak Gesell (1925) tarafından çocukluktaki gelişim basamakları göz önüne alınarak geliştirilmiştir. Bataryada kullanılan geometrik şekiller klinik gözlemler göz önüne alınarak değiştirilmiştir. Yaş düzeyine göre kolaydan zora doğru sıralanmış olan 9 geometrik şeklin kopya edilmesi ile görsel-algısal gelişim, zihinsel gelişim ve el-göz koordinasyonu hakkında kabaca pratik bilgi sağlanması amaçlanmaktadır. Doğru çizilen şekil için 1, yanlış çizilen şekil için 0 puan verilir. Şekli bozma, döndürme, birleştirme, perseverasyon hataları yanlış olarak kabul edilmektedir (190).

3.4.4.5. Saat Çizme Alt Testi

Saat çizme testi kavrama, planlama, görsel bellek ve yeniden yapılandırma, görsel-mekânsal beceriler, motor planlama ve yönetim, sayısal bilgi, soyut düşünme ve konsantrasyon gibi birçok bilişsel özelliği ölçmede kullanılabilen bir tarama testi olarak kabul edilmektedir. Test sırasında çocuktan, A4 kâğıt üzerine standart olarak çizilmiş olan saat kadranında, saati gösteren sayıları yerleştirmesi ve kolları da istenen saati gösterecek biçimde çizmesi istenmektedir. Sınıf 1 ve 2 çocuklarının kadrandaki 2.00'yi; Sınıf 3 çocuğunun 10'u 10 geçeyi, Sınıf 4 veya 5 çocuğunun 2'ye 10 kalayı göstermesi istenmektedir. Testin ayrıntılı değerlendirilmesini sağlayan 37 madde bulunmaktadır. Söz konusu değerlendirme sisteminde çocuğun sayıları yerleştirme şekli, yerleştirilen sayıların pozisyonu ve saatin yönergeye uygun bir şekilde gösterilip gösterilmediğini sorgulanmakta ve 2. Maddede haricinde sorular "Evet" ya da "Hayır" şeklinde puanlanmaktadır. Madde 1 "Hayır" olarak puanlandığında ise izleyen maddeler uygulanmamaktadır ve bu durumda toplam

puan “0” olarak kaydedilmektedir. Madde 2’de rastgele “0”, herhangi bir düzende sırayla “1”, saat yönünün tersine “2”, saat yönünde “3” olarak puanlanılmaktadır. Saat kadranındaki sayılardan 4’ünden azını bilme “4”; saat kadranındaki sayılardan 4’ünü bilme “5” olarak puanlanılmaktadır. Diğer tüm maddeler için: Doğru cevap “1”, yanlış cevap “0” olarak hesaplanılmaktadır, testte alınabilecek en yüksek puan: “41” puan olarak hesaplanılmaktadır. Testin yaşa göre norm değerleri bulunmaktadır (190).

3.4.4.6.Head Sağ-Sol Ayırt Etme Testi

Alt test ile çocuğun sağ ve soluna ilişkin farkındalığı ve bunları ayırt edebilme becerisinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Çocuğun kendi bedeninde sağını ve solunu ayırt etme(örn; bana sağ elini göster), çocuğun karşısında oturan uygulamacının sağını ve solunu ayırt etme(örn; benim sağ gözümü göster) ve çapraz sağ-sol ayırt etme(örn; sağ elinle sol bacağını göster) becerileri farklı sorularla ölçülmektedir. Test bu 3 farklı kategoride 6’şar sorudan oluşmaktadır. Her bir bölüm için sorulan sorularda net cevaplar 3 puan, tereddütlü verilen cevaplar için 1 puan, yanlış cevaplar için ise 0 puan verilmektedir. Alt bölümlerin herhangi birinden alınabilecek en yüksek puanın (18) yarısı ya da yarısından daha az puan almış olmak, ÖÖB’yi destekleyen klinik gözlem olarak değerlendirilmektedir (190).

3.4.4.7.Harris Lateralleşme Testi

Harris (1947) tarafından geliştirilmiş olan orijinal testte el, göz ve el-göz lateralizasyonu 10’ar madde ile belirlenmektedir. Türk uyarlamasında ise el, göz ve el-göz lateralizasyonu için 5 ‘er maddede çeşitli görevlerdeki nesne ve eylemler kullanılmaktadır. El lateralizasyonunun değerlendirildiği maddelerde çivi çakma, dış fırçalama, saç tarama, silgi tutma, makasla kesme gibi görevler bulunmaktadır. Göz lateralizasyonuna ilişkin 5 maddede ise üzerinde delik olan bir kâğıt, kâğıttan yapılmış olan bir rulo, üzerinde çocuğun adı yazılı olan bir kâğıt, kâğıttan top ve kalem kullanılarak görevler verilmektedir. Görev olarak verilen eylemler ise ortası delik kâğıtla fotoğraf çeker gibi yapmak; rulo şeklindeki kâğıdı dürbünmüş; kalemi teles kopmuş gibi kullanmak; tek gözle adını okumak, kâğıttan topu hedefe fırlatmaktır. Testte ayak lateralizasyonuna ilişkin maddeler de bulunmakta ancak,

durum tespitine yönelik olan bu maddeler puanlanmamaktadır. Beş maddenin içerdiği görevlerin tümünde aynı taraftaki el veya gözün kullanılması durumunda lateralizasyon “tam”; dördünde aynı tarafın kullanılması durumu “ağırlıkla” olarak ifade edilmektedir. Görevlerin iki veya üçünde aynı tarafın kullanılması durumu “karışık” olarak tanımlanmaktadır. “Karışık” kategorisi lateralizasyonun belirsiz olduğu anlamına gelmektedir ve bu durum ÖÖB için bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (190).

3.4.4.8. Öncelik-Sonralık İlişkilerinin Sorgulanması Alt Testi

Testte öncelik-sonralık ilişkilerini bilme derecesi haftanın günleri ve yılın aylarının sorgulanması ile değerlendirilmektedir. Çocuktan haftanın günlerini sırayla sayması istenmekte ve ardından günlerdeki öncelik-sonralık ilişkileri 5 madde ile sorgulanmaktadır. Daha sonra çocuktan yılın aylarını sırayla sayması istenmekte ve ardından aylardaki öncelik-sonralık ilişkileri 5 madde ile sorgulanmaktadır. Her bir soruya verilen doğru cevap “1”, yanlış cevap ise “0” olarak puanlanmaktadır. Norm değerleri bulunmayan testin değerlendirmesi klinik gözlem ve yoruma dayalı olarak yapılmaktadır. Bölümlerin her hangi birinde 3 ve altındaki puan, ÖÖB’yi destekleyen bulgu olarak değerlendirilmektedir. (190).

3.4.4.9. Sıralama Alt Testi

Alt test ÖÖB olan çocukların sıralamada yaşadıkları güçlükleri değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Alfabenin harflerini sıralama ve sayıları sıralama olmak üzere iki alt bölümden oluşmaktadır. Alfabenin harflerini sıralama testi Türk alfabesinde bulunan 29 harfin sırasıyla ve küçük harflerle yazılmasını içermektedir. Çocuğun harfleri sıralama becerisi değerlendirilmektedir. Bu görevde aynı zamanda, harf karıştırma hataları gözlenmektedir. Alt testte değerlendirme klinik gözlem ve yoruma dayalı olarak yapılır. Sayıları sıralama alt testinde çocuğun müfredat gereğince sınıf düzeyiyle uyumlu olarak ileri ve geriye ritmik sayma becerisi ölçülmektedir. 1.sınıflardan sayıları, 18’den başlayarak 25’e kadar ileri doğru, 32’den başlayarak 23’e kadar geriye doğru yazması istenmektedir. 2.sınıflardan sayıları 22’den başlayarak ikişer ikişer ileri doğru 44’e kadar, 32’den başlayarak

22'ye kadar ikişer ikişer geriye doğru yazması istenmektedir. 3-5. sınıflardan sayıları 18'den başlayarak ileri doğru üçer üçer 42'ye kadar, 33'ten 18'e kadar üçer üçer geriye doğru yazması istenmektedir. Sonuçlar, çocuğun bu işlemleri yapıp yapamadığına göre ve yapılan hata türleri dikkate alınarak değerlendirilmektedir. Değerlendirme klinik gözlem ve yoruma dayalı olarak yapılmaktadır (190).

Tüm gruba uygulanan batarya tek oturum olarak uygulanmıştır ve yaklaşık 60-90 dakika sürmüştür.

3.4.5 Öğrenme Bozukluğu Belirti Tarama Listesi

Öğrenme Bozukluğu Belirti Tarama Listesi Türkiye'de ilk olarak Korkmazlar (1992) tarafından 36 madde olarak hazırlanmış, daha sonra Erman (1997) tarafından tarama listesine yeni alt alanlar eklenmiş, var olan alt alanlardaki maddelerin sayısı arttırılmıştır. Öğrenme Bozukluğu Belirti Tarama Listesi çalışmadaki çocukların anne/baba ve öğretmenler tarafından doldurulmuştur. Formda akademik başarı (4 madde), okuma becerisi (10 madde), görsel algı (3 madde), işitsel algı (5 madde), yazma becerisi (9 madde), aritmetik becerileri (3 madde), çalışma alışkanlığı (5 madde), organize olma becerileri (5 madde), yönelim becerileri (7 madde), dokunsal algı (2 madde), sıraya koyma becerisi (3 madde), sözel ifade becerisi (5 madde), motor beceriler (5 madde), sosyal-duygusal davranışlar (13 madde), hareketlilik (3 madde), dikkat becerileri (4 madde), motivasyon (3 madde) ile ilgili toplam 17 alt alanı içeren 88 maddeden oluşmaktadır. Değerlendirmelerde hiçbir zaman "0", bazen "1", sıklıkla "2", her zaman "3" olarak puanlanmaktadır.

3.4.6. Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği

DSM-IV ölçütlerine göre Turgay tarafından geliştirilen bu ölçek, dikkat eksikliğini sorgulayan 9 madde, aşırı hareketliliği sorgulayan 6 madde, dürtüselliği sorgulayan 3 madde, karşıt olma karşı gelme bozukluğunu sorgulayan 8 madde ve davranım bozukluğunu sorgulayan 15madde olmak üzere toplam 41 maddeden oluşmaktadır (194). Ölçek, DSM-IV tanı ölçütlerinin anlamını değiştirmeden soru şekline dönüştürülmesi şeklinde geliştirilmiştir. Her madde için yanıt sorun yok (0), biraz

(1), fazla (2), çok fazla (3) şeklinde derecelendirilmektedir. Bu ölçeğin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ercan ve ark. (195) tarafından yapılmıştır. Ölçek tüm çalışma grubundaki çocukların anne/baba ve öğretmenlerine doldurtulmuştur.

3.4.7. Anksiyete ve İlgili Bozukluklar İçin Tarama ve Değerlendirme Ölçeği - Çocuklar İçin (Screen for Child Anxiety and Related Disorders-SCARED)

Boris Birmaher ve arkadaşları tarafından geliştirilen “The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED)” ölçeğinin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Karaceylan Çakmakçı tarafından yapılmıştır (196; 197). Çocuk tarafından okunarak ya da çocuğa okunarak doldurulmaktadır. Çocuktan her cümle için kendisine en uygun seçeneği işaretlemesi istendiği toplam 41 madde bulunmaktadır. Her bir madde 0 ile 2 arasında puanlanmaktadır. Doğru değil ya da nadiren doğru seçeneği 0 puan, biraz ya da bazen doğru seçeneği 1 puan, doğru ya da çoğu zaman doğru seçeneği 2 puan alır. Alınan puan arttıkça genel anksiyete düzeyinde orantılı olarak arttığını göstermektedir.

3.4.8. Çocuklar için Depresyon Ölçeği (Children's Depression Inventory-CDI)

Kovacs tarafından geliştirilen, 6-17 yaşları arasındaki çocuklara uygulanabilen, 27 maddelik öz bildirim ölçeğidir (198). Ülkemizde geçerlilik güvenilirlik çalışması Öy tarafından yapılmış ve patolojik kesim noktası 19 puan olarak saptanmıştır (199). Ölçeğin her maddesi için depresyonla ilgili bir belirtinin son iki hafta içinde şiddetinin işaretlendiği 0, 1 veya 2 puanlık üç ayrı seçenek bulunmaktadır. Çocuk tarafından okunarak ya da çocuğa okunarak doldurulmaktadır.

3.5.Genetik Çalışma İçin Kullanılan Kimyasal Malzemeler, Cihazlar ve Yöntem

Çalışmaya alınan hastalardan ve sağlıklı kontrol grubundan genetik analiz için ekstra kan alınmamıştır. Rutin amaçlı alınan kanlardan geriye kalan atık kanlar kullanılmıştır. Atık kanlardan 2 cc EDTA’lı (Etilenediaminetetraasetik asit) tüpe kan örnekleri alınmıştır. Örnekler, örnek toplama işlemi tamamlanıncaya kadar -20°C’de saklanmıştır. Olguların hedeflenen moleküler genetik tetkiki için ilk olarak rutin amaçlı istenilen periferik kanlarından DNA izolasyon işlemi yapılmıştır. İzole edilen

DNA örneklerinden hedeflenen gen bölgesi, bu bölgeye özel primerler kullanılarak çoğaltılmıştır. Daha sonra saflaştırma işlemi uygulandıktan sonra hedefe yönelik yeni nesil dizi analizi yöntemi ile bu bölgelerin genetik analizi yapılmıştır. Yapılan işlemlerin detayları aşağıda sunulmuştur.

3.5.1. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi replikasyonu istenen DNA veya RNA'nın, bir tüp içerisine gerekli diğer maddelerle birlikte konularak üç farklı ısıda ve bir siklus içerisinde tutularak ve bu siklusların belirli sayıda tekrarlanmasına dayanmaktadır.

İşlem sırasında ortama konmuş olan *Thermus aquaticus* (Taq) polimerazı veya başka ısıya dayanıklı polimerazlar, uygun sentez sıcaklığı olan 72-74 °C 'de hedef DNA'ya yapışmış primerlerin 3' ucundan başlayarak istenen DNA bölgesinin kopyasını sentezlemektedir. Bu tekrarlayan sentezleme işlemi sonunda milyonlarca kopyalık çok yüksek yoğunluğa ulaşan hedef DNA/RNA molekülü, PCR sonrası agaroz jel elektroforezi gibi bir yöntemle gösterilebilmektedir.

Polimeraz zincir reaksiyonu döngüsünün ilk aşamasında DNA'nın iki zinciri yüksek sıcaklıkta birbirinden ayrılmaktadır (denatürasyon). Amplifiye edilecek kalıp DNA başlangıçta 95-100°C'ye kadar ısıtılmakta ve çift iplikçikli DNA iki tek iplikçiğe ayrılmaktadır. İkinci aşamada ise sıcaklığın 50°C'ye düşürülmesi ile primerler tek iplikçik halindeki kalıp DNA'ya spesifik olarak bağlanmaktadır (annealing). Primerler 15-30 bazlık oligonükleotidlerdir. Primerlerden biri kendine ait 5' ucu ile hedef DNA'lardan birinin 3' ucuna bağlanmakta, diğer primerler de, ikinci tek iplikçik DNA'nın, anti paralel olarak diğer ucunda bulunan 3' ucuna bağlanmakta ve DNA polimeraz'ın çalışma yönüne uygun olarak (5'-3') bağlanması gerçekleşmektedir. Döngünün üçüncü aşamasında 72-74 °C'de sentez veya zincir uzaması aşaması (polimerizasyon) ile yeni zincir sentezi olmaktadır (200). Primerlerle sınırlandırılmış olan bölgenin taq polimeraz enzimi ile amplifikasyonu gerçekleşmekte ve yeni şekillenmiş olan sarmal, orijinal hedef DNA'dan denatürasyon yolu ile ayrılmaktadır. Bu üç basamak bir siklusu oluşturmakta ve

böylece her özgül DNA parçası kopyalanarak iki katına çıkarılmaktadır. Yeni sentezlenen DNA da bir sonraki döngüde kalıp olarak kullanılmakta ve bu DNA parçaları logaritmik (üssel) bir artış göstermektedir. Burada önemli olan çalışılacak DNA parçasının her iki ucunun nükleotid diziliminin bilinmesidir. Bu bilgi ilgilenilen DNA parçasının her iki ucu için primer geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Primerler oluşturulduktan sonra iki uç arasındaki bölüm PCR kullanılarak çoğaltılabilmektedir.

Denatürasyon ve uzama aşamalarında ısılar değişmezken, bağlanma ısısı istenen DNA/RNA dizisinin AT/GC içeriğine göre değişiklik göstermektedir. Bu üç aşama yaklaşık olarak 30-45 siklus kadar devam etmekte ve bunun sonucunda hedef DNA/RNA parçasının yüz milyonlarca kopyasının oluşması sağlanmaktadır. Polimeraz zincir reaksiyonu için; DNA/RNA örneği, bir çift sentetik primer, DNA polimeraz enzimi, nükleotid bazlar (A,T,C,G), uygun pH ve iyon koşullarını sağlayan tampon karışımı gerekmektedir.

3.5.2. DNA İzolasyonu

Hastalardan alınan EDTA'lı kanlardan spin kolon yöntemi ile DNA izole edilmiştir. DNA izolasyonu REALPURE SPIN KIT–REAL kiti (Durviz, S.L.U) ile yapılmıştır. DNA izolasyonu için geliştirilmiş bu kit için kullanılan yaklaşım aşağıda anlatılmıştır.

1. 1,5 ml'lik tüp içerisine 100 µl tam kan eklenmiştir.
2. 37°C'de 30 dakika inkübe edilmiştir.
3. 180 µl Tissue Lysis Buffer (REAL-E22) ve 20 µl proteinaz K (20 mg / ml) eklenmiştir.
4. 55°C'de 30 dakika inkübe edilmiştir.
5. 200 µl Lysis / Binding Buffer (REAL-REA01) eklenmiştir.
6. 70°C'de 10 dakika inkübe edilmiştir.
7. 300 µl saf izopropanol (MP Biomedicals -No: 19400690) eklenmiştir.
8. Karışım toplama tüpü (REAL-R30) içerisine yerleştirilen kolon (REAL-RSC01) içerisine eklenmiştir.

9. 8000 rpm’de 60 saniye çevrilmiştir (Eppendorf–Centrifuge 5415R).
10. Toplama tüpü atılmış, kolon yeni bir toplama tüpüne yerleştirilmiştir.
11. 500 µl Disinhibition Buffer (REAL-REA03) eklenmiştir.
12. 8.000 rpm’de 60 saniye çevrildi (Eppendorf – Centrifuge 5415R). Toplama tüpü atık kabına boşaltılmıştır.
13. 500 µl Wash Buffer (REAL-REA04) eklenmiştir.
14. 8.000 rpm’de 60 saniye çevrilmiştir. (Eppendorf – Centrifuge 5415R). Toplama tüpü atık kabına boşaltılmıştır.
15. 13. ve 14. basamaklar tekrar edilmiştir.
16. En yüksek hızda 90 saniye çevrilmiştir (Eppendorf – Centrifuge 5415R). Toplama tüpü atılarak kolon 1,5 ml’lik steril tüpe yerleştirilmiştir.
17. 70°C’ye ısıtılmış 10 µl Elution Buffer (REAL-REA05) kolona eklenmiştir. 70°C’de 60 saniye inkübe edilmiştir.
18. En yüksek hızda 90 saniye çevrilmiştir (Eppendorf–Centrifuge 5415R).
19. 17. ve 18. basamaklar iki defa tekrar edilmiştir.
20. Kolon atılmıştır. 1,5 ml’lik tüpte izole edilen DNA bulunmaktadır.

3.5.3. Primerlerin tasarımı

Tüm grupta FOXP2 geni taranmıştır. Bu çalışma kapsamında 98 katılımcının her birinden gen ekzonlarının ve promoter bölgenin DNA dizi analizi, yeni nesil DNA dizileme teknolojisi kullanılarak yapılmıştır.

Primer tasarımında “PRIMER© – Primer Designer v.2.0 (Scientific & Educational Software)” yazılımı kullanılmıştır. Primerler Metabion International AG’ye sentezletilmiştir. Primerler FOXP2 geni için tasarlanmıştır. Bu genin kodlayan bölgeleri, ekzon-intron bağlantı bölgeleri dâhil olacak şekilde dizi analizi planı ve primer tasarımı yapılmıştır.

3.5.4. Çalışma stratejisi

MISEQ-Illumina yeni nesil dizileme cihazında havuzlama yöntemi ile DNA’ları eşit oranda karıştırılarak değerlendirilmiş, mutasyon veya varyasyon olduğu belirlenen ekzonlar tüm hastalarda yine yeni nesil ve Sanger dizi analizi teknikleri kullanılarak

her bir hastada ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bu sayede tüm hastalarda her bir hasta için ekzonlar ayrı ayrı dizilenmemiş, her çalışma grubunda sınırlı sayıda ekzon, tüm hastalarda dizilenmiştir. Böylece ciddi bir maliyet avantajı sağlanmıştır.

3.5.5.PCR

Hedeflenen gen bölgelerinin amplifikasyonları aşağıda verilen Tablo 1 ve 2’de gösterilen reaksiyon koşullarında PCR reaksiyon miksleri kullanılarak yapılmıştır. PCR reaksiyonu için hazırlanmış olan mixler PCR tüplerine konularak T100 (BioradInc.) termal döngü cihazlarına yerleştirilmiş ve aşağıdaki protokol uygulanarak amplifikasyon işlemi gerçekleştirilmiştir.

Tablo 1: PCR reaksiyon miks içeriği

İÇERİK	MİKTAR (µl)
dH ₂ O	15
5x Tampon (MgCl ₂ 'li)	5
dNTP karışımı, her biri 10mM (ThermoFisherScientificInc.)	0,5
İleri Primer (5 µM)	1
Geri Primer (5 µM)	1
Phire II Taq DNA Polymerase (Thermo Fisher Scientific Inc.)	0,5
Kalıp DNA (20-50 ng/µl)	2
Toplam Hacim	25

Tablo 2: PCR işlemi için siklus ve süresini gösteren protokol

SICAKLIK (°C)	SÜRE (dk:sn)	DÖNGÜ SAYISI
95	01:00	1
95	00:10	45
60	00:10	
72	00:20	
72	01:00	1
4	Süresiz	1

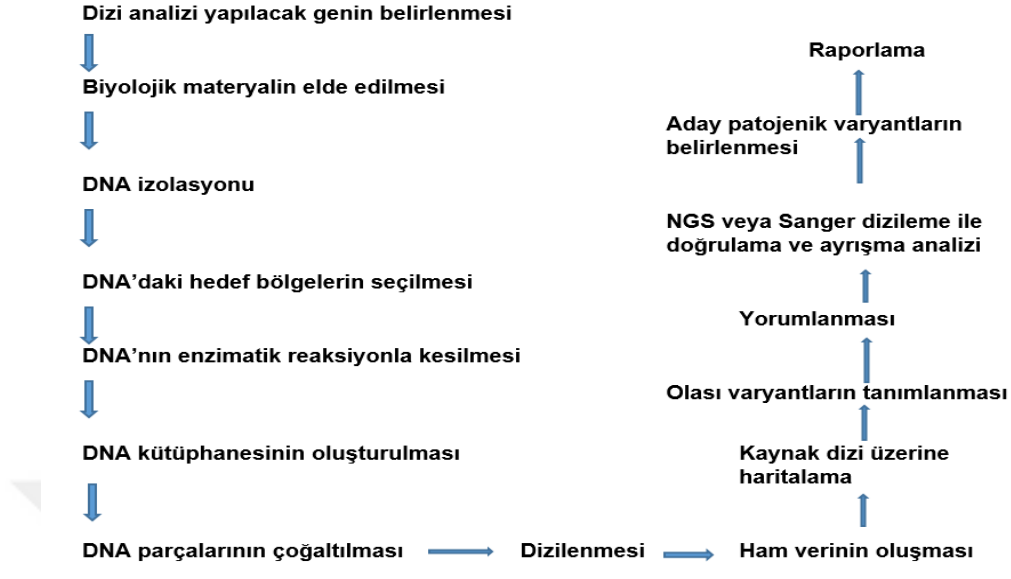
3.5.6. Yeni Nesil Dizi Analizi (Next-Generation Sequencing)

Next-Generation Sequencing (NGS) olarak adlandırılan yeni nesil dizi analizi yönteminin temeli DNA'nın enzimatik reaksiyonlar sonucu parçalara ayrılarak çok sayıda DNA parçası ile bir kütüphane oluşturulup bu DNA parçalarının çoğaltılmasına dayanmaktadır. Online Mendelian Inheritance in Man (omim) tarafından yapılmış araştırmalara göre günümüzde 6000'den fazla tek gen hastalığı bulunmaktadır ve bunlardan daha önemlisi bu hastalıkların nerdeyse %70'inin moleküler temeli hala bilinmemektedir. NGS yöntemi sayesinde birçok hastalığın moleküler temelini anlaşılmada büyük ilerlemeler kaydedilmeye başlanmıştır. NGS teknolojileriyle tüm genom ve tüm ekzom dizilenmesinin yanı sıra hedefe yönelik olarak oluşturulan NGS panelleri ile etiyojisi genetik heterojenite gösteren hastalıklar için çok sayıda gen aynı anda dizilenebilmektedir. Böylece ÖÖB gibi fenotipik ve genotipik heterojenite gösteren hastalıkların genetik temelini ortaya konması mümkün olmaktadır. Hastalıklara neden olan genetik patolojinin gösterilmesiyle hastalara daha doğru genetik danışmanlık verilebilmektedir.

3.6. Çalışma Prensipleri

Yeni Nesil Dizi Analizi yönteminin temeli; DNA'nın enzimatik reaksiyonlar sonucu parçalara ayrılıp çok sayıda DNA parçasıyla bir kütüphane oluşturulması ve bu DNA parçalarının çoğaltılmasına dayanmaktadır. Milyonlarca küçük DNA parçasının paralel sekanslama ile eş zamanlı olarak dizilenmesi sağlanmakta ve genomdaki her bir bazın birden çok kez okunması mümkün olmaktadır ve böylece varyasyonlar daha doğru bir biçimde saptanabilmektedir. Yöntem genel olarak; çalışma yapılacak biyolojik materyalin elde edilmesi, elde edilen biyolojik materyallerden genomik DNA'nın izolasyonu, izole edilen DNA'daki hedef bölgelerin seçilmesi, DNA'nın enzimatik reaksiyonla kesilerek DNA kütüphanesinin oluşturulması, kütüphaneyi oluşturan DNA parçalarının çoğaltılması, DNA parçalarının dizilenmesi, dizileme sonrası ham verinin oluşturulması, kaynak dizi üzerine haritalama, olası değişimlerin tanımlanarak yorumlanması, sanger dizileme veya NGS ile doğrulama ve segregasyon analizi, aday patojenik değişimlerin belirlenmesi ve son adımda elde edilen bu verilerin raporlanması basamaklarından oluşmaktadır (Şekil 1).

Şekil 1: Yeni Nesil Dizi Analizi Şeması



Bu çalışmada ise MiSeq (Illumina, San Diego, CA) sistemi kullanılmıştır ve hedefe yönelik dizileme (Targeted resequencing) yöntemi uygulanmıştır. Bu yöntem için önce tasarlanan primer ile dizilenecek bölgeler çoğaltılmış ve ardından da barkodlanarak dizilenmiştir.

3.6.1 Nextera Protokol

Yeni Nesil Dizi Analizi için kütüphane hazırlığında Nextera V2 kit kullanılmaktadır. Kütüphane hazırlığı aşamaları aşağıda gösterilmiştir.

3.6.2. PCR Amplifikasyonu

1. Her bir amplicon kendi metot talimatına göre hazırlanmaktadır.
2. Tüm ampliconlar exosap ile purifiye edilmektedir.
3. Purifiye edilmiş ampliconların DNA konsantrasyonları nanodrop ile ölçülmektedir.
4. Verilen listedeki havuzlar oluşturulur ve her amplicon havuzu qubid ile ölçülmektedir.

5. Havuzdaki örnkeler 0,2ng/ul olacak şekilde seyreltilir ve sonraki aşamalara geçilmektedir.

3.6.3. DNA Tagmentasyonu

1. Tagmentasyon aşaması (VTA plate)
2. 5ul örnek enzimatik olarak parçalanmakta ve sonrasında enzim aktivitesini durdurmak için nötralizasyon aşaması uygulanmaktadır.
3. Indeks PCR
4. Tagmentasyon yapılmış örneklere 5 ul (i7) ve 5ul (i5) indeks primeri ile çift taraflı olarak barkot eklenmektedir.Bu aşama kısa bir PCR işlemi ile uygulanmaktadır.

3.6.5. PCR Purifikasyonu

Bu aşamada Ampure magnetik beadler kullanılarak örnekler purifiye edilmektedir.

3.6.6. Kütüphane Havuzlama ve Miseq Cihazına Yükleme

Bu aşamada her bir barkotlu örnek havuza eklenmektedir. Bu örnek havuzu NaOH ile denatüre edilmekte ve üzerine gerekli miktarda HT1 eklenerek 600ul örnek kütüphanesi kartuşa yüklenmekte ve koşum başlatılmaktadır.

3.6.7 Analiz

1. Koşum sonrası cihazda 3 tip veri elde edilmektedir (BAM, VCF, FASTQ).
2. VCF dosyaları variant studio programı ile analiz edilmektedir.
3. Sonrasında elde edilen sonuçlar FASTQ dosyasından Nextegene analiz programı ile konfirme edilmektedir.
4. BAM dosyaları kullanılarak her gendeki farklı bölgelerin kaplamı kontrol edilmekte ve zayıf amplifikasyon bölgeleri tespit edilmektedir.

3.7. İstatistiksel Analizler

Bütün veriler bilgisayar ortamında SPSS 22.0 (SPSS, Inc. Chicago, Illinois, USA) istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Araştırmanın tüm verileri için öncelikle tanımlayıcı istatistikler uygulandı. Ölçümle belirlenen değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama ve standart sapma şeklinde verildi. Kullanılan verilerin öncelikle normal dağılıma uygunluk testleri (Shapiro-Wilk testi) yapıldı. Hedef genlerde tespit edilen varyasyonların prevalansı Fisher's exact testi ile tespit edildi. Verilerin dağılımına göre yapılması normal dağılıma uygun olmayan bağımlı iki değişkenin kıyaslanmasında Mann-Whitney U, ikiden fazla olan değişkenin kıyaslanmasında Kruskal Wallis testi uygulandı. Normal dağılıma uygun olan iki değişkenin kıyaslanmasında Student-t testi, ikiden fazla olan değişkenin kıyaslanmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi uygulandı. P değeri 0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1.Hasta ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Verilerine İlişkin Bulgular

Çalışmaya 6-12 yaş aralığında ÖÖB tanısı alan 29 erkek (%55,8) ve 23 kız hasta (%44,2), kontrol grubuna ise 19 erkek (%41), 27 kız (%59) olmak üzere 98 kişi alınmıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($\chi^2=2,044$; $p=0,153$).

Çalışma grupları yaş açısından değerlendirildiğinde; hasta grubun yaş ortalaması $8,08 \pm 1,35$; kontrol grubunun yaş ortalaması ise $8,32 \pm 1,46$ bulunmuştur. Hasta ve kontrol gruplarının yaşları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($t [96]= 0,84$; $p= 0,4$; %95 Güven Aralığı= -0,3- 0,8). Hasta grubunda erkeklerin yaş ortalaması $7,95 \pm 1,29$; kontrol grubunda ise $8,22 \pm 1,53$ bulunmuştur ve gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($t [46]= 0,64$; $p= 0,53$; %95 Güven Aralığı= -0,6- 1,1). Kızların yaş ortalaması hasta grubunda $8,23 \pm 1,43$, kontrol grubunda ise $8,40 \pm 1,44$ olduğu belirlenmiştir ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($t [48]= 0,38$; $p= 0,71$; %95 Güven Aralığı= -0,7- 0,1).

Hasta ve kontrol grupları eğitim aldıkları sınıflara göre değerlendirildiğinde sınıf düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Sınıf düzeylerine göre hasta ve kontrol gruplarının dağılımları Tablo 3 'te verilmiştir.

Tablo 3: Hasta ve kontrol gruplarının sınıf düzeylerine göre dağılımının karşılaştırılması

Sınıf düzeyi	Hasta		Kontrol		χ^2^*	p*
	n	%	n	%		
1.sınıf	9	%17,3	8	17,4	0,896	0,925
2.sınıf	13	25,0	15	32,6		
3.sınıf	13	25,0	10	21,7		
4.sınıf	8	15,4	7	15,2		
5.sınıf	9	17,3	6	13,0		

*Ki kare testi

Okul öncesi eğitim durumuna bakıldığında; hasta grubundaki çocukların % 88,5'inin (n=46), kontrol grubundaki çocukların %84,8'inin (n=39) okul öncesi eğitim

aldıkları bulunmuştur ve gruplar arasında okul öncesi eğitim alma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($\chi^2=0,287;p=0,592$).

Çalışmada grupların aileye ilişkin verileri değerlendirildiğinde çekirdek aile yapısının hâkim olduğu, hasta grubunda 5 ailenin boşanmış olduğu, kontrol grubunda ise boşanmış ailenin olmadığı belirlenmiştir ve bulgular Tablo 4’te özetlenmiştir.

Tablo 4: Hasta ve kontrol gruplarının aile yapılarına ilişkin bulguların karşılaştırılması

		Hasta		Kontrol		χ^2	P*
		n	%	n	%		
Aile yapısı	Çekirdek aile	47	90,4	46	100,0	4,661	0,058
	Tek ebeveyn	5	9,6	-	-		

*Fisher’s exact testi

Kardeş sayısı en fazla 5 olmakla birlikte, hasta ve kontrol grubunun ağırlıklı olarak ortalama 2 çocuklu ailelerden oluştuğu saptanmıştır. Tablo 5’ te hasta ve kontrol gruplarının kardeş sayılarına ilişkin bulgular gösterilmiştir.

Tablo 5: Hasta ve kontrol gruplarının kardeş sayılarına ilişkin bulguların karşılaştırılması

		Hasta		Kontrol		Z	p*
		n	%	n	%		
Kardeş sayısı	1	8	15,4	7	15,2	-1,224	0,221
	2	20	38,5	24	52,2		
	3	16	30,8	12	26,1		
	4	7	13,5	3	6,5		
	5	1	1,9	-	-		

*Mann Whitney U

Annelerin çoğunlukla ilköğretim (n=53, %54,1) veya lise (n=23, %23,5) düzeyinde eğitim gördüğü ve ev hanımı (n=67, %68,4) oldukları görülmüştür. Babaların çoğu ilköğretim (n= 35, %35,7) veya lise (n= 34, %34,7) düzeyinde eğitim görmüştür ve işçi (n=52, % 53,1) veya memur (n=19, % 19,4) olarak çalıştıkları belirlenmiştir.

Anne ve baba eğitim durumları hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında kontrol grubundaki anne ve babaların eğitim düzeylerinin hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (sırasıyla $\chi^2=21,678$; $p=0,000$; $\chi^2=22,703$; $p=0,000$). Farklılığın nedenine yönelik yapılan post hoc analizi ile bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Gruplar arasındaki anlamlılığın üniversite düzeyindeki gruptan kaynaklandığı saptanmıştır (sırasıyla $p=0,000$; $p=0,006$). Bulgular Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6: Hasta ve kontrol gruplarında anne- babanın eğitim düzeylerinin karşılaştırılması

	Eğitim düzeyi	Hasta n=52	Kontrol n=46	χ^2	p*
Anne	İlköğretim	36 (69,2)	26 (50,0)	21,678	0,000
	Lise	13 (25,0)	21 (40,4)		
	Üniversite	2 (3,8)	5 (9,6)		
	Doktora	-	-		
	Okur-yazar değil	1 (1,9)	-		
Baba	İlköğretim	17 (37,0)	9 (19,6)	22,703	0,000
	Lise	10 (21,7)	13 (28,3)		
	Üniversite	19 (41,3)	21 (45,7)		
	Doktora	-	3 (6,5)		
	Okur-yazar değil	-	-		

*Ki kare testi

Anne ve baba meslek durumları hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmıştır (sırasıyla $\chi^2=17,542$; $p=0,001$; $\chi^2=21,531$; $p=0,001$). Farklılığın nedenine yönelik post hoc analizi ile bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Gruplar arasında kontrol grubunda annelerin anlamlı düzeyde daha yüksek sayıda memur olduğu bulunmuştur ($p=0,004$). Baba mesleğinin gruplar arasında karşılaştırılmasında ise yapılan düzeltme sonrasında anlamlı farklılığın olmadığı bulunmuştur ($p=0,917$). Bulgular Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: Hasta ve kontrol gruplarının anne-baba mesleki durumlarının karşılaştırılması

	Mesleki durumu	Hasta n=52	Kontrol n=46	χ^2	p*
Anne	Çalışmıyor	42 (80,8)	2 (3,8)	17,542	0,001
	İşçi	8 (15,4)	35 (67,3)		
	Memur	1 (1,9)	3 (5,8)		
	Yönetici	-	-		
	Serbest meslek	1 (1,9)	8 (15,4)		
	Esnaf	-	2 (3,8)		
	Emekli	-	2 (3,8)		
Baba	Çalışmıyor	25 (54,3)	1 (2,2)	21,531	0,001
	İşçi	6 (13,0)	17 (37,0)		
	Memur	15 (32,6)	16 (34,8)		
	Yönetici	-	3 (6,5)		
	Serbest meslek	-	5 (10,9)		
	Esnaf	-	4 (8,7)		

*Ki kare testi

Ailelerin gelir düzeyi TL cinsinde (<1500TL, 1500-3000TL, 3000-5000 TL, >5000 TL) gruplanıp karşılaştırıldığında kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek gelir düzeyi olduğu saptanmıştır ($\chi^2=28,898$; p=0,000). Hasta ve kontrol grupları Hollingshead-Redlich ölçeğine göre (Ailenin Sosyoekonomik-Sosyokültürel Düzeyi) sosyoekonomik düzeyi karşılaştırıldığında kontrol grubunda sosyoekonomik-sosyokültürel düzeyin anlamlı derecede daha yüksek olduğu ve yapılan post hoc analizi ile bonferroni düzeltmesinde anlamlı farklılığın “Üniversite Eğitimi Almış, Meslek Sahibi/ Yüksek İdari konumda” grubundan kaynaklandığı bulunmuştur(p=0,000). Bulgular Tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 8: Hasta ve kontrol gruplarının Hollingshead-Redlich ölçeğine göre sınıflandırılması

Hollingshead-Redlich Sınıflandırması	Hasta	Kontrol	χ^2	p
	n (%)	n (%)		
Varlıklı, Eğitimli, Toplumsal Katmanda Aile	-	1 (2,2)	28,898	0,000
Üniversite Eğitimi Almış, Meslek Sahibi/Yüksek İdari konumda	1 (1,9)	23 (50,0)		
Küçük iş adamı, memur/ vasıflı işçi, lise mezunu	25 (48,1)	13 (28,3)		
Yarı vasıflı işçi, Lise düzeyinin altında eğitimli	12 (23,1)	8 (17,4)		
Yarı vasıflı işçi, eğitimsiz ilkokul düzeyinde eğitimli	14 (26,9)	1 (2,2)		

*Ki kare testi

4.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Prenatal, Perinatal ve Postnatal Özelliklere İlişkin Bulgular

Prenatal özelliklerden annenin doğum yaşı ortalaması hasta grubu ($27,35\pm 5,63$) ile kontrol grubu ($27,69\pm 4,84$) arasında karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($t [96]= 0,33$; $p=0,74$; %95 Güven Aralığı= $-1,8-2,5$). Babanın anne gebe kaldığı dönemdeki yaş ortalaması hasta grubu ($30,77\pm 5,519$) ile kontrol grubu ($30,52\pm 5,883$) arasında karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($t [96]= 0,22$; $p= 0,83$; %95 Güven Aralığı= $-2,5-2,0$).

Annenin gebelik döneminde zor gebelik öyküsü, ilaç kullanımı, sigara ve alkol kullanımları hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılmıştır. Zor gebelik öyküsü içerisinde annenin ruhsal ve fiziksel stres faktörleri değerlendirilmiş olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($\chi^2=1,890$; $p=0,169$). İlaç kullanımında hasta grubunda insülin ($n=2$), antikoagülan ($n=2$) ve levotiron ($n=1$) kullanımı; kontrol grubunda gebelik progesteron ($n=2$) ve levotiron ($n=1$) kullanımı saptanmıştır ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($\chi^2=0,312$; $p=0,719$). Annenin gebelik döneminde sigara kullanımı hasta ($n=7$) ve kontrol grubu ($n=3$) arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($\chi^2=1,283$; $p=0,327$). Annenin gebelik döneminde alkol kullanımı öyküsünün olmadığı belirlenmiştir.

Perinatal ve postnatal dönemde gebelik haftası, doğum biçimi, doğum kilosu, doğumda bir sorunun varlığı değişkenleri sorgulanmış gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Değişkenlerin gruplara dağılımı Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9: Hasta ve kontrol gruplarının perinatal ve postnatal döneme ilişkin özelliklerinin karşılaştırılması

Perinatal/postnatal dönemle ilişkin özellikler	Hasta n=52	Kontrol n=46	χ^2	p*	
Gebelik haftası	Miad	44 (84,6)	41 (89,1)	0,559	0,756
	Prematür	7 (13,5)	4 (8,7)		
	Postmatür	1 (1,9)	1 (2,2)		
Doğum biçimi	NVYD	22 (42,3)	15 (32,6)	0,977	0,323
	C/S	30 (57,7)	31 (67,4)		
Doğum kilosu	2500-4500	45 (86,5)	43 (93,5)	1,684	0,431
	1500-2499	6 (11,5)	3 (6,5)		
	1000-1500	-	-		
	<1000	1 (1,9)	-		
Doğumda sorun	Yok	48 (92,3)	43 (93,5)	0,911	0,823
	Uzamış travay	2 (3,8)	2 (4,3)		
	Mor doğum	1 (1,9)	1 (2,2)		
	Kordon prolapsusu	1 (1,9)	-		

*Ki kare testi

Hasta ve kontrol grubunun özgeçmişinde küvöz öyküsü, fototerapi alma öyküsü, alerji öyküsü, sık enfeksiyon öyküsü ve geçirilmiş operasyon öyküsü değerlendirilmiş olup gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($\chi^2=0,432$; p=0,511, $\chi^2=1,318$; p=0,251, $\chi^2=0,737$; p=0,391, $\chi^2=0,5561$; p=0,456, $\chi^2=$; p=0,804).

4.3.Hasta ve Kontrol Gruplarının Doğum Sonrası Gelişim Özelliklerine İlişkin Bulgular

Hasta ve kontrol grubunda yürüme, tuvalet eğitimi kazanma yaşı ve dil gelişimi açısından iki sözcüklük cümle kurma yaşı değerlendirilmiştir.

Yürüme yaşı hasta grubunda 13,73±3,30 ay, kontrol grubunda 12,93±2,24 ay olarak belirlenmiştir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Z=-0,884; p=0,377). Tuvalet eğitimi kazanma hasta grubunda 31,06±7,30 ay, kontrol grubunda 28,78±6,97 ay olarak belirlenmiştir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Z=-1,842;p=0,065).

Hasta grubundaki çocukların cümle kurma zamanı 25,25± 10,62 ay olarak bulunurken, kontrol grubundaki çocukların ortalaması 17,48±7,46 ay olarak

bulunmuştur ve kontrol grubundaki çocukların dil gelişiminin anlamlı olarak hasta grubundan daha erken gerçekleştiği bulunmuştur($Z=-4,254;p=0,000$).

Hasta ve kontrol grupları cümle kurma yaşı açısından cinsiyetler arasında karşılaştırılmıştır. Hasta grubundaki erkeklerin ($n=29$) cümle kurma yaşı $24,96\pm 10,12$ ay iken, kontrol grubundaki erkeklerin($n=19$) cümle kurma yaşı $20,21\pm 8,89$ ay olduğu belirlenmiş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır($Z=-1,665;p=0,096$).

Hasta grubundaki kızların ($n=23$) cümle kurma yaşı $20,65\pm 11,45$ ay iken, kontrol grubundaki kızların ($n=27$) cümle kurma yaşı $15,55\pm 5,76$ ay olarak belirlenmiştir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır($Z=-4,113, p=0,000$).

Hasta ve kontrol grubunda konuşmada gecikme olup-olmadığı karşılaştırılmış ve hasta grubunda konuşmada gecikmesinin daha anlamlı olduğu belirlenmiştir. Bulgular Tablo 10’da özetlenmiştir.

Tablo 10: Hasta ve kontrol grubunda konuşmada gecikme durumunun karşılaştırılması

		Hasta n=52		Kontrol n=46		χ^2	p*
Konuşmada gecikme	Var	17	%32,7	5	10,9	6,677	0,010
	Yok	35	%67,3	41	89,1		

*Ki kare testi

4.4.Hasta ve Kontrol Gruplarının Klinik Özelliklerine İlişkin Bulgular

Hasta ve kontrol grubunda kronik herhangi bir hastalığı olan olgular çalışmaya dâhil edilmemiştir. Hasta ve kontrol grubunun tümüne “Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi -Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (K-SADS-PL)” uygulanmıştır. Ayrıca her iki gruba “Çocukluk Çağı Anksiyete Tarama Ölçeği(ÇATÖ) ve Çocuklar için Depresyon Ölçeği(ÇDÖ)” doldurtulmuştur.

Hasta grubu için ayrıca “Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV’ e Dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği” aile ve öğretmenlere doldurtulmuştur. Hasta

grubunda DEHB tanısı dışında eşlik eden psikiyatrik bozukluğu olan vakalar çalışmaya alınmamıştır.

Hasta grubunda klinik özellikler değerlendirildiğinde hastaların %80,8'ine (n=42) DEHB tanısının eşlik ettiği , %19,2'sinde (n=10) ise sadece ÖÖB tanısının olduğu saptanmıştır. DEHB alt tipleri içinde en sık dikkatsizlik alt tipi görüldüğü belirlenmiştir. Sadece ÖÖB ve ÖÖB ile komorbid DEHB' nin cinsiyete göre dağılımı Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11: Hasta grubunda sadece ÖÖB ve eşlik eden DEHB alt tiplerinin cinsiyete göre dağılımı

	Erkek		Kız		Total		
	n	%	n	%	n	%	
Sadece ÖÖB	4	7,7	6	11,5	10	19,2	
ÖÖB+DEHB	Dikkatsizlik	13	25,0	12	23,1	25	48,1
	Hiperaktivite ve dürtüsellik	1	1,9	-	-	1	1,9
	Mikst tip	11	21,2	5	9,6	10	19,2

Hasta grubunda sadece ÖÖB tanısı alan 10 çocuğun 4'ü erkek, 6'sı kızdır. ÖÖB+DEHB birlikteliğine bakıldığında ise 42 çocuktan 25'inin (%59,5) erkek, 17 sinin kız (%40,5) olduğu saptanmıştır. ÖÖB+DEHB grubunda cinsiyete göre anlamlı farklılık bulunmamıştır ($\chi^2=1,248$; $p=0,264$).

4.5. Hasta Grubunda DSM-5'e göre Bozulma Alanlarına İlişkin Bulgular

Hasta grubunda ÖÖB tanısı almış toplam 52 çocuk DSM-5 kriterlerine göre ÖÖB bozulma alanlarına göre değerlendirilmiştir. Sadece okuma bozukluğu olan iki çocuk(%3,8) olduğu, sadece matematik ve yazılı anlatım bozukluğu olan olgunun bulunmadığı belirlenmiştir. Hastaların okuma bozukluğu, yazılı anlatım bozukluğu, matematik bozukluğuna ilişkin bulguları Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12: Hasta grubunda ÖÖB bozulma alanlarına ilişkin bulgular

DSM-5'e göre Bozulma Alanları	Hasta n=52	%
Okuma bozukluğu	51	98,1
Yazılı anlatım bozukluğu	49	94,2
Okuma ve yazılı anlatım bozukluğu	47	90,4
Matematik bozukluğu	37	71,2
Okuma ve matematik bozukluğu	36	69,2
Yazılı anlatım ve matematik bozukluğu	36	69,2
Okuma, yazılı anlatım ve matematik bozukluğu	35	67,3

Kız ve erkek cinsiyet arasında, okuma bozukluğu ($\chi^2=1,493$; $p=0,222$), matematik bozukluğu ($\chi^2=0,613$; $p=0,434$) ve yazılı anlatım bozukluğu ($\chi^2=1,470$; $p=0,225$) açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

DSM-5 kriterleri göz önünde bulundurularak yapılan değerlendirmede her alan için işlevsellikteki bozulmanın şiddetine ilişkin ağırlık derecelendirmesi yapılmıştır. Bulgular Tablo 13'te özetlenmiştir.

Tablo 13: Hasta grubunda okuma, yazılı anlatım ve matematik alanlarının DSM-5'e göre işlevsellikteki bozulma şiddetine göre dağılımı

	Ağır olmayan düzeyde		Orta düzeyde		Ağır düzeyde	
	n	%	n	%	n	%
Okuma bozukluğu (n=51)	5	9,8	15	29,4	31	60,8
Yazılı anlatım bozukluğu (n=49)	10	20,4	8	16,3	31	63,3
Matematik bozukluğu (n=37)	3	8,1	11	29,7	23	62,2

DEHB komorbiditesi ve bozulma alanlarının ilişkisi değerlendirildiğinde okuma bozukluğu olan (n=51) çocukların % 80,4 'üne yazılı anlatım bozukluğu olan(n=49) çocukların %83,7'sine, matematik bozukluğu olan (n=37) çocukların % 83,8'ine DEHB tanısının eşlik ettiği bulunmuştur. Tüm bozulma alanlarında sırasıyla en sık eşlik eden DEHB alt tipinin ise dikkatsizlik alt tipi olduğu saptanmıştır.

Hasta grubu DEHB komorbiditesi olan ve olmayan olmak üzere iki gruba ayrılarak okuma, yazılı anlatım ve matematik alanlarındaki bozulmanın klinik şiddeti açısından karşılaştırılmıştır. İki grup arasında bozulma alanlarında klinik şiddet ile

anlamli iliŒki bulunamamıŒtır(sirasıyla $\chi^2=1,963$; $p=0,580$, $\chi^2=4,775$; $p=0,189$, $\chi^2=2,070$; $p=0,558$).

4.6. Hasta ve Kontrol Gruplarının ÖÖB Bataryasına İliŒkin Bulgularının KarŒılaŒtırılması

ÇalıŒmada ÖÖB grubundan 52 çocuk ve kontrol grubundan 46 çocuğa ÖÖB bataryası uygulanmıŒtır. Bataryada yer alan 9 alt testte hasta ve kontrol grubu arasında karŒılaŒtırmalar yapılırken alt testlerin norm değerleri olanlarda mevcut norm değerlerine ve norm değerleri olmayanlarda bataryada belirtilen kesme puanlarına göre karŒılaŒtırma yapılmıŒtır. Buna ek olarak iki grup arasında yapılan karŒılaŒtırmalarda ham puanlar ile de karŒılaŒtırma yapılmıŒtır.

4.4.1.Okuma alt testi

Okuma alt testinde hasta ve kontrol grubuna sınıf düzeyi ile uyumlu okuma metni okutulmuŒtur. Hasta grubunda 12 çocuğun (%23,1) okuma becerisini kazanamadığı saptanmıŒtır. Okuma alt testi içerisinde metin okuma süresi, 1 dk' da okunan kelime sayısı, okuma metnine ait 5 soruya verilen doğru yanıt sayısı ve okuma sırasında yapılan hata türleri ham puan verilerine ve norm değerlerine göre deęerlendirilmiŒtir. Bu bulgular hasta ve kontrol grubu arasında karŒılaŒtırılmıŒtır.

4.4.1.1.Hasta ve kontrol grubu arasında okuma alt testi ham puanlarının karŒılaŒtırılması

Okuma alt testi içerisinde yukarıda belirtilen bütün parametereler ham puan verilerine göre hasta ve kontrol grubu arasında karŒılaŒtırılmıŒ ve anlamlı farklılık bulunmuŒtur. Bulgular Tablo 14 ve 15'te özetlenmiŒtir.

Tablo 14: Hasta ve kontrol gruplarında okuma değerlendirmesine ilişkin ham puan bulgularının karşılaştırılması

Okuma Testi	Grup	n	Sıra ortalaması	Sıra toplamı	Z	p**
Metni okuma süresi (sn)	Hasta	40*	63,49	2539,50	-6,922	0,000
	Kontrol	46	26,12	1201,50		
Bir dk' da kelime sayısı	Hasta	40*	23,89	955,50	-6,793	0,000
	Kontrol	46	60,55	2785,50		
Metin soruları	Hasta	40*	34,54	1381,50	-3,209	0,001
	Kontrol	46	51,29	2359,50		

*hasta grubunda okuma becerisi kazanamayan 12 çocuk dâhil edilmemiştir.

**Man Whitney U testi

Tablo 15: Hasta ve kontrol gruplarında okuma metnindeki hata türlerine ilişkin ham puan bulgularının karşılaştırılması

Hata Türleri	Grup	Sıra ortalaması	Sıra toplamı	Z	P**
Harf atlama	Hasta (n= 40)*	57,41	2296,50	-5,318	0,000
	Kontrol (n= 46)	31,40	1444,50		
Hece atlama	Hasta (n= 40)*	57,13	2285,00	-5,171	0,000
	Kontrol (n= 46)	31,65	1456,00		
Sözcük atlama	Hasta (n= 40)*	50,39	2015,50	-3,433	0,001
	Kontrol (n= 46)	37,51	1725,50		
Satır atlama	Hasta (n= 40)*	50,25	2010,00	-3,163	0,002
	Kontrol (n= 46)	37,63	1731,00		
Harf karıştırma	Hasta (n= 40)*	54,05	2162,00	-4,347	0,000
	Kontrol (n= 46)	34,33	1579,00		
Sözcüğü yanlış okuma	Hasta (n= 40)*	55,09	2203,50	-4,454	0,000
	Kontrol (n= 46)	33,42	1537,50		
Tersten okuma	Hasta (n= 40)*	45,23	1809,00	-1,880	0,060
	Kontrol (n= 46)	42,00	1932,00		
Harf ekleme	Hasta (n= 40)*	54,83	2193,00	-4,621	0,000
	Kontrol (n= 46)	33,65	1548,00		
Hece ekleme	Hasta (n= 40)*	54,24	2169,50	-4,142	0,000
	Kontrol (n= 46)	34,16	1571,50		
Sözcük ekleme	Hasta (n= 40)*	49,50	1980,00	-3,239	0,001
	Kontrol (n= 46)	38,28	1761,00		
Satır tekrarı	Hasta (n= 40)*	44,88	1795,00	-1,078	0,000
	Kontrol (n= 46)	42,30	1946,00		
Sözcüğün sonunu uydurarak okuma	Hasta (n= 40)*	55,23	2209,00	-4,428	0,000
	Kontrol (n= 46)	33,20	1532,00		
Toplam hata sayısı	Hasta (n= 40)*	64,59	2583,50	-7,325	0,000
	Kontrol (n= 46)	25,19	1157,50		

*hasta grubunda okuma becerisi kazanamayan 12 çocuk dâhil edilmemiştir.

Hasta ve kontrol grubu arasında hata türleri açısından yapılan karşılaştırmada tersten okuma dışındaki hata türleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.

4.4.1.2.Okuma alt testinde okuma değerlendirmesinin sınıf düzeylerine göre karşılaştırılması

Metinlerin uzunluğu ve metin okuma süreleri sınıf düzeylerinde farklılık gösterdiği için hasta ve kontrol grupları sınıf düzeylerine göre kategorize edilerek metni okuma süresi, bir dakikada okunan kelime sayısı ve metin sorularına verilen doğru yanıt sayısına ilişkin bulgular değerlendirilmiştir. Bulgulara ilişkin ham puan verileri Tablo 16'da özetlenmiştir.

Tablo 16: Hasta ve kontrol gruplarının sınıf düzeylerine göre okuma değerlendirmesine ilişkin ham puan bulgularının karşılaştırılması

Okuma Testi	Sınıf düzeyi	Hasta (n=40*)	Kontrol	Z	p**
		Ort ± SS	Ort ± SS		
Metin okuma süresi	1.sınıf	312,3 ± 121,56	168,6 ± 65,13	-2,046	0,041
	2.sınıf	353,0 ± 171,85	118,1 ± 42,21	-3,662	0,000
	3.sınıf	504,8 ± 350,42	120,4 ± 53,08	-3,479	0,001
	4.sınıf	433,3 ± 111,01	233,1 ± 58,41	-2,777	0,005
	5.sınıf	586,44 ± 283,85	157,6 ± 36,97	-3,182	0,001
1 dk' da kelime sayısı	1.sınıf	30,3 ± 10,40	53,5 ± 23,5	-1,846	0,065
	2.sınıf	26,2 ± 14,84	71,0 ± 19,8	-3,800	0,000
	3.sınıf	31,6 ± 17,66	93,2 ± 23,05	-3,704	0,000
	4.sınıf	44,8 ± 16,20	91,0 ± 22,1	-3,012	0,003
	5.sınıf	37,1 ± 15,65	114,3 ± 13,98	-3,182	0,001
Metin soruları	1.sınıf	3 (2,0 ± 1,0)	8 (3,5 ± 1,41)	-1,885	0,059
	2.sınıf	10 (2,4 ± 1,43)	15 (4,0 ± 0,92)	-4,136	0,000
	3.sınıf	10 (2,7 ± 1,64)	10 (4,3 ± 0,67)	-3,371	0,001
	4.sınıf	8 (3,75 ± 1,03)	7 (3,85 ± 1,21)	-3,130	0,002
	5.sınıf	9 (3,77 ± 0,97)	6 (4 ± 1,09)	-3,134	0,002

*hasta grubunda okuma becerisi kazanamayan 12 çocuk dâhil edilmemiştir.

**Man Whitney U testi, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

4.4.1.3.Hasta ve kontrol grubunda okuma alt testi bulgularının norm değerleri ile karşılaştırılması

Okuma alt testinde okuma değerlendirmesinde elde edilen bulguların norm değerleri hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmıştır. Bulgular Tablo 17’de özetlenmiştir.

Tablo 17: Hasta ve kontrol gruplarının okuma değerlendirmesine ilişkin bulgularının norm değerlerine göre karşılaştırılması

Okuma Testi	Norm değerine Göre	Hasta n=40*		Kontrol n=46		χ^2	p**
		n	%	n	%		
Metni okuma süresi	Normal	6	15,0	40	87,0	44,529	0,000
	Geri	34	85,0	6	13,0		
Bir dk’ da kelime sayısı	Normal	3	7,5	41	89,1	57,058	0,000
	Geri	37	92,5	5	10,9		
Metin soruları	Normal	25	62,5	43	93,5	12,406	0,000
	Geri	15	37,5	3	6,5		

*hasta grubunda okuma becerisi kazanamayan 12 çocuk dâhil edilmemiştir.

**Ki kare testi

Okuma alt testinde yapılan hata türleri norm değerleri ile hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında tersten okuma ve satır tekrarı hata türleri dışında anlamlı farklılık saptanmıştır. Bulgular Tablo 18’de özetlenmiştir.

Tablo 18: Hasta ve kontrol gruplarında okuma metnindeki hata türlerinin norm değerlerine göre karşılaştırılması

Hata Türleri	Norm değerine göre	Hasta (n=40)*		Kontrol (n=46)		χ^2	p**
		n	%	n	%		
Harf atlama	Normal	14	35,0	36	78,3	16,453	0,000
	Geri	26	65,0	10	21,7		
Hece atlama	Normal	16	40,0	40	87,0	20,768	0,000
	Geri	24	60,0	6	13,0		
Sözcük atlama	Normal	26	65,0	42	91,3	8,945	0,003
	Geri	14	35,0	4	8,7		
Satır atlama	Normal	25	62,5	41	89,1	8,502	0,004
	Geri	15	37,5	5	10,9		
Harf karıştırma	Normal	20	50,0	43	93,5	20,644	0,000
	Geri	20	50,0	3	6,5		
Sözcüğü yanlış okuma	Normal	17	42,5	41	89,1	21,187	0,000
	Geri	23	57,5	5	10,9		
Tersten okuma	Normal	37	92,5	46	100,0	3,575	0,059
	Geri	3	7,5	-	-		

Harf ekleme	Normal	16	40,0	42	91,3	25,647	0,000
	Geri	24	60,0	4	8,7		
Hece ekleme	Normal	21	52,5	40	87,0	12,319	0,000
	Geri	19	47,5	6	13,0		
Sözcük ekleme	Normal	28	70,0	44	95,7	10,330	0,001
	Geri	12	30,0	2	4,3		
Satır tekrarı	Normal	37	92,5	44	95,7	0,388	0,533
	Geri	3	7,5	2	4,3		
Sözcüğün sonunu uydurarak okuma	Normal	15	37,5	38	82,6	18,410	0,000
	Geri	25	62,5	8	17,4		

*hasta grubunda okuma becerisi kazanamayan 12 çocuk dâhil edilmemiştir.

**Ki kare testi

4.4.2. Matematik alt testi

Matematik alt testinde sayı kavramı, zihinden hesaplama, toplama ve çarpım tablosu soruları katılımcıların öğrenim gördükleri sınıf özelliklerine uygun belirlenmiş soruları içermektedir. Çarpım tablosu sorularında 1.sınıf ve 2. sınıf I. dönem katılımcılar müfredata göre çarpım tablosunu öğrenmedikleri için çarpım tablosu sorularında değerlendirme dışı bırakılmışlardır. 2. sınıf II. dönem ve 3. sınıf I. dönem katılımcılar sadece 2-5'lere ilişkin 20 çarpım tablosu sorusu ile değerlendirilirken, 3. sınıf II. Dönem ve 4-5. sınıf katılımcılar 2-9'lara ilişkin 40 çarpım tablosu sorusu ile değerlendirilmişlerdir. Matematik alt testi sorularında norm değerleri olmadığı için sınıf düzeylerine göre belirlenmiş kesme puanlarına göre ÖÖB tanısını destekleyip desteklemediği değerlendirilmiştir. Bulgular hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırılmıştır ve gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Tablo 19'da özetlenmiştir.

Tablo 19: Hasta ve kontrol gruplarında matematik alt testi bulgularının kesme puanlarına göre karşılaştırılması

Matematik alt testi*		Hasta n(%)	Kontrol n(%)	χ^2	p**
Sayı kavramı	%50'den az hata	21 (40,4)	38 (82,6)	24,045	0,000
	%50'den fazla hata	22 (42,3)	1 (2,2)		
	Soru yok*	9 (17,3)	7 (15,2)		
Zihinden hesaplama	%50'den az hata	7	38 (82,6)	46,995	0,000
	%50'den fazla hata	45	8 (17,4)		
Toplama soruları	%50'den az hata	20	46 (100,0)	42,033	0,000
	%50'den fazla hata	32	-		
Çarpma soruları	%50'den az hata	13	33 (71,7)	37,862	0,000
	%50'den fazla hata	29	-		
	Soru yok*	10	13 (28,3)		

*MEB müfredatına göre konu henüz işlenmemiştir. **Ki kare testi

4.4.2.1. Toplama soruları

Her bir sınıf düzeyi için belirlenen 5 toplama sorusuna verilen doğru yanıtlar değerlendirildiğinde hasta grup ortalamasının $1.38 \pm 2,10$ olduğu, kontrol grubunda ise $4.70 \pm 0,48$ olduğu saptanmıştır ve gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,000$).

Toplama sorularına verilen doğru yanıtların hasta ve kontrol grubunda sınıf düzeyine göre dağılımları karşılaştırılmış ve her sınıf düzeyi için gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Bulgular Tablo 20’de özetlenmiştir.

Tablo 20: Hasta ve kontrol grubunda toplama sorularına verilen doğru yanıtların sınıf düzeylerine göre dağılımı ve karşılaştırılması

	Sınıf düzeyi	Hasta n=52		Kontrol n=46		Z	p*
		n	(Ort ± SS)	n	(Ort ± SS)		
Toplama soruları	1.sınıf	9	1,67±2,06	8	4,38±1,40	-2,407	0,016
	2.sınıf	13	1,38±1,70	15	4,33±0,98	-3,777	0,000
	3.sınıf	13	1,38±2,10	10	4,70±0,48	-2,996	0,001
	4.sınıf	8	3,50±1,77	7	4,86±0,38	-1,967	0,049
	5.sınıf	9	3,11±1,83	6	5,00±0,00	-2,396	0,036

*Mann Whitney U testi

4.4.2.2. Çarpım soruları

Sınıf düzeylerine göre çarpım sorularının sayısının değişmesi nedeniyle çarpım soruları sınıf dağılımına göre incelenmiştir ve anlamlı farklılık saptanmıştır. Bulgular Tablo 21’de özetlenmiştir.

Tablo 21: Hasta ve kontrol grubunda çarpım sorularına verilen doğru yanıtların sınıf düzeylerine göre dağılımı ve karşılaştırılması

	Sınıf düzeyi	Hasta n=52		Kontrol n=46		Z	p**
		n	(Ort ± SS)	n	(Ort ± SS)		
Çarpma soruları	1.sınıf*	-	-	-	-	-	-
	2.sınıf*	12	1,58± 3,87	9	16,56±2,60	-3,894	0,000
	3.sınıf	13	4,69±6,87	10	20,60±6,95	-3,384	0,001
	4.sınıf	8	25,62±11,99	7	37,43±3,36	-2,446	0,014
	5.sınıf	9	21,22±11,51	6	37,17±3,60	-2,723	0,006

*MEB müfredatına göre konu henüz işlenmemiştir.

** Mann Whitney U testi

4.4.3.Yazma alt testi

Hasta ve kontrol grubu yazma alt testinde işittiğini yazma, gördüğünü yazma ve serbest yazma alt testlerinin ham puanları ve norm değerlerine göre karşılaştırılmıştır.

4.4.3.1.Hastave kontrol gruplarının yazma alt testinin ham puanlarına göre karşılaştırılması

İşittiğini yazma: Hasta grubunda 15 çocuğun (%28,8) kendisine dikte edilen cümleleri yazamadığı belirlenmiştir. Hasta ve kontrol gruplarında işittiğini yazma alt testinde yapılan hata türleri ham puanlarına göre karşılaştırıldığında ters yazma, hece ayırma, harf ekleme hata türleri dışında anlamlı farklılık saptanmıştır. Bulgular Tablo 22'de özetlenmiştir.

Tablo 22: Hasta ve kontrol grubunda işittiğini yazma alt testinde yapılan hata türlerinin ham puanlarının karşılaştırılması

	Grup	Sıra ortalaması	Sıra toplamı	Z	p**
Harf atlama	Hasta (n= 37)*	50,11	1854,00	-3,238	0,001
	Kontrol(n= 46)	35,48	1632,00		
Hece atlama	Hasta (n= 37)*	46,30	1713,00	-2,237	0,025
	Kontrol(n= 46)	38,54	1773,00		
Sözcük atlama	Hasta (n= 37)*	50,93	1884,50	-4,403	0,000
	Kontrol(n= 46)	34,82	1601,50		
Ters yazma	Hasta (n= 37)*	43,24	1600,00	-1,587	0,113
	Kontrol (n= 46)	41,00	1886,00		
Harf karıştırma	Hasta (n= 37)*	56,70	2098,00	-5,311	0,000
	Kontrol(n= 46)	30,17	1388,00		
Birleşik yazma	Hasta (n= 37)*	49,51	1832,00	-3,705	0,000
	Kontrol(n= 46)	35,96	1654,00		
Hece ayırma	Hasta (n= 37)*	44,58	1649,50	-1,949	0,051
	Kontrol(n= 46)	39,92	1836,50		
Harf ekleme	Hasta (n= 37)*	47,62	1762,00	-2,779	0,060
	Kontrol(n= 46)	37,48	1724,00		
Hece ekleme	Hasta (n= 37)*	44,14	1633,00	-1,503	0,000
	Kontrol(n= 46)	40,28	1853,00		
Sözcük ekleme	Hasta (n= 37)*	45,73	1692,00	-2,817	0,000
	Kontrol(n= 46)	39,00	1794,00		
İmla hatası	Hasta (n= 37)*	51,05	1889,00	-3,117	0,001
	Kontrol(n= 46)	34,72	1597,00		
Toplam hata sayısı	Hasta (n= 37)*	60,58	2241,50	-6,318	0,000
	Kontrol(n= 46)	27,05	1244,50		

*işittiğini yazma becerisini kazanamamış 15 çocuk dâhil edilmemiştir. **Mann Whitney U testi

Gördüğünü yazma: Hasta grubunda 2 çocuğun (%3,8) gördüğünü yazamadığı belirlenmiştir. Hasta ve kontrol gruplarında gördüğünü yazma alt testinde yapılan hata türleri ham puanlarına göre karşılaştırıldığında harf atlama, sözcük atlama, harf karıştırma, birleşik yazma, hece ayırma, imla hata türleri ve toplam hata sayısında anlamlı farklılık saptanmıştır. Bulgular Tablo 23'te özetlenmiştir.

Tablo 23: Hasta ve kontrol grubunda gördüğünü yazma alt testinde yapılan hata türlerinin ham puanlarının karşılaştırılması

		Sıra ortalaması	Sıra toplamı	Z	p
Harf atlama	Hasta (n= 50)*	58,44	2922,00	-4,408	0,000
	Kontrol (n= 46)	37,70	1734,00		
Hece atlama	Hasta (n= 50)*	50,42	2521,00	-1,226	0,220
	Kontrol (n= 46)	46,41	2135,00		
Sözcük atlama	Hasta (n= 50)*	52,22	2611,00	-2,375	0,018
	Kontrol (n= 46)	44,46	2045,00		
Ters yazma	Hasta (n= 50)*	50,34	2517,00	-1,949	0,051
	Kontrol (n= 46)	46,50	2139,00		
Harf karıştırma	Hasta (n= 50)*	58,24	2912,00	-4,778	0,000
	Kontrol (n= 46)	37,91	1744,00		
Birleşik yazma	Hasta (n= 50)*	56,72	2836,00	-3,854	0,000
	Kontrol (n= 46)	39,57	1820,00		
Hece ayırma	Hasta (n= 50)*	52,67	2633,00	-2,765	0,006
	Kontrol (n= 46)	43,97	2022,00		
Harf ekleme	Hasta (n= 50)*	50,69	2534,00	-1,157	0,247
	Kontrol (n= 46)	46,12	2121,00		
Hece ekleme	Hasta (n= 50)*	49,84	2492,00	-1,090	0,276
	Kontrol (n= 46)	47,04	2164,00		
Sözcük ekleme	Hasta (n= 50)*	48,96	2448,00	-0,959	0,337
	Kontrol (n= 46)	48,00	2208,00		
İmla hatası	Hasta (n= 50)*	58,73	2936,00	-4,061	0,000
	Kontrol (n= 46)	37,78	1719,50		
Toplam hata sayısı	Hasta (n= 50)*	65,86	2241,50	-6,448	0,000
	Kontrol (n= 46)	39,63	1244,50		

*gördüğünü yazma becerisini kazanamamış 2 çocuk dâhil edilmemiştir.

**Mann Whitney U testi

Serbest yazma: Hasta grubunda 19 çocuğun (%36,5) gördüğünü yazamadığı belirlenmiştir. Hasta ve kontrol gruplarında serbest yazma alt testinde yapılan hata türleri ham puanlarına göre karşılaştırıldığında sözcük ekleme hata türü dışında anlamlı farklılık saptanmıştır. Bulgular Tablo 24'te özetlenmiştir.

Tablo 24: Hasta ve kontrol grubunda serbest yazma alt testinde yapılan hata türleri ham puanlarının karşılaştırılması

		Sıra ortalaması	Sıra toplamı	Z	p
Harf atlama	Hasta (n= 33)*	56,94	1879,00	-6,325	0,000
	Kontrol (n= 46)	27,85	1281,00		
Hece atlama	Hasta (n= 33)*	51,00	1734,00	-4,860	0,000
	Kontrol (n= 46)	32,74	1506,00		
Sözcük atlama	Hasta (n= 33)*	42,79	1412,00	-2,407	0,016
	Kontrol (n= 46)	38,00	1748,00		
Ters yazma	Hasta (n= 33)*	42,79	1412,00	-2,407	0,016
	Kontrol (n= 46)	38,00	1748,00		
Harf karıştırma	Hasta (n= 33)*	56,97	1880,00	-6,277	0,000
	Kontrol (n= 46)	27,83	1280,00		
Birleşik yazma	Hasta (n= 33)*	52,94	1747,00	-5,378	0,000
	Kontrol (n= 46)	30,72	1413,00		
Hece ayırma	Hasta (n= 33)*	45,39	1498,00	-2,941	0,003
	Kontrol (n= 46)	36,13	1662,00		
Harf ekleme	Hasta (n= 33)*	47,92	1581,00	-4,033	0,000
	Kontrol (n= 46)	34,32	1578,50		
Hece ekleme	Hasta (n= 33)*	42,79	1412,00	-2,407	0,016
	Kontrol (n= 46)	38,00	1748,00		
Sözcük ekleme	Hasta (n= 33)*	40,70	1343,00	-1,181	0,238
	Kontrol (n= 46)	39,50	1817,00		
İmla hatası	Hasta (n= 33)*	50,18	1656,00	-3,463	0,001
	Kontrol (n= 46)	32,70	1504,00		
Toplam hata sayısı	Hasta (n= 50)*	62,52	2063,00	-7,443	0,000
	Kontrol (n= 46)	23,85	1097,00		

*serbest yazma becerisini kazanamamış 19 çocuk dâhil edilmemiştir.

**Mann Whitney U testi

4.4.3.1.Hasta ve kontrol gruplarının yazma alt testinin norm değerlerine göre karşılaştırılması

İşittiğini yazma alt testi: Hasta ve kontrol grubu işittiğini yazma alt testinde yapılan hata türlerinin norm değerlerine göre karşılaştırıldığında ters yazma ve sözcük ekleme hata türleri dışında anlamlı farklılık saptanmıştır. Bulgular Tablo 25 'te özetlenmiştir.

Tablo 25: Hasta ve kontrol grubunda işittiğini yazma alt testinde yapılan hata türlerinin norm değerlerine göre karşılaştırılması

Norm değerine göre		Hasta n=37*		Kontrol =46		χ^2	p**
Harf atlama	Normal	17	45,9	38	82,6	12,330	0,001
	Geri	20	54,1	8	17,4		
Hece atlama	Normal	26	70,3	42	91,3	6,128	0,013
	Geri	11	29,7	4	8,7		
Sözcük atlama	Normal	25	67,6	45	97,8	14,213	0,000
	Geri	12	32,4	1	7,7		
Ters yazma	Normal	35	94,6	46	100,0	2,548	0,110
	Geri	2	5,4	-	-		
Harf karıştırma	Normal	10	27,0	36	78,3	21,787	0,000
	Geri	27	73,0	10	21,7		
Birleşik yazma	Normal	24	64,9	43	93,5	10,789	0,001
	Geri	13	35,1	3	6,5		
Hece ayırma	Normal	30	81,1	45	97,8	6,602	0,010
	Geri	7	18,9	1	2,2		
Harf ekleme	Normal	25	67,6	42	91,3	7,425	0,006
	Geri	12	32,4	4	8,7		
Hece ekleme	Normal	32	86,5	44	95,7	2,231	0,135
	Geri	5	13,5	2	4,3		
Sözcük ekleme	Normal	32	86,5	46	100,0	6,615	0,010
	Geri	5	13,5	-	-		
İmla hatası	Normal	9	24,3	24	52,2	6,640	0,010
	Geri	28	75,7	22	47,8		

*işittiğini yazma becerisini kazanamamış 15 çocuk dâhil edilmemiştir.**Ki kare testi

Gördüğünü yazma alt testi: Hasta ve kontrol grubu gördüğünü yazma alt testinde yapılan hata türlerinin norm değerlerine göre karşılaştırıldığında hece atlama, sözcük atlama, harf ekleme ve hece ekleme hata türleri dışında anlamlı farklılık saptanmıştır. Bulgular Tablo 26'da özetlenmiştir.

Tablo 26: Hasta ve kontrol grubunda gördüğünü yazma alt testinde yapılan hata türlerinin norm değerlerine göre karşılaştırılması

Norm değerine göre		Hasta n=50*		Kontrol =46		χ^2	p**
Harf atlama	Normal	28	56,0	41	89,1	13,009	0,000
	Geri	22	44,0	5	10,9		
Hece atlama	Normal	42	84,0	43	93,5	2,122	0,145
	Geri	8	16,0	3	6,5		
Sözcük atlama	Normal	44	88,0	44	95,7	1,837	0,135
	Geri	6	12,0	2	4,3		
Ters yazma	Normal	45	90,0	46	100,0	4,835	0,028
	Geri	5	10,0	-	-		
Harf karıştırma	Normal	33	66,0	46	100,0	19,006	0,000
	Geri	17	34,0	-	-		
Birleşik yazma	Normal	25	50,0	42	91,3	19,387	0,000
	Geri	25	50,0	4	8,7		

Hece ayırma	Normal	40	80,0	46	100,0	10,270	0,001
	Geri	10	20,0	-	-		
Harf ekleme	Normal	37	74,0	39	84,8	1,689	0,194
	Geri	13	26,0	7	15,2		
Hece ekleme	Normal	45	90,0	44	95,7	1,132	0,287
	Geri	5	10,0	2	4,3		
Sözcük ekleme	Normal	49	98,0	46	100,0	0,930	0,010
	Geri	1	2,0	-	-		
İmla hatası	Normal	19	38,0	38	82,6	19,765	0,000
	Geri	31	62,0	8	17,4		

*gördüğünü yazma becerisini kazanamamış 2 çocuk dâhil edilmemiştir.

**Ki kare testi

Serbest yazma alt testi: Hasta ve kontrol grubu serbest yazma alt testinde yapılan hata türlerinin norm değerlerine göre karşılaştırıldığında sözcük atlama ve sözcük ekleme hata türleri dışında anlamlı farklılık saptanmıştır. Bulgular Tablo 27 'de özetlenmiştir.

Tablo 27: Hasta ve kontrol grubunda serbest yazma alt testinde yapılan hata türlerinin norm değerlerine göre karşılaştırılması

	Norm değerine göre	Hasta n=33*		Kontrol =46		χ^2	p**
Harf atlama	Normal	6	18,2	41	89,1	40,136	0,000
	Geri	27	81,8	5	10,9		
Hece atlama	Normal	17	51,5	45	97,8	24,402	0,000
	Geri	16	48,5	1	2,2		
Sözcük atlama	Normal	31	93,9	46	100,0	2,860	0,091
	Geri	2	6,1	-	-		
Ters yazma	Normal	29	87,9	46	100,0	5,873	0,015
	Geri	4	12,1	-	-		
Harf karıştırma	Normal	10	30,3	44	95,7	37,935	0,000
	Geri	23	69,7	2	4,3		
Birleşik yazma	Normal	15	45,5	43	93,5	22,707	0,000
	Geri	18	54,5	3	6,5		
Hece ayırma	Normal	23	69,7	44	95,7	10,048	0,002
	Geri	10	30,3	2	4,3		
Harf ekleme	Normal	21	63,6	45	97,8	16,338	0,000
	Geri	12	36,4	1	2,2		
Hece ekleme	Normal	29	87,9	46	100,0	5,873	0,015
	Geri	4	12,1	-	-		
Sözcük ekleme	Normal	32	97,0	46	100,0	1,412	0,235
	Geri	1	3,0	-	-		
İmla hatası	Normal	9	27,3	24	52,2	4,899	0,027
	Geri	24	72,7	22	47,8		

*serbest yazma becerisini kazanamamış 19 çocuk dâhil edilmemiştir.

**Ki kare testi

4.4.4.Gessel figürleri puanı

Hasta (n=52) ve kontrol (n=46) grupları arasında gessel figürlerinden alınan puanlar karşılaştırıldığında hasta grubundaki çocukların anlamlı düzeyde daha düşük puan aldıkları saptanmıştır.(Z=-4,597;p=0,0009).

Hasta ve kontrol gruplarının gessel figürleri puanlarının sınıf düzeylerine göre karşılaştırılması Tablo 28’de gösterilmiştir.

Tablo 28: Hasta ve kontrol gruplarında gessel figürleri puanının sınıf düzeylerine göre karşılaştırılması

	Sınıf düzeyi		Sıra	Sıra	Z	p*
			ortalaması	toplamı		
Gessel figürleri puanı	1.sınıf	Hasta (n=9)	6,17	55,50	-2,605	0,009
		Kontrol (n=8)	12,19	97,50		
	2.sınıf	Hasta (n=13)	11,04	143,50	-2,180	0,029
		Kontrol (n=15)	17,50	262,50		
	3.sınıf	Hasta (n=13)	8,50	110,50	-2,884	0,004
		Kontrol (n=10)	16,55	165,50		
	4.sınıf	Hasta (n=8)	6,13	49,00	-1,768	0,077
		Kontrol (n=7)	10,14	71,00		
	5.sınıf	Hasta (n=9)	5,89	53,00	-2,261	0,024
		Kontrol (n=6)	11,17	67,00		
Toplam	Hasta (n=52)	37,37	1943,00	-4,597	0,000	
	Kontrol (n=46)	63,22	2908,00			

*Mann Whitney U testi

4.4.5.Saat çizme

Saat çizme görevinde maksimum 41 puan üzerinden alınan puanların ortalaması ÖÖB grubunda 14,480±10,073 iken, kontrol grubunda 28,217±9,770 bulunmuştur. Saat çizme puanları yaş gruplarının norm değerlerine göre ÖÖB ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ($\chi^2=36,622$; p=0,000). Bulgular Tablo 29’da özetlenmiştir.

Tablo 29: Hasta ve kontrol gruplarının saat çizme puanlarının karşılaştırılması

	Norm değerine göre	n (%)	χ^2	p*
Hasta	Normal	21 (40,4)	36,621	0,000
	Geri	31 (59,6)		
Kontrol	Normal	45 (97,8)		
	Geri	1 (2,2)		

*Ki kare testi

4.4.6. Head sağ-sol ayırt etme testi

Hastaların batarya alt testlerindeki görevleri sırasında el tercihleri ÖÖB grubunda %86,5 oranında (n=45) sağ el iken , %13,5 oranında(n=7) sol el tercihi olmuştur. Kontrol grubunda ise % 87 oranında (n=40) sağ el tercihi , %13,0 oranında sol el tercihi olmuştur. El tercihi açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($\chi^2=0,004$; p=0,951). Head sağ-sol ayırt etme testi; sağ-sol ayırt etme becerisini değerlendirmek için test “Kendinde”, “Kendinde çapraz” ve “Karşıdakinde” alt başlıklarından oluşmakta olup her bölüme ait 6’şar soru bulunmaktadır. Hasta ve kontrol grubunun görevlerden aldığı ortalama puanlar ve ÖÖB açısından anlamlılığın ilişkin veriler Tablo 30’da özetlenmiştir.

Tablo 30: Hasta ve kontrol grubunda head sağ-sol ayırt etme testi bulgularının karşılaştırılması

Head Sağ-Sol Ayırt Etme Testi	Test Sonucu	n (%)	Ort ± SS	χ^2	p	
Head Kendinde	Hasta	ÖÖB lehine değil	20 (38,5)	7,48±6,82	32,179	0,000
		ÖÖB lehine	32 (61,5)			
	Kontrol	ÖÖB lehine değil	43 (93,5)	16,5±3,72		
		ÖÖB lehine	3 (6,5)			
Head Çaprazda	Hasta	ÖÖB lehine değil	17 (32,7)	5,40±6,00	32,184	0,000
		ÖÖB lehine	35 (67,3)			
	Kontrol	ÖÖB lehine değil	41 (89,1)	15,8 ± 5,1		
		ÖÖB lehine	5 (10,9)			
Head Karşısında	Hasta	ÖÖB lehine değil	15 (28,8)	5,08 ± 4,9	19,829	0,000
		ÖÖB lehine	37 (71,2)			
	Kontrol	ÖÖB lehine değil	34 (73,9)	12,1 ± 6,8		
		ÖÖB lehine	12 (26,1)			

* Ki kare testi, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

4.4.7.Harris lateralleşme testi

El, göz ve ayak kullanımındaki sağ-sol üstünlüğün değerlendirilmesi için yapılan testte el-göz ve ayak lateralizasyonları değerlendirilmiş ve hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırılmıştır. Test sonucunda sadece el lateralizasyonu açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Bulgular Tablo 31’de gösterilmiştir.

Tablo 31: Hasta ve kontrol gruplarında harris lateralleşme testi bulgularının karşılaştırılması

Harris Lateralleşme Testi		Hasta n=52 (%)	Kontrol n=46 (%)	χ^2	p*
El lateralizasyonu	Tam	40 (76,9)	45 (97,8)	-9,630	0,008
	Ağırlıklı	5 (9,6)	1 (2,2)		
	Karışık	7 (13,5)	-		
Göz lateralizasyonu	Tam	24 (46,2)	19 (41,3)	4,446	0,108
	Ağırlıklı	21 (40,4)	13 (28,3)		
	Karışık	7 (13,5)	14 (30,4)		
Ayak lateralizasyonu	Tam	8 (15,4)	15 (32,6)	-4,361	0,113
	Ağırlıklı	20 (38,5)	12 (26,1)		
	Karışık	24 (46,2)	19 (41,3)		
Lateralizasyon Toplam puan	2 puan	19 (36,5)	12 (26,1)	2,283	0,516
	3 puan	6 (11,5)	9 (19,6)		
	4 puan	12 (23,1)	9 (19,6)		
	5 puan	15 (28,8)	16 (34,8)		

*Ki kare testi

4.4.8.Öncelik –sonralık ilişkileri

Katılımcıların haftanın günlerini ve yılın aylarını doğru sıra ile bilip bilmeme durumları hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılmış ve anlamlı farklılık bulunmuştur. Bulgular Tablo 32’de özetlenmiştir.

Tablo 32: Hasta ve kontrol gruplarında öncelik-sonralık ilişkisi bulgularının karşılaştırılması

Öncelik-sonralık ilişkileri	Hasta		Kontrol		χ^2	p*
	n (%)	Ort ± SS	n (%)	Ort ± SS		
Gün	19 (36,5)	2,21± 1,52	44 (95,7)	4,52 ± 1,02	37,150	0,000
Ay	15 (28,8)	1,42± 1,47	39 (84,8)	3,82 ± 1,66	30,870	0,000

*Ki kare testi, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

4.4.9. Alfabetik sıralama ve ritmik sayma

Hasta ve kontrol gruplarında alfabenin 29 harfini doğru yazma becerisi ve her sınıf seviyesi için belirlenen ritmik sayma görevlerine ilişkin bulgular karşılaştırılmış ve anlamlı farklılık saptanmıştır. Bulgular Tablo 33'te özetlenmiştir.

Tablo 33: Hasta ve kontrol gruplarında alfabetik sıralama ve ritmik sayma bulgularının karşılaştırılması

		Hasta n (%)	Kontrol n (%)	χ^2	p*
Alfabetik sıralama	ÖÖB lehine değil	5 (9,6)	43 (93,5)	68,693	0,000
	ÖÖB lehine	47 (90,4)	3 (6,5)		
Ritmik sayma	ÖÖB lehine değil	13 (25,0)	45 (97,8)	53,589	0,000
	ÖÖB lehine	39 (75,0)	1 (2,2)		

*Ki kare testi

4.5. Hasta ve Kontrol Gruplarının WISC-R Puanlarına İlişkin Bulgularının Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol gruplarında WISC-R testi zekâ puanları ve alt test puanlarından normal dağılım göstermeyen (genel bilgi, benzerlikler, sözcük dağarcığı, yargılama, küplerle desen, parça birleştirme) ve normal dağılım gösteren (aritmetik, resim tamamlama, resim düzenleme, şifre) alt test puanları karşılaştırılmıştır. WISC-R zekâ puanlarında ve her bir alt test ile yapılan karşılaştırmada hasta grubu puanlarının anlamlı derecede daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bulgular Tablo 34,35 ve 36' da özetlenmiştir.

Tablo 34: Hasta ve kontrol gruplarında WISC-R zekâ puanlarının karşılaştırılması

WISC-R puanları		Ort ± SS	Z	p*
Sözel	Hasta (n=52)	90,65 ± 10,69	-6,943	0,000
	Kontrol(n=46)	113,91 ± 13,41		
Performans	Hasta (n=52)	97,42 ± 11,34	-5,627	0,000
	Kontrol(n=46)	114,40 ± 13,16		
Genel	Hasta (n=52)	93,36 ± 10,40	-6,667	0,000
	Kontrol(n=46)	115,1 ± 12,09		

*Mann Whitney U testi, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

Tablo 35: Hasta ve kontrol gruplarında WISC-R alt testlerinden genel bilgi, benzerlikler, sözcük dağarcığı, yargılama, küplerle desen, parça birleştirme testlerinin karşılaştırılması

Alt testler		Ort ± SS	Z	p*
Genel bilgi	Hasta (n=52)	6,88 ± 2,27	-5,393	0,000
	Kontrol(n=46)	10,41± 3,05		
Benzerlikler	Hasta (n=52)	9,31 ± 3,52	-5,516	0,000
	Kontrol(n=46)	13,72 ± 2,90		
Sözcük dağarcığı	Hasta (n=52)	9,50 ± 2,02	-4,508	0,000
	Kontrol(n=46)	11,76 ± 2,44		
Yargılama	Hasta (n=52)	9,96 ± 2,46	-4,795	0,000
	Kontrol(n=46)	12,78 ± 2,93		
Küplerle desen	Hasta (n=52)	8,90 ± 2,41	-6,142	0,000
	Kontrol(n=46)	13,26 ± 3,36		
Parça birleştirme	Hasta (n=52)	10,46 ± 2,16	-3,167	0,000
	Kontrol(n=46)	12,17 ± 3,10		

*Mann Whitney U testi, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

Tablo 36: Hasta ve kontrol gruplarında WISC-R alt testlerinden aritmetik, resim tamamlama, resim düzenleme, şifre testlerinin karşılaştırılması

Alt testler		Ort ± SS	t	p*
Aritmetik	Hasta (n=52)	7,40 ± 2,47	-8,408	0,000
	Kontrol(n=46)	11,52 ± 2,35		
Resim tamamlama	Hasta (n=52)	9,42 ± 2,11	-3,620	0,000
	Kontrol(n=46)	11,15 ± 2,61		
Resim düzenleme	Hasta (n=52)	9,55 ± 2,90	-2,666	0,009
	Kontrol(n=46)	11,17 ± 3,10		
Şifre	Hasta (n=52)	9,71 ± 2,86	-5,218	0,000
	Kontrol(n=46)	12,69 ± 2,78		

*bağımsız gruplar için t testi, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

4.6.Hasta Ve Kontrol Gruplarında FOXP2 Gen Varyasyonlarına İlişkin Bulgular

4.6.1.FOXP2 gen varyasyonunun hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması

Hasta ve kontrol gruplarının FOXP2 geni yeni nesil dizi analizi yöntemi ile taranmış ve tarama sonucu tüm grupta FOXP2 geninde toplam 17 çeşit varyasyon saptanmıştır. Hasta grubunda 42 çocukta (%80,8) bulunan varyasyon sayısı toplamda

13 iken, kontrol grubunda 27 çocukta (%52,17) bulunan varyasyon sayısı 4'tür. Foxp2 geninde varyasyon taşıyan çocukların hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($\chi^2=5,708$; $p=0.017$).

Gendeki varyasyonlar homozigot ve/veya birden fazla heterozigot (birleşik) heterozigot varyasyon içerenler ve yalnızca heterozigot varyasyon içerenler ve varyasyon içermeyenler diye gruplara ayrılarak değerlendirildiğinde hasta grubunda homozigot ve/veya birleşik heterozigot içerenlerin sayısı $n=13$ (%25,0), kontrol grubunda ise $n=1$ (%2,2) saptanmıştır. Heterozigot varyasyon içerenlerin sayısı ise hasta grubunda $n=29$ (%55,8), kontrol grubunda ise $n=26$ (%56,5) bulunmuştur. Homozigot ve/veya birleşik heterozigot varyasyon ya da yalnızca heterozigot varyasyon taşıyanların hasta grubunda anlamlı oranda daha yüksek olduğu bulunmuştur ($\chi^2=14,689$; $p=0.002$). Farklılığın nedenine yönelik yapılan post hoc analizi ile bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Gruplar arasındaki anlamlılığın homozigot ve/veya birleşik heterozigot varyasyon grubundan kaynaklandığı saptanmıştır ($p=0,018$). Hasta ve kontrol gruplarında görülen FOXP2 gen varyasyonlarının dağılımı Tablo 37'de gösterilmiştir.

Tablo 37:Hasta ve kontrol gruplarında görülen FOXP2 varyasyonlarının dağılımı

FOXP2 gen varyasyonu	Gruplar	
	Hasta n(%)	Kontrol n (%)
Varyasyon yok	10 (19,2)	19 (41,3)
FOXP2-c.1845-4_1845-3insT HET	13 (25,0)	21 (45,7)
FOXP2-c.1845-4_1845-3insT HOM	1 (1,9)	-
FOXP2-c.672+17T>G HET	5 (9,6)	4 (8,7)
FOXP2-c.1914+8A>T HET	1 (1,9)	-
FOXP2-c.3383+17T>G HET	2 (3,8)	-
FOXP2-c.3383+17T>G HOM	1 (1,9)	-
FOXP2-c.1770-13insT HET	1 (1,9)	-
FOXP2-c.1770-13delT HET %15	3 (5,8)	-
FOXP2-c.1770-4dup HET	4 (7,7)	-
FOXP2-c.597_599 del ACA HET	-	1(2,1)
FOXP2-c.1845-4_1845-3insT HET/ c.1722+13C>T HET	1 (1,9)	-
FOXP2-c.1845-4_1845-3insT HET/ c.1914+8A>T HET	2 (3,8)	-
FOXP2-c.1845-4_1845-3insT HET/c.2092G>A HET	-	1 (2,1)
FOXP2-c.1845-4_1845-3insT HET/ c.672+17T>G HET	1 (1,9)	-
FOXP2-c.1703G>A HET/c.1914+6G>T HET	1 (1,9)	-
FOXP2-c.1371T>C HET/c.1770-13insT HET	1 (1,9)	-

FOXP2-c.597+17T>G HET/c.1770-13insT HET	1 (1,9)	-
FOXP2-c.672+17T>G HET/c.1845-4_1845-3insT HET /c.1914+8A>T HET	1 (1,9)	-
FOXP2-c.672+17T>G HET/c.1844+24T>C HET/ c.1845- 4_1845-3insT HET	1 (1,9)	-
FOXP2-c.672+17T>G HET/c.1914+8A>T HET	1 (1,9)	-
FOXP2-c.672+17T>G HOM/c.1151A>T HET/ c.1845- 4_1845-3insT HET/ c.1914+6G>T HET	1 (1,9)	-

4.6.2. Hasta grubunda DSM-5'e göre bozulma alanlarına göre varyasyonların incelenmesi

Okuma bozukluğu (n=57), yazılı anlatım bozukluğu (n=49) ve matematik bozukluğu (n=37) olan çocuklar, çalışma grubu ile FOXP2 gen varyasyonu açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmıştır ($\chi^2=5,088$; $p=0,024$, $\chi^2=5,926$; $p=0,015$ ve $\chi^2=7,375$; $p=0,007$). FOXP2 gen varyasyonunun varlığında okuma bozukluğu riskinin 2,8 kat, yazılı anlatım bozukluğu riskinin 5,9 kat, matematik bozukluğu riskinin ise 4.1 kat daha arttığı bulunmuştur (sırasıyla OD:2,782; CI(1,127-6,870, OD:3,065; CI(1,221-7,696,OD:4,151;CI(1,419-12,144)). Bulgular Tablo 38'de özetlenmiştir.

Tablo 38: ÖÖB' de bozulma alanlarının FOXP2 gen varyasyonu açısından değerlendirilmesi

DSM-5 göre bozulma alanları	FOXP2 gen varyasyonu			χ^2	p*
	Var (n)	Yok (n)			
Okuma bozukluğu	Yok	28	19	5,088	0,024
	Var	41	10		
Yazılı anlatım bozukluğu	Yok	29	20	5,926	0,015
	Var	40	9		
Matematik bozukluğu	Yok	37	24	7,375	0,007
	Var	32	5		
Okuma ve yazılı anlatım bozukluğu	Yok	31	20	4,727	0,030
	Var	38	9		
Okuma ve matematik bozukluğu	Yok	38	24	6,734	0,009
	Var	31	5		
Yazılı anlatım ve matematik bozukluğu	Yok	37	25	9,328	0,002
	Var	32	4		
Okuma, yazılı anlatım ve matematik bozukluğu	Yok	38	25	8,621	0,003
	Var	31	4		

*Ki kare

Okuma, yazılı anlatım ve matematik alanlarının üçünde bozulma olan çocuklar (n=35) hasta grubu içinde FOXP2 gen varyasyonu açısından karşılaştırıldığında % 88,5'inde (n=31) FOXP2 gen varyasyonu bulunduğu belirlenmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır($\chi^2=4,196$; $p=0,041$). FOXP2 gen varyasyonunun varlığında her üç bozukluğun bir arada görülme riskinin hasta grubunda 4.2 kat daha arttığı bulunmuştur (OD:4,227; CI(1,002-17,843)).

DSM-5'e göre tanımlanan bozulma alanları tüm çalışma grubu ile FOXP2 gen varyasyonu gruplara ayrılarak karşılaştırılmıştır ve anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,018$). Farklılığın nedenine yönelik yapılan post hoc analizinde gruplar arasındaki anlamlılığın homozigot ve/veya birleşik heterozigot varyasyon içeren ve hiç varyasyon içermeyen grupların arasından kaynaklandığı saptanmıştır. İstisna olarak yazılı anlatım ve matematik bozukluğunun birlikte olduğu ve her üç alandaki bozulmanın bir arada görüldüğü hastaların karşılaştırmasında hiç varyasyon taşımayan gruptan kaynaklandığı saptanmıştır. Bulgular tablo 39' da özetlenmiştir.

Tablo 39: DSM-5'e göre bozulma alanlarının FOXP2 gen varyasyonun gruplara ayrılarak karşılaştırılması

ÖÖB' de bozulma alanları		Homozigot/birleşik heterozigot (n)	Heterozigot (n)	Varyasyon yok (n)	χ^2	p*
Okuma bozukluğu	Yok	3	28	20	8,613	0,008
	Var	12	29	10		
Yazılı anlatım bozukluğu	Yok	2	27	20	11,33	0,003
	Var	12	28	9		
Matematik bozukluğu	Yok	5	32	24	9,772	0,008
	Var	9	23	5		
Okuma ve yazılı anlatım bozukluğu	Yok	3	28	20	6,704	0,035
	Var	11	27	9		
Okuma ve matematik bozukluğu	Yok	6	32	24	7,862	0,020
	Var	8	23	5		
Yazılı anlatım ve matematik bozukluğu	Yok	5	32	25	11,75	0,003
	Var	9	23	4		
Okuma, yazılı anlatım ve matematik bozukluğu	Yok	6	32	25	9,762	0,008
	Var	8	23	4		

*Ki kare testi

4.6.5.1.ÖÖB’ de bozulma alanlarının şiddet derecelerine göre sınıflandırılıp FOXP2 gen varyasyonu açısından karşılaştırılması

Okuma, yazılı anlatım ve matematik alanlarındaki bozulma, DSM-5 kriterlerine göre işlevsellikteki bozulma düzeyi esas alınarak ağır olmayan-orta ve ağır şeklinde yapılan gruplandırma ile FOXP2 gen varyasyonu açısından karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda okuma bozukluğu olan (n=51) çocuklar klinik şiddete göre yapılan gruplama ile FOXP2 gen varyasyonu açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmıştır ($\chi^2=6,061$; $p=0,048$). Yazılı anlatım bozukluğu (n=47) ve matematik bozukluğu (n=37) olan çocuklar klinik şiddete göre yapılan gruplamada FOXP2 gen varyasyonu açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $\chi^2=0,222$; $p=0,895$, $\chi^2=0,678$; $p=0,712$). Bulgular Tablo 40’ ta verilmiştir.

Tablo 40: DSM-5’e göre okuma, yazılı anlatım ve matematik bozukluğu şiddeti ile FOXP2 gen varyasyonunun karşılaştırılması

ÖÖB’de bozulma alanları	FOXP2 gen varyasyonu		χ^2	p*	
	Var (n)	Yok (n)			
Okuma bozukluğu şiddeti	Ağır olmayan	2	3	6,061	0,048
	Orta	12	3		
	Ağır	27	4		
Yazılı anlatım bozukluğu şiddeti	Ağır olmayan	8	2	0,222	0,895
	Orta	7	1		
	Ağır	25	6		
Matematik bozukluğu şiddeti	Ağır olmayan	3	-	0,678	0,712
	Orta	9	2		
	Ağır	20	3		

*Ki kare testi

Okuma, yazılı anlatım ve matematik bozukluğu olan çocuklar bozulma alanlarının şiddetine göre yapılan sınıflama ile FOXP2 gen varyasyonunu gruplara ayrılarak karşılaştırılmıştır.

Hasta grubunda okuma bozukluğu(n=51), yazılı anlatım bozukluğu (n=49) ve matematik bozukluğu (n=37) olan çocuklar bozukluğun klinik şiddeti ile FOXP2 gen varyasyonu gruplara ayrılarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. (sırasıyla $\chi^2=6,570$; $p=0,160$, $\chi^2=3,371$; $p=0,498$, $\chi^2=3,371$; $p=0,498$). Bulgular Tablo 41’de özetlenmiştir.

Tablo 41: DSM-5'e göre okuma, yazılı anlatım ve matematik bozukluğu şiddeti ile FOXP2 gen varyasyonunun gruplara ayrılarak karşılaştırılması

ÖÖB'de bozulma alanları		Homozigot/ birleşik heterozigot (n)	Heterozigot (n)	Varyasyon yok (n)	χ^2	p*
Okuma bozukluğu şiddeti	Ağır olmayan	-	2	3	6,570	0,160
	Orta	4	8	3		
	Ağır	8	19	4		
Yazılı anlatım bozukluğu şiddeti	Ağır olmayan	2	6	2	3,371	0,498
	Orta	4	3	1		
	Ağır	6	19	6		
Matematik bozukluğu şiddeti	Ağır olmayan	1	2	-	12,907	0,045
	Orta	3	6	2		
	Ağır	6	15	2		
	Yok	5	32	24		

*Ki kare testi

4.6.3. ÖÖB bataryası ve FOXP2 gen varyasyonlarına ilişkin bulgular

4.6.3.1. Okuma alt testi

Okuma alt testi bulgularının FOXP2 gen varyasyonu açısından karşılaştırılması: Okuma alt testinde okuma değerlendirmesine ait bulgular FOXP2 gen varyasyonu açısından karşılaştırılmıştır. Bu verilerden sadece metin okuma süresinin Foxp2 geninde varyasyon taşıyanlarda taşımayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür ($Z=-2,111; p=0,035$). Bulgular Tablo 42'de özetlenmiştir.

Tablo 42: Okuma alt testinde okuma değerlendirmesi ham puan bulgularının gen varyasyonu açısından karşılaştırılması

	FOXP2 gen varyasyonu*	Sıra ortalaması	Sıra toplamı	Z	p**
Tüm metni okuma süresi	Yok n=26	34,87	906,50	-2,111	0,035
	Var n=60	47,24	2834,50		
Bir dk'da okunan kelime sayısı	Yok n=26	49,83	1295,50	-1,547	0,122
	Var n=60	40,76	2445,50		
Metin soruları	Yok n=26	45,31	1178,00	-0,457	0,648
	Var n=60	42,72	2563,00		

*hasta grubunda okuma becerisi kazanamayan 12 çocuk dâhil edilmemiştir.

**Man Whitney U testi

Metin okuma sırasında yapılan hata türleri ve sayıları FOXP2 gen varyasyonu açısından karşılaştırılmıştır. Harf ekleme ve toplam hata sayısı dışındaki hata türlerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bulgular Tablo 43'te verilmiştir.

Tablo 43: Okuma metninde yapılan hata türleri ham puanlarının gen varyasyonu açısından karşılaştırılması

	FOXP2 gen varyasyonu*	Sıra ortalaması	Sıra toplamı	Z	p*
Harf atlama	Yok n=26	40,75	1178,00	-0,742	0,458
	Var n=60	44,69	2681,00		
Hece atlama	Yok n=26	38,46	1000,00	-1,350	0,177
	Var n=60	45,68	2741,00		
Sözcük atlama	Yok n=26	41,54	1080,00	-0,690	0,490
	Var n=60	44,35	2661,00		
Satır atlama	Yok n=26	43,19	1123,00	-0,102	0,919
	Var n=60	43,63	2618,00		
Harf karıştırma	Yok n=26	38,79	1008,50	-1,370	0,171
	Var n=60	45,54	2732,50		
Sözcüğü yanlış okuma	Yok n=26	36,79	956,00	-1,821	0,069
	Var n=60	46,41	2784,00		
Tersten okuma	Yok n=26	42,00	1092,00	-1,154	0,249
	Var n=60	44,15	2649,00		
Harf ekleme	Yok n=26	34,46	896,00	-2,603	0,009
	Var n=60	47,42	2845,00		
Hece ekleme	Yok n=26	39,42	1025,00	-1,110	0,267
	Var n=60	45,27	2716,00		
Sözcük ekleme	Yok n=26	39,98	1039,50	-1,340	0,180
	Var n=60	45,03	2701,50		
Satır tekrarı	Yok n=26	40,50	1053,00	-1,661	0,097
	Var n=60	44,80	2688,00		
Sözcüğün sonunu uydurarak okuma	Yok n=26	42,29	1099,50	-0,323	0,747
	Var n=60	44,03	2641,50		
Toplam hata sayısı	Yok n=26	35,33	918,00	-2,004	0,045
	Var n=60	47,04	2822,50		

*hasta grubunda okuma becerisi kazanamayan 12 çocuk dâhil edilmemiştir.

**Man Whitney U testi

Okuma alt testi bulgularının ve FOXP2 gen varyasyonun gruplara ayrılarak karşılaştırılması:

FOXP2 geninde varyasyonlar homozigot ve/veya birleşik heterozigot varyasyon içerenler ve yalnızca heterozigot varyasyon içerenler diye ayrılarak değerlendirilmiştir. Okuma değerlendirmesine ilişkin ham puan bulgularının FOXP2 gen varyasyonu gruplarına göre karşılaştırıldığında metni okuma süresi, bir dakikada

okunan kelime sayısı bulgularında anlamlı farklılık saptanmıştır. Bulgular Tablo 44'te özetlenmiştir.

Tablo 44: Okuma alt testinde okuma değerlendirme ham puan bulgularının gen varyasyonu grupları ile karşılaştırılması

	Varyasyon türüne göre belirlenen gruplar*	n	Sıra ortalaması	χ^2	p
Tüm metni okuma süresi	Homozigot/birleşik	13	59,5	9,609	0,008
	heterozigot				
	Heterozigot	47	43,9		
	Normal	26	34,74		
Bir dk'da okunan kelime sayısı	Homozigot/birleşik	13	26,43	8,623	0,013
	heterozigot				
	Heterozigot	47	44,99		
	Normal	26	50,26		
Metin soruları	Homozigot/birleşik	13	38,18	2,000	0,368
	heterozigot				
	Heterozigot	47	43,27		
	Normal	26	46,92		

*hasta grubunda okuma becerisi kazanamayan 12 çocuk dâhil edilmemiştir.

**Kruskal-Wallis testi

Gen varyasyonuna göre yapılan gruplamada sıra ortalamaları dikkate alındığında metni en kısa sürede okuma becerisine sahip grubun hiç gen varyasyonu taşımayan grup olduğu, bunu heterozigot varyasyon içerenler ve homozigot ya da birleşik heterozigot varyasyon içerenlerin izlediği görülmüştür. Tüm metni okuma süresi ile ilgili Kruskal-Wallis testi ile bulunan farklılığın kaynaklandığı grupları bulmak için Kruskal-Wallis testi sonrası parametrik olmayan karşılaştırma testi kullanılmıştır. Farklılığın varyasyon taşımayan grup ve homozigot ve/veya birleşik heterozigot varyasyon içeren grup(p=0.006) arasında olduğu belirlenmiştir

Gen varyasyonuna göre yapılan gruplamada sıra ortalamaları dikkate alındığında bir dakika içinde en fazla doğru sözcük okuma becerisine sahip grubun hiç gen varyasyonu taşımayan grup olduğu, bunu heterozigot varyasyon içerenler ve homozigot ya da birleşik heterozigot varyasyon içerenlerin izlediği görülmüştür. Belirlenen farklılığın kaynaklandığı grupları bulmak için yapılan parametrik olmayan karşılaştırma testi ile farklılığın homozigot ve/veya birleşik heterozigot varyasyon içeren grup ile heterozigot varyasyon içeren grup (p=0,038) ve ayrıca birleşik

heterozigot varyasyon içeren grup ile hiç varyasyon içermeyen grup ($p=0,012$) arasında olduğu olduğu belirlenmiştir.

Metin okuma sırasında yapılan hata türleri ve sayıları FOXP2 gen varyasyonu gruplarına göre karşılaştırılmıştır. Okuma alt testinde varyasyon gruplara ayrılarak hata türleri karşılaştırıldığında sözcüğü yanlış okuma, harf ekleme, hece ekleme hata türlerinde ve toplam hata sayısında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu bulunmuştur. Bulgular Tablo 45’te verilmiştir.

Tablo 45: Okuma alt testinde yapılan hata türleri ham puanlarının gen varyasyonu gruplarında karşılaştırılması

Hatalar	Varyasyon türüne göre belirlenen gruplar *	n	Sıra ortalaması	χ^2	p
Harf atlama	Homozigot/birleşik heterozigot	13	50,04	1,478	0,478
	Heterozigot	47	43,21		
	Normal	26	40,75		
Hece atlama	Homozigot/birleşik heterozigot	13	48,69	2,111	0,348
	Heterozigot	47	44,85		
	Normal	26	38,46		
Sözcük atlama	Homozigot/birleşik heterozigot	13	41,88	0,812	0,666
	Heterozigot	47	45,03		
	Normal	26	41,54		
Satır atlama	Homozigot/birleşik heterozigot	13	50,00	1,985	0,371
	Heterozigot	47	41,87		
	Normal	26	43,19		
Harf karıştırma	Homozigot/birleşik heterozigot	13	44,96	1,890	0,389
	Heterozigot	47	45,70		
	Normal	26	38,79		
Sözcüğü yanlış okuma	Homozigot/birleşik heterozigot	13	58,73	8,294	0,016
	Heterozigot	47	43,00		
	Normal	26	36,79		
Tersten okuma	Homozigot/birleşik heterozigot	13	42,00	2,549	0,280
	Heterozigot	47	44,74		
	Normal	26	42,00		
Harf ekleme	Homozigot/birleşik heterozigot	13	59,08	11,800	0,003
	Heterozigot	47	44,19		
	Normal	26	34,46		
Hece ekleme	Homozigot/birleşik heterozigot	13	58,31	6,850	0,033
	Heterozigot	47	41,66		
	Normal	26	39,42		
Sözcük ekleme	Homozigot/birleşik heterozigot	13	50,08	3,448	0,178
	Heterozigot	47	43,63		
	Normal	26	39,98		
Satır tekrarı	Homozigot/birleşik heterozigot	13	47,35	3,643	0,162
	Heterozigot	47	44,10		
	Normal	26	40,50		
Sözcüğün sonunu	Homozigot/birleşik heterozigot	13	46,92		

uydurarak okuma	Heterozigot	47	43,22	0,370	0,831
	Normal	26	42,29		
Toplam hata sayısı	Homozigot/birleşik heterozigot	13	59,82	9,006	0,011
	Heterozigot	47	43,27		
	Normal	26	34,80		

*hasta grubunda okuma becerisi kazanamayan 12 çocuk dâhil edilmemiştir.

**Kruskal-Wallis testi

Gen varyasyonuna göre yapılan gruplamada sıra ortalamaları dikkate alındığında yapılan hata türlerinde en fazla hatayı homozigot ve/veya birleşik heterozigot varyasyon içeren grubun yaptığı en az hatayı ise varyasyon taşımayan grubun yaptığı görülmüştür (sözcük atlama, satır atlama ve tersten okuma hata türleri istisna olmuştur). Belirlenen anlamlı farklılıkların kaynaklandığı grupları bulmak için parametrik olmayan karşılaştırma testi yapıldığında, farklılığın homozigot ve/veya birleşik heterozigot varyasyon içeren grup ile hiç varyasyon içermeyen grup arasında olduğu belirlenmiştir.

Okuma alt testi norm değerlerine göre FOXP2 gen varyasyonunu karşılaştırılması:

Okuma değerlendirmesi bulgularının norm değerleri FOXP2 gen varyasyonu açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bulgular Tablo 46'da özetlenmiştir.

Tablo 46: Okuma alt testinde okuma değerlendirmesi norm değer bulgularının FOXP2 gen varyasyonu açısından karşılaştırılması

Norm değerlerine göre		FOXP2 gen varyasyonu		χ^2	p**
		Var(n=60)*	Yok(n=26)*		
Tüm metni okuma süresi	Normal	29	17	2,120	0,145
	Geri	31	9		
Bir dk'da okunan kelime sayısı	Normal	27	17	3,017	0,082
	Geri	33	9		
Metin soruları	Normal	45	23	1,986	0,159
	Geri	15	3		

*hasta grubunda okuma becerisi kazanamayan 12 çocuk dâhil edilmemiştir.

**Ki kare testi

Foxp2 gen varyasyonunun gruplandırması ile okuma değerlendirmesinin norm değer bulguları karşılaştırıldığında metin okuma süresi ve bir dk'da okunan kelime

sayısında anlamlı farklılık bulunmuştur. Belirlenen anlamlı farklılığın nedenine yönelik post hoc analizi yapıldığında farklılığın homozigot/birleşik heterozigot gruptan kaynaklandığı belirlenmiştir. Bulgular Tablo 47 'de özetlenmiştir.

Tablo 47: Okuma alt testinde okuma değerlendirmesinin norm değer bulgularının FOXP2 gen varyasyonu grupları ile karşılaştırılması

Norm değerine göre		Homozigot/birleşik heterozigot (n=13)*	Heterozigot (n=47)*	Varyasyon yok(n=26)*	χ^2	p**
Metni okuma süresi	Normal	2	27	17	9,362	0,009
	Geri	11	20	9		
Bir dk'da kelime sayısı	Normal	2	25	17	8,842	0,012
	Geri	11	22	9		
Metin soruları	Normal	10	35	23	2,023	0,364
	Geri	3	12	3		

*hasta grubunda okuma becerisi kazanamayan 12 çocuk dâhil edilmemiştir.

**Ki kare testi

4.6.3.2. Matematik alt testi

Matematik alt testi bulgularının FOXP2 gen varyasyonu açısından karşılaştırılması:

Matematik alanında sayı kavramı, zihinden hesaplama, toplama soruları ve çarpım tablosu ile ilgili sorularından elde edilen bulgular kesme puanlarına göre gruplandırılarak FOXP2 gen varyasyonu açısından karşılaştırılmıştır. Sadece toplama sorularında anlamlı farklılık bulunmuştur. Bulgular Tablo 48'de özetlenmiştir.

Tablo 48: Matematik alt testi bulgularının FOXP2 gen varyasyonu açısından karşılaştırılması

Matematik alt testi		FOXP2 gen varyasyonu		χ^2	p*
		Var (n=69)	Yok (n=29)		
Sayı kavramı	%50'den az yanlış	42	17	0,046	0,977
	%50'den fazla yanlış	16	7		
	Soru yok	11	5		
Zihinden hesaplama	%50'den az yanlış	29	16	1,698	0,233
	%50'den fazla yanlış	40	13		
Toplama soruları	%50'den az yanlış	42	24	4,449	0,035
	%50'den fazla yanlış	27	5		
Çarpım soruları	%50'den az yanlış	29	17	3,328	0,189
	%50'den fazla yanlış	24	5		
	Soru yok*	16	7		

*Ki kare testi

Matematik alt testi bulgularının FOXP2 gen varyasyonun gruplara ayrılarak karşılaştırılması:

FOXP2 gen varyasyonunun homozigot/birleşik heterozigot ya da heterozigot olmasına göre yapılan gruplandırma ile sayı kavramı, zihinden hesaplama, toplama soruları ve çarpım tablosu ile ilgili sorularından elde edilen bulgular kesme puanlarına göre sınıflandırılarak karşılaştırılmıştır ve sadece toplama sorularında anlamlı farklılık bulunmuştur. Toplama sorularında bulunan anlamlı farklılığın nedenine yönelik yapılan post hoc analizinde farklılığın homozigot/birleşik heterozigot gruptan kaynaklandığı belirlenmiştir. Bulgular Tablo 49'da özetlenmiştir.

Tablo 49: Matematik alt testi bulgularının FOXP2 gen varyasyonu grupları ile karşılaştırılması

Matematik alt testi		Homozigot/birleşik heterozigot (n=14)	Heterozigot (n=55)	Varyasyon yok(n=29)	χ^2	p*
Sayı kavramı	%50'den az yanlış	9	33	17	0,133	0,998
	%50'den fazla yanlış	3	13	7		
	Soru yok	2	9	5		
Zihinden hesaplama	%50'den az yanlış	4	25	16	2,701	0,259
	%50'den fazla yanlış	10	30	13		
Toplama soruları	%50'den az yanlış	6	36	24	7,040	0,030
	%50'den fazla yanlış	8	19	5		
Çarpım soruları	%50'den az yanlış	5	24	17	5,545	0,245
	%50'den fazla yanlış	7	17	5		
	Soru yok*	2	14	7		

*Ki kare testi

4.6.3.3.Yazma alt testi

İşittiğini yazma alt testi bulgularının FOXP2 gen varyasyonu açısından karşılaştırılması:

İşittiğini yazma görevinde yapılan hata türlerinin ham puanları ve FOXP2 gen varyasyonu karşılaştırılmıştır. Hece atlama hata türü ve toplam hata sayısında anlamlı farklılık saptanmıştır. Bulgular Tablo 50'de özetlenmiştir.

Tablo 50: İşittiğini yazma alt testinde yapılan hata türlerinin ham puanları ile FOXP2 gen varyasyonunun karşılaştırılması

	Foxp2 gen varyasyonu*	Sıra ortalaması	Sıra toplamı	Z	p**
Harf atlama	Yok n=26	41,79	1086,50	-0,064	0,949
	Var n=57	42,10	2339,50		
Hece atlama	Yok n=26	36,50	949,00	-2,156	0,031
	Var n=57	44,51	2537,00		
Sözcük atlama	Yok n=26	38,33	996,50	-1,363	0,173
	Var n=57	43,68	2489,50		
Ters yazma	Yok n=26	41,00	1066,00	-,961	0,337
	Var n=57	42,46	2420,00		
Harf karıştırma	Yok n=26	40,37	1049,50	-0,445	0,657
	Var n=57	42,75	2436,50		
Birleşik yazma	Yok n=26	40,27	1047,00	-0,643	0,520
	Var n=57	42,79	24,39		
Hece ayırma	Yok n=26	40,69	1058,00	-0,744	0,457
	Var n=57	42,60	2428,00		
Harf ekleme	Yok n=26	38,62	1004,00	-1,855	0,064
	Var n=57	43,54	2482,00		
Hece ekleme	Yok n=26	38,50	1001,00	-1,706	0,088
	Var n=57	43,60	2485,00		
Sözcük ekleme	Yok n=26	39,00	1014,00	-1,260	0,208
	Var n=57	43,37	2472,00		
İmla hatası	Yok n=26	35,35	919,00	-1,725	0,085
	Var n=57	45,04	2567,00		
Toplam hata sayısı	Yok n=26	33,13	861,50	-2,270	0,023
	Var n=57	46,04	2642,50		

*işittiğini yazma becerisini kazanamamış 15 çocuk dâhil edilmemiştir.

**Mann Whitney U testi

Gördüğünü yazma alt testi bulgularının FOXP2 gen varyasyonu açısından karşılaştırılması:

Gördüğünü yazma görevinde yapılan hata türlerinin ham puanları ve FOXP2 gen varyasyonu karşılaştırılmıştır. Sadece toplama hata sayısında anlamlı farklılık saptanmıştır. Bulgular Tablo 51’de özetlenmiştir.

Tablo 51: Gördüğünü yazma alt testinde yapılan hata türlerinin ham puanları ile FOXP2 gen varyasyonunun karşılaştırılması

	Foxp2 gen varyasyonu*	Sıra ortalaması	Sıra toplamı	Z	p**
Harf atlama	Yok n=29	46,03	2335,00	-0,690	0,490
	Var n=67	49,57	3321,00		
Hece atlama	Yok n=29	47,45	1376,00	-0,424	0,672
	Var n=67	48,96	3280,00		
Sözcük atlama	Yok n=29	47,33	1372,50	0,472	0,637
	Var n=67	49,01	3283,50		
Ters yazma	Yok n=29	48,10	1395,00	-0,265	0,791
	Var n=67	48,67	3261,00		
Harf karıştırma	Yok n=29	46,93	1361,00	-0,486	0,627
	Var n=67	49,18	3295,00		
Birleşik yazma	Yok n=29	46,00	1334,00	-0,740	0,459
	Var n=67	49,58	3322,00		
Hece ayırma	Yok n=29	48,19	1396,50	-0,144	0,885
	Var n=67	48,65	3259,50		
Harf ekleme	Yok n=29	45,41	1317,00	-1,029	0,304
	Var n=67	49,84	3339,00		
Hece ekleme	Yok n=29	48,24	1399,00	-0,133	0,894
	Var n=67	48,61	3257,00		
Sözcük ekleme	Yok n=29	49,66	1440,00	-1,520	0,129
	Var n=67	48,00	3216,00		
İmla hatası	Yok n=29	41,16	1193,50	-1,029	0,066
	Var n=67	51,68	3462,50		
Toplam hata sayısı	Yok n=29	38,97	1130,00	-2,235	0,025
	Var n=67	52,63	3526,00		

*gördüğünü yazma becerisini kazanamamış 2 çocuk dâhil edilmemiştir.

**Mann Whitney U testi

Serbest yazma alt testi bulgularının FOXP2 gen varyasyonu açısından karşılaştırılması:

Serbest yazma görevinde yapılan hata türlerinin ham puanları ve FOXP2 gen varyasyonu karşılaştırılmıştır ve anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bulgular Tablo 52'de özetlenmiştir.

Tablo 52: Serbest yazma alt testinde yapılan hata türlerinin ham puanları ile FOXP2 gen varyasyonunun karşılaştırılması

	Foxp2 gen varyasyonu	Sıra ortalaması	Sıra toplamı	Z	p**
Harf atlama	Yok n=25	35,90	897,50	-1,230	0,219
	Var n=54	41,90	2262,50		
Hece atlama	Yok n=25	39,12	1017,00	-0,517	0,605
	Var n=54	41,17	2223,00		
Sözcük atlama	Yok n=25	39,64	991,00	-0,250	0,803
	Var n=54	40,17	2169,00		
Ters yazma	Yok n=25	39,60	990,00	-0,277	0,781
	Var n=54	40,19	2170,00		
Harf karıştırma	Yok n=25	36,20	905,00	-1,129	0,259
	Var n=54	41,67	2255,00		
Birleşik yazma	Yok n=25	36,52	913,00	-1,162	0,245
	Var n=54	41,61	2247,00		
Hece ayırma	Yok n=25	37,80	945,00	-0,964	0,335
	Var n=54	41,02	2215,00		
Harf ekleme	Yok n=25	38,22	955,50	-0,728	0,467
	Var n=54	40,82	2204,50		
Hece ekleme	Yok n=25	39,62	990,50	-0,264	0,264
	Var n=54	40,18	2215,00		
Sözcük ekleme	Yok n=25	39,50	987,50	-0,680	0,680
	Var n=54	40,23	2172,50		
İmla hatası	Yok n=25	36,18	904,50	-1,044	0,297
	Var n=54	41,77	2255,50		
Toplam hata sayısı	Yok n=25	32,94	823,50	-1,875	0,061
	Var n=54	43,27	2336,50		

*serbest yazma becerisini kazanamamış 19 çocuk dâhil edilmemiştir.

**Mann Whitney U testi

İşittiğini yazma alt testi bulgularının FOXP2 gen varyasyonun gruplara ayrılarak karşılaştırılması:

Foxp2 gen varyasyonunun gruplara ayrılarak işittiğini yazma testinde yapılan hata türlerinin ham puanları ile karşılaştırılmıştır. Ters yazma, birleşik yazma ve hece ekleme hata türlerinde ve toplam hata sayısında anlamlı farklılık saptanmıştır. Bulgular Tablo 53'te özetlenmiştir.

Tablo 53: İşittiğini yazma alt testinde hata türlerinin ham puanlarının gen varyasyonu gruplarına göre karşılaştırılması

	Varyasyon türüne göre belirlenen gruplar	n*	Sıra ortalaması	χ^2	p**
Harf atlama	Homozigot/birleşik heterozigot	12	47,04	0,892	0,640
	Heterozigot	45	40,78		
	Normal	26	41,79		
Hece atlama	Homozigot/birleşik heterozigot	12	45,50	4,707	0,095
	Heterozigot	45	44,24		
	Normal	26	36,50		
Sözcük atlama	Homozigot/birleşik heterozigot	12	47,58	2,704	0,259
	Heterozigot	45	42,63		
	Normal	26	38,33		
Ters yazma	Homozigot/birleşik heterozigot	12	47,38	11,979	0,003
	Heterozigot	45	41,00		
	Normal	26	41,00		
Harf karıştırma	Homozigot/birleşik heterozigot	12	45,04	0,354	0,838
	Heterozigot	45	42,13		
	Normal	26	40,37		
Birleşik yazma	Homozigot/birleşik heterozigot	12	54,63	8,166	0,017
	Heterozigot	45	39,63		
	Normal	26	40,27		
Hece ayırma	Homozigot/birleşik heterozigot	12	39,00	2,232	0,328
	Heterozigot	45	43,56		
	Normal	26	40,69		
Harf ekleme	Homozigot/birleşik heterozigot	12	47,96	2,672	0,263
	Heterozigot	45	42,37		
	Normal	26	38,62		
Hece ekleme	Homozigot/birleşik heterozigot	12	48,75	6,438	0,040
	Heterozigot	45	42,22		
	Normal	26	38,50		
Sözcük ekleme	Homozigot/birleşik heterozigot	12	46,04	3,839	0,147
	Heterozigot	45	42,66		
	Normal	26	39,00		
İmla hatası	Homozigot/birleşik heterozigot	12	47,63	3,156	0,206
	Heterozigot	45	44,34		
	Normal	26	35,35		
Toplam hata sayısı	Homozigot/birleşik heterozigot	12	56,67	8,125	0,017
	Heterozigot	45	43,21		
	Normal	26	33,13		

* işittiğini yazma becerisini kazanamamış 15 çocuk dâhil edilmemiştir.

**Kruskal-Wallis testi

Gen varyasyonuna göre yapılan grupta sıralamaları dikkate alındığında yapılan hata türlerinde en fazla hatayı homozigot ve/veya birleşik heterozigot varyasyon içeren grubun yaptığı en az hatayı ise varyasyon taşımayan grubun yaptığı görülmüştür(birleşik yazma ve hece ayırma hata türleri istisna olmuştur).

Belirlenen anlamlı farklılıkların neden kaynaklandığı bulmak için yapılan karşılaştırmada, farklılığın homozigot ve/veya birleşik heterozigot varyasyon içeren grup ile hiç varyasyon içermeyen grup arasında olduğu belirlenmiştir.

Gördüğünü yazma alt testi bulgularının FOXP2 gen varyasyonun gruplara ayrılarak karşılaştırılması:

Gördüğünü yazma alt yazma testinde yapılan hata türlerinin ham puanları ile FOXP2 gen varyasyonu gruplara ayrılarak karşılaştırılmıştır. Toplam hata sayısı dışında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bulgular Tablo 54'te özetlenmiştir.

Tablo 54: Gördüğünü yazma alt testinde hata türlerinin ham puanlarının gen varyasyonu gruplarına göre karşılaştırılması

Gördüğünü yazma alt testi	Varyasyon türüne göre belirlenen gruplar	n	Sıra ortalaması	χ^2	p
Harf atlama	Homozigot/birleşik heterozigot	14	59,50	3,766	0,152
	Heterozigot	53	46,94		
	Normal	29	46,03		
Hece atlama	Homozigot/birleşik heterozigot	14	42,50	3,1061	0,216
	Heterozigot	53	50,66		
	Normal	29	47,45		
Sözcük atlama	Homozigot/birleşik heterozigot	14	56,32	3,9230	0,141
	Heterozigot	53	47,08		
	Normal	29	47,33		
Ters yazma	Homozigot/birleşik heterozigot	14	49,96	0,388	0,824
	Heterozigot	53	48,33		
	Normal	29	48,10		
Harf karıştırma	Homozigot/birleşik heterozigot	14	57,46	3,038	0,219
	Heterozigot	53	46,99		
	Normal	29	46,93		
Birleşik yazma	Homozigot/birleşik heterozigot	14	51,00	0,622	0,733
	Heterozigot	53	49,21		
	Normal	29	46,00		
Hece ayırma	Homozigot/birleşik heterozigot	14	49,57	0,084	0,959
	Heterozigot	53	48,41		
	Normal	29	48,16		
Harf ekleme	Homozigot/birleşik heterozigot	14	45,36	2,007	0,367
	Heterozigot	53	51,02		
	Normal	29	45,41		

Hece ekleme	Homozigot/birleşik heterozigot	14	45,00	1,483	0,476
	Heterozigot	53	49,57		
	Normal	29	48,27		
Sözcük ekleme	Homozigot/birleşik heterozigot	14	48,00	2,310	0,315
	Heterozigot	53	48,00		
	Normal	29	49,66		
İmla hatası	Homozigot/birleşik heterozigot	14	58,93	4,789	0,091
	Heterozigot	53	49,76		
	Normal	29	41,16		
Toplam hata sayısı	Homozigot/birleşik heterozigot	14	67,71	10,322	0,006
	Heterozigot	53	48,64		
	Normal	29	38,97		

*gördüğünü yazma becerisini kazanamamış 2 çocuk dâhil edilmemiştir.

**Kruskal-Wallis testi

Belirlenen anlamlı farklılığın kaynaklandığı grubu bulmak için yapılan karşılaştırmada, farklılığın homozigot ve/veya birleşik heterozigot varyasyon içeren grup ile hiç varyasyon içermeyen grup arasında olduğu görülmüştür.

Serbest yazma alt testi bulgularının FOXP2 gen varyasyonun gruplara ayrılarak karşılaştırılması:

Serbest yazma alt testinde varyasyon gruplara ayrılarak karşılaştırıldığında harf atlama ve toplam hata sayısında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu bulunmuştur. Bulgular Tablo 55'te özetlenmiştir.

Tablo 55: Serbest yazma alt testinde hata türlerinin ham puanlarının gen varyasyonu gruplarına göre karşılaştırılması

Serbest yazma alt testi	Varyasyon türüne göre belirlenen gruplar	n*	Sıra ortalaması	χ^2	p**
Harf atlama	Homozigot/birleşik heterozigot	10	55,10	6,775	0,034
	Heterozigot	44	38,90		
	Normal	25	35,90		
Hece atlama	Homozigot/birleşik heterozigot	10	44,70	0,823	0,663
	Heterozigot	44	40,36		
	Normal	25	39,12		
Sözcük atlama	Homozigot/birleşik heterozigot	10	38,00	0,820	0,664
	Heterozigot	44	40,66		
	Normal	25	39,64		
Ters yazma	Homozigot/birleşik heterozigot	10	41,85	0,524	0,769
	Heterozigot	44	39,81		
	Normal	25	39,60		
Harf karıştırma	Homozigot/birleşik heterozigot	10	48,20	2,504	0,286
	Heterozigot	44	40,30		
	Normal	25	36,20		
Birleşik yazma	Homozigot/birleşik heterozigot	10	52,70		

	Heterozigot	44	39,09	5,950	0,051
	Normal	25	36,52		
	Homozigot/birleşik heterozigot	10	38,45		
	Heterozigot	44	41,60	1,353	0,508
Hece ayırma	Normal	25	37,80		
	Homozigot/birleşik heterozigot	10	41,80		
Harf ekleme	Heterozigot	44	40,60	0,583	0,747
	Normal	25	38,22		
	Homozigot/birleşik heterozigot	10	38,00		
	Heterozigot	44	40,67	0,834	0,659
Hece ekleme	Normal	25	39,62		
	Homozigot/birleşik heterozigot	10	39,50		
Sözcük ekleme	Heterozigot	44	40,40	0,795	0,672
	Normal	25	39,50		
	Homozigot/birleşik heterozigot	10	46,00		
İmla hatası	Heterozigot	44	40,81	1,538	0,463
	Normal	25	36,18		
Toplam hata sayısı	Homozigot/birleşik heterozigot	10	56,45		
	Heterozigot	44	40,27	7,626	0,022
	Normal	25	32,94		

*gördüğünü yazma becerisini kazanamamış 2 çocuk dâhil edilmemiştir.

**Kruskal-Wallis testi

Gen varyasyonuna göre yapılan gruplamada sıra ortalamaları dikkate alındığında yapılan hata türlerinde en fazla hatayı homozigot ve/veya birleşik heterozigot varyasyon içeren grubun yaptığı en az hatayı ise varyasyon taşımayan grubun yaptığı görülmüştür(sözcük atlama, hece ekleme ve sözcük ekleme hata türleri istisna olmuştur).

Belirlenen istatistiksel anlamlı farklılıkların kaynaklandığı grupları bulmak için yapılan parametrik olmayan karşılaştırma testi yapıldığında, farklılığın homozigot ve/veya birleşik heterozigot varyasyon içeren grup ile hiç varyasyon içermeyen grup arasında olduğu belirlenmiştir.

4.6.4. WISC-R Puanları ve FOXP2 Gen Varyasyonlarına İlişkin Bulguların Karşılaştırılması

WISC-R zekâ puanları ve sözel ve performans alt testlerinin tümü ile Foxp2 gen varyasyonu açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmamıştır($p>0,05$).

WISC-R zekâ puanları ve alt testlerinin tümü homozigot/birleşik heterozigot ya da heterozigot olmasına göre yapılan gruplama ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır($p>0,05$).

4.6.5.FOXP2 gen varyasyonlarının değerlendirilmesi

FOXP2 geninde saptanan varyasyon çeşitleri Tablo 56’da listelenmiştir.

Tablo 56: Hasta ve kontrol gruplarında görülen FOXP2 varyasyonları

FOXP2 geni varyasyon çeşitleri	SNP (Single Nükleotid Polimorfizm)
1845-4_1845-3insT	rs398005923
672+17T>G	rs10227893
1914+8A>T	rs1425722141
1914+6G>T	-
3383+17T>G	-
1770-4dup HET	rs398005923
1770-13insT HET	rs398005923
1770-13delT	rs398005923
1722+13C>T	rs975776593
1703G>A	rs1158865993
1844+24T>C	rs187765779
1371T>C	rs61753357
1151A>T	-
597+17T>G	rs10227893
597_599 del ACA	rs398124272
2092G>A	rs747467925

FOXP2 gen varyasyonları görüldüğü bölgelere göre gruplandırılıp ve hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırılmıştır. Bulgular Tablo 57’de özetlenmiştir.

Tablo 57: Hasta ve kontrol gruplarında görülen FOXP2 varyasyonlarının karşılaştırılması

FOXP2 gen varyasyonu	Hasta n(%)	Kontrol n (%)	χ^2	p*
Varyasyon var	42 (80,81)	27(58,7)	5,708	0.017
FOXP2-c.1845-4_1845-3insT HET	20 (38,5)	22 (47,8)	0,874	0,350
FOXP2-c.1845-4_1845-3insT HOM	1 (1,9)	-	0,849	0,344
FOXP2-c.672+17T>G HET	9 (17,3)	4 (8,7)	1,573	0,210
FOXP2-c.672+17T>G HOM	1 (1,9)	-	0,849	0,344
FOXP2-c.1914+8A>T HET	5(9,6)	-	4,661	0,031
FOXP2-c.1770-4dup HET	4 (7,7)	-	3,689	0,055
FOXP2-c.1770-13insT HET	3 (5,8)	-	2,738	0,098
FOXP2-c.1770-13delT HET %15	3 (5,8)	-	2,738	0,098
FOXP2- c.1914+6G>T HET	2 (3,8)	-	1,806	0,179
FOXP2-c.3383+17T>G HET	2 (3,8)	-	1,806	0,179
FOXP2-c.3383+17T>G HOM	1 (1,9)	-	0,849	0,344
FOXP2- c.1722+13C>T HET	1 (1,9)	-	0,849	0,344
FOXP2-c.1703G>A HET	1 (1,9)	-	0,849	0,344
FOXP2- c.1844+24T>C HET	1 (1,9)	-	0,849	0,344
FOXP2-c.1371T>C HET	1 (1,9)	-	0,849	0,344
FOXP2- c.1151A>T	1 (1,9)	-	0,849	0,344
FOXP2-c.597+17T>G	1 (1,9)	-	0,849	0,344
FOXP2-c.597_599 del ACA HET	-	1(2,1)	1,142	0,285
FOXP2-c.2092G>A HET	-	1 (2,1)	1,142	0,285

*Ki kare testi

4.6.5.1.FOXP2-c.1845-4_1845-3insT varyasyonu:

FOXP2-c.1845-4_1845-3insT heterozigot ve homozigot varyasyonu hem hasta (n=21) hem de kontrol(n=22) grubunda saptanmış olup gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır($\chi^2=0,549$; p=0.459).

Varyasyon okuma bozukluğu, yazılı anlatım bozukluğu, matematik bozukluğu alanlarında hasta grubu ve tüm çalışma grubunda karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır(sırasıyla $\chi^2=0,315$; $p=0,575$, $\chi^2=0,103$; $p=0,748$, $\chi^2=0,041$; $p=0,839$).

FOXP2-c.1845-4_1845-3insT varyasyonu açısından okuma alt testindeki bulgular karşılaştırılmıştır. Metni okuma süresi, bir dakikadaki kelime sayısı, metin sorularına verilen doğru yanıt norm değerlerine göre yapılan kıyaslamada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır(sırasıyla $\chi^2=0,086$; $p=0,769$, $\chi^2=0,458$; $p=0,499$, $\chi^2=2,644$; $p=0,104$).

FOXP2-c.1845-4_1845-3insT varyasyonu açısından matematik alt testindeki sayı kavramı, zihinden hesaplama, toplama ve çarpım soruları açısından karşılaştırılmıştır. Ancak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $\chi^2=2,238$; $p=0,327$, $\chi^2=1,768$; $p=0,184$, $\chi^2=1,650$; $p=0,199$, $\chi^2=0,840$; $p=0,657$).

4.6.5.2.FOXP2-c.672_17T>G varyasyonu

FOXP2-c.672_17T>G heterozigot ve homozigot varyasyonu hem hasta (n=10), hem de kontrol(n=4) grubunda belirlenmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır($\chi^2=2,212$; $p=0,137$).

FOXP2-c.672_17T>G varyasyonu okuma bozukluğu, yazılı anlatım bozukluğu, matematik bozukluğu alanlarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır(sırasıyla $\chi^2=2,460$; $p=0,117$, $\chi^2=3,000$; $p=0,083$, $\chi^2=0,181$; $p=0,671$).

FOXP2-c.672_17T>G varyasyonu açısından okuma alt testindeki bulgularla karşılaştırılmıştır. Metni okuma süresi, bir dakikadaki kelime sayısı, metin sorularına verilen doğru yanıt norm değerlerine göre yapılan kıyaslamada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır(sırasıyla $\chi^2=1,487$; $p=0,223$, $\chi^2=1,106$; $p=0,293$, $\chi^2=1,068$; $p=0,301$).

FOXP2-c.672_17T>G varyasyonu açısından matematik alt testindeki sayı kavramı, zihinden hesaplama, toplama ve çarpım soruları açısından karşılaştırılmıştır. Ancak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $\chi^2=893$; $p=0,640$, $\chi^2=0,685$; $p=0,408$, $\chi^2=0,773$; $p=0,379$, $\chi^2=0,582$; $p=0,748$).

4.6.5.3.FOXP2-c.1770 bölgesinde saptanan heterozigot varyasyonlar

FOXP2-c.1770 bölgesinde heterozigot insersiyon, delesyon ve duplikasyon varyasyonları olmak üzere 3 farklı varyasyonun (**13insT**, **13delT** ve **4dup**) sadece hasta grubunda ve toplamda 10 çocukta olduğu belirlenmiştir.

FOXP2-c.1770 bölgesindeki varyasyonlar, okuma bozukluğu açısından hasta grubu içinde ve ayrıca tüm grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla; $\chi^2=4,282$; $p=0,039$, $\chi^2=6,429$; $p=0,011$)

Yazılı anlatım bozukluğu ve matematik bozukluğu alanları karşılaştırıldığında ise hasta grubu içinde anlamlı farklılık bulunmamasına rağmen, tüm grup ile yapılan karşılaştırmalarda anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla $\chi^2=11,136$; $p=0,001$, $\chi^2=8,457$; $p=0,004$)

FOXP2-c.1770 bölgesindeki varyasyonlar hasta grubu içinde ve tüm grupla okuma alt testindeki bulgular açısından karşılaştırılmıştır. Bir dakikada okunan kelime sayısına göre yapılan kıyaslamada hasta grubunun kendi içinde karşılaştırmasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak tüm grup ile yapılan karşılaştırmada anlamlı farklılık saptanmıştır ($\chi^2=6,453$; $p=0,011$). Metni okuma süresi ve metin sorularına verilen doğru yanıt ile yapılan karşılaştırmada hasta grubu ve tüm grup arasında anlamlı farklılık belirlenmemiştir.

FOXP2-c.1770 bölgesinde varyasyon taşıyanlar matematik alt testinde sayı kavramı, zihinden hesaplama ve çarpım sorularında hasta grubunun kendi içinde karşılaştırmasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak tüm grup ile yapılan karşılaştırmada anlamlı farklılık saptanmıştır ($\chi^2=8,905$; $p=0,012$, $\chi^2=5,785$; $p=0,016$, $\chi^2=13,898$; $p=0,001$). Toplama soruları ile yapılan karşılaştırmada ise hasta grubu

içinde anlamlı farklılık bulunmuştur ($\chi^2=5,203;p=0,023$). Ancak çalışmaya katılan tüm çocuklarla yapılan karşılaştırmada anlamlı farklılık saptanmamıştır.

4.6.5.4.FOXP2-c.1914+8A>T heterozigot varyasyonu

FOXP2-c.1914+8A>T heterozigot varyasyonun sadece hasta grubunda 5 çocukta bulunduğu kontrol grubunda olmadığı saptanmıştır ve hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır($\chi^2=4,661; p=0,031$).

FOXP2-c.1914+8A>AT varyasyonu okuma, yazılı anlatım ve matematik bozukluğu alanlarında hasta grubu içinde karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmamasına rağmen, tüm grup ile yapılan karşılaştırmada anlamlı farklılık bulunmuştur(sırasıyla $\chi^2=4,856;p=0,028$, $\chi^2=5,269;p=0,022$, $\chi^2=4,001;p=0,045$)

FOXP2-c.1914+8A>T varyasyon hasta grubu içinde ve tüm grupla okuma alt testindeki bulgular açısından karşılaştırılmıştır. Metni okuma süresi ve bir dakikada okunan kelime sayısına göre yapılan kıyaslamada hasta grubunun kendi içinde karşılaştırmasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Ancak tüm grup ile yapılan karşılaştırmada anlamlı farklılık saptanmıştır (sırasıyla $\chi^2=4,824;p=0,028$, $\chi^2=4,395; p=0,036$). Metin sorularına verilen doğru yanıt ile yapılan karşılaştırmada ise hasta grubu ve tüm grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

FOXP2-c.1914+8A>T varyasyonu hasta grubu içinde ve tüm grup ile matematik alt testinde sayı kavramı, zihinden hesaplama, toplama ve çarpım soruları açısından karşılaştırılmıştır. Sayı kavramı ve çarpım soruları testlerinde hasta grubunun kendi içinde ve tüm grup ile yapılan karşılaştırmada anlamlı farklılık saptanmamıştır. Zihinden hesaplama ve toplama soruları testlerinde hasta grubu içinde yapılan karşılaştırmada anlamlı farklılık saptanmamıştır ancak tüm grup ile yapılan karşılaştırmada anlamlı farklılık saptanmıştır(sırasıyla $\chi^2=4,474;p=0,034$, $\chi^2=5,371; p=0,020$).

4.6.6. Dil gelişimi ve FOXP2 geni arasındaki ilişki

Tüm grupta dil gelişimini değerlendirdiğimiz iki kelimelik cümle kurma yaşı ile Foxp2 gen varyasyonu karşılaştırılmıştır ve anlamlı farklılık bulunmamıştır ($Z=-1,502$; $p=0,293$)

Foxp2 varyasyonu homozigot ve/veya birleşik heterozigot varyasyon içerenler ve yalnızca heterozigot varyasyon içerenler olarak ayrılarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($\chi^2=1,289$; $p=0,525$).

FOXP2-c.1845-4_1845-3insT heterozigot ve homozigot varyasyonu açısından tüm grupta cümle kurma yaşı açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($Z=-0,618$; $p=0,536$).

FOXP2-c.1770 bölgesindeki varyasyon açısından tüm grupta cümle kurma yaşı açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmıştır ($Z=-2,313$; $p=0,021$).

FOXP2-c.672_17T>G heterozigot ve homozigot varyasyonu açısından tüm grupta cümle kurma yaşı açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($Z=-0,428$; $p=0,669$).

FOXP2-c.1914+8A>AT varyasyonu açısından tüm grupta cümle kurma yaşı açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($Z=-0,837$; $p=0,403$).

FOXP2-c.1914 bölgesinde 8A>T ve 6G>T varyasyonlarını taşıyanlar tüm grupta cümle kurma yaşı açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($Z=-0,175$; $p=0,861$)

5.TARTIŞMA

Çalışmamız klinik örneklem grubu ile yapılmış kesitsel bir çalışma olup, dâhil olma kriterlerini karşılayan ÖÖB tanılı olgular hasta grubuna alınmıştır. Çalışmamızda okuma bozukluğu, yazılı anlatım bozukluğu ve matematik bozukluğu olan çocuklar değerlendirilmiştir.

5.1 Hasta ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Verilerine İlişkin Bulgular

Çalışmamızda olguların yarısının 2. ve 3.sınıfa devam etmekte olduğu saptanmış olup ÖÖB için en sık başvuru yapılan ve tanı konulan sınıf ve yaş grubu ile benzer özellikte olduğu bulunmuştur (201; 202). Çalışmamızda ÖÖB’de erkek prevalansının daha yüksek olduğu bulunmuş ve literatürle uyumlu bulgular elde edilmiştir (203; 204). Çalışmamızda erkek /kız oranı 1,26:1 olup, DSM-5’te bildirilen tahmini orandan (2:1 ve 3:1) biraz daha düşük bulunmuştur (1). Rutter ve ark. (203) yaptığı çalışmada toplum örnekleminde oluşan dört farklı bağımsız epidemiyolojik çalışma değerlendirilmiş ve erkek/kız oranı her bir çalışma için 1,39-1,43-2,38-3,19 olarak bildirilmiştir. Ancak bu bulguların aksine kız erkek oranlarının benzer olduğunu bildiren çalışmalarda bulunmaktadır (175; 205). Türkiye’de yakın tarihlerde toplum örneklemini ile yapılan iki farklı çalışmada erkek/kız oranları 1,54:1 ve 1,55:1 olarak bildirilmiştir (27; 28). Çalışmamız klinik örneklem grubundan oluşmasına ve DEHB dışındaki komorbid olgular dâhil edilmemesine rağmen erkek/kız oranının Türkiye’de yapılan bu iki çalışmadan çok büyük farklılık göstermediği ve mevcut sonuçlarda bölgesel özelliklerin etkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında okul öncesi eğitim alma açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Literatürde okul öncesi eğitimin önemi vurgulanmış, okul öncesi eğitimin çocuklarda okuma ve matematik alanlarındaki performansı önemli ölçüde artırdığı belirtilmiş, ayrıca dezavantajlı gruplarda daha kalıcı bilişsel kazanımlar olduğu bildirilmiştir (206). Ayrıca Türkiye’de 2010 yılında yapılan bir çalışmada da okul öncesi eğitimin okula hazır olmayı anlamlı derecede etkilediği gösterilmiştir (207). Bizim bulgularımızda ise gruplar arasında belirgin sosyokültürel farklılıklara rağmen okul öncesi eğitimi açısından farklılık

saptanmamış olması örneklem büyüklüğü ile ilişkili olabileceği gibi aynı zamanda Türkiye’de okul öncesi eğitime ulaşım ve imkânlardan faydalanmaya yönelik izlenen politikaların sonucu olabileceği ve artan okul öncesi eğitim oranlarını yansıtmış olabileceği düşünülmüştür (208).

Çalışmamızda ailelerin gelir düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunda, kontrol grubuna kıyasla gelir düzeyinin ve sosyoekonomik-sosyokültürel düzeyin anlamlı derecede daha düşük olduğu bulunmuştur. Literatürde ÖÖB ve SED arasındaki ilişkinin araştırıldığı pek çok çalışma mevcuttur. Çalışmalarda yüksek SED’den gelen çocuklarla kıyaslandığında, düşük SED’e sahip çocukların hem örgün eğitimin başlangıcında daha zayıf okuma becerilerine sahip olduğu hem de okul yıllarında kazanılan kazanımlarının daha yavaş bir seyir gösterme eğiliminde olduğu belirtilmiştir (30; 209). Yapılan çalışmalarda ÖÖB olan çocukların daha düşük gelir düzeyine sahip olduğu, düşük SED’in ÖÖB için bir risk faktörü olduğu ve ayrıca aile içinde olumsuz öğrenme ortamına yol açtığı gösterilmiştir (30; 32; 210). Bizim sonuçlarımızda literatür ile uyumlu olarak ÖÖB olan çocuklarda SED’in bir risk faktörü olarak rol aldığını düşündürmüştür.

Çalışmamızda hem anne eğitim düzeyi hem baba eğitim düzeyi kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ebeveynin eğitim düzeyinin evde çocuklarla yapılan okuryazarlıkla ilgili etkinliklerin miktar ve kalitesindeki farklılıklara neden olduğu ve bu durumun okuryazarlık becerileri üzerinde de bir etki olarak kabul edilebileceği belirtilmiştir (29). Daha az eğitilmiş ebeveyn sahibi olmanın dezavantajları arasında ebeveynlerin yetersiz okuma yeteneklerine sahip olması ve öğretim uygulamalarının kalitesi ile ilgili olabileceği belirtilmiştir (32; 211). Özellikle annenin eğitim düzeyinin çocukla iletişimi etkilediği, çocuğun iletişim becerilerinin daha iyi olmasına neden olduğunu, çocuğun dil gelişimine katkı sağladığı ve çocuk için daha olumlu özellikler taşıyan ev okuryazar ortamı oluşturduğu belirtilmiştir (212; 213). Sonuçlarımızda yapılan çalışmalarla uyumlu olarak ebeveynlerin eğitim düzeyinin artmış ÖÖB riski ile ilişkili faktörlerden olduğu düşünülmüştür. Ancak literatürde okuma yazma becerilerinin kazanımında ebeveyn eğitim düzeylerinin farklılıklarındaki etkilerden

bahsedilmesinin yanı sıra bir yandan da bu tür farklılıkların genetik faktörleri mi yansıttığı yoksa gerçekten çevresel olup olmadığı tartışılmaktadır (214; 215).

5.2.Hasta ve Kontrol Gruplarının Prenatal, Perinatal ve Postnatal Özelliklerine İlişkin Bulgular

Çalışmamızda prenatal risk faktörlerinden prematür doğum ve düşük doğum ağırlığına sahip çocuk sayısının hasta grubunda daha fazla sayıda olduğu, ancak kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olmadığı bulunmuştur. Literatürde prenatal risk faktörleri ve ÖÖB arasındaki ilişkinin incelendiği geniş örneklem grubu ile yapılan bir çalışmada prematürite ve okula hazır olma arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve prematür çocukların daha kötü okula hazırlık becerileri gösterdikleri bulunmuştur (216). Ayrıca okul öncesi eğitimin akademik becerilere katkısı bilinmesine rağmen, prematürite ve ÖÖB arasındaki bu olumsuz ilişkiyi tamamen ortadan kaldırmadığı saptanmıştır (216). Bir metaanaliz çalışmasında da preterm çocukların okul çağında daha düşük bilişsel performans için risk altında olduklarını, ayrıca gebelik haftası ve doğum ağırlığının ortalama bilişsel test puanları ile doğru orantılı olduğunu bildirmişlerdir (217). Daha yakın tarihli bir metanaliz çalışmasında da term çocuklara kıyasla preterm çocukların okul çağında bilişsel, motor ve akademik performans puanlarının daha düşük olduğu bulunmuştur (218). Ayrıca aynı çalışma sonuçlarında okuma ve yazma alanlarındaki düşük performansın ortaokul döneminde de devam ettiği ancak matematik becerilerinde bu devamlılığın gözlenmediği bildirilmiştir (218). Çalışmamızda hasta grubunda prematür çocuk sayısı daha fazla olmasına rağmen gruplar arasında anlamlılığın bulunmaması örneklem sayımızın bu alanda yapılan çalışmalara kıyasla oldukça yetersiz kalmasına bağlı olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda anne gebelik yaşı açısından gruplar arasında farklılık bulunmamıştır. Ancak literatürde prenatal risk faktörleri arasında değerlendirilen genç anne yaşının ebeveynlik ve erken aile yaşamının kalitesini etkilediği belirtilmiş ve çocukların okuma yeteneklerini olumsuz yönde etkileyebileceği, genç annelerin sözel olarak daha az uyarıcı ortamlar sağladığı belirtilmiştir (219). Çalışmamızda sonuçların

örneklem büyüklüğümüzün mevcut çalışmalara kıyasla daha kısıtlı olmasından etkilenmiş olabileceği düşünülmüştür.

Bir diğer prenatal risk faktörü olan annenin gebelik döneminde sigara kullanımı hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılmış olup anlamlı farklılık saptanmamıştır. Annenin gebelik sırasında içtiği sigara sayısı ile çocuğun dil gelişimi, okuma, heceleme ve matematik yetenekleri iki bağımsız çalışmada ilişkili bulunmuştur (220; 46). Ayrıca yapılan bir takip çalışmasında prenatal nikotin maruziyetinin çocuğun ilerde okuma performansı ile negatif ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (221). Çalışmamızda tüm grupta sigara içen anne sayısının oldukça az sayıda olduğu, bu durumun hem örneklem grubunun az sayıda olması hem de bölgenin alışkanlıkları ve kültürel özelliklerine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda perinatal ve postnatal risk faktörleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak literatürde perinatal ve postnatal dönemde kardiyak arrest, yenidoğan asfiksisi, yenidoğan sarılığı (44; 45) ve yaşamın dördüncü yılına kadar 2'den fazla genel anesteziye maruz kalma (47; 48) gibi risk faktörlerinin öğrenmeyi etkilediği ve ÖÖB için risk faktörü sayıldığı gösterilmiştir.

5.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Doğum Sonrası Gelişim Özelliklerine İlişkin Bulgular

Çocukların okulda başarılı olmaları için birçok farklı beceri koordinasyonunun gerektiği, fiziksel, bilişsel ve sosyal becerilerin tümünün okula hazır olmanın kritik bileşenleri olduğu vurgulanmaktadır. Çalışmamızda hem erken dönem motor beceriler hem de bilişsel beceriler açısından yürüme yaşı ve tuvalet eğitimini kazanma yaşı değerlendirilmiş, hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılmıştır ve anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ancak hasta grubunda kazanılan bu iki becerinin yaş ortalamalarının kontrol grubundan daha yüksek olduğu görülmüştür. Literatürde özellikle erken motor gelişimin bilişsel gelişim ve sosyal işlevsellik için önemli katkıları olan bir faktör olduğu bildirilmiştir (222; 223; 224). Diğer taraftan, yaşamın ilk yıllarındaki gecikmiş veya normalin dışında bir motor gelişimin, gelişimsel dil ve öğrenme problemleri, dikkat problemleri ve zayıf akademik-sosyal yeteneklerin

öncüsü olabileceği belirtilmiştir (223). Yine zayıf motor beceriler öğrenme güçlüğü yaşayan çocuklarda zayıf akademik becerilerle ilişkilendirilmiştir (225). Çalışmamızda gruplar arasında sayısal farklılık görülmesine rağmen değerlendirildiğimiz beceri alanlarının ve örnekleminin az sayıda olmasının sonuçlarımızı etkileyebileceği düşünülmüştür.

Dil gelişiminin ÖÖB 'nin etyolojisinde ayrı bir önemi olduğu ve özellikle okuma bozukluğu için fonolojik farkındalığın temelde bozulan alan olduğu kabul edilmektedir (78). Çalışmamızda dil gelişimi için 2 yaşında iki sözcüklük cümle kurma yaşı değerlendirilmiştir. Hasta grubunda cümle kurma yaş ortalamasının normal gelişim kabul edilen 2 yaşın üzerinde olduğu ve ayrıca kontrol grubu ile anlamlı farklılık gösterdiği belirlenmiştir. Yapılan bir takip çalışmasında iki kelimelik cümle kurma yaşı olan 2 yaşındaki dil gelişim becerisinin ayırım noktasında önemli olduğu ve 2 yaşta geç konuşma denilerek tanımlanan çocukların eğer ailede disleksi öyküsü de varsa 3.5 yaşına gelindiğinde de hala konuşmanın geç olduğu belirtilmiştir (76). Literatürde erken dil gelişimi ve daha sonra gelişen okuma bozuklukları arasındaki ilişkiyi araştırmak için pek çok boylamsal takip çalışması yapılmıştır. Scarborough'un (1990) çalışmasında (75) ailesel risk taşıyan ve daha sonra disleksi gelişen çocuklarda sözdizimsel olarak daha az karmaşık ve daha kısa cümleler kullandıkları ve ayrıca 30 aylıkken yapılan değerlendirmelerinde kelimeleri daha az doğru telaffuz ettikleri gösterilmiştir. Finlandiya'da yapılan Jyvaskyla Disleksi Takip Çalışmasında yapılan değerlendirmelerde riskli gruptaki çocukların; 24 aylıkken daha kısa cümleler kurduğu, 42 aylıkken ifade edici dilde dilbilgisi kurallarının daha az görüldüğü ve 5 yaşında daha zayıf bir kelime dağarcığına sahip oldukları belirtilmiştir (76; 77). Bir başka takip çalışması olan Hollanda Disleksi Çalışmasında ailesel olarak riskli gruptaki çocukların 18 aylıkken yapılan değerlendirmelerinde toplam sözcük sayısı ve anlamlı sözcük dağarcığının kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklılık gösterdiği bulunmuştur (73). 5 yaşında dil gelişiminde gecikme öyküsü olan Çinli çocuklarla yapılan çalışmada 7 yaşında disleksi görülme oranları değerlendirilmiş ve erken dönemde dilde gecikmesi olan çocukların %62'sinde daha sonra disleksi olduğu bulunmuştur (226). Yine üç yaşından itibaren çocukları takip eden iki büyük ölçekli çalışmada erken dil

becerilerinin fonolojik farkındalık ve harf bilgisindeki bireysel farklılıkları öngördüğünü ve bu durumunda okul yıllarında okumayı öngördüğünü bildirmiştir (172; 173). Çalışmamızın sonuçlarında da bu alanda mevcut literatürle uyumlu olarak okuma bozukluğunda dil gelişiminin rolünü destekler nitelikte olduğu bulunmuştur.

5.4.Hasta ve Kontrol Gruplarının Klinik Özelliklerine İlişkin Bulgular

ÖÖB'nin diğer psikiyatrik bozuklarla birlikteliğinin sık olduğu ve en sık birlikte görüldüğü psikopatolojinin DEHB olduğu bildirilmiştir (147). Çalışmamızda ÖÖB'ye DEHB dışında eşlik eden psikopatolojiye sahip olgular çalışmaya dâhil edilmemiştir. Bu nedenle DEHB dışındaki komorbid durumları değerlendirme imkânımız olmamıştır. Çalışmamızda ÖÖB olan çocukların %80,8'inde DEHB tanısının eşlik ettiği belirlenmiştir. 1978-1993 yılları arasında DEHB ve ÖÖB olan çocuklarla yapılmış 17 farklı çalışmanın değerlendirmesinde bu iki bozukluğun birlikteliği %7-%92 arasında bulunmuştur (160). Bu 17 çalışmada DEHB örneğinde ÖÖB prevalansı %31.1 olarak bulunmuş, kontrol grubunda ise ÖÖB oranlarının %0-22 arasında değiştiği ve medyan prevalansının %8.9 olduğu bildirilmiştir. Ayrıca çalışmada DEHB olan çocuklarda ÖÖB olma olasılığının DEHB olmayan sınıf arkadaşlarına kıyasla 3 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (160). 2001-2011 yılları arasında yapılan 17 çalışmanın gözden geçirildiği çalışmada ise DEHB ve ÖÖB birlikteliğinin %8 ve %76 arasında oldukça geniş bir aralıkta olduğu bildirilmiştir (160). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise DEHB ve ÖÖB birlikteliği Turgut ve ark. (193)'nin çalışmasında %52,7, Coşkun ve ark. (152)'nin çalışmasında %42,4, Altay ve ark. (227)'nin çalışmasında %82,3, Büber ve ark. (28)'nin çalışmasında ise %54,9 olarak bildirilmiştir. ÖÖB-DEHB birlikteliği ile ilgili yapılan çalışmalarda çok değişen farklı oranların görüldüğü, bu farklılığın nedenleri arasında ÖÖB ile ilgili kabul edilmiş kesin bir tanımlamanın olmadığı, ÖÖB için kabul edilen tanı kriterlerinin değişiklik gösterdiği ve ayrıca ÖÖB'deki bozulma alanlarındaki farklılıkların komorbiditeyi etkilediği belirtilmiştir (160). Ayrıca yazılı anlatım bozukluğu ve DEHB birlikteliğinin en az okuma ve matematik alanlarında görülen bozukluklar kadar sık olduğu ve bu birlikteliğin ÖÖB –DEHB komorbiditesinde oranları yükseltebileceği ifade edilmiştir (160). Çalışmamızda ÖÖB'ye eşlik eden

DEHB oranı literatüre kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca yakın tarihlerde Türkiye’de yapılan iki farklı çalışmanın (28; 227) sonuçlarında da çalışmamıza benzer şekilde literatüre kıyasla daha yüksek oranların görüldüğü belirtilmiştir. Bu durumun nedeni olarak Türkiye’deki DEHB prevalansının (bozulmanın eşlik etmediği %19.5, bozulmanın eşlik ettiği %12.4) dünya genelindeki DEHB prevalansına (%3,4) kıyasla daha yüksek olmasının gösterilebileceği düşünülmüştür (28; 228; 229).

Çalışmamızda mevcut literatürle uyumlu olarak ÖÖB’ye en sık dikkatsizlik alt tipinin (%48,1) eşlik ettiği belirlenmiştir (155; 230). Her bir bozulma alanı (okuma, yazılı anlatım ve matematik) ayrı ayrı değerlendirildiğinde de sık eşlik eden alt tipin yine dikkatsizlik alt tipi olduğu bulunmuştur. Okuma bozukluğu ile DEHB arasındaki ilişkinin semptom boyutunda incelendiği çalışmalarda hiperaktivite/dürtüsellik alt tip belirtilerine kıyasla dikkatsizlik alt tip belirtilerinin daha ilişkili olduğu gösterilmiştir (156). Benzer şekilde matematik bozukluğu ve DEHB arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalarda dikkatsizlik alt tipi ile hiperaktivite-dürtüsellik alt tipine göre daha güçlü bir ilişki gösterilmiştir (231; 232). Sonuçlarımızda literatürle uyumlu olarak ÖÖB ile birlikte en sık dikkatsizlik alt tipinin görülmüştür.

5.5. Hasta Grubunda DSM-5’e göre Bozulma Alanlarına İlişkin Bulgular

Yapılan çalışmalardan elde edilen bulgularda tek bir alanda bozulma olabileceği gibi, ayrıca bir öğrenme alanında başarısızlık gösteren çocukların sıklıkla diğer alanlarda da başarısızlık yaşadığı bildirilmiştir (175). Okuma, yazılı anlatım ve matematik alanlarında birlikte görülme oranları %30-60 olarak bildirilmiştir (80).

Çalışmamızda sadece okuma bozukluğu olan iki çocuk(%3,8) olduğu, sadece matematik ve yazılı anlatım bozukluğu olan olgunun bulunmadığı belirlenmiştir. Her üç alanda bozulma yaşayan çocukların oranının ise %67,3 olduğu bulunmuştur. Literatürde yapılan çalışmalarda Willcutt ve ark. (2019) yaptığı çalışmada okuma ve matematik bozukluğunun komorbiditesi her iki bozukluğun farklı tanımlamaları ile değerlendirilmiş ve % 47-69 arasında değişen oranlar bildirilmiştir (80). Cappa ve

ark. (2015) çalışmasında tek başına okuma, yazılı anlatım ve matematik bozukluğu oranları %5,7; üç bozukluğun bir arada görülme oranı ise %60 olarak belirtilmiştir (233). Beş farklı çalışmanın değerlendirildiği bir çalışmada ise okuma bozukluğu oranı %4–10 belirtilmiştir (234). Matematik bozukluğu için ise farklı çalışmalarda %6,1–10,2 olarak bildirilmiştir (235; 236). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise tek başına okuma bozukluğu %3,8, tek başına yazılı anlatım bozukluğu %3,8, tek başına matematik bozukluğu %17, her üç bozukluğun birlikte görülme oranı ise %37,5 olarak belirtilmiştir (227). Çalışmamızın klinik bir çalışma olması, hasta seçimimiz ve kullanılan tanı kriterlerinin farklılığı nedeniyle sıklık bulgularımızı literatürle kıyaslamak mümkün olmamıştır.

5.6. Hasta ve Kontrol Gruplarının ÖÖB Bataryasına İlişkin Bulgularının Karşılaştırılması

Çalışmada ÖÖB’de sıklıkla sorun yaşandığı bilinen görsel algılama, sıralama ve ardışıklık becerileri, sağ-sol ayırt etme, lateralizasyon ve ince motor becerilerini değerlendirme imkanı sunan ÖÖB Bataryası kullanılmıştır. ÖÖB Bataryasında toplam 9 alt test uygulanmıştır. Çalışmamızda Harris lateralleşme alt testi dışında tüm alt testlerin hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı olarak ÖÖB tanısında ayırt edici olduğu bulunmuştur. Bulgular değerlendirirken belirtilen (190) norm değerleri ve kesme puanlarının yanısıra ham puanlarda karşılaştırılmış ve daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu sonuçlar elde edilmiştir (193; 237). ÖÖB bataryası ile ÖÖB ve ÖÖB-DEHB’yi içeren tanı grubu ile kontrol grubu arasında ayırıcı tanıya yardımcı olduğu belirtilmesine (193) karşın, ÖÖB ve ÖÖB-DEHB grupları arasında testlerden alınan puanlar arasında anlamlı farklılık bulunmadığı ve ÖÖB ve DEHB arasında ayrıca bir profil elde edilemediği belirtilmiştir (190; 193). Bu bulgu DEHB komorbiditesi durumunda ÖÖB bataryası ile ölçülen ÖÖB belirtilerini daha da artırmadığı ve bataryada ölçülen özelliklerin DEHB ile ilişkili olmadığı şeklinde yorumlanmıştır. Çalışmamızda batarya değerlendirmelerinde karşılaştırmalar ÖÖB ve kontrol grubu arasında yapılmıştır. Çalışmamızda bataryanın pek çok bilişsel süreci sistematik bir şekilde değerlendirme imkânı tanıdığı için çocukların güçlük yanlarının ve alanların belirlenebilmesi açısından önemli olduğu düşünülmüştür. Ayrıca bu avantajın yanı sıra ve daha önemlisi standart bir tanı testi bulunmayan

ÖÖB'de hasta grubu ile kontrol grubunu ayırmada tanısal katkılarının oldukça faydalı bulunduğu görülmüştür.

5.6.1.Okuma alt testi

Okuma ve okuduğunu anlama becerilerini değerlendirmeye yönelik olarak uygulanan okuma alt testinde; metin okuma süresi, 1 dk'da okunan kelime sayısı, okuma metnine ait 5 soruya verilen doğru yanıt sayısı ve tüm metinde yapılan hata sayısı değerlendirilmiştir. Çalışmamızda hasta grubunda 12 çocuğun (%23,1) okuma becerisini kazanamadığı saptanmıştır. Kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda tüm metni okuma süresinin(sn) daha uzun olduğu, okuma hızını gösteren 1 dk'da okunan kelime sayısının daha düşük olduğu, hasta grubunun metni anlama becerisine yönelik sorulan sorulara daha az doğru yanıt verdiği ve tüm metinde yapılan hata sayısının daha fazla olduğu bulunmuştur. Hasta grubunda değerlendirilen 14 hata türünün daha fazla görüldüğü, hasta ve kontrol grupları arasında tersten okuma ve satır tekrar etme hata türleri dışında anlamlı farklılık bulunduğu saptanmıştır. Okuma alt testinin kullandığımız formunun gelişim aşamasında ülkemizde farklı okuma metinlerinin kullanıldığı norm değerlerini belirleme çalışmaları yapılmıştır (191; 192; 193). Erden ve ark (191) nüfus temelli örnekleme 1-5.sınıfa giden 2572 öğrenci ile yaptığı çalışmada sınıf düzeylerine uygun metinler okutulmuş, 91 öğrencinin (%1,3) okumayı öğrenemediği belirlenmiştir. Okuma testinde bir dakikada doğru okunan kelime sayısı olarak tanımlanan okuma hızı değerlendirilmiştir (191). Sarıpınar ve ark. (192) tarafından 909 kişilik nüfus temelli örneklem grubu ve ayrıca ÖÖB tanısı alan 64 kişi ve bu grup ile eşleştirilen sağlıklı kontrolle yapılan çalışmada çocukların 1 dakikada doğru okuduğu kelime sayısı ile okuma hızı puanları, okuma hataları, okuduğunu anlama becerisi değerlendirilmiştir ve ÖÖB olan çocukların anlamlı olarak kontrol grubuna kıyasla daha düşük sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Turgut ve ark (193) tarafından yapılan çalışmamızda da kullandığımız okuma alt testinin bulunduğu, 1-5.sınıf arasındaki ÖÖB ve ÖÖB-DEHB tanılı 78 hasta ve 30 sağlıklı kontrolün değerlendirildiği çalışmada, okuma alt testinde ÖÖB ve ÖÖB-DEHB tanılı hasta grubu ile kontrol grubu arasında değerlendirilen parametrelerde anlamlı farklılık bulunmuştur. ÖÖB grubunu kontrol grubundan ayırmada tanıya yardımcı olduğu bildirilmiştir (193). Sonuçlarımızda önceki çalışmalarla (191; 192; 193)

benzer sonuçlar elde edildiği ve ÖÖB ve kontrol grubunu ayırmada tanıya yardımcı olduğu saptanmıştır.

5.6.2. Matematik alt testi:

Matematik alt testinde MEB müfredatına göre çocuğun bulunduğu sınıfta kazanması gereken temel matematik becerileri değerlendirilmiştir. Matematik alt testi için norm değerleri bulunmamaktadır (190). Bu alandaki becerileri değerlendirirken aynı zamanda klinik gözlem ve yoruma ağırlık verilmesi önerilmiştir (190). Sayı kavramı, zihinden hesaplama, toplama ve çarpım sorularında her alt bölüm için %50 'den fazla yapılan hata sayısı ÖÖB lehine yorumlanmıştır. Çalışmamızda sayı kavramı, zihinsen hesaplama, toplama ve çarpım sorularının tümünde kontrol grubuna kıyasla hasta grubunun anlamlı derecede düşük puanlar aldığı belirlenmiştir. Turgut ve ark. (193) çalışmasında toplama sorularında ÖÖB ve ÖÖB-DEHB grupları kontrol grubuna göre kıyasla anlamlı derecede düşük puanlar aldığı ancak çarpma sorularında sadece ÖÖB-DEHB grubunun kontrol grubuna göre anlamlı düşük puan aldığı belirtilmiştir. Çarpma becerisi açısından ÖÖB ve ÖÖB-DEHB grupları arasında fark olmamasının örneklem büyüklüğüne bağlı olabileceği belirtilmiştir (193).

5.6.3. Yazma alt testi

İşittiğini yazma, gördüğünün yazma ve serbest yazma alt testlerinde hasta ve kontrol grubu karşılaştırmaları hem aldıkları ham puanlar hem de norm değerlerine göre yapılmıştır. ÖÖB, ÖÖB- DEHB ve kontrol grubu ile yapılan çalışmada toplam hata, harf karıştırma ve imla hatalarının tanı gruplarında kontrol grubuna oranla anlamlı derecede fazla görüldüğü, ayrıca ÖÖG+DEHB grubunda ek olarak harf atlama, birleşik yazma hatalarının kontrol grubuna oranla fazla olduğu görüldüğü belirtilmiştir (193). Çalışmamızda işittiğini yazma alt testinde hasta grubunda 15 çocuğun kendisine dikte edilen 3 cümleyi yazamadığı saptanmış olup ters yazma, hece ayırma, harf ekleme hata türleri dışında yapılan hata sayılarının hasta grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. Norm değerlerine göre yapılan karşılaştırmada ise ters yazma ve hece ekleme hata türleri

dışında gruplar arasında hasta grubu aleyhine anlamlı farklılık olduğu bulunmuştur. Ayrıca hasta ve kontrol grubu arasında en sık gözlenen hata türünün imla hatası olduğu, bunu harf karıştırma hata türünün izlediği; ters yazma ve sözcük ekleme hata türlerinin kontrol grubunda hiç yapılmadığı belirlenmiştir. Gördüğünün yazma alt testinde ise 2 çocuğun kopya ederek yazamadığı, hata sayılarının işittiğini yazma alt testine oranla daha az sayıda olduğu gözlenmiştir. Kontrol grubunda harf karıştırma, sözcük ekleme ve ters yazma hata türlerinin hiç yapılmadığı belirlenmiştir. Serbest yazma alt testinde ise 19 çocuğun istenen görevi yerine getiremediği belirlenmiştir. Hasta ve kontrol grubu arasında hata sayılarının karşılaştırılmasında sözcük ekleme hata türü dışında gruplar arasında hasta grubunun aleyhine anlamlı farklılık saptanmıştır. Norm değerlerine göre yapılan karşılaştırmada ise sözcük atlama ve sözcük ekleme hata türleri dışında anlamlı farklılık bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubunda en sık gözlenen hata türünün imla hatası olduğu, bunu harf atlama ve harf karıştırma hata türlerinin izlediği belirlenmiştir. Kontrol grubunda ise sözcük atlama, hece ekleme, sözcük ekleme ve ters yazma hata türlerinin hiç yapılmadığı belirlenmiştir. Liteartürde ÖÖB li çocuklarda yazım hataları sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Özellikle " b, d, m, n, p" harflerinin yazımında hatalar, görsel uyarıları algılamakta güçlük olduğu için tersten yazma, harf ekleme, noktalama işaretlerinin kullanmama sık görülen hatalar olduğu belirtilmektedir (238). Çalışmamızda yazma alt testindeki her üç alt görevin ÖÖB grubunu tanı grubundan ayırmada anlamlı olduğu, ülkemizde yazma alt testi ile ilgili yapılan çalışmalarla uyumlu bulgular elde edildiği belirlenmiştir (191; 193).

5.6.4.Gessel figürleri puanı

ÖÖB’de görsel-algısal değerlendirme ve el-göz koordinasyonu ve ince motor becerilerini değerlendirmeye yönelik kullanılan (190; 193) Gessel figürleri testi her olgu için doğru çizilen şekil sayısı ile belirlenmiştir. Çalışmamızda kontrol grubuna kıyasla Gessel figürlerinden alınan puanlar karşılaştırıldığında hasta grubundaki çocukların anlamlı düzeyde daha düşük puan aldıkları, sınıf düzeyi arttıkça testten alınan puanların arttığı saptanmıştır. Turgut ve ark. (193) çalışmasında tanı grupları (ÖÖB ve ÖÖB-DEHB) ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Testin görsel-mekansal algılamının nesnelere tanıma, isimlendirme, yön algısı,

yönlenim ve ince motor beceriler mekâna ilişkin üst düzey düşünme süreçlerini değerlendirildiği belirtilmektedir (190). ÖÖB olan çocuklarda ise okul öncesi dönemden itibaren bu becerilerin etkilendiği bilinmektedir (54; 146). Çalışmamız ve literatürle uyumlu olarak bu testin ÖÖB yi kontrol grubundan ayırmada faydalı olacağı düşünülmüştür.

5.6.5.Saat çizme

Saat çizme testinde görsel algılama, görsel ardışıklık (sıraya koyma), organizasyon, sayı bilgisi, soyut düşünme, planlama ve ince motor becerileri değerlendirmesi amaçlanmıştır (144). Saat çizme puanları yaşa göre göre belirlenmiş norm değerleri (190) ile karşılaştırıldığında kontrol grubuna oranla hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük puanlar olduğu saptanmıştır. Turgut ve ark. (193) çalışmasında saat çizme testinde ÖÖG ve ÖÖG+DEHB grupları birbirine yakın puanlar alırken, tanı grupları ve kontrol grubu arasında anlamlı farklar elde edilmiştir. Ayrıca ÖÖB olgularında özellikle görsel uzamsal becerilerde yaşanan sorunlar ÖÖB'nin mekanizmalarının açıklanmaya çalışıldığı kuramlardan magnoselüler defisit ile ilişkilendirilmiştir (127). Bununla birlikte DEHB olan çocuklarda da görsel algılamada sorunlar yaşanabileceği belirtilmektedir (239) .Sonuç olarak saat çizme testinin özellikle ÖÖB'yi ayırt ettiğini söylemek zor olsa da testin görsel algılama, görsel ardışıklık (sıraya koyma), organizasyon, sayı bilgisi, soyut düşünme, planlama konusunda uygulayıcının gözlemi ile birleştiğinde oldukça yararlı olduğu gözlenmiştir.

5.6.7.Head sağ-sol ayırt etme testi

ÖÖB olgularında sol el kullanımının normal popülasyona göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (144). Çalışmamızda hasta grubunda %13.5 oranında (n=7) , kontrol grubunda ise %13,0 oranında(n=6) sol el tercihi olmuştur ve el tercihi açısından gruplar değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla benzer bulgular saptanmıştır (143; 144). Head sağ-sol ayırt etme testinde değerlendirilen “Kendinde”, “Kendinde çapraz” ve “Karşıdakinde” alt bölümlerin tümünde hasta grubunun kontrol grubuna kıyasla daha

az doğru yanıtlar verdiği, ortalamanın altında kaldığı bulunmuştur. Sonuçlarımız ÖÖB olgularının kontrol grubuna kıyasla sağını ve solunu ayırt etmekte zayıf olduğunu gösteren daha önceki bulguları desteklemektedir (193).

5.6.8.Harris lateralleşme testi

El, göz ve ayak kullanımındaki sağ-sol üstünlüğün değerlendirilmesi için yapılan testteki bulgularımızda sadece el lateralizasyonu açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Ayrıca el tercihi konusunda gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Literatürde ÖÖB olan bireylerde sol el kullanımının daha sık gözlendiği ve sol göz dominansı olan bireylerin okuma bozukluğu gelişimi açısından risk altında olduklarını belirtilmektedir (240; 241). Çalışmamızda sadece el lateralizasyonu açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmada da çalışmamızla benzer şekilde ÖÖB ve sağlıklı grup arasında lateralleşme testinde fark bulunmamıştır (193).

5.6.9.Öncelik –sonralık ilişkileri

Günler ve aylara ilişkin öncelik-sonralık soruları açısından hasta ve kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırılmada çalışmalarla uyumlu olarak ÖÖB aleyhine anlamlı farklılık bulunmuştur (193). Bu alt testte değerlendirilen ardışıklık becerileri beklenildiği gibi ÖÖB grubunda başarısızlıkla sonuçlanmakta ve bu görevin sağlıklı grup ile tanı gruplarını ayırt etmede ve klinik ortamda kullanımında faydalı olacağını düşündürmektedir.

5.6.10. Alfabetik sıralama ve ritmik sayma

Hasta ve kontrol gruplarında alfabenin harflerinin yazdırılması sırasında çocuğun alfabede yazabildiği harf sayısı, bu harfleri doğru sırada yazma becerisi ve harflerin yazımında ortaya çıkan hataların (ters yazma, harf karıştırma) değerlendirilmesi amaçlanmıştır (144).Hasta grubundaki çocukların 29 harfin tamamını yazamadığı, sıralamada hata yaptığı, harfleri karıştırdığı gözlemlenmiştir. Sınıf düzeylerine göre değişen ritmik sayma becerisinin değerlendirildiği görevde hasta grubunda, ritmik sayamama yanında rakamları ters yazma, rakam atlama, rakamları yazmaya sağdan

başlama gibi hatalar yapıldığı gözlenmiştir. Bu iki testte sıralama becerilerini değerlendirmenin yanısıra temel okuma ve aritmetik becerilerini öngörmemizi sağlayan alfabenin öğrenilmesi ve ritmik sayma becerileride değerlendirilmiş ve ÖÖB ve sağlıklı grubu ayırmada tanıya yardımcı olacağı düşünülmüştür.

5.7.Hasta ve Kontrol Gruplarının WISC-R Puanlarına İlişkin Bulgularının Karşılaştırılması

Klinik kullanımının yaygın olması ve standizasyonunun olması nedeniyle WISC-R ÖÖB tanısında sıklıkla başvuru yapılan testlerdendir (242). Ancak ÖÖB için tanısal özgüllüğü bulunmadığı belirtilmiş olup (243) ve ÖÖB tanısını desteklemek amacıyla kullanılmaktadır (244). Çalışmamızda WISC-R zeka testi sözel, performans, toplam zeka puanlarının ve tüm alt testlerin hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla oldukça düşük olduğu bulunmuştur. Hasta grubunda sözel zeka puan ortalamasının performans puan ortalamasına göre daha 7-10 puan daha düşük olduğu, ancak kontrol grubunun ortalama puanları arasında böyle bir farklılık saptanmadığı bulunmuştur. ÖÖB ile ilgili literatür incelendiğinde ÖÖB olan çocuklarda sözel ve performans zeka bölümleri arasında puan farklılıkları olduğu belirtilmiştir (243; 242). Ayrıca ÖÖB 'li çocuklarda en düşük puanların sözel zeka puanında aldıkları gösterilmiştir (242). Aynı zamanda sözel zeka puanındaki düşüklük genel zeka puanına yansımaktadır. WISC_R testi sıklıkla DEHB tanısında da başvuru yapılan bir testtir. Yüksek komorbidite gösteren ÖÖB ve DEHB etyolojik olarak bazı ortak risk faktörlerini paylaşmakta aynı zamanda klinik olarak da örtüşmektedirler. Hem DEHB hem ÖÖB tanısında kullanılan WISC-R testinin ayırıcı tanısının bu iki patoloji için düşük olduğu ifade edilmektedir (243; 245). Ülkemizde yapılan çalışmalarda WISC-R testi kategorilerinin ÖÖB'yi DEHB gibi sık eşhastalanım gösterdiği patolojilerden ayırt edici niteliğinin düşük olduğu gösterilmiştir (144). WISC-R testi ile değerlendirme yapılan bir çalışmada DEHB, ÖÖB ve DEHB+ÖÖB olan çocuklar incelenmiş ve çalışmada DEHB tanısı konan çocukların sözel zekâ bölümü puanlarının ÖÖB ve DEHB+ÖÖB tanısı alanlardan daha yüksek olduğu belirtilmiştir (246). Çalışmada ayrıca ÖÖB'nin WISC-R sözel puanını DEHB 'ye kıyasla olumsuz etkilediği görülmüştür. Bir diğer çalışmada sözel zeka puanı, toplam zeka puanlarının, sözel alt testlerden ise genel bilgi, benzerlik, sözcük dağarcığı,

resim tamamlama puanlarının ÖÖG ve ÖÖG+DEHB gruplarında kontrol grubundan anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur (144). Korkmazlar'ın çalışmasında ise genel bilgi, aritmetik, sayı dizisi, resim düzenleme, küplerle desen, parça birleştirme, performans zeka puanı ve toplam zeka puanları açısından ÖÖB grubunun kontrol grubundan anlamlı derecede düşük puan aldığı belirtilmiştir (247). Sözel puanda görülen düşüklüğün sözel alt testlerde yer alan sıralama, kodlama, geri çağırma gibi bilişsel işlevlerin yerine getirilmesinde yaşanan sorunlarla ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Bilişsel işlevlerle birlikte sosyal-duygusal alanda güçlükleri olan ÖÖB'li çocukların sosyal yargılama, pratik bilgi, sosyal yaşama uyum ve organize etme gibi güçlükleri yaşaması ile ilişkili olabileceği de eklenmiştir (242; 248). Alt testlere bakılacak olursa literatürle uyumlu olarak öğrenme yoluyla kazanılan genel kültür dağarcığı ve dili kullanma becerilerinin değerlendirilmesinin yanında test maddelerinin içerisinde yer alan ay-gün, yıl kavramları, ayrıca bellek ile ilişkili sorularda ÖÖB'li çocuklarda sıklıkla etkilendiği bilinen alanlar olup hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla düşük puanlar alınması beklenen bir sonuçtur. Kavramsal ve mantıksal yargılamanın değerlendirildiği benzerlikler alt testinde ise ÖÖB de sıklıkla etkilendiği bildirilen çağrışımsal düşünme, soyutlama, nesnelerin bellekte kodlanması ile ilgili fikir veren bu alt testin puanları literatürle uyumlu olarak ÖÖB'li çocuklarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Aritmetik alt testi özellikle matematik bozukluğunun değerlendirilmesinde önemli bir alt testtir. Test sırasında soruların başkası tarafından okunması, kâğıt kalem kullanılmaması gibi testin gereklilikleri kısa süreli bellek, dikkat ve işitsel soruların ard arda yorumlanmasını gerektirmektedir. ÖÖB olan çocukların sıklıkla kısa süreli bellekte güçlük yaşadığı (162), hem okuma hem matematik bozukluğunda yavaş işlem hızına sahip oldukları (249) belirtilmiştir. Bulgularımızda çalışmalarla uyumlu olarak aritmetik alanda gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Pratik bilgi, sosyal yargılama, bilgileri organize etme becerilerini değerlendiren yargılama alt test puanları da literatürle uyumlu olarak ÖÖB olan çocuklarda düşük bulunmuştur.

5.8. Hasta ve Kontrol Gruplarının FOXP2 Gen Varyasyonuna İlişkin Bulgularının Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grupları FOXP2 gen varyasyonu açısından yeni nesil dizi analizi yöntemi ile incelenmiştir. Tüm çalışma grubunda FOXP2 geninde toplam 17 çeşit varyasyon saptanmıştır. Hasta grubunda 42 çocukta bulunan varyasyon sayısı toplamda 13 iken, kontrol grubunda 27 çocukta bulunan varyasyon sayısı 4'tür. Çalışmamızda FOXP2 gen varyasyonunun hem sayı hemde görülen varyasyonların çeşitliliği açısından ÖÖB grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. Literatürde daha önce yeni nesil dizi analizi yöntemini kullanarak tüm ÖÖB grubunun değerlendirildiği bir çalışma bulunmamıştır. Literatürde bu gen ile ilgili yapılan çalışmalar, yapılan bağlantı analizi çalışmalarından elde edilen varyasyonlar ve daha önceki çalışmalar referans alınarak belirli varyasyonların seçilmesi ile sadece disleksi olan gruplarla çalışıldığı görülmüştür. Bu açıdan FOXP2 gen varyasyonunun varlığını ÖÖB ve kontrol grubunda araştıran ilk çalışma olduğu düşünülmektedir. Hasta grubunda varyasyon sayı ve çeşitliliğinin kontrol grubuna kıyasla yüksek olması FOXP2'nin literatürde kabul eden genel görüşle uyumlu şekilde disleksi ile ilişkisini destek nitelikte olabileceği düşünülmüştür.

FOXP2 geni ilk olarak konuşma bozukluğu olan geniş bir ailede tanımlanmış (7) ve daha sonraki yıllarda dil bozuklukları ile ilişkili olabilecek diğer patolojilerle de ilişkisi araştırılmıştır (97). Yapılan çalışmalarda otizm (121), dil bozuklukları (120), şizofreni (122; 123; 124) ve disleksi (95; 96; 9; 250) ile ilişkilendirilmiştir. Ancak bu çalışmaların aksini gösteren bulgularda (98; 251) elde edilmiştir.

Ayrıca gendeki varyasyonlar homozigot ve/veya birden fazla heterozigot (birleşik) heterozigot varyasyon içerenler ve yalnızca heterozigot varyasyon içerenler şeklinde gruplara ayrılarak değerlendirildiğinde hasta grubunda homozigot ve/veya birleşik heterozigot içerenlerin sayısının hasta grubunda anlamlı derecede daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu durum varyasyonun homozigot olması veya birden fazla heterozigot varyasyonun birarada olması durumunda ÖÖB riskini artırabileceğini düşündürmüştür. Literatüre bakıldığında bu gen ile ilgili yapılan çalışmaların SNP seçimi sonrasında yapılmış olduğu, çalışma yöntemimize benzer yöntem kullanan

farklı bir çalışmaya rastlanmadığı görülmüştür. ÖÖB'nin var olan genetik mekanizmaların karmaşıklığı, küçük etki boyutları ve gen-gen etkileşimleri ile birçok genin birleşik etkisine bağlı olduğu ifade edilmiştir (252). Bir olasılık olarak FOXP2 geninde saptanan varyasyonların bazı benzersiz etkilere katkıda bulunabileceği ve bu kombinasyonun etkilerinin algılanabilecek kadar büyük olabileceği varsayılabilir.

5.8.1. Hasta grubunda DSM-5'e göre bozulma alanlarına göre varyasyonların incelenmesi

Çalışmamızda DSM-5'e göre belirlenen bozulma alanlarında (okuma bozukluğu (n=51), yazılı anlatım bozukluğu (n=49) ve matematik bozukluğu (n=37)) FOXP2 gen varyasyonunun olması durumunda okuma bozukluğu riskinin 2,8 kat, yazılı anlatım bozukluğu riskinin 5,9 kat, matematik bozukluğu riskinin ise 4.1 kat daha artığı bulunmuştur. Okuma, yazılı anlatım ve matematik alanlarının üçünde bozulma olan (n=35) çocuklar hasta grubu içinde FOXP2 gen varyasyonu açısından karşılaştırıldığında %88,5'inde (n=31) FOXP2 gen varyasyonu bulunduğu belirlenmiş olup, FOXP2 gen varyasyonunun varlığında her üç bozukluğun bir arada görülme riskinin hasta grubunda 5,1 kat daha artığı bulunmuştur. FOXP2 geni ve dil gelişimindeki rolü henüz tam olarak bilinmese de bu gen dil gelişimiyle ilişkisi kanıtlanan ve en çok çalışan genlerden biri olarak tanımlanmaktadır (5). FOXP2'nin dil ve dil bozuklukları ile ilişkili patolojilerle ilişkili olduğu belirtilmiştir (97; 253). Okuma bozukluğunda dil gelişiminin önemi pek çok farklı çalışmada vurgulanmaktadır (75; 76; 77) . Dil gelişiminde ve sözel dil becerilerinde problem yaşayan çocukların okuma-yazma becerilerinin gelişiminde gerekli olan fonolojik duyarlılık, anlatma ve sözel dille yazı dili arasında bağlantı kurma gibi alanlarda problemler yaşadıkları bildirilmektedir (254). Ayrıca dil gelişimi yetersizliği olan çocukların normal gelişim gösteren çocuklara kıyasla metafonolojik (kafiyeleme, heceleme ve sesleri tanımlama) ve morfosentaktik (biçim - tümce) alanlarda daha düşük becerilere sahip oldukları belirtilmektedir (254). Çalışmalarda ÖÖB de disleksi ve okuma becerileri ile ilişkilendirilen bu gen bizim çalışmamızda da tüm bozulma alanları ile ilişkili bulunmuştur. Literatürde ÖÖB'de tüm alanlarının FOXP2 geni ile ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışma bulunamamıştır. Bu durumda bazı yazarlar tarafından öğrenme bozukluklarının genetik, nörobiyolojik ve bilişsel

risk faktörlerini paylaşan farklı ama ilişkili yapılar olarak değerlendirilmesi gerektiği (175) ve ortak davranışsal-genetik etyolojiye sahip oldukları görüşünün etkili olabileceği bir varsayım olarak belirtilebilir. Ancak tüm bunlarla birlikte çalışmamızda ÖÖB grubundaki çocukların neredeyse hepsinde okuma bozukluğu görülmesi, okuma güçlüğü çeken matematik ve yazılı anlatım alanında da sorunlar yaşayabileceği göz önüne alındığında, belirlenen FOXP2 gen varyasyonlarının okuma bozukluğu ile mi ilişkili yoksa diğer alanlardaki bozulma ile mi ilişkili olduğunu saptamanın güç olacağı düşünülmüştür. Daha geniş örneklem grubu ile ve ÖÖB bozulma alanlarının daha spesifik olduğu bireylerde çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5.8.2. DSM-5 göre bozulma alanlarının şiddet derecelerinin FOXP2 gen varyasyonu açısından karşılaştırılması

Okuma, yazılı anlatım ve matematik alanlarındaki bozulma hasta grubunda DSM-5 kriterlerine göre işlevsellikteki bozulma düzeyi esas alınarak FOXP2 gen varyasyonu açısından karşılaştırıldığında sadece okuma bozukluğu olan (n=51) çocuklarda anlamlı farklılık olduğu ve bu farklılığın ağır olmayan ve ağır düzeyde bozulma gösteren gruplar arasındaki farktan kaynaklandığı bulunmuştur. Bu farklılığın FOXP2 geni ve disleksi çalışmaları ile uyumlu olarak okuma görevleri ile ilişkisini destekler nitelikte olduğu düşünülmüştür (95; 96; 9; 250). Ancak DSM-5 ile birlikte tanımlanan bu işlevsellikteki bozulmanın derecelendirilmesi ve FOXP2 geni varyasyon varlığı arasındaki ilişkinin incelendiği benzer çalışmaların olmaması nedeniyle literatür karşılaştırması yapılamamıştır.

5.8.3. ÖÖB bataryası ve FOXP2 gen varyasyonlarına ilişkin bulgular

5.8.3.1.Okuma alt testi bulgularının FOXP2 gen varyasyonu açısından karşılaştırılması:

Disleksi, okuma doğruluğu, akıcılık ve yazım becerilerinin gelişimini etkileyen nörogelişimsel bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (255). Okuma akıcılığı çoğunlukla metni hızlı, doğru ve uygun ifade ile okuma becerisi olarak tanımlanmaktadır (256). Çalışmamızda ÖÖB bataryasının okuma alt testi ile okuma

hızı ve doğru okuma, ayrıca okuduğunu anlama değerlendirilmiştir. Çalışmamızda metin okuma süresi ve toplam hata sayısının Foxp2 geninde varyasyon taşıyanlarda taşımayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür. Okuma hızını öngören ldk'da okunan kelime sayısı ile anlamlı ilişki bulunamamıştır. Ayrıca okuma becerisi kazanamayan ve değerlendirmeye alınamayan 12 çocuktan %75'inin (n=9) FOXP2 gen varyasyonu taşıdığı bulunmuştur.

FOXP2 gen varyasyonu homozigot ve/veya birleşik heterozigot varyasyon içerenler ve yalnızca heterozigot varyasyon içerenler şeklinde gruplanarak karşılaştırıldığında; okuma hızı hakkında bilgi veren metin okuma süresi, bir dakikada okunan kelime sayısı bulgularında anlamlı farklılık saptanmıştır. Metin okuma süresinde saptanan bu farklılığın özellikle varyasyon taşımayan grup ve homozigot ve/veya birleşik heterozigot varyasyon içeren grup arasında olduğu belirlenmiştir. Bir dakikada okunan kelime sayısı bulgularında farklılığın homozigot ve/veya birleşik heterozigot varyasyon içeren grup ile heterozigot varyasyon içeren grup ve ayrıca birleşik heterozigot varyasyon içeren grup ile hiç varyasyon içermeyen grup arasında olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlarda varyasyon taşımayan grubun okuma hızının anlamlı olarak varyasyon taşıyanlara kıyasla daha iyi olduğu ve mevcut varyasyonun homozigot olması ya da birden fazla heterozigot varyasyonun birarada olması durumunda okuma hızının daha olumsuz etkilendiği bulunmuştur. Ayrıca okuma doğruluğu hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlayan metinde yapılan toplam hata sayısının homozigot ve/veya birleşik heterozigot varyasyon içeren grupta, hiç varyasyon içermeyen gruba kıyasla anlamlı olarak daha fazla olduğu belirlenmiştir.

Okuma alt testi bulgularından metin okuma süresinin norm değerleri ile FOXP2 gen varyasyonu varlığı açısından yapılan karşılaştırmada ham puan bulguları ile elde edilen anlamlı farklılığın ortadan kalktığı bulunmuştur. Bu durumun açıklamasında okuma becerisi için tanımlanan normal ve bozulmuş uçlar (disleksi) arasında kesinti olmaksızın sürekli bir boyut olması ve dislekside tanı koyulurken normal okuma becerilerinden net bir kesim noktası ile ayrılamamasının daha doğru olabileceği düşünülmüştür (13; 71).

Okuduğunu anlama DSM-5 'te okuma bozuklukları içerisinde doğru ve akıcı okumadan farklı olarak ayrıca belirtilmiştir. Okuduğunu anlama için ayrıca dislekside temelde bozulduğu belirtilen kod çözümlen, fonolojik farkındalığın sadece okuduğunu anlamada sorun yaşayan çocuklarda korunmuş olabileceği, etyolojisinde daha geniş sözlü dil becerilerinin (kelime bilgisi, dil bilgisi, pragmatik dil becerileri) etkilendiği belirtilmiştir (71; 257; 177). Çalışmamızda da okuduğunu anlamayı değerlendiren metin sorularına verilen doğru yanıt ile FOXP2 geni arasında herhangi bir anlamlı ilişki bulunamamıştır.

5.8.3.2. Matematik alt testi bulgularının FOXP2 gen varyasyonu açısından karşılaştırılması:

Matematik alanında sayı kavramı, zihinden hesaplama, toplama soruları ve çarpım tablosu ile ilgili sorular değerlendirilmiştir ancak sadece toplama sorularında anlamlı farklılık bulunmuştur. Benzer bir çalışma olmadığından bir literatür karşılaştırması yapılamamıştır. Ayrıca daha çok dil becerileri, fonolojik farkındalıkla ilgili görevlerle ilişkilendirilen FOXP2 geninin matematik alanındaki becerilerle ilişkisinin kısıtlı olması öngörülebilmektedir. Ancak okuma ve matematik bozukluğunu birbirinden bağımsız patolojiler olmadığı, yetersiz bellek ve yavaş işlem hızı içeren ortak risk faktörlerini barındıran bozukluklar olduğu belirtilmiştir (249). Görülen bilişsel eksikliklerin büyük olasılıkla ortak genetik etkiler gibi örtüşen etiyolojik risk faktörleri (258; 259) ve daha az ölçüde ortak çevresel etkilerden kaynaklandığı belirtilmektedir (163). Çalışmamızda FOXP2 geni ile işlem hızını ve zihinden işlem yapma becerisini değerlendirebileceğimiz toplama alt testinde ilişki saptanmış olup, genin risk faktörü olup olmadığının değerlendirebilmesi için matematik becerileri ile ilgili daha geniş örneklem grubu ile çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5.8.3.3. Yazma alt testi

Dislekside genellikle okuma ile ilgili sorunlara ek olarak, yazma ve imla kurallarında da yeterlilik kazanma konusunda sorunların kendini gösterdiği kabul edilmektedir (141). Çalışmamızda da yazma alt testinde değerlendirdiğimiz 11 farklı hata türünün değerlendirildiği toplam yazım hataları ile FOXP2 gen varyasyonları arasında bir

ilişkinin olduğu belirlenmiştir. İşittiğini yazma görevinde yapılan hata türlerinin ham puanları ve FOXP2 gen varyasyonu karşılaştırılmıştır ve toplam hata sayısında anlamlı farklılık saptanmıştır. Gördüğünü yazma görevinde yapılan hata türlerinin ham puanları ve FOXP2 gen varyasyonu karşılaştırılmıştır. Toplam hata sayısında anlamlı farklılık saptanmıştır. Serbest yazma görevinde yapılan hata türlerinin ham puanları ve FOXP2 gen varyasyonu karşılaştırılmıştır ve anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Foxp2 gen varyasyonunun gruplara ayrılarak işittiğini yazma testinde yapılan hata türlerinin ham puanları ile karşılaştırılmıştır. Ters yazma, birleşik yazma ve hece ekleme hata türlerinde ve toplam hata sayısında anlamlı farklılık saptanmıştır. Gen varyasyonuna göre yapılan grupta sıra ortalamaları dikkate alındığında yapılan hata türlerinde en fazla hatayı homozigot ve/veya birleşik heterozigot varyasyon içeren grubun yaptığı en az hatayı ise varyasyon taşımayan grubun yaptığı görülmüştür (birleşik yazma ve hece ayırma hata türleri istisna olmuştur). Belirlenen anlamlı farklılıkların neden kaynaklandığı bulmak için yapılan karşılaştırmada, farklılığın homozigot ve/veya birleşik heterozigot varyasyon içeren grup ile hiç varyasyon içermeyen grup arasında olduğu belirlenmiştir. Gördüğünü yazma alt yazma testinde yapılan hata türlerinin ham puanları ile FOXP2 gen varyasyonu gruplara ayrılarak karşılaştırılmıştır. Toplam hata sayısı dışında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Belirlenen anlamlı farklılığın homozigot ve/veya birleşik heterozigot varyasyon içeren grup ile hiç varyasyon içermeyen grup arasında olduğu görülmüştür. Serbest yazma alt testinde varyasyon gruplara ayrılarak karşılaştırıldığında harf atlama ve toplam hata sayısında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu bulunmuştur. Farklılığın homozigot ve/veya birleşik heterozigot varyasyon içeren grup ile hiç varyasyon içermeyen grup arasında olduğu belirlenmiştir. Gen varyasyonuna göre yapılan grupta sıra ortalamaları dikkate alındığında yapılan hata türlerinde en fazla hatayı homozigot ve/veya birleşik heterozigot varyasyon içeren grubun yaptığı en az hatayı ise varyasyon taşımayan grubun yaptığı görülmüştür (sözcük atlama, hece ekleme ve sözcük ekleme hata türleri istisna olmuştur).

5.8.4.FOXP2 gen varyasyonlarının bulunduğu bölgelere göre değerlendirilmesi

FOXP2 ile ilgili çalışmamızda saptadığımız toplam 17 çeşit varyasyon sıralanmıştır: FOXP2-c.1845-4_1845-3insT heterozigot (HET) ve homozigot (HOM), c.672+17T>GT HET ve HOM, c.1914+8A>AT HET, c.1770-13insT HET ve c.1770-13insT HET %15, c.3383+17T>G HET, c.1914+6G>GT HET, c.1770-4dup HET, c.1703G>AG HET, c.1844+24T>CT HET, c.1722+13C>CT HET, c.1371T>C HET, c.597+17T>G HET, c.1151A>AT HET, c.597_599 del ACA HET ve c.2092G>AG HET. Varyasyonların görüldüğü lokalizasyonlara göre ÖÖB’de klinik ve bataryadan elde edilen bulgularla ilişkisi değerlendirilmiştir.

FOXP2-c.1845-4_1845-3insT heterozigot ve homozigot varyasyonu hem hasta hem de kontrol grubunda saptanmış ve gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu varyasyon varlığında bozulma alanları ve bataryada elde edilen bulgular karşılaştırılmıştır. Ancak anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bu varyasyonun hasta grubunda 6 çocukta diğer varyasyonlarla beraber bulunduğu saptanmıştır. Bu varyasyona ilişkin SNP (rs398005923) literatürde tarandığında ilgili çalışma bulunamamıştır ve bir literatür karşılaştırması yapılamamıştır.

FOXP2-c.1770-4dup-c.1770-13insT ve c.1770-13delT heterozigot varyasyonları olmak üzere 3 farklı varyasyonun sadece hasta grubunda ve toplamda 10 çocukta olduğu bulunmuştur. Bu lokalizasyonda çalışmamızda saptadığımız 3 farklı varyasyonun SNP ‘sinin rs398005923 olduğu görülmüştür. Okuma bozukluğunda FOXP2-c.1770 lokalizasyonunda varyasyon taşıma durumunun hasta grubu ve tüm grupla yapılan karşılaştırmasında anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuştur. Yazılı anlatım bozukluğu ve matematik bozukluğu alanları karşılaştırıldığında ise hasta grubu içinde anlamlı farklılık bulunmamasına rağmen, tüm grup ile yapılan karşılaştırmalarda anlamlı farklılık bulunmuştur. Ayrıca okuma alt testindeki bulgular açısından karşılaştırıldığında okuma hızını veren bir dakikada okunan kelime sayısında varyasyon taşıyanların anlamlı olarak daha düşük sonuçlar aldığı bulunmuştur. Ayrıca tüm grupta iki kelimelik cümle kurma yaşı açısından karşılaştırıldığında bu varyasyonları taşıyanlarda anlamlı olarak konuşma zamanının daha geç olduğu bulunmuştur. Bu bölgede yer alan varyasyonlara ait rs398005923

akseptör splicing varyant (bir intronun 3' ucu ile onu takip eden ekzonun 5' ucu arasında) olduğu görülmüştür. rs398005923'e ait literatürde yapılmış bir çalışma bulunamamıştır. Ancak (FOXP2)1770-4dup HET varyasyonu ile ilgili protein değişikliğine yol açmadığı belirtilmiş, 3 farklı kaynak tarafından yapılan bildirimlerde dil ve konuşma bozukluğu ve nörogelişimsel bozuklukta (birinde patoloji belirtilmemiş) görüldüğü, patojen olmadığı belirtilmesine rağmen patojenitesi ile çelişkili yorumlar olduğu bildirilmiştir (260). Çalışmamızda da 1770 bölgesinde heterozigot insersiyon, delesyon ve duplikasyon bölgesinde varyasyon taşıyanların sadece hasta grubunda 10 çocukta görülmesi, bu varyasyonlara ait SNP'nin sessiz mutasyona yol açtığı bilinmesine rağmen yer aldığı bölgenin ekzon sınırında yerleşmiş olması nedeniyle görülen varyasyonun farklı etkileşimlere yol açabilme ihtimalinin ve ÖÖB patolojisinde katkısının olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca dil bozuklukları ile ilişkisi bilinen FOXP2 geninde, çalışmamızda saptadığımız bu varyasyonların dil gelişiminde rolü olup olmadığının belirlenebilmesi açısından dile ait daha ayrıntılı değerlendirme ve daha geniş örneklem grubu ile çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

FOXP2-c.672_17T>G heterozigot ve homozigot varyasyonları hem hasta, hem de kontrol grubunda saptanmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu varyasyon varlığında bozulma alanları ve ÖÖB bataryasında elde edilen bulgular karşılaştırılmıştır. Ancak anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bu varyasyonun hasta grubunda (n=10) kontrol grubundan(n=4) daha fazla sayıda olduğu, ayrıca hasta grubunda 4 çocukta diğer varyasyonlarla beraber bulunduğu saptanmıştır. Bu bölgede yer alan kodlama dizisinde intronik bir varyant olduğu saptanmıştır. Bu bölgedeki varyasyona ilişkin SNP rs10227893 ile ilgili literatürde iki farklı çalışma bulunmuştur. Bunlardan biri MacDermot ve ark. (2005) tarafından yapılan (97) sözel dispraksiden etkilenen 49 kişi ile yapılan bir çalışmada rs10227893 bulunmuştur ve çalışmada toplum örneklemine ait SNP olarak belirtilmiştir. Diğer çalışmada ise 45 otizm ve 53 Asperger Sendromu tanılı çocukla yapılmış ve sonuçlarda rs10227893 saptanmıştır. Bu çalışmanın poster haline ulaşılabilmüş ve posterde devam eden bir çalışma olarak belirtilmiştir (261). Bu

çalışmaların her ikisinde de direk patoloji ile ilişkilendirilmiş bir SNP olarak yer almamıştır.

Çalışmamızda FOXP2-c.672_17T>G varyasyonu ile aynı SNP 'yi paylaşan **FOXP2-c.597+17T>G** (rs10227893) varyasyonunun tek bir hastada ve bir diğer varyasyonla (FOXP2-c.1770-13insT HET) birlikte bulunduğu saptanmıştır. Bu hastada okuma bozukluğu görülmediği, sadece yazılı anlatım ve matematik alanlarında bozulma görüldüğü bulunmuştur. Ayrıca bu hastada geç konuşma öyküsü olduğu saptanmış ve dil gelişiminin geri olduğu belirlenmiştir. FOXP2-c.597+17T>G ile ilişkili SNP rs10227893 ile ilgili bulunan sözel dispraksi ve otizm hastaları ile yapılan çalışmalardan yukarda kısaca bahsedilmiştir (97; 261). Bu rs10227893 ile ilişkili protein değişikliği yapmayan intronik bir varyant olduğu ve patolojik durumu ile ilgili tek kaynaktan belirtilen kayıta benign özellikte olduğu raporlanmıştır (262). Bizim çalışmamızda tek bir kişide tespit edilmiştir ve bu kişinin dil gelişiminde gecikme olduğu bildirilmiştir. Bu bölge ile ilgili literatürde çalışma bulunamadığı için bir karşılaştırma yapılamamıştır. Ancak dil gelişimi ile ilişkili olabileceği öngörülmüştür. Ayrıca hastada tek başına değil FOXP2-c.1770-13insT HET varyasyonu ile birlikte bulunmuştur. Çalışmamızda saptanan intronik varyantlar FOXP2'nin protein dizisini değiştirmemektedir. Ancak henüz bilinmeyen bir fonksiyonel varyant için bir marker olabileceği veya gen ekspresyonunun düzenlenmesini değiştirebileceği öngörülmektedir.

Bir diğer varyasyon olan **FOXP2-c.1914+8A>T** heterozigot varyasyonunun sadece hasta grubunda 5 çocukta bulunduğu ve kontrol grubunda olmadığı saptanmıştır ve gruplar arasında varyasyon varlığı açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. Bir hasta hariç kalan dört hastada diğer varyasyonlarla birlikte bulunduğu belirlenmiştir. Tüm grupta okuma alt testindeki bulgular açısından FOXP2-c.1914+8A>T varyasyonu varlığı değerlendirildiğinde metni okuma süresi ve bir dakikada okunan kelime sayısına göre yapılan kıyaslamada anlamlı farklılık saptanmıştır. Ayrıca matematik alt testinde zihinden hesaplama ve toplama soruları testlerinde tüm grup ile yapılan karşılaştırmada anlamlı farklılık saptanmıştır. Varyasyon taşıyanların anlamlı olarak daha olumsuz puanlar aldıkları bulunmuştur. Bu bölgede yer alan varyasyonun rs1425722141 olduğu belirlenmiştir. Bu SNP 'nin ise ekzon ve intron birleşme

bölgesinde yer alan, eksonun 1-3 bazında veya intronun 3-8 bazında bir değişiklik meydana getirebilen bir intronik varyant olduğu bulunmuştur (263). Bizim çalışmamızda sadece hasta grupta saptadığımız bu varyasyon ile ilgili literatürde çalışma bulunamamıştır. Çalışmamızda bu varyasyonun sadece hasta grubunda saptanması, bataryaya göre belirlenen fenotipik profillerle ilişkili bulunması ÖÖB etyolojisinde rol alabileceğini düşündürmüştür. Ancak varyasyonun patojenitesi hakkında bilgi sahibi olabilmek için geniş serilerde çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

FOXP2-c.1371T>C heterozigot varyasyonu hasta grubunda tek bir çocukta ve bir diğer varyasyonla (FOXP2-c.1770-13insT HET) birlikte saptanmıştır. Bu bölgede görülen SNP rs61753357 'dir. Bu SNP'nin eş anlamlı varyant (kodlanmış amino aside herhangi bir değişikliğin olmadığı bir dizi varyantı) olduğu belirtilmiştir (264). Ayrıca bu SNP için nörogelişimsel hastalık, konuşma ve dil bozukluğu ve hastalığın belirtilmediği durum olmak üzere 3 farklı kanıt düzeyi bildirilmiştir. Bunlardan ikisinde benign olduğu, diğerinde ise muhtemelen benign olduğu şeklinde yorumlanmıştır (265). Bizim çalışmamızda bu varyasyonun saptandığı hastada okuma bozukluğu bulunduğu, klinik şiddetinin ağır düzeyde olduğu, okuma bozukluğuna ayrıca yazılı anlatım bozukluğunun eşlik ettiği saptanmıştır. Hastamızın dil gelişiminde bir gecikme bildirilmemiştir. Literatürde bu varyasyonla ilgili çalışma bulunamamıştır. Varyasyonun ÖÖB etyolojisine katkısı hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

FOXP2-c.1722+13C>T HET varyasyonu hasta grubunda tek bir çocukta ve bir diğer varyasyonla (FOXP2-c.1845-4_1845-3insT HET) birlikte saptanmıştır. Bu bölgede görülen SNP rs975776593 'dir. Bu SNP 'nin protein değişikliği yapmayan intronik bir varyant olduğu bildirilmiştir (266). Klinik olarak tanımlanmamıştır. Çalışmamızda bu varyasyonun saptandığı hastada okuma ve yazılı anlatım alanlarında ağır düzeyde, matematik alanında orta düzeyde bozulma gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca dil gelişiminde gecikme olduğu belirlenmiştir. Bu varyasyonla ilgili literatürde tanımlanmış herhangi çalışma bulunmamıştır. Ancak bizim vakamızda hem ağır klinik belirtilerle seyreden bir olguda ve aynı zamanda dil gelişim öyküsünde gecikme olan vakada saptanmıştır. Mevcut verilerle patojenitesi

hakkında yorum yapılamamakta ancak ÖÖB ile ilişkisinin gösterilmesi açısından daha geniş örneklemlerle çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

FOXP2-c.1703G>A HET varyasyonunun tek bir hastada ve bir diğer varyasyonla (FOXP2-c.1914+6G>GT HET) beraber bulunduğu saptanmıştır. Bu bölgede görülen SNP rs1158865993'dir. Bu SNP ile ilgili farklı bölgelerde görülebilecek en ciddi mutasyonun missense mutasyon (kodonda mutasyon sonrasında kodondan sentezlenen aminoasit değişimi ile sonuçlanır) olduğu bildirilmiştir (267). Çalışmamızda bu varyasyonun saptandığı hastada okuma bozukluğu alanında orta şiddette bozulma görüldüğü saptanmıştır. Dil gelişiminde gecikme bildirilmemiştir. Literatürde ilgili bölge ve SNP ile ilgili bir çalışma bulunamamıştır.

FOXP2-c.1844+24T>C HET varyasyonunun tek bir hastada ve diğer iki varyasyonla (FOXP2-c.672+17T>GT HET/c.1845-4_1845-3insT HET) beraber bulunduğu saptanmıştır. Bu bölgede görülen SNP rs187765779'dir. Bu SNP'nin protein değişikliği yapmayan intronik bir varyant olduğu bildirilmiştir (268). Çalışmamızda bu varyasyonun saptandığı hastada orta şiddette hem okuma hem yazılı anlatım alanlarında bozulma görüldüğü bulunmuştur. Dil gelişiminde ise gecikme saptanmamıştır. Literatürde ilgili bölge ve SNP ile ilgili çalışma bulunamadığından karşılaştırma yapılamamıştır.

FOXP2-c.597_599 del ACA varyasyonu kontrol grubunda bir kişide bulunmuştur. Bu varyasyona ait SNP'nin rs398124272 olduğu belirtilmiştir. Bu SNP ile ilgili farklı bölgeler içinde görülebilecek en ciddi mutasyonun inframe insersiyon varyant (klinik fenotipe etkisi olduğu yönünde veri var, fakat bu bilgiler bir çıkarım yapmak için yeterli değil) olduğu belirtilmiştir (269). Aynı rs398124272 ile tanımlanmasına rağmen farklı varyasyonlar için bildirilmiş 4 farklı kayıt olduğu bunların ikisinin benign, ikisinin de muhtemel benign şeklinde sınıflandırıldığı görülmüştür (270). Çalışmamızda bu varyasyon hiçbir patolojinin eşlik etmediği kontrol grubunda bir çocukta bulunmuştur. Literatürde ise ilgili varyasyon ve SNP ile ilgili bir çalışma bulunamamıştır.

FOXP2-c.2092G>A HET varyasyonunun sadece kontrol grubunda bir çocukta bulunduğu saptanmıştır. Bu bölgedeki varyasyona ait SNP rs747467925'dir. Bu rs747467925 ile ilgili farklı varyasyonlarda görülebilecek en ciddi mutasyon yanlış

missense (kodonda mutasyon sonrasında kodondan sentezlenen aminoasit değişimi ile sonuçlanır) olarak bildirilmiştir (271). Literatürde bu lokalizasyondaki varyasyon için bildirilmiş çalışma bulunamamıştır.

FOXP2-c.3383+17T>G heterozigot varyasyonu sadece hasta grubunda iki çocukta bulunduğu, **FOXP2-c.3383+17T>G** homozigot varyasyonun ise hasta grubunda tek bir çocukta bulunduğu saptanmıştır. Bu bölgedeki varyasyona dair SNP bulunamamıştır. Çalışmamızda bu varyasyonu taşıyan 3 çocukta da okuma bozukluğu olduğu ve bu bozulmanın düzeyinin orta-ağır düzeylerde olduğu görülmüştür. Literatür bilgisinin olmaması bu bölgede görülen varyasyon ile ilgili bir karşılaştırma yapılamamıştır. **FOXP2-c.1914+6G>T** heterozigot varyasyonun hasta grubunda 2 çocukta bulunduğu ve diğer varyasyonlarla birlikte bulunduğu saptanmıştır. Ancak bu bölgedeki varyasyona dair SNP bulunamamıştır. Çalışmamızda bu varyasyonu taşıyan 2 çocukta da okuma bozukluğu olduğu ve bu bozulmanın düzeyinin orta-ağır düzeylerde olduğu görülmüştür. Literatürde bu varyasyon ile ilgili çalışma bulunamıştır.

FOXP2-c.1151A>T HET varyasyonu hasta grubunda bir çocukta bulunmuştur. Bu bölgedeki varyasyona dair SNP bulunamamıştır. Çalışmamızda bu varyasyonu taşıyan tek çocukta da tüm alanlarda klinik şiddetin ağır düzeyde olduğu görülmüştür. Ayrıca bu hastada 4 farklı varyasyonun bir arada olduğu saptanmıştır. Literatür bilgisinin olmaması bu bölgede görülen varyasyon ile ilgili bir karşılaştırma yapılamamıştır. Çalışmamızda sadece hasta grubunda görülen bu varyasyonların ÖÖB etyolojisinde rolü olabileceği dşnlmş olup, bu varyansın katkısını kesin olarak kanıtlamak veya ilişkisiz kılamak, etki büyüklüğünü tahmin etmek adına bağımsız ve daha geniş gruplarda replikasyon çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Literatüre bakıldığında FOXP2 ile ilgili yapılan çalışmaların ÖÖB grubunda disleksi olan çocuklarla yapılmış olduğu ve okuma ile ilgili belirlenen çeşitli fenotiplerle FOXP2 gen varyasyonlarının ilişkisinin araştırıldığı saptanmıştır. FOXP2 geni ile disleksi fenotipinin bileşenlerinin ilişkisini araştırıldığı Peter ve ark.(2011) tarafından yapılan çalışmada (95) disleksi olan çocukların ailelerini içeren toplam 188 aile değerlendirilmiştir. Dislekside etkilendiği düşünülen beceri alanlarından fonolojik

belleği değerlendirmek için anlamsız kelime tekrarı, ifade edici dili değerlendirmek için cümle tekrarları, okuma becerisini değerlendirmek için okuma verimliliği testi ve anlamsız kelime okuma testleri ile değerlendirme yapılmıştır. Çalışmada FOXP2 geninde SNP'lerden rs2035980, rs923875, rs12533005, rs10230558, rs7782412, rs936146 çalışılmıştır. FOXP2 polimorfizmleri ile anlamsız sözcük tekrarı ve kelime okuma testleri ile belirlenen okuma fenotipleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (95). Pinel ve ark. (250) çalışmasında okuma görevi sırasında fMRI kullanılarak 94 sağlıklı bireyden oluşan örneklem grubunda FOXP2 geninde bulunan genetik polimorfizmlerine göre bireyler arasında beyin aktivasyonunda değişkenlik gösterip göstermediği ve frontal ve temporal kortekslerde fonksiyonel asimetri araştırılmıştır. Çalışmada okuma görevi sırasında incelenen SNP'lerden rs6980093 bilateral inferior frontal gyrus ve rs7784315 sol precentral gyrus aktivasyonları ile önemli ölçüde ilişkilendirilmiştir (250). Wilcke ve ark. (96) tarafından yapılan bir diğer nörogörüntüleme çalışmasında ise, 61 disleksili çocuk ve 184 sağlıklı kontrol FOXP2 geninde seçilen SNP'lerden (rs12533005, rs10228350, rs10268637, rs4727799, rs17137124, rs7782412, rs12670585, rs936146,rs10953766) sadece rs12533005'nin disleksi ile anlamlı bir ilişki gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca aynı çalışmada bu varyantın fonolojik işleme dâhil olan beyin bölgelerinin aktivasyonunu modüle ettiği bildirilmiştir (96). Mozzi ve ark.'nın (2017) yaptığı çalışmada; 3-11 yaş arasındaki 699 çocuk ve disleksi tanısı almış 6-18 yaş arasında 572 çocuktan oluşan iki bağımsız örneklemde FOXP2 geninde seçilen SNP rs6980093'ün dilin nicel ölçümleri (hem alıcı hem ifade edici dil) hem de okuma üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Okumanın değerlendirilmesinde gelişimsel okuma ve yazma bozukluklarını değerlendiren bataryaya ait metin okuma testi, birbiri ile bağlantılı olmayan kelime okuma testi ve anlamsız kelime okuma testleri ile değerlendirilmiştir. Bu testlerde metin ve kelime okuma testlerindeki doğru okunması ve okuma hızı değerlendirildiği belirtilmiştir. Çalışmada rs6980093 varyantının genel popülasyon örneğinde akıcı konuşmayı etkileyerek ifade edici dili modüle ettiği ve disleksi örneğinde tek kelime doğru okuma ile ilişki gösterdiği bulunmuştur (9). Çok yakın tarihte 1505 kişilik bir seçilmemiş yetişkin örneklem grubu ile okuma ve dil bozukluklarının genetik etyolojisini değerlendirmeyi amaçlayan çalışmada FOXP2 geni için daha önce literatürde yapılmış farklı

çalışmalardan seçilen varyasyonlar (rs10230558, rs12533005, rs2253478, rs6980093, rs7782412, rs923875, rs936146) incelenmiştir. Sonuçlarda FOXP2 varyasyonları ile anlamsız sözcük tekrarı ve okuma-yazma değerlendirme puanları ilişkili bulunmuştur (272). Kaminen ve ark. tarafından 2003 yılında yapılan bir çalışmada daha küçük bir örneklem grubu değerlendirilmiş ve FOXP2 ve disleksi arasında ilişki bulunamamıştır (98). Çalışmada başlangıçta 38'i disleksi olan 11 ailede toplam 376 bireyde genom taraması yapılmıştır. Tarama sonucunda aday ilişkili bulunan lokusta aday gen olabilecek FOXP2 'nin disleksi içindeki rolünü değerlendirmek için tüm kodlama bölgesini 6 disleksik bireyde tarandığı ancak herhangi bir polimorfizm bulunmadığı belirtilmiştir. Ayrıca çalışmada olası varyasyonların promotör blgelede veya intronlarda gizlenebileceği belirtilmiştir (98). Altı farklı dilin konuşulduğu ve dokuz farklı ülkeden 3468 kişinin katılımı ile yapılan genom çapında tarama çalışmasında disleksi olan bireylerde FOXP2 geni (rs7782412) ile olası ilişkiler araştırılmıştır. Çalışmada anlamsız kelime okuma, anlamlı kelime okuma, hızlı otomatik adlandırma gibi testlerle belirlenen B fenotipleri ile rs7782412 varyantı arasında ilişki kurulamadığı bildirilmiştir (273).

5.8.5. Dil gelişimi ve FOXP2 geni arasındaki ilişki

Hasta grubu iki kelimelik cümle kurma yaşı ile FOXP2 gen varyasyonu karşılaştırılmış ve anlamlı farklılık bulunmamıştır. FOXP2 varyasyonu homozigot ve/veya birleşik heterozigot varyasyon içerenler ve yalnızca heterozigot varyasyon içerenler olarak ayrılarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Çalışmalarda konuşma ve dil sorunları yaşayan çocukların okul öncesi dönemdeki çocukların, normal gelişim gösteren akranlarına göre okuma yazma becerilerini kazanmada daha yüksek risk taşımakta oldukları gösterilmiştir (154). FOXP2 ve dil ve konuşma ile ilişkili çalışmaları destekleyen pek çok çalışma (97; 253; 6; 5) bildirilmiştir. Buna karşılık, Mueller (2016) bileşik bir dilbilimsel l b irimi ile FOXP2 SNP ilişkilerinin olmadığını bildirmiştir (251). Çalışmada FOXP2'deki yaygın varyantlar ile toplum temelli temelli bir kohortta (n = 812) dil yeteneğinin nicel bir ls arasındaki ilişkiyi incelemiştir. FOXP2'nin kodlama bölgesini kaplayan ve promotor bölgesine uzanan 13 SNP'lik bir panel için önemli bir ilişki bulunamamıştır (251). Bu durumla paralel olarak bağımsız çalışmalarda şiddetli

konuşma ve dil açıklarındaki nadir FOXP2 bozulmalarını gösteren güçlü kanıtlara rağmen, bu gendeki ortak varyasyonun dile bağlı fenotiplere katkılarının hala tartışma konusu olduğu belirtilmiştir (272). Disleksi ve gelişimsel dil bozukluğu için aday genler tanımlanmıştır ve daha sonra yapılan ilişkilendirme çalışmaları ile çoğaltılmıştır (272). Bununla birlikte, küçük etki büyüklüğünde (<1%) yüzlerce niceliksel özellik lokusunun (QTL) bu kompleks, heterojen bozukluğa katkıda bulunmasının muhtemel olduğu ve ilgili genetik varyansın çoğunun hala açıklanmadığı belirtilmiştir (274; 3; 275). Katkıda bulunan temel genetik faktörlerin belirlenmesi, okuma ve dil bozukluklarının etiyolojisini anlamak ve dolayısıyla müdahale stratejilerini belirlemek için önemlidir. Bu alanda tüm ekzon ve tüm genomu değerlendirme fırsatı sunan çalışmamızla benzer yöntemi kullanan daha geniş örneklem grubu ile yapılacak çalışmalarla bu durumun aydınlatılmasına katkı sağlanabilecektir.

Bizim çalışmamızda yukarıda bahsedilen çalışmalarda (95; 96; 9; 250; 98) incelenen polimorfizmlerden hiçbiri saptanmamıştır. Ayrıca dil bozukluğu ile ilgili bulunan polimorfizmlere de çalışmamızda saptanmamıştır. Çalışmamızda hasta grubunda saptadığımız varyasyonların intronik varyasyonlar olup kodlama dizisini bozmayan mutasyonlar olduğu belirlenmiştir. Bu tip kodlama dizisinin bozmayan FOXP2 geninde mutasyonların daha önceki çalışmalarda konuşma ve dil problemi olan bireylerde de tanımlandığı görülmüştür (118; 276; 277). Bu mutasyonların bazılarının FOXP2 geninin kodlayıcı olmayan düzenleyici elemanlarını etkilediği varsayılmıştır ve bu nedenle gen ekspresyonunu etkileyerek etkilerini gösterebilecekleri belirtilmiştir (114). Ayrıca FOXP2 ile ilgili karmaşık ekspresyon paternleri on yıldan daha uzun bir süre önce tanımlanmış olmasına rağmen, genin düzenlendiği mekanizmalar hakkında hala çok az şey bilinmektedir (114). ÖÖB'de etyolojiye yönelik yapılan çalışmalardan elde edilen bulgularda bilinen genetik faktörlerin etyolojiye yönelik özelliklerin kalıtımının sadece küçük bir kısmını açıklamaktadır. Ayrıca ÖÖB patofizyolojisinde genlerin sadece doğrudan katkıda bulunmadıkları aynı zamanda çevresel koruyucu ve risk faktörlerine hassasiyeti değiştirerek modüle ettikleri ve işlev gördükleri varsayılmaktadır. Pek çok çalışmada bu durumu destekleyen gen-çevre etkileşimleri bunların çok çeşitli ve çok faktörlü

koşullarda önemli olduğunun kanıtları gösterilmiştir (4; 215; 278). Benzer şekilde disleksinin davranışsal sempromlarının Pennington'un modelinde (154) ifade edildiği gibi, tüm ayırt edici seviyelerde olasılıklı risk faktörlerinin karmaşık bir etkileşiminin sonucu olduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte disleksi için sorumluluk dağılımının ayrık ve kategorik olmaktan ziyade sürekli ve nicel olduğu sonucu vurgulanmaktadır (279). Ayrıca bazı çalışmalarda ÖÖB etyolojisinde rol oynayan aday genler arasındaki epistatik etkileşimlerin okumaya bağlı fenotipler üzerindeki etkilerini bildirmiştir (280; 281). Bu nedenle çalışmada saptanan varyasyonların tek başına anlam ifade etmemesinin yanı sıra diğer aday genlerle etkileşimi hakkında yorum yapılamamaktadır. ÖÖB'de genetik etiyolojinin aydınlatılabilmesi için daha çok aday genin bir arada değerlendirildiği ve daha geniş örneklemelerle yapılan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda literatürde disleksi ya da okuma bozukluğu ile ilişkili bulunan polimorfizmlerden hiçbirinin saptanmamasının birkaç faktörle ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bunlardan ilki FOXP2 geni ile Türk toplumunda yapılan ilk çalışma olması ve bunun genetik popülasyon açısından farklılıkla ilişki gösterebilecek olması sayılabilir. Bir başka sebepten dolayı yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunun İngilizce konuşulan ülkelerde yapılması (43) ve okuma bozukluğunda kullanılan dilin alfabetik, logografik bir dil olup olmaması, ayrıca alfabetik dil çatısı altında olsa bile saydam-yarı saydam bir dil ya da opak bir dil olup olmamasının etyolojide önemli olduğu bildirilmektedir (31). Farklı beceriler gerektiren dil yapısında yapılan çalışmaların sonuçlarına ilişkin farklılıklar olması öngörülebilir. Tanısal açıdan kategorik bir tanı olmayıp normal ve patolojik uçlarda seyreden bir bozukluk olarak tanımlanan ÖÖB'nin tanısında, ÖÖB fenotiplerini belirlerken kullanılan batarya ve belirlenen norm değerlerinin ve kullanılan yardımcı testlerin farklılık göstermesi sayılabilir.

Çalışmamızda ÖÖB olgularında FOXP2 geni yeni nesil dizi analizi yöntemi ile değerlendirilmesinin çalışmamızın güçlü yanları arasında olduğu düşünülmektedir. Yeni nesil dizi analizi yönteminde kullanılan ilk Next Generation Sequencing (NGS) cihazı 2005 yılında kullanılmaya başlanmıştır (282). Bu tarihten itibaren geliştirilen NGS platformları ile birlikte moleküler genetik alanında yüksek verimli dizileme

teknolojileri dahil olmak üzere kullanımı giderek artan çeşitli moleküler yöntemler bir çok alanda ilerlemenin önünün açıldığı belirtilmiştir (200). Tüm genom dizilemesi ile gelerin dizilenmesi amaçlanmakta, tüm genom dizileme ile insan genomunu oluşturan 3.2 milyar baz çifti kısa bir sürede dizilenebilmektedir (283). Ayrıca tüm genom dizileme ile intronik ve intergenik bölgelerdeki değişiklikler, insersiyon, delesyon ve translokasyonlar gibi yapısal varyantları duyarlı bir şekilde tespit edilebilmektedir (200). Ayrıca yeni nesil dizileme yöntemi ile daha fazla verinin daha doğru ve güvenilir, daha hızlı ve düşük maliyette analizinin yapılabildiği belirtilmektedir (200). Böylece uygun maliyetli tüm ekzon ve tüm genom dizilişinin ortaya çıkarılmasıyla ÖÖB fenotipleri için FOXP2'de nadir değişkenlerin popülasyon etkisini belirlemek mümkün olacaktır.

Çalışmamızın güçlü yönleri arasında FOXP2 geni ve ÖÖB ilişkisinin Türk toplumunda değerlendirildiği ilk çalışma olması ve ÖÖB'nin genetik etiyojisine yönelik yeni nesil dizi analizi yöntemini bu gende kullanan ilk çalışma olması sayılabilir. Ayrıca çalışmada sadece okuma bozukluğu değil diğer bozulma alanları da ÖÖB bataryası ile değerlendirilmiş ve ayrıntılı bir fenotip oluşmasına katkı sağlamıştır. Ayrıca okuma ve yazma alt testlerinde Türk çocuklarında yapılmış norm değerlerinin bulunması klinik açıdan tanısal desteği güçlendirmiştir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında öncelikle hasta ve kontrol gruplarının küçük bir örneklem grubundan oluşması gösterilebilir. Bu durum daha düşük istatistiksel güç ve düşük pozitif tahmin değeri ile sonuçlanmaktadır. Örneklem büyüklüğü arttıkça elde edilen bulguların çeşitliliği ve genellenebilirliğinde artış olacaktır. İkinci olarak çalışmamızda ÖÖB profili klinik gözlem bataryası ile değerlendirilmiş ve ayrıntılı bir profil elde edilmiştir. Ancak çalıştığımız FOXP2 geninin dil gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir. Çalışmamızın fenotipinin dil gelişimini ayrıntılı testlerle değerlendirmenin klinik yelpazemizi genişleteceği söylenebilir. Ayrıca çalışmamızda ÖÖB olgularıyla birlikte DEHB eştanısının eşlik ettiği hasta sayısının sadece ÖÖB görülen hasta sayısına oranla daha fazla olduğu görülmüştür. Çalışmamız klinik bir çalışma olduğu için DEHB'nin ÖÖB'de klinik başvurusu kolaylaştırması neden olmuş olabilir. Son olarak ÖÖB değerlendirmesinde kullandığımız ÖÖB bataryasının bazı alt testlerinde norm değerlendirmelerinin bulunmaması ve testi uygulayan

kişinin klinik gözlemi ile değerlendirilmesi gösterilebilir. Ancak bu konuda çalışmaya dâhil olan araştırmacının bataryayı uygulamasının bu dezavantajı az da olsa giderdiği söylenebilir.



6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çocukluk çağında kliniklere sık başvuru nedenleri arasında olan ve akademik alandaki güçlüklerin yanısıra sosyal ve duygusal sorunların da sıklıkla eşlik ettiği bir bozukluk olan ÖÖB'nin etyolojisi net olarak açıklanamamıştır. Patofizyolojisinde genetik faktörlerin etkili olduğu gösterilmiş, ancak bu genetik faktörlerin yanısıra çevresel risk etmenlerinin de ÖÖB'de beynin yapı ve işlevlerini etkileyebileceği ve tetikleyici rol oynayabileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda klinik bir örneklemede DSM-5 tanı kriterleri ve ÖÖB- klinik gözlem bataryası ile değerlendirdiğimiz ve ÖÖB tanısı alan çocukların genetik etyolojisini açıklamaya yönelik FOXP2 gen varyasyonunun sağlıklı kontrollerle kıyaslanmasını amaçladığımız çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar aşağıda sıralanmıştır.

1. Çalışmamızda olguların çoğunluğunun 2.ve 3.sınıfa giden çocuklardan meydana geldiği ve ÖÖB'de erkek prevalansının daha yüksek olduğu bulunmuştur.
2. Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında okul öncesi eğitim alma açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.
3. Çalışmamızda sosyoekonomik-sosyokültürel düzeyin kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda anlamlı derecede daha düşük olduğu bulunmuştur.
4. Çalışmamızda hem anne eğitim düzeyi hem baba eğitim düzeyi kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.
5. Çalışmamızda prenatal, perinatal ve postnatal risk faktörleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olmadığı bulunmuştur.
6. Çalışmamızda kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda dil gelişiminin anlamlı düzeyde geç olduğu bulunmuştur.
7. Çalışmamızda ÖÖB olan olguların çoğunluğunu okuma bozukluğu olan çocukların oluşturduğu bulunmuştur.
8. Çalışmamızda ÖÖB bataryasında değerlendirilen alt testlerden Harris lateralleşme alt testi dışında tüm alt testlerin hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı olarak ÖÖB tanısında ayırt edici olduğu bulunmuştur.

9. Çalışmamızda WISC-R zeka testi sözel, performans, toplam zeka puanlarının ve tüm alt testlerin hasta grubundaki çocukların kontrol grubuna kıyasla oldukça düşük puanlar aldığı bulunmuştur.
10. Tüm çalışma grubunda FOXP2 geninde toplam 17 çeşit varyasyon saptanmıştır. Hasta FOXP2 gen varyasyonunun hem sayısı hem de görülen varyasyonların çeşitliliği açısından ÖÖB grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir.

ÖÖB hakkında bilimsel araştırmalar özellikle son 50 yılda ortaya çıkmıştır ve etiyolojisi seyri ve değerlendirmesi hakkında pek çok bilgi edinilmiştir. Bu çalışmaların büyük çoğunluğu özellikle okuma bozukluğu çatısı altında disleksi ile ilgili olarak yapılmıştır. Tüm bunlara rağmen okuma veya matematik, yazılı anlatım alanlarında başarısızlık riski taşıyan çocukların tanımlanması okula başladıktan sonra olabilmektedir ve çoğu zamanda tanı için geç kalınmaktadır. Bunlara karşın ÖÖB için risk faktörü olduğu gösterilmiş, güçlük yaşadığı belirlenmiş alan ya da alanlarda okul öncesi dönemde müdahalelerin olumlu yanıtlarla seyrettiği ve çocuğun akademik başarısı başta olmak üzere pek çok alanda olumlu yansımalarının görüldüğü bilinmektedir. Genetik heterojenite gösteren hastalıklara sebep olan ve erken dönem tanısız açıdan avantaj sağlayan genetik altyapıyı ortaya koymak önem arz etmektedir. ÖÖB için özellikle dil iletişim bozukluğu olan ÖÖG tanılı çocuklarda FOXP2 geninin araştırılması risk grubunda olan çocukların değerlendirilerek bu alanda uygun tetkiklerinin yapılması erken müdahale şansını artırmaktadır. Böylece erken dönemde dil becerilerinde sorun yaşayan ve ileriki dönemde öğrenme sorunları geliştirme riski taşıyan çocukların erken tespitinde kullanılabilmesi açısından oldukça önemlidir. Çalışmamızda hasta grubunda FOXP2 varyasyonlarının daha sık görüldüğü, saptanan varyasyonların bazılarının ÖÖB' nin klinik fenotipi ile ilişkili olabileceği, ayrıca daha önce farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda ilişkili bulunan polimorfizmlerin Türk toplumunda görülmediği saptanmıştır. Çalışmamız Türk toplumunda ÖÖB olan çocuklarda FOXP2 gen varyasyonlarının rolünün değerlendirildiği ilk çalışmadır. Nörogelişimsel patolojilerle ilişkisi gösterilen ve fetal ve daha sonraki dönemde beyin üzerine etkileri gösterilmiş olan bu genin multifaktöriyel kalıtımın söz konusu olduğu ÖÖB etyopatogenezindeki rolünün daha

kapsamlı değerlendirilebilmesi ve saptanan varyasyonların tek başına görölmesi veya birliktelik durumunda risk değişiminin olup olmamasının değerlendirilebilmesi için daha geniş serilerde ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Böylece gelecekteki çalışmalarda çalışmamızda saptanan polimorfizmler ile ilişkili aktivite veya ekspresyondaki moleküler-genetik fonksiyonel farklılıklar, ÖÖB ile ilgili özelliklerde gözlenen farklılıklar için nörogelişimsel, nörolojik bir temeli doğrulayabilecek şekilde test edilebilir. Bu durum aynı zamanda ÖÖG özelinde sorunun erken tanınması, klinik düzeyde erken eğitsel müdahale şansını getireceğinden bu çocukların tanı alma yaşlarının gecikmesi erken müdahaleden ve özel eğitim hizmetinden geç yararlanmalarının önüne geçecektir.



KAYNAKÇA

- 1.American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub, 2013.
- 2.Grigorenko EL, Learning Disability. Ed: Martin A, Bloch MH, Volkmar FR, Lewis child and adolescent psychiatry. pp. 1225-1241, Wolters Kluwer, Philadelphia, 5th ed, 2018.
- 3.Carrion-Castillo A, Franke B, Fisher SE. Molecular genetics of dyslexia: an overview. *Dyslexia*. 2013;19(4):214-240.
- 4.Pennington BF, Bishop DV. Relations among speech, language, and reading disorders. *Annu Rev Psychol*. 2009; 60: 283-306.
- 5.Graham SA, Fisher SE. Decoding the genetics of speech and language. *Current opinion in neurobiology*.2013; 23(1): 43-51.
- 6.Fisher SE, Scharff C. FOXP2 as a molecular window into speech and language. *Trends in Genetics*.2009; 25(4): 166-177.
- 7.Lai CS, Fisher SE, Hurst JA, Vargha-Khadem F, Monaco AP. A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. *Nature*. 2001; 413(6855): 519-523.
- 8.Morgan A, Fisher SE, Scheffer I, Hildebrand M. FOXP2-related speech and language disorders. In *GeneReviews*@[internet]. 2017;University of Washington, Seattle. .
- 9.Mozzi A, Riva V, et al. A common genetic variant in FOXP2 is associated with language-based learning (dis)abilities:Evidence from two Italian independent samples. *American Journal of Medical Genetics Part B:Neuropsychiatric Genetics*.2017; 174(5): 578-586.

- 10.Amerikan Psikiyatri Birliği, DSM-V Tanı Ölçütleri, Başvuru Kitabı, Çev. Ertuğrul Koroğlu, Boylam Psikiyatri Enstitüsü, HYB Yayıncılık, 2013, s.
- 11.Handler, Sheryl M., and Walter M. Fierson. "Learning disabilities, dyslexia, and vision." *Pediatrics* 127.3 (2011): e818-e856.
- 12.Morgan, W. Pringle. "A case of congenital word blindness." *British medical journal* 2.1871 (1896): 1378.
- 13.Peterson RL, Pennington BF. Developmental dyslexia. *Annu Rev Clin Psychol.* 2015; 11: 283-307.
- 14.Richardson SO. Historical perspectives on dyslexia. *J Learn Disabil* 1992;25: 40-7.
- 15.Silver LB. Developmental Learning Disorder İn: Lewis M editor *Child And Adolescent Psychiatry Text book Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2002 p 621-629.*
- 16.Stein J. What is Developmental Dyslexia?. *Brain Sci.* 2018; 8(2): 26.
- 17.Fletcher JM, Grigorenko EL. Neuropsychology of Learning Disabilities: The Past and the Future. *J Int Neuropsychol Soc.* 2017;23(9-10):930-940.
18. Maughan B and Yule W. Reading and Other learning Disabilities İn: Rutter M, Taylor E, Hersov L, editors. *Child and Adolescent Psychiatry Modern Approaches.* 1994. p. 647-665.
- 19.APA. DSM-III: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. American Psychiatric Association. 1980.
- 20.American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental, third edition, Revised.* American Psychiatric Association. 1987.
- 21.Amerikan Psikiyatri Birliği DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı. Hekimler Yayın Birliği: Ankara,2000.

22. Shaywitz SE. Dyslexia. *New England Journal of Medicine*. 1998; 338 (5): 307–12.
23. Norton ES, Beach SD, Gabrieli JD. Neurobiology of dyslexia. *Curr Opin Neurobiol*. 2015; 30: 73-78.
24. Kucian K, Von Aster M. Developmental dyscalculia. *European journal of pediatrics*. 2015; 174(1): 1-13.
25. Bingöl A. Ankara'daki ilkokul 2. ve 4. sınıf öğrencilerinde gelişimsel disleksi oranı. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2003; 56(02): 67-82.
26. Dogan O, Ersan EE, Dogan S. İlköğretim öğrencilerinde olası öğrenme bozuklukları: Bir ön çalışma/The probable learning disorders in primary school students: A preliminary study. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2009; 10(1): 62.
27. Görker I, Bozatl L, Korkmazlar Ü ve ark. Edirne İl Merkezi ilkokul Çocuklarında Özgül Öğrenme Bozukluğu Olası Yaygınlığı ve Sosyodemografik Özellikler. 2017; 54(4): 341-349.
28. Büber A, Başay Ö, & Şenol, H. The prevalence and comorbidity rates of specific learning disorder among primary school children in Turkey. 2020; *Nordic Journal of Psychiatry*: 1-8.
29. Snowling MJ, Hulme C. Disorders of reading, mathematical and motor development. Ed: Thapar A, Pine D, Leckman JF, Scott S, Snowling MJ, & Taylor EA, *Rutter's child and adolescent psychiatry*. Pp. 702-715, John Wiley & Sons, 2017.
30. Hecht SA, Burgess SR, Torgesen JK et al. Explaining social class differences in growth of reading skills from beginning kindergarten through fourth-grade: The role of phonological awareness, rate of access, and print knowledge. *Reading and writing*. 2000, 12.
31. Nag S, & Snowling MJ. School underachievement and specific learning difficulties. Ed: Rey JM, Liu J, *IACAPAP e-textbook of child and adolescent mental*

health. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, 2012.

32.Mascheretti S, Marino C, Simone D, et al. Putative risk factors in developmental dyslexia: A case-control study of Italian children. *Journal of learning disabilities*.2015; 48(2): 120-129.

33.Hoff E, Tian C. Socioeconomic status and cultural influences on language. *Journal of communication Disorders*. 2005; 38(4): 271-8.

34.Melekian BA. Family characteristics of children with dyslexia. *J Learn Disabil*. 1990; 23(6): 386-391.

35.O'Connor TG, Caspi A, DeFries JC, Plomin R. Are associations between parental divorce and children's adjustment genetically mediated? An adoption study. *Developmental psychology*. 2000 Jul;36(4):429.

36.Friend A, De Fries JC, Olson R. K. Parental education moderates genetic influences on reading disability. *Psychological Science*.2008; 19: 1124–1130.

37.Rosenberg J, Pennington BF, Willcutt EG et al. Gene by environment interactions influencing reading disability and the inattentive symptom dimension of attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2012 Mar ve 53(3):24.

38.Paracchini S., Scerri T., & Monaco A. P. (2007). The genetic lexicon of dyslexia. *Annual Review of Genomics & Human Genetics*, 8, 57–79.

39.Pennington B. F., & Lefly D. L. (2001). Early reading development in children at family risk for dyslexia. *Child Development*, 72, 816–833.

40.Snowling M. J., Gallagher A., & Frith U. (2003). Family risk of dyslexia is continuous: Individual differences in the precursors of reading skill. *Child Development*, 74, 358–373. .

41. Dilnot J, Hamilton L, Maughan B, Snowling MJ. Child and environmental risk factors predicting readiness for learning in children at high risk of dyslexia. *Development and psychopathology*. 2017; 29(1): 235-244.
42. van Bergen E., de Jong P. F., Maassen B., & van der Leij A. (2014). The effect of parents' literacy skills and children's preliteracy skills on the risk of dyslexia. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 42, 1187–1200. .
43. Ziegler JC, Perry C, Ma-Wyatt A, Ladner D, Schulte-Körne G. Developmental dyslexia in different languages: Language-specific or universal?. *Journal of experimental child psychology*. 2003 Nov 1;86(3):169-93.
44. Aarnoudse-Moens CSH, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Oosterlaan J. Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics*. 2009;13(Supp 2):717–28.
45. De Rodrigues M, Mello RR, Fonseca SC. Learning difficulties in schoolchildren born with very low birth weight. *J Pediatr (Rio J)* 2006;13(1):6–14.
46. Fried PA, Watkinson B, Siegel LS. Reading and language in 9-to 12-year olds prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicology and teratology*. 1997 May 1;19(3):171-83.
47. Wilder RT, Flick RP, Sprung J, Katusic SK, Barbaresi WJ, Mickelson C, Gleich SJ, Schroeder DR, Tessitore AL, Warner DO. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology*. 2009;13(Supp 4):796–804.
48. Sprung J, Flick RP, Wilder RT, et al. Anesthesia for cesarean delivery and learning disabilities in a population-based birth cohort. *Anesthesiology*. 2009;13(Supp 2):302–10.
49. Martin CS, Romig CJ, Kirisci L. DSM-IV learning disorders in 10- to 12-year-old boys with and without a parental history of substance use disorders. *Prev Sci*. 2000;13(Suppl 2):107–13. .

- 50.Morrow CE, Culbertson JL, Accornero VH, Xue L, Anthony JC, Bandstra ES. Learning disabilities and intellectual functioning in school-aged children with prenatal cocaine exposure. *Dev Neuropsychol.* 2006;13(Suppl 3):905–31.
- 51.Pennington BF. Diagnosing learning disorders: A neuropsychological framework (2nd ed.). Guilford Press, New York, 2009.
- 52.Peterson RL, Pennington BF. Developmental dyslexia. *Lancet.* 2012; 379 (9830):1997-2007.
- 53.Vellutino FR, Fletcher JM, Snowling MJ, Scanlon DM. Specific reading disability (dyslexia): what have we learned in the past four decades?. *J Child Psychol Psychiatry.* 2004;45(1):2-40.
- 54.Kılıç BG. Özgül Öğrenme Bozukluğu. Ed: Akay AP, Ercan ES, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları. pp. 87-95, Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği Yayınları, Ankara, 2016.
- 55.Galaburda AM. Asymmetries of cerebral neuroanatomy. *Ciba Found Symp.* 1991;162: 219-233.
- 56.Galaburda AM, Menard MT, Rosen GD. Evidence for aberrant auditory anatomy in developmental dyslexia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91(17):8010-8013.
- 57.Mascheretti S, De Luca A, Trezzi V, et al. Neurogenetics of developmental dyslexia: from genes to behavior through brain neuroimaging and cognitive and sensorial mechanisms. *Transl Psychiatry.* 2017; 7(1): e987. .
- 58.Paulesu E, Danelli L, Berlinger M. Reading the dyslexic brain: multiple dysfunctional routes revealed by a new meta-analysis of PET and fMRI activation studies. *Front Hum Neurosci.* 2014;8:830. Published 2014 Nov 11.
- 59.Elnakib A, Soliman A, Nitzken M, Casanova MF, Gimel'farb G, El-Baz A. Magnetic resonance imaging findings for dyslexia: a review. *J Biomed Nanotechnol.* 2014;10(10):2778-2805.

60. Démonet JF, Taylor MJ, Chaix Y. Developmental dyslexia. *Lancet*. 2004; 363(9419): 1451-1460.
61. Richlan F, Kronbichler M, Wimmer H. Functional abnormalities in the dyslexic brain: a quantitative meta-analysis of neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp*. 2009; 30(10): 3299-3308.
62. Poelmans G, Buitelaar JK, Pauls DL, Franke B. A theoretical molecular network for dyslexia: integrating available genetic findings. *Mol Psychiatry*. 2011;16(4):365-382.
63. Shaywitz SE, Shaywitz BA. Paying attention to reading: the neurobiology of reading and dyslexia. *Dev Psychopathol*. 2008;20(4):1329-1349.
64. Hoskyn M. Neurobiological and experiential origins of dyslexia: an introduction. *Dev Neuropsychol*. 2008; 33(6): 659-662.
65. Hoeft F, Meyler A, Hernandez A, et al. Functional and morphometric brain dissociation between dyslexia and reading ability. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(10):4234-4239.
66. Raschle NM, Zuk J, Gaab N. Functional characteristics of developmental dyslexia in left-hemispheric posterior brain regions predate reading onset. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012; 109(6): 2156-2161.
67. Raschle NM, Chang M, Gaab N. Structural brain alterations associated with dyslexia predate reading onset. *Neuroimage*. 2011; 57(3): 742-749.
68. Black JM, Tanaka H, Stanley L, et al. Maternal history of reading difficulty is associated with reduced language-related gray matter in beginning readers. *Neuroimage*. 2012; 59(3): 3021-3032.
69. Kucian K, von Aster M. Developmental dyscalculia. *Eur J Pediatr*. 2015;174(1):1-13.

70. Ashkenazi S, Black JM, Abrams DA, Hoeft F, Menon V. Neurobiological underpinnings of math and reading learning disabilities. *J Learn Disabil.* 2013;46(6):549-569.
71. Snowling MJ, Hulme C. Children's reading impairments: From theory to practice. *Japanese Psychological Research.* 2013; 55(2): 186-202.
72. Vellutino FR, Fletcher JM, Snowling MJ, Scanlon DM. Specific reading disability (dyslexia): What have we learned in the past four decades?. *Journal of child psychology and psychiatry.* 2004 Jan;45(1):2-40.
73. van der Leij A, van Bergen E, van Zuijen T, de Jong P, Maurits N, Maassen B. Precursors of developmental dyslexia: an overview of the longitudinal Dutch Dyslexia Programme study. *Dyslexia.* 2013;19(4):191-213.
74. Puolakanaho A, Ahonen T, Aro M, Eklund K, Leppänen PH, Poikkeus AM, Tolvanen A, Torppa M, Lyytinen H. Very early phonological and language skills: estimating individual risk of reading disability. *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* 2007 Sep;48(9).
75. Scarborough H. Very early language deficits in dyslexic children. *Child Development.* 1990; 61: 1728–1743.
76. Lyytinen H, Ahonen T, Eklund K et al. Developmental pathways of children with and without familial risk for dyslexia during the first years of life. *Developmental neuropsychology.* 2001 Oct 1;20(2):535-54.
77. Lyytinen H, Ahonen T, Eklund K, et al. Early development of children at familial risk for Dyslexia—follow-up from birth to school age. *Dyslexia.* 2004 Aug;10(3):146-78.
78. Willcutt EG, Petrill SA, Wu S, et al. Comorbidity between reading disability and math disability: Concurrent psychopathology, functional impairment, and neuropsychological functioning. *Journal of learning disabilities.* 2013; 46(6): 500-516. .

79. DeFries JC, Singer SM, Foch TT, Lewitter FI. Familial nature of reading disability. *Br J Psychiatry* 1978; 132: 361–67.
80. Willcutt EG, McGrath LM, Pennington BF, et al. Understanding comorbidity between specific learning disabilities. *New directions for child and adolescent development*. 2019; 2019(165), 91-109.
81. DeFries JC, Alarcón M. Genetic of specific reading disability. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 1996; 2: 39–47.
82. Plomin R, Kovas Y. Generalist genes and learning disabilities. *Psychol Bull*. 2005;131(4): 592.
83. Hawke JL, Wadsworth SJ, DeFries JC. Genetic influences on reading difficulties in boys and girls: the Colorado twin study. *Dyslexia*. 2006;12(1):21-29.
84. Marino C, Mascheretti S, Riva V, et al. Pleiotropic effects of DCDC2 and DYX1C1 genes on language and mathematics traits in nuclear families of developmental dyslexia. *Behav Genet*. 2011;41(1):67-76.
85. Meng H, Smith SD, Hager K, et al. DCDC2 is associated with reading disability and modulates neuronal development in the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:17053–17058. .
86. Francks C, Paracchini S, Smith SD, et al. A 77-kilobase region of chromosome 6p22.2 is associated with dyslexia in families from the United Kingdom and from the United States. *Am J Hum Genet*. 2004;75:1046–1058. .
87. Deffenbacher KE, Jenyon JB, Hoover DM, Olson RK, Pennington BF, DeFries JC, Smith SD. Refinement of the 6p21.3 quantitative trait locus influencing dyslexia: linkage and association analysis. *Hum Genet*. 2004;115(2):128–38.
88. Nopola-Hemmi J, Taipale M, Haltia T, Lehesjoki AE, Voutilainen A, Kere J. Two translocations of chromosome 15q associated with dyslexia. *J Med Genet*. 2000;37(10):771–5.

89. Wigg KG, Couto JM, Feng Y, Anderson B, Cate-Carter TD, Macchiardi F, Tannock R, Lovett MW, Humphries TW, Barr CL. Support for EKN1 as the susceptibility locus for dyslexia on 15q21. *Mol Psychiatry*. 2004;9(12):1111–21.
90. Anthoni H, Zucchelli M, Matsson H, et al. A locus on 2p12 containing the co-regulated MRPL19 and C2orf3 genes is associated to dyslexia. *Hum Mol Genet*. 2007;16(6):667–77.
91. Scerri TS, Darki F, Newbury DF, et al. The dyslexia candidate locus on 2p12 is associated with general cognitive ability and white matter structure. *PLoS One*. 2012;7(11):e50312.
92. Hannula-Jouppi K, Kaminen-Ahola N, Taipale M, Eklund Hannula-Jouppi K, Kaminen-Ahola N, Taipale M, et al. The axon guidance receptor gene ROBO1 is a candidate gene for developmental dyslexia. *PLoS Genet*. 2005;1(4):e50.
93. Bates TC, Luciano M, Medland SE, Montgomery GW, Wright MJ, Martin NG. Genetic variance in a component of the language acquisition device: ROBO1 polymorphisms associated with phonological buffer deficits. *Behav Genet*. 2011;41(1):50–7.
94. Couto JM, Gomez L, Wigg K, Cate-Carter T, Archibald J, Anderson B, Tannock R, Kerr EN, Lovett MW, Humphries T, Barr CL. The KIAA0319-like (KIAA0319L) gene on chromosome 1p34 as a candidate for reading disabilities. *J Neurogenet*. 2008;22(4):295–313.
95. Peter B, Raskind WH, et al. Replication of CNTNAP2 association with nonword repetition and support for FOXP2 association with timed reading and motor activities in a dyslexia family sample. *Journal of neurodevelopmental disorders*. 2011; 3(1): 39.
96. Wilcke A, Ligges C, Burkhardt J, Alexander M, Wolf C, Quente E, Ahnert P, Hoffmann P, Becker A, Muller-Myhsok B, Cichon S, Boltze J, Kirsten H. Imaging genetics of FOXP2 in dyslexia. *Eur J Hum Genet*. 2011;20(2):224–9.

97. MacDermot KD, Bonora E, Sykes N, et al. Identification of FOXP2 truncation as a novel cause of developmental speech and language deficits. *The American Journal of Human Genetics*. 2005;76(6): 1074-1080.
98. Kaminen N, Hannula-Jouppi K, Kestilä M, et al. A genome scan for developmental dyslexia confirms linkage to chromosome 2p11 and suggests a new locus on 7q32. *Journal of medical genetics*. 2003; 40(5): 340-345.
99. Newbury DF, Paracchini S, Scerri TS, Winchester L, Addis L, Richardson AJ, Walter J, Stein JF, Talcott JB, Monaco AP. Investigation of dyslexia and SLI risk variants in reading- and language-impaired subjects. *Behav Genet*. 2011;41(1):90–104. .
100. Pagnamenta AT, Bacchelli E, de Jonge MV, et al. Characterization of a family with rare deletions in CNTNAP5 and DOCK4 suggests novel risk loci for autism and dyslexia. *Biol Psychiatry*. 2010;68(4):320-328.
101. Ludwig KU, Roeske D, Herms S, et al. Variation in GRIN2B contributes to weak performance in verbal short-term memory in children with dyslexia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2010;153B(2):503-511.
102. König IR, Schumacher J, Hoffmann P, et al. Mapping for dyslexia and related cognitive trait loci provides strong evidence for further risk genes on chromosome 6p21. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2011;156B(1):36-43.
103. Mascheretti S, Facoetti A, Giorda R, et al. GRIN2B mediates susceptibility to intelligence quotient and cognitive impairments in developmental dyslexia. *Psychiatr Genet*. 2015;25(1):9-20.
104. Scerri TS, Morris AP, Buckingham LL, Newbury DF, Miller LL, Monaco AP, Bishop DV, Paracchini S. DCDC2, KIAA0319 and CMIP are associated with reading- related traits. *Biol Psychiatry*. 2011;70:237–245. .
105. Matsson H, Huss M, Persson H, et al. Polymorphisms in DCDC2 and S100B associate with developmental dyslexia. *J Hum Genet*. 2015;60(7):399-401.

106. Kong R, Shao S, Wang J, et al. Genetic variant in DIP2A gene is associated with developmental dyslexia in Chinese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2016;171B(2):203-208.
107. Kanzafarova RF, Kazantseva A V., Khusnutdinova EK. Genetic and environmental aspects of mathematical disabilities. *Russ J Genet.* 2015; 51(3): 223-230.
108. Massinen S, Wang J, Laivuori K, et al. Genomic sequencing of a dyslexia susceptibility haplotype encompassing ROBO1. *J Neurodev Disord.* 2016;8:4. .
109. Kettunen J, Tukiainen T, Sarin A-P, Ortega-Alonso A, Tikkanen E, Lyytikäinen L-P, et al. Genome-wide association study identifies multiple loci influencing human serum metabolite levels. *Nat Genet [Internet].* 2012 Mar 29;44(3):269–76. .
110. Watkins KE, Dronkers NF, Vargha-Khadem F. Behavioural analysis of an inherited speech and language disorder: comparison with acquired aphasia. *Brain.* 2002; 125(3): 452-464.
111. Vargha-Khadem F, Watkins K, Alcock K, Fletcher P, Passingham R. Praxic and nonverbal cognitive deficits in a large family with a genetically transmitted speech and language disorder. *Proc Natl Acad Sci.* 1995;92:930–3.
112. Teramitsu I, et al. Parallel FoxP1 and FoxP2 expression in songbird and human brain predicts functional interaction. *J Neurosci.* 2004;24(13):3152–63.
113. Haesler S, et al. Incomplete and inaccurate vocal imitation after knockdown of FoxP2 in songbird basal ganglia nucleus Area X. *PLoS Biol.* 2007;5(12):e321.
114. Becker M, Devanna P, Fisher SE, Vernes SC. Mapping of human FOXP2 enhancers reveals complex regulation. *Frontiers in molecular neuroscience.* 2018; 11: 47.

- 115.Lai CSL, Gerrelli D, Monaco AP, Fisher SE, Copp AJ. FOXP2 expression during brain development coincides with sites of pathology in a severe speech and language disorder. *Brain*.2003; 126: 2455–2462.
- 116.Vernes SC, Fisher SE. Unravelling neurogenetic networks implicated in developmental language disorders. 2009: 1263-1269.
- 117.Enard W, Przeworski M, Fisher SE, et al. Molecular evolution of FOXP2, a gene involved in speech and language. *Nature*.2002; 418(6900): 869-872.
- 118.Adegbola AA, Cox GF, Bradshaw EM, Hafler DA, Gimelbrant A, and Chess A. Monoallelic expression of the human FOXP2 speech gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2015; 112 (22): 6848–6854.
- 119.Haesler S, Wada K, Nshdejan A, Morrisey EE, Lints T, Jarvis ED, Scharff C. FoxP2 expression in avian vocal learners and non-learners. *Journal of Neuroscience*.2004; 24(13): 3164-3175.
- 120.Zhao Y, Ma, H, Wang Y, et al . Association between FOXP2 gene and speech sound disorder in Chinese population. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2010; 64(5): 565-573.
- 121.Bowers JM, Konopka G. The role of the FOXP family of transcription factors in ASD. *Disease Markers*.2012; 33(5):251-260.
- 122.Sanjuán J, Tolosa A, González JC, et al. Association between FOXP2 polymorphisms and schizophrenia with auditory hallucinations. *Psychiatric genetics*.2006; 16(2): 67-72.
- 123.Tolosa A, Sanjuán J, Dagnall AM, et al. FOXP2 gene and language impairment in schizophrenia: association and epigenetic studies. *BMC medical genetics*.2010; 11(1): 114.

124. Jamadar S, Powers NR, Meda SA, Gelernter J, Gruen JR, Pearlson GD. Genetic influences of cortical gray matter in language-related regions in healthy controls and schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2011; 129(2-3): 141-148.
125. Karaman D, Kara K, Durukan İ. Özgül Öğrenme Bozukluğu. *Anatolian Journal of Clinical Investigation*. 2012; 6(4).
126. Snowling MJ. Phonological processing and developmental dyslexia. *J Res Read*. 1995;18(2): 132-138.
127. Ramus F, Rosen S, Dakin SC et al. Theories of developmental dyslexia: insights from a multiple case study of dyslexic adults. *Brain* 2003;126: 841-65.
128. Orton society. Definition of dyslexia perspectives 1995;21: 16-17 .
129. Shankweiler D, Crain, S, Katz L, et al. Cognitive profiles of reading-disabled children: Comparison of language skills in phonology, morphology, and syntax. *Psych Sci*. 1995; 6(3): 149-156.
130. Cornelissen PL, Hansen PC, Gilchrist I, Cormack F, Essex J, Frankish C. Coherent motion detection and letter position encoding. *Vision Res* 1998;38: 2181-91.
131. Stein J, & Walsh V. To see but not to read; the magnocellular theory of dyslexia. *v*. 1997; 20(4): 147-152.
132. Cornelissen PL, Hansen PC, Hutton JL, Evangelinou V, Stein JF. Magnocellular visual function and children's single word reading. *Vision Res* 1998;38: 471-82.
133. Stein J and Walsh V. To see but not to read; the magnocellular theory of dyslexia. *Trends Neurosci* 1997;20: 147-52 .
134. Talcott JB, Witton C, McClean M, Hansen PC, Rees A, Green GGR, & Stein JF. Visual and auditory transient sensitivity determines word decoding skills. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97:2952-58.

- 135.Eden GF, VanMeter JW, Rumsey JM, Zeffiro TA. The visual deficit theory of developmental dyslexia. *Neuroimage*. 1996;4(3 Pt 3):S108-S117.
- 136.Desmond JE, Gabrieli JD, Glover GH. Dissociation of frontal and cerebellar activity in a cognitive task: evidence for a distinction between selection and search. *Neuroimage*. 1998;7(4 Pt 1):368-376.
- 137.Doyon J, Penhune V, Ungerleider LG. Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia*. 2003;41(3):252-262.
- 138.Nicolson RI, Fawcett AJ, Dean P. Developmental dyslexia: the cerebellar deficit hypothesis. *Trends Neurosci*. 2001;24(9):508-511.
- 139.Nicolson RI, Fawcett AJ. Automaticity: a new framework for dyslexia research?. *Cognition*. 1990;35(2):159-182.
- 140.Nicolson RI, Fawcett AJ, Berry EL, Jenkins IH, Dean P, Brooks DJ. Association of abnormal cerebellar activation with motor learning difficulties in dyslexic adults. *Lancet*. 1999;353(9165):1662-1667.
- 141.Lyon GR, Sally ES, Bennett AS. A definition of dyslexia. *Annals of dyslexia*.2003; 53.1: 1-14.
- 142.Shaywitz SE, Gruen JR, Shaywitz BA. Management of dyslexia, its rationale, and underlying neurobiology. *Pediatr Clin North Am*. 2007;54(3):609-viii.
- 143.Erman Ö. Öğrenme bozukluğu ve dikkat eksikliği aşırı hareketlilik bozukluğu olgularının nörofizyolojik ve nöropsikolojik yöntemlerle incelenmesi.Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Ergen Ruh Sağ ve Hast ABD, Ankara,1997.
- 144.Turgut S. Özgül öğrenme güçlüğünde nöropsikolojik profil (Yüksek lisans tezi). Ankara, Hacettepe Üniversitesi, 2008.

- 145.Kılınçaslan A. Özgül Öğrenme Bozukluğu. Kitap adı: Nörogelişimsel Bozukluklar. Editörler: Nahit Motavallı Mukaddes, Eyüp Sabri Ercan. sayfa 193-258. Nobel Tıp Yayınevi, İstanbul, 2018.
146. Sürücü, Ö. ve Gündoğdu, B. Öğrenme bozuklukları. A. Coşkun, E. İşeri, S. Miral, N. Motavallı, B. Pehlivan Türk, T. Türkbay, R. Uslu ve F. Ünal. (Ed.). Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği,2008.
- 147.Margari L, Buttiglione M, Craig F et al.Neuropsychopathological comorbidities in learning disorders. BMC Neurol. 2013;13:198.
- 148.Willcutt EG, Pennington BF. Psychiatric comorbidity in children and adolescents with reading disability. J Child Psychol Psychiatry. 2000;41(8):1039-1048.
149. Nelson JM, Harwood H. Learning disabilities and anxiety: a meta-analysis. J Learn Disabil. 2010;44(1): 3–17.
- 150.Terras MM, Thompson LC, Minnis H. Dyslexia and psycho-social functioning: an exploratory study of the role of self-esteem and understanding. Dyslexia. 2009;15(4):304–27.
- 151.Miller CJ, Hynd GW, Miller SR. Children with dyslexia: not necessarily at risk for elevated internalizing symptoms. Read Writ. 2005;18(5):425–36. .
- 152.Coşkun GN, Gürbüz GA, Çeri V, Doğangün B. Özgül öğrenme bozukluğu olan çocuklarda psikiyatrik eş tanılarının incelenmesi. Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2018;19(1);87-94.
153. Grigorenko EL. Commentary: Translating quantitative genetics into molecular genetics: Decoupling reading disorder and ADHD – reflections on Greven et al. and Rosenberg et al. 2012. Journal of Child Psychology and Psychiatry.2012;53: 252–253.

154. Pennington BF. From single to multiple deficit models of developmental disorders. *Cognition*. 2006; 101(2): 385-413.
155. Mascheretti S, Trezzi V, Giorda R, et al. Complex effects of dyslexia risk factors account for ADHD traits: evidence from two independent samples. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2017;58(1): 75-82.
156. Wadsworth SJ, DeFries JC, Willcutt EG, Pennington BF, Olson RK. The Colorado longitudinal twin study of reading difficulties and ADHD: Etiologies of comorbidity and stability. *Twin Research and Human Genetics*. 2015 Dec;18(6):755-61.
157. Yoshimasu K, Barbaresi WJ, Colligan RC, Killian JM, Voigt RG, Weaver AL, et al. Written-language disorder among children with and without ADHD in a population-based birth cohort. *Pediatrics*. 2011;128:e605–12.
158. Capano L, Minden D, Chen SX, Schacher RJ, Ickowicz A. Mathematical learning disorder in school-age children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Can J Psychiatry*. 2008;53:392–9.
159. Geary DC. Mathematics and learning disabilities. *J Learn Disabil*. 2004;37:4–15.
160. DuPaul G. J, Gormley M. J, Laracy SD. Comorbidity of LD and ADHD: Implications of DSM-5 for assessment and treatment. *Journal of learning disabilities*. 2013; 46(1): 43-51.
161. Germano E, Gagliano A, Curatolo P. Comorbidity of ADHD and dyslexia. *Dev Neuropsychol*. 2010; 35(5):475–93.
162. Moura O, Pereira M, Alfaiate C, et al. Neurocognitive functioning in children with developmental dyslexia and attention-deficit/hyperactivity disorder: multiple deficits and diagnostic accuracy. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2017; 39(3):296–312.

163. Willcutt EG, Betjemann RS, McGrath LM, Chhabildas NA, Olson RK, DeFries JC, Pennington BF. Etiology and neuropsychology of comorbidity between RD and ADHD: The case for multiple-deficit models. *Cortex*. 2010; 46(10): 1345-1361.
164. McGrath LM, Pennington BF, Shanahan MA, et al. A multiple deficit model of reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder: searching for shared cognitive deficits. *J Child Psychol Psychiatry*. 2011;52:547–57.
165. Boada R, Willcutt EG, Pennington BF. Understanding the comorbidity between dyslexia and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Top Lang Disord*. 2012;32:264–84.
166. Pham AV, & Riviere A. Specific learning disorders and ADHD: current issues in diagnosis across clinical and educational settings. *Current psychiatry reports*. 2015, 17(6) ve 38.
167. Re AM, Pedron M, Cornoldi C. Expressive writing difficulties in children described as exhibiting ADHD symptoms. *J Learn Disabil*. 2007;40:244–55.
168. Nittrouer S, Pennington B. New Approaches to the Study of Childhood Language Disorders. *Curr Dir Psychol Sci*. 2010;19(5):308-313.
169. Catts HW, Gillispie M, Leonard LB, Kail RV, Miller CA. The role of speed of processing, rapid naming, and phonological awareness in reading achievement. *Journal of learning disabilities*. 2002 Nov;35(6):510-25.
170. McArthur GM, Hogben JH, Edwards VT, Heath SM, Mengler ED. On the “specifics” of specific reading disability and specific language impairment. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. 2000 Oct;41(7):869-74. .
171. Caravolas M, Lervåg A, Mousikou P, Efrim C, Litavsky M, Onochie-Quintanilla EG, Hulme C. Common patterns of prediction of literacy development in different alphabetic orthographies. *Psychological Science*. 2012;23:678–686.

172. NICHD Early Child Care Research Network. Pathways to reading: The role of oral language in the transition to reading. *Developmental psychology*. 2005 Mar;41(2):428.
173. Storch SA, Whitehurst GJ. Oral language and code-related precursors to reading: evidence from a longitudinal structural model. *Developmental psychology*. 2002 Nov;38(6):934.
174. Bishop DV, Snowling MJ. Developmental dyslexia and specific language impairment: Same or different?. *Psychological bulletin*. 2004; 130(6): 858.
175. Moll K, Kunze S, Neuhoff N, Bruder J, Schulte-Körne G. Specific Learning Disorder: Prevalence and Gender Differences. *PLoS ONE*. 2014; 9:1-8.
176. Moll K, Gobel SM, Gooch D, Landerl K, Snowling MJ. Cognitive risk factors for specific learning disorder: processing speed, temporal processing, and working memory. *J Learn Disabil*. 2016;49(3): 272–81.
177. Snowling MJ, Hulme C. Annual Research Review: The nature and classification of reading disorders—a commentary on proposals for DSM-5. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2012; 53: 593–607.
178. Landerl K, Moll K. Comorbidity of learning disorders: prevalence and familial transmission. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2010; 51,3: 287-294.
179. Torgesen JK, Alexander AW, Wagner RK, et al. Intensive remedial instruction for children with severe reading disabilities: immediate and long-term outcomes from two instructional approaches. *Journal of learning disabilities*. 2001;34(1):33–58.
180. Simmons DC, Coyne MD, Kwok O, et al. Indexing response to intervention. a longitudinal study of reading risk from kindergarten through third grade. *J Learn Disabil*. 2008; 41:158–73.

181.Jordan NC, Kaplan D, Nabors Olah L, et al. Number sense growth in kindergarten: a longitudinal investigation of children at risk for mathematics difficulties. *Child Dev.* 2006;77(1):153–75.

182.Goodrich JM, Lonigan CJ, Farver JAM. Impacts of a Literacy-Focused Preschool Curriculum on the Early Literacy Skills of Language-Minority Children. *Early Child Res Q.* 2017;40:13-24.

183.Wilson SB, Lonigan CJ. Identifying preschool children at risk of later reading difficulties: evaluation of two emergent literacy screening tools. *J Learn Disabil.* 2010;43(1):62-76.

184.Hollingshead AB, Redlich F C. Social class and mental illness: A community study. New York: Wiley; 1958.

185.Kaufman J, Birmaher B, Brent D, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children- Present and Life Time Version (K SADS-PL): Initial Reliability and Validity Data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 980-8.

186.Gökler B, Ünal F, Pehlivantürk B, Kültür EÇ, Akdemir D, Taner Y. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi -Şimdi ve Yaşam Boyu ŞekliTürkçe Uyarlamasının Geçerlik ve Güvenirliği. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2.

187.Savaşır I, Şahin N. Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği (WISC-R). Türk Psikologlar Derneği, Ankara, 1995.

188.Anastasia A. Psychological Testing. (6th ed.). Macmillan Publishing Company, 1990, New York. .

189.Murphy KR and Davidshofer CO. Test and Measurements. John Wiley and Sons,1994, New York.

190.Karakaş S, Erden G, Bakar EE, Doğutepe, E. Özgül Öğrenme Bozukluğu Genişletilmiş Nöropsikometri Bataryası El Kitabı: ÖÖB-GNP Bataryası. Eğitim Yayınevi, 2017.

191.Erden G, Kurdoğlu F, Uslu R. İlköğretim okullarına devam eden Türk çocuklarının sınıf düzeylerine göre okuma hızı ve yazım hataları normlarının geliştirilmesi. Türk Psikiyatri Derg. 2002; 13:5-13.

192.Sarıpınar EG, Erden G. Okuma güçlüğünde akademik beceri ve duyuşal-motor işlevleri değerlendirme testlerinin kullanılabilirliğı. Türk Psikoloji Dergisi.2010; 25(65): 56-66.

193.Turgut, S., Erden, G., & Karakaş, S. (2010). Özgül Öğrenme Güçlüğü (ÖÖG) Dikkat Eksikliğı Hiperaktivite Bozukluğı (DEHB) birlikteliğı ve kontrol gruplarının ÖÖG bataryası ile belirlenen profilleri. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağılığı Dergisi, 17(1), 13-25.

194.Turgay A. The DSM-IV Based child and adolescent behavior rating scale. Ontario, Integrative Therapy Institute, Canada, 1995 (Unpublished form).

195.Ercan ES, Amado S, Somer O ve ark. Dikkat eksikliğı hiperaktivite bozukluğı ve yıkıcı davranım bozuklukları için bir test bataryası geliştirme çabası. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağılığı Dergisi 2001; 8:132-144.

196.Birmaher B, Brent DA, Chiappetta L et al. Psychometric properties of the screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): A replication study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1999; 38:1230- 1236.

197.Çakmakçı FK. Çocuklarda anksiyete bozukluklarını tarama ölçeğı geçerlik ve güvenilirlik çalışması. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağılığı Dergisi 2004;11(2).

198.Kovacs M. Rating scale to assess depression in school aged children. Acta Paed Psychiatrica 1981; 46:305- 315.

199.Öy B. Çocuklar için depresyon ölçeği: Geçerlik ve güvenirlik çalışması. Türk Psikiyatri Dergisi 1991; 2:132- 136.

200.Doğan M, Eröz R, Yüce H, Özmerdivenli R. The Known about Next-Generation Sequencing (NGS) (Review of the Literature). Duzce Medical Journal 2017;19(1):27-30.

201.Lorusso ML, Vernice M, Dieterich M, et al. The process and criteria for diagnosing specific learning disorders: indications from the Consensus Conference promoted by the Italian National Institute of Health. Ann Ist Super Sanita. 2014;50(1):77-89.

202.Hendren RL, Haft SL, Black JM, White NC, Hoefft F. Recognizing psychiatric comorbidity with reading disorders. Frontiers in psychiatry. 2018;9: 101.

203.Rutter M, Caspi A, Fergusson D, Horwood LJ et al. Sex differences in developmental reading disability: new findings from 4 epidemiological studies. Jama.2004;291(16). 2007-2012.

204.Hawke JL, Olson RK, Willcut EG, et al. Gender ratios for reading difficulties. Dyslexia. 2009;15(3):239–242.

205.Shaywitz SE, Shaywitz BA, Fletcher JM, Escobar MD. Prevalence of reading disability in boys and girls. Results of the Connecticut Longitudinal Study. JAMA. 1990;264(8):998-1002.

206.Magnuson KA, Ruhm C, Waldfogel J. Does prekindergarten improve school preparation and performance? Economics of Education review.2007; 26(1): 33-51.

207.Erkan S, KIRCA A. Okul öncesi eğitimin ilköğretim birinci sınıf öğrencilerinin okula hazır bulunuşluklarına etkisinin incelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi.2010; 38(38): 94-106.

208.Girişimi ER. Türkiye’de erken çocukluk bakımı ve okul öncesi eğitime katılım bilgi notu. 2017 .

209. Petrill SA, Hart SA, Harlaar N, et al. Genetic and environmental influences on the growth of early reading skills. *J Child Psychol Psychiatry*. 2010 Jun 1; 51(6): 660–667.
210. Fortes IS, Paula CS, Oliveira MC, et al. A cross-sectional study to assess the prevalence of DSM-5 specific learning disorders in representative school samples from the second to sixth grade in Brazil. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2016;25(2):195–207.
211. Van Bergen E, De Jong PF, Plakas A, Maassen B, van der Leij A. Child and parental literacy levels within families with a history of dyslexia. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2012 Jan;53(1):28-36.
212. Sun Z, Zou L, Zhang J, et al. Prevalence and associated risk factors of dyslexic children in a middle-sized city of China: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2013;8(2):e56688.
213. Lyytinen P, Eklund K, Lyytinen H. The play and language behavior of mothers with and without dyslexia and its association to their toddlers' language development. *J Learn Disabil*. 2003;36(1):74-86. .
214. Phillips BM, Lonigan CJ. Social correlates of emergent literacy. Ed: Snowling M. J. & Hulme C. *The science of reading: A handbook*. pp. 173–187. Oxford: Blackwell, 2005.
215. Friend A, DeFries JC, Olson RK. Parental education moderates genetic influences on reading disability. *Psychol Sci*. 2008;19(11):1124-1130.
216. Chen JH, Claessens A, Msall ME. Prematurity and school readiness in a nationally representative sample of Australian children: does typically occurring preschool moderate the relationship?. *Early human development*. 2014; 90(2): 73-79.
217. Bhutta AT, Cleve MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJS. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *Jama*. 2002; 288(6), 728-737.

218. Allotey J, Zamora J, et al. Cognitive, motor, behavioural and academic performances of children born preterm: a meta-analysis and systematic review involving 64 061 children. *An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*.2018; 125(1): 16-25.
219. Fergusson DM, Woodward LJ. Maternal age and educational and psychosocial outcomes in early adulthood. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. 1999 Mar;40(3):479-89.
220. Batstra L, Hadders-Algra M, Neeleman J. Effect of antenatal exposure to maternal smoking on behavioural problems and academic achievement in childhood: prospective evidence from a Dutch birth cohort. *Early human development*. 2003 Dec 1;75(1-2):21-33.
221. Cho, K., Frijters, J. C., Zhang, H., Miller, L. L., & Gruen, J. R. (2013). Prenatal exposure to nicotine and impaired reading performance. *The Journal of pediatrics*, 162(4), 713-718.
222. Davis EE, Pitchford NJ, Limback E. The interrelation between cognitive and motor development in typically developing children aged 4–11 years is underpinned by visual processing and fine manual control. *British Journal of Psychology*.2011; 102(3): 569-584.
223. Kim H, Carlson AG, Curby T, Winsler, A. Relations among motor, social, and cognitive skills in pre-kindergarten children with developmental disabilities. *Research in developmental disabilities*.2016; 53: 43-60.
224. Diamond, A. Close interrelation of motor development and cognitive development and of the cerebellum and prefrontal cortex. *Child development*.2000; 71(1): 44-56.
225. Westendorp M, Hartman E, Houwen S, Smith J, Visscher C. The relationship between gross motor skills and academic achievement in children with learning disabilities. *Research in developmental disabilities*.2011; 32(6): 2773-2779.

226. McBride-Chang C, Lam F, Lam C, Chan B, Fong CY, Wong TY, Wong, SWL. Early predictors of dyslexia in Chinese children: Familial history of dyslexia, language delay, and cognitive profiles. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*.2011; 52(2): 204-211.
227. Araz A, M, Görker I. DSM-5 Kriterlerine Göre Özgül Öğrenme Bozukluğu Tanısı Alan Olguların Psikiyatrik Eştanı ve WISC-R Profillerinin Değerlendirilmesi. *Archives of Neuropsychiatry/Noropsikiatri Arsivi*.2018; 55(2).
- 228.Ercan ES, Polanczyk G, Akyol Ardıc U, et al. The prevalence of childhood psychopathology in Turkey: a cross-sectional multicenter nationwide study (EPICPAT-T). *Nord J Psychiatry*. 2019;73(2): 132–140.
229. Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, et al. Annual Research Review: a meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*.2015;56(3):345–365.
- 230.Plourde V, Boivin M, Brendgen M, Vitaro F, Dionne G. Phenotypic and genetic associations between reading and attention-deficit/hyperactivity disorder dimensions in adolescence. *Dev Psychopathol*. 2017; 29(4): 1215–26.
- 231.Greven CU, Kovas Y, Willcutt EG, Petrill SA, Plomin R. Evidence for shared genetic risk between ADHD symptoms and reduced mathematics ability: a twin study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2014 Jan;55(1):39-48.
- 232.Tosto MG, Momi SK, Asherson P, Malki K. A systematic review of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and mathematical ability: current findings and future implications. *BMC Med*. 2015;13:204.
- 233.Cappa C, Giulivi S, Schiliro A, Bastiani L, Muzio C, Meloni F. A screening on Specific Learning Disorders in an Italian speaking high genetic homogeneity area. *Res Dev Disabil*. 2015;45:329–342.

- 234.Sexton CC, Gelhorn HL, Bell JA, Classi PM. The co-occurrence of reading disorder and ADHD: epidemiology, treatment, psychosocial impact, and economic burden. *J Learn Disabil.* 2012;45:538–564.
- 235.Mogasale VV, Patil VD, Patil NM, Mogasale V. Prevalence of specific learning disabilities among primary school children in a South Indian city. *Indian J Pediatr* 2012;79:342–347.
- 236.Landerl K, Moll K. Comorbidity of learning disorders: prevalence and familial transmission. *J Child Psychol Psychiatry* 2010;51:287–294.
- 237.Baykal S, Ceylan G, Karabekiroğlu K, Tekin A. Dikkat ve öğrenme bozukluklarında WISC-R alt testleri ile psikiyatrik semptom grupları arasındaki ilişki. *Cukurova Medical Journal.*2018; 43(4): 785-791.
- 238.Silver LB. Developmental learning disorder, *Child and Adolescent Psychiatry A Comprehensive Textbook.* Ed: M Lewis . s.520-526. Baltimore, Williams & Wilkins,1996.
- 239.Crawford SG, Dewey D. Co-occurring disorders: a possible key to visual perceptual deficits in children with developmental coordination disorder? *Hum Mov Sci.*2008; 27:154-69.
- 240.Mather DS, Milford TM, Mcrae LM. DOES DYSLEXIA DEVELOP FROM LEFT-EYE DOMINANCE?. *Percept Mot Skills.* 2015;121(2):569-601.
- 241.Paracchini S, Diaz R, Stein J. Advances in Dyslexia Genetics-New Insights Into the Role of Brain Asymmetries. *Adv Genet.* 2016;96:53-97.
- 242.Soysal A, Koçkar A, Erdoğan E, Şenol S, Gücüyener K. Öğrenme güçlüğü olan bir grup hastanın WISC-R profillerinin incelenmesi. *Klinik Psikiyatri.*2001; 4: 225-231.

243.D'Angiulli A, Siegel LS. Cognitive functioning as measured by the WISC-R: do children with learning disabilities have distinctive patterns of performance?. J Learn Disabil. 2003;36(1):48-58.

244.Turan ST, Bakar EE, Erden G, Karakas S. Özgül Öğrenme Bozuklugunun Ayirici Tanisinda Nöro-Psikometrik Ölçümlerin Kullanimi. Noro-Psikiyatri Arsivi. 2016; 53(2): 144.

245.Prifitera A, Dersh J. Base rates of WISC-III diagnostic subtest patterns among normal, learning disabled and ADHD samples. J Psychoeducational Assessment 1993; 43-55.

246.Öngider N, Baykara B, Pekcanlar-Akay A. Bir çocuk psikiyatrisi polikliniğinde ayaktan izlenen olgulardan DEHB ve/veya ÖÖB tanısı konan çocukların WISC-R testi sonuçlarının karşılaştırılması. In New/Yeni Symposium Journal.2008; 46(1): 17-22. .

247.Korkmazlar Ü. 6-11 yaş ilkokul çocuklarında özel öğrenme bozukluğu ve tanı yöntemleri. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi. 1993. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi.

248.Rourke BP and DR. Fuerst, Learning disabilities and psychosocial functioning: A neuropsychological perspective. Guilford Press,1991.

249.Peterson RL, Boada R, McGrath LM, Willcutt EG, Olson RK, Pennington BF. Cognitive prediction of reading, math, and attention: Shared and unique influences. Journal of learning disabilities. 2017 Jul;50(4):408-21.

250.Pinel P, Fauchereau F, Moreno A, et al. Genetic variants of FOXP2 and KIAA0319/TTRAP/THEM2 locus are associated with altered brain activation in distinct language-related regions. Journal of Neuroscience.2012; 32(3): 817-825.

251.Mueller KL, Murray JC, Michaelson JJ, Christiansen MH, Reilly S, Tomblin JB. Common Genetic Variants in FOXP2 Are Not Associated with Individual Differences in Language Development. PLoS One. 2016;11(4):e0152576. .

252. Newbury DF, Monaco AP, Paracchini S. Reading and language disorders: the importance of both quantity and quality. *Genes (Basel)*. 2014;5(2):285-309.
253. Reuter MS, Riess A, Moog U, et al. FOXP2 variants in 14 individuals with developmental speech and language disorders broaden the mutational and clinical spectrum. *Journal of medical genetics*. 2017; 54(1): 64-72.
254. Magnusson E, Naucler K. Reading and spelling in language-disordered children—linguistic and metalinguistic prerequisites: Report on a longitudinal study. *Clinical Linguistics & Phonetics*. 1990; 4(1): 49-61.
255. International Dyslexia Association. Definition of dyslexia. Retrieved from dyslexiaida.org. 2002.
256. Kuhn MR, Stahl SA. Fluency: A review of developmental and remedial practices. *Journal of educational psychology*. 2003; 95(1): 3.
257. Catts HW, Adlof SM, Weismer SE. Language deficits in poor comprehenders: A case for the simple view of reading. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 2006.
258. Peterson RL, Boada R, McGrath LM, Willcutt EG, Olson RK, Pennington BF. Cognitive prediction of reading, math, and attention: Shared and unique influences. *Journal of learning disabilities*. 2017 Jul;50(4):408-21.
259. Greven CU, Rijdsdijk FV, Asherson P, Plomin R. A longitudinal twin study on the association between ADHD symptoms and reading. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2012 Mar;53(3):234-42.
260. National Center for Biotechnology Information. ClinVar; [VCV000167099.2], <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/VCV000167099.2> (accessed June 11, 2020).

261. Pozzato MGG, de Carvalho Aguiar PM, Masruha MR, & Vilanova LCP. Mutation screening of FOXP2 gene in autism and Asperger syndrome. In ICNC 2014.2014.
- 262.National Center for Biotechnology Information. ClinVar; [VCV000095612.1], <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/VCV000095612.1> (accessed June 12, 2020).
- 263.https://apr2020.archive.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=7:114663027-114664027;v=rs1425722141;vdb=variation;vf=574260567.
- 264.https://apr2020.archive.ensembl.org/Homo_sapiens/Share/b45604c01e63c5ec4eab4f75b879b9f7.
- 265.National Center for Biotechnology Information. ClinVar; [VCV000588565.5], <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/VCV000588565.5> (accessed June 12, 2020).
- 266.https://apr2020.archive.ensembl.org/Homo_sapiens/Share/2c878b14f8dbdb9745df66703f30af77.
- 267.https://apr2020.archive.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=7:114659154-114660154;v=rs1158865993;vdb=variation;vf=349590000.
- 268.https://apr2020.archive.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=7:114661710-114662710;v=rs187765779;vdb=variation;vf=36529531.
- 269.https://apr2020.archive.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Citations?db=core;r=7:114629416-114630432;v=rs398124272;vdb=variation;vf=46679369.
- 270.National Center for Biotechnology Information. ClinVar; [VCV000095608.4],<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/VCV000095608.4> (accessed June 12, 2020).

271. https://apr2020.archive.ensembl.org/Homo_sapiens/Share/b45604c01e63c5ec4eab4f75b879b9f7.
272. Doust C, Gordon SD, Garden N, Fisher SE, Martin NG, Bates TC, Luciano M. The association of dyslexia and developmental speech and language disorder candidate genes with reading and language abilities in adults. *Twin Research and Human Genetics*.2020; 23(1).
273. Gialluisi A, Andlauer TF, Mirza-Schreiber N, et al. Genome-wide association scan identifies new variants associated with a cognitive predictor of dyslexia. *Translational psychiatry*.2019; 9(1): 1-15.
274. Bishop DV. The interface between genetics and psychology: lessons from developmental dyslexia. *Proc Biol Sci*. 2015;282(1806):20143139.
275. Deriziotis P, Fisher SE. Speech and Language: Translating the Genome. *Trends Genet*. 2017;33(9):642-656.
276. Feuk L, Kalervo A, Lipsanen-Nyman M, Skaug J, Nakabayashi K, and Finucane B. Absence of a paternally inherited FOXP2 gene in developmental verbal dyspraxia. *The American Journal of Human Genetics*. 2006; 79: 965–972.
277. Moralli D, Nudel R, Chan MT, Green CM, Volpi EV, Benitez-Burraco A, et al. Language impairment in a case of a complex chromosomal rearrangement with a breakpoint downstream of FOXP2. *Molecular cytogenetics*. 2015; 8(1):36.
278. Mascheretti S, Bureau A, Battaglia M, et al. An assessment of gene-by-environment interactions in developmental dyslexia-related phenotypes. *Genes Brain Behav*. 2013;12(1):47-55.
279. Shaywitz, Sally E., et al. "Evidence that dyslexia may represent the lower tail of a normal distribution of reading ability." *New England Journal of Medicine* 326.3 (1992): 145-150.

280.Mascheretti S, Bureau A, Trezzi V, Giorda R, Marino C. An assessment of gene-by-gene interactions as a tool to unfold missing heritability in dyslexia. *Human genetics*. 2015 Jul 1;134(7):749-60.

281.Powers NR, Eicher JD, Miller LL. et al. The regulatory element READ1 epistatically influences reading and language, with both deleterious and protective alleles. *Journal of medical genetics*. 2016 Mar 1;53(3):163-71.

282.Margulies M, Egholm M, Altman WE, Attiya S, Bader JS, Bembien LA, et al. Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. *Nature*. 2005;437(7057):376- 80. .

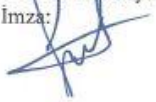
283.Behjati S, Tarpey PS. What is next generation sequencing? *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2013;98(6):236-8. .

284.Raddatz J, Kuhn JT, Holling H, Moll K, Dobel C. Comorbidity of arithmetic and reading disorder: Basic number processing and calculation in children with learning impairments. *Journal of Learning Disabilities*.2017; 50(3): 298-308.

285.Ritchie SJ, Bates TC. Enduring links from childhood mathematics and reading achievement to adult socioeconomic status. *Psychological science*.2013; 24(7): 1301-1308.

EKLER

Ek 1: Etik kurul onay formu

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN SAĞLIK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU						
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Özgül Öğrenme Bozukluğu Tanısı Almış Hastalarda FOXP2 Geninin Yeni Nesil Dizi Analizi Yöntemiyle İncelenmesi				
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU						
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Düzce Üniversitesinde Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu				
	AÇIK ADRESİ:	Düzce Üniversitesi Tıp Fak. Morfoloji Binası 4. Kat Konuralp-Düzce				
	TELEFON	0380 542 14 16				
	FAKS	0380 542 13 02				
	E-POSTA	duzceetik@duzce.edu.tr				
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Öğr.Üyesi Çiğdem YEKTAŞ				
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR UNVANI/ADI/SOYADI	Arş.Gör.Dr.Merve YAZICI				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D				
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI					
	DESTEKLEYİCİ					
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)					
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ					
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>			
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>			
FAZ 3		<input type="checkbox"/>				
FAZ 4		<input type="checkbox"/>				
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>				
Tabii cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>				
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>				
İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>					
Diğer ise belirtiniz ****						
		TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
DEĞERLEN DİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Doç.Dr.Gülbin SEZEN İmza:						
						
Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.						

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN SAĞLIK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Özgül Öğrenme Bozukluğu Tanısı Almış Hastalarda FOXP2 Geninin Yeni Nesil Dizi Analizi Yöntemiyle İncelenmesi							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU									
	OLGU RAPOR FORMU				Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama							
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>							
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>							
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>							
	İLAN	<input type="checkbox"/>							
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>							
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>							
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>							
Diğer:	<input type="checkbox"/>								
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2018/97	Tarih: 04.6.2018							
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesi nde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıda katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.								
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Doç.Dr.Gülbin SEZEN							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişkisi		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Hüseyin YÜCE	Tıbbi Genetik	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Arilla Senih MAYDA	Halk Sağlığı	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Ege GÜLEÇ BALBAY	Göğüs Hastalıkları	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Muhammet Ali KAYIKÇI	Üroloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Birgül ÖNEÇ	İç Hastalıkları	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Nuri Cenk COŞKUN	Farmakoloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Filiz SÜZER ÖZKAN	Hemşirelik Bölümü	Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Ömür KILIÇASLAN	Çocuk Sağlığı	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr.Abdülhâk BELEDA	KBB	Düzce Devlet Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Mustafa Salih EROL	Biyomedikal Uzmanı	Düzce Üniversitesi Sağlık Uyg.ve Araş.Merkezi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Kenan VAROL	Sivil Üye	Varollar Demir Çelik Ürünleri San.ve Tic.Ltd.Şti.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Metin POLAT	Avukat	Düzce Üniversitesi Hukuk Müşavirliği	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Ad/Soyadı: Doç.Dr.Gülbin SEZEN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

Ek 2: Araştırmada Kullanılan Aydınlatılmış Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu katılacağınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı ÖZGÜL ÖĞRENME BOZUKLUĞU TANISI ALMIŞ HASTALARDA FOXP2 GENİNİN YENİ NESİL DİZİ ANALİZİ YÖNTEMİYLE İNCELENMESİ'dir. Bu araştırmanın amacı Özgül Öğrenme Güçlüğü olan çocuklarda risk faktörü olan ailesel geçiş ile ilgili sorumlu olabilecek genlerden birini taramaktır. Bu araştırmada çocuğunuza tanı koymak için polikliniğimizde rutinde yaptığımız zeka testi ve okuma-yazma -saat çizdirme gibi bazı testler yapılacak olup , ayrıntılı bir psikiyatrik değerlendirme yapılacaktır ve rutin poliklinik kontrolünde aldığımız kan örneğinden genetik analiz yapılacaktır. Bu araştırmada yer almanız öngörülen süre tanı koyma ve testlerinizin yapıldığı süreyi içermekte ve rutin poliklinik kontrolleri sırasında olacaktır. Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı bir yıl süre ile polikliniğimize başvuran hastalardan alınacaktır.

Bu araştırma ile ilgili olarak ek bir sorumluluğunuz bulunmamaktadır.

Bu araştırmada çocuğunuz için ek bir ilaç tedavisi yada test yapmak amacıyla herhangi bir girişim yapılmayacaktır. Poliklinik kontrollerinde yapılan ayrıntılı psikiyatrik değerlendirme ve zeka testi gibi testler uygulanacak olup tanı konulduktan sonra hastalığın tedavisi ile ilgili normal işleyiş süreci aksamadan devam edecektir.

Araştırma sırasında araştırma konusuyla sizi ilgilendirebilecek ve sizin araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler/gelişmeler olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için her zaman 05059223436 no.lu telefondan Dr.Merve YAZICI' a başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı olduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlanırsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Sizden elde edilebilecek rutin amaçlı alınan bir tüp kandan geriye kalan atık kan çalışmada genetik tetkik için kullanılacak olup analizler yapılacaktır.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce bana verilmesi gereken tüm bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana, aşağıda adı belirtilen araştırmacı hekim tarafından yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermeme için bana yeterli zaman tanıdı. Bu araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Bu koşullar altında, bana bu araştırma kapsamında yapılacak olan tedavi ve/veya uygulamalar ile şahsıma ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya hiçbir zorlama ve baskı altında olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

ÖZGÜL ÖĞRENME BOZUKLUĞU TANISI ALMIŞ HASTALARDA FOXP2 GENİNİN YENİ NESİL DİZİ ANALİZİ YÖNTEMİYLE İNCELENMESİ araştırmasında çocuğumun poliklinik muayenesi sırasında rutin amaçlı alınan bir tüp kandan geriye kalan atık kan biyolojik örneğinin ;

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

Gönüllünün, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Açıklamaları yapan araştırmacının, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:
Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasisinin, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Olur alma işlemine başından sonuna kadar tamkilk eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:

Ek 3: Araştırmada Kullanılan Semografik Bilgi Toplama Formu

Düzce Üniversitesi Çocuk Ergen Psikiyatri Polikliniği Sosyodemografik Veri

Formu

Çocuk/Gencin ismi: _____ **Doğum tarihi:** _____

Cinsiyeti: 1. Erkek 2. Kız

Yaşadığı bölge: 1. Köy 2. İlçe 3. İl (merkez)

Kaçıncı sınıfta: _____ **Okulda sınıf tekrarı oldu mu:** 1.Yok
2.Var.....(kaçıncı sınıf:.....)

Kreşe gitti mi? 1. Yok 2. Var **Anaokuluna gitti mi?** 1. Yok 2.
Var

Çocuğunuz Kaç haftalık doğdu: _____ **Kaç kilo doğdu:** _____
doğduğunda boyu kaç cm idi

Doğum şekli : 1.normal doğum 2. sezeryan

Doğumda sorun oldu mu: 1. Yok 2. Var (a. Uzun süren doğum b. Mor doğum c.
vakumla doğum)

Gebelikte sorun yaşandı mı? : 1. Yok 2. Var (varsa açıklayınız, stres?, hastalık?,
fiziksel yük?).....

Gebelikte anne ilaç kullanımı? : 1. Yok 2. Var (varsa
açıklayınız).....

Gebelikte folik asit /folbiol (vitamin) kullanımı? : 1. Yok 2. Var

Gebelikte demir /kan ilacı kullanımı? : 1. Yok 2. Var

Gebelikte D vitamini kullanımı? : 1. Yok 2. Var

Gebelikte anne sigara kullanımı? : 1. Yok 2. Var (varsa
açıklayınız).....

Gebelikte anne alkol kullanımı? : 1. Yok 2. Var (varsa
açıklayınız).....

Babanın ilaç kullanımı? : 1. Yok 2. Var (varsa
açıklayınız).....

Babanın sigara kullanımı? : 1. Yok 2. Var (varsa
açıklayınız).....

Babanın alkol kullanımı? : 1. Yok 2. Var (varsa
açıklayınız).....

Doğumdan sonra oldu mu?: 1. Yok 2. Var (varsa açıklayınız küvöz, sarılık, travma, doğumdan hemen sonra nöbet, enfeksiyon, kan şekerinde düşme)

.....

Kaç yaşında yürümeye başladı:

Kaç yaşında ilk kelimelerini dedi (anne-baba ya da dede gibi kelimelerden biri)

.....

Kaç yaşında iki kelimeyi bir araya getirdi(cümle kurdu):

Kaç yaşında bezlenmeyi bıraktı:

Konuşma ile ilgili problem yaşadımı:1.Yok 2.Var (a.kekeleme b.konuşurken bazı harfleri çıkaramama.....)

Çocuğunuzun bilinen bir hastalığı var mı: 1. Yok 2. Var (varsa açıklayınız).....

İlaç kullanımını gerektiren bir hastalığı var mı: 1. Yok 2. Var (varsa ilacın adını yazınız).....

Sık sık enfeksiyon, grip ,nezle olur mu : 1.Yok 2.Var(varsa açıklayınız).....

Sık kulak iltihabı geçirirmiydi: 1.Yok 2.Var

Hiç ateşli havale geçirdi mi:.....

Ateşsiz havale geçirdi mi (epilepsi /sara hastalığı var mı):

Hastane yatışı oldu mu? : 1. Yok 2. Var (varsa açıklayınız).....

Ameliyat geçirdi mi? : 1. Yok 2. Var (varsa açıklayınız).....

Aşıları oldu mu? Eksik aşısı var mı?

Alerjisi var mı? : 1. Yok 2. Var (varsa açıklayınız).....

Anne sütü kaç ay aldı:

Formu dolduran kişinin adı-soyadı:

Telefon:

Evde kalanlar(anne-baba, kardeşleri ,yakınları , ayrıntılı açıklayınız).....

Anne: 1. Öz anne 2. üvey anne 3. Anne vefat

Baba: 1. Öz baba 2.üvey baba 3. Baba vefat

Kaç kardeşler:

Kaçıncı çocuk:

Anne yaşı:

Baba yaşı:

Anne-Baba: 1. Birlikte 2. Boşanmış 3. Anne/Baba vefat

Annenin eğitim durumu : 1.İlköğrenim 2.Lise 3. Yüksekokul/Üniversite
4.Lisans/Doktora 5.okur-yazar değil

Babanın eğitim durumu: 1.İlköğrenim 2.Lise 3. Yüksekokul/Üniversite
4.Lisans/Doktora 5.okur-yazar değil

Anne: 1. çalışıyor /mesleği: (işçi, memur, yönetici, esnaf, serbest meslek, emekli)
2. çalışmıyor

Baba:1. çalışıyor /mesleği : (işçi, memur, yönetici, esnaf, serbest meslek, emekli)
2. Çalışmıyor

Ailenin ortalama gelir düzeyi: 1.0-1500 2.1500-3000 3.3000-5000
4. 5000 üstü

Ailenin sosyoekonomik durumu: 1. Düşük 2. Orta: 3. Yüksek

Annede hastalık öyküsü: 1. Yok 2. Var (varsa açıklayınız)

Babada hastalık öyküsü: 1. Yok 2. Var (varsa açıklayınız)

Annede psikiyatrik hastalık: 1. Yok 2. Var (varsa ayrıntılı açıklayınız, gebelik öncesi veya sonrası belirtiniz)

Babada psikiyatrik hastalık: 1. Yok 2. Var (varsa ayrıntılı açıklayınız, gebelik öncesi veya sonrası belirtiniz)

Herhangi bir hastalığı olan kardeşi var mı? 1. Yok 2. Var (varsa açıklayınız)

Herhangi bir psikiyatrik hastalığı olan kardeşi var mı? 1. Yok 2. Var (varsa açıklayınız)