



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

İZOLE KONUŞMA GECİKMESİ SAPTANAN 24-72 AY
ARASINDAKİ ÇOCUKLARDA GENETİK NEDENLERİN
İNCELENMESİ

Dr. Aysel HAJIYEVA

UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır

ANKARA

2023



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

İZOLE KONUŞMA GECİKMESİ SAPTANAN 24-72 AY
ARASINDAKİ ÇOCUKLARDA GENETİK NEDENLERİN
İNCELENMESİ

Dr. Aysel HAJIYEVA

UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Elif Nursel ÖZMERT

ANKARA
2023

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Dr. Aysel HAJIYEVA

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim ve tez yazım süresince bilgi ve tecrübeleri ile her zaman yanımda olan ve bana destek olan, cesaretlendiren, bilgi ve deneyimiyle ufkumu açan kıymetli hocam Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT'e,

Asistanlık eğitimim sürecinde beraber çalışma şansına eriştiğim, bana her konuda ışık tutan, her zaman yanımda olan, sevgili hocam Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE'ye,

Tez çalışmam boyunca destekleri nedeniyle Uzm. Dr. Ayşe METE YEŞİL'e, Uzm. Dr. Emel ÖMERCİOĞLU'na ve tüm Gelişimsel Pediatri Bölümü ekibine,

Hayatım boyunca destek ve sevgilerini esirgemeyen, iyiyi ve güzeli öğreten, uzakta olmalarına rağmen her zaman yanımda olan canım anneme, babama, kardeşime,

Beni kendi evladı gibi seven ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili kayınvalideme,

İyi günde, kötü günde fedakarlıklarıyla hep yanımda olan, sıkıntılı anlarımda sevgisi ve desteğini her daim hissettiğim sevgili eşime,

Çok teşekkür ederim.

Dr. Aysel HAJIYEVA

Ankara, 2023

ÖZET

Hajiyeva, A., İzole konuşma gecikmesi saptanan 24-72 ay arasındaki çocuklarda genetik nedenlerin incelenmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2023. Dil ve konuşma insanlar arası iletişimin temel yollarından biridir. Çocuğun belirli bir yaşa geldiği halde, konuşmaya başlamaması ya da yaşlarına göre geride kalması, işaretlerle veya tek sözcüklerle iletişim kurmaya çalışması, cümle kuramaması durumunda konuşma gecikmesi düşünülür. Konuşma gecikmesi görülen çocuklarda ilk olarak otizm, zihinsel yetersizlik, işitme kaybı gibi durumlardan şüphelenilmektedir. Bunların yanı sıra çocuğun sosyal çevresi, ailenin sosyoekonomik durumu, kardeş sayısı, çocuğun kişiliği, çocuğa bakan kişinin tutumu gibi birçok neden konuşma ve dil gelişimi üzerine etkilidir. Konuşma gecikmesinin yukarıdaki tüm nedenleri hariç tutulsa bile, “erken dil gecikmesi” veya “özgül dil bozukluğu” olarak bilinen gelişimsel dil bozukluğu olan bir grup çocuk mevcuttur. Özgül dil bozukluğu, herhangi bir belirgin nörolojik hasar, bilişsel alanda gerilik, işitme kaybı, otizm gibi nörogelişimsel bozukluklar olmamasına rağmen dilin anlama ve üretiminde görülen bozukluklar olarak tanımlanmaktadır. Bu nedenle çok geniş risk faktörü yelpazesi olan konuşma gecikmesinde diğer nedenler dışlandıktan sonra genetik testlerin yapılması önemlidir. İzole konuşma gecikmesi ve dil bozukluğu olan çocuklar bu bozukluğun etiolojisinde genetik faktörlerin rolünü destekleyen son kanıtlara rağmen genellikle genetik olarak değerlendirilmemektedir. Bu çalışmada izole konuşma gecikmesi ile başvuran çocuklarda konuşma gecikmesinin altta yatan genetik nedenlerini belirlemek amaçlandı. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Gelişimsel Pediatri Polikliniğine Aralık 2021 - Mayıs 2022 tarihleri arasında konuşma gecikmesi şikayeti ile başvuran ve izole konuşma gecikmesi saptanan 24-72 ay arasındaki 41 hasta çalışmaya dâhil edildi. İzole konuşma gecikmesi olan hastaların 18’ine kromozom testi yapıldı. Karyotip analizi yapılan hastaların %99’unda (n=17) kromozom analizi normal olarak değerlendirildi. İzole konuşma gecikmesi olan bir kız hastanın kromozom analizinde inversiyon saptandı. Hastaya ileri genetik değerlendirme için mikrodizin analizi yapıldı, kopya sayısı değişikliği olmadığı görüldü. Anne ve babasına da karyotiplendirme yapılan hastanın annesinin de kromozom analizinde aynı inversiyon saptandı. Hastada saptanan inversiyon sağlıklı annede de tespit edildiği için klinik olarak anlamlı kabul edilmedi.

Anahtar kelimeler: Konuşma gecikmesi, izole konuşma gecikmesi, özgül dil bozukluğu, genetik, mutasyon

ABSTRACT

Hajiyeva A., Examination of genetic causes in children aged 24-72 months with isolated speech delay, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis, Ankara, 2023. Language and speech are one of the basic ways of communication between people. Speech delay is considered if the child does not start to speak or lags behind his peers, tries to communicate with signs or single words, and cannot form sentences even though he has reached a certain age. The disorders such as autism, intellectual disability, and hearing loss are first suspected cases in children with speech delays. In addition to these, many factors such as the child's social environment, the socioeconomic status of the family, the number of siblings, the personality of the child, and the attitude of the person who cares for the child are effective on speech and language development. Even excluding all the above causes of speech delay, there is a group of children with developmental language disorders known as "early language delay" or "specific language disorder". Specific language disorder is a disorder in the understanding and production of language in the absence of any obvious neurological damage, cognitive retardation, hearing loss, or neurodevelopmental disorders such as autism. For this reason, it is important to perform genetic tests after excluding other causes in speech delay which has a wide range of risk factors. Children with isolated speech delay and language disorders are often not genetically evaluated despite the recent evidences supporting the role of genetic factors in the etiology of this disorder. In this study, it was aimed to determine the underlying genetic causes of speech delay in children presenting with isolated speech delay. Forty-one patients aged 24-72 months who applied to Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital Developmental Pediatrics Polyclinic with the complaint of speech delay between December 2021 and May 2022 and were found to have isolated speech delay were included in the study. Chromosome testing was performed in 18 of the patients with isolated speech delay. Chromosome analysis was considered normal in 99% (n=17) of the patients who underwent karyotype analysis. Inversion was detected in the chromosome analysis of a female patient with isolated speech delay. Microarray analysis was performed for further genetic evaluation of the patient, and no copy number changes were observed. The same inversion was found in the chromosome analysis of the patient's mother, whose parents were also karyotyped. The inversion detected in the patient was not considered significant because it was also detected in the healthy mother.

Keywords: Speech delay, isolated speech delay, specific language disorder, genetics, mutation

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Dil ve Konuşma Nedir	5
2.1.1. Çocuklarda Dil ve Konuşma Gelişimi	5
2.1.2. Dil/Konuşma Gecikmesi ve Bozukluğu	8
2.1.3. Konuşma ve Dil Gecikmesini Etkileyen Faktörler	11
2.1.4. Dil ve Konuşma Gecikmesinin Tanısı	14
2.1.5. Dil ve Konuşma Gecikmesinin Önlenmesi	17
2.2. Konuşma Gecikmesi ve Genetik	19
3. BİREYLER VE YÖNTEM	24
3.1. Örneklem	24
3.2. Yöntem	24
3.2.1. Veri Toplanması ve Anket Formları	24
3.2.2. Gelişim Değerlendirmesi	25
3.2.3. Kan Örneklerinin Alınması	25
3.2.4. Periferik Kandan Kromozom Analizi	25
3.2.5. Periferik Kandan DNA Elde Edilmesi	26
3.2.6. Mutasyonların Patojenitesinin Değerlendirilmesi	26
3.3. Verilerin Analizi	26
4. BULGULAR	28
4.1. İzole Konuşma Gecikmesi Olan Çocukların Demografik ve Tıbbi Bilgileri	28

4.2. İzole Konuşma Gecikmesi Olan Çocukların Konuşma Gecikmesi Risk Faktörleri Açısından İncelenmesi	29
4.3. İzole Konuşma Gecikmesi Olan Çocukların Genetik İncelenmesi	35
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	43
7. KAYNAKLAR	44
8. EKLER	50
EK 1. Etik Kurul Onayı	50
EK 2. Konuşma Gecikmesi Risk Faktörlerini Sorgulayan Anket Formu	51

SİMGELER VE KISALTMALAR

APA	: Amerikan Pediatri Akademisi
ÇÇKA	: Çocukluk Çağı Konuşma Apraksisi
DEHB	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DSM-V	: <i>Diagnostic and statistical manuals of mental disorder</i> , beşinci baskı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EGE	: Erken Gelişim Evreleri Envanteri
IQ	: Intelligence Quotient
OSB	: Otizm Spektrum Bozukluğu
ÖDB	: Özgül Dil Bozukluğu
ÖÖG	: Özgül Öğrenme Güçlüğü
PDB	: Pragmatik Dil Bozukluğu
TNP	: Tek Nukleotid Polimorfizmi

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
4.1. İzole konuşma gecikmesi olan hastaların dağılımı.	28

TABLULAR

Tablo		Sayfa
2.1.	Dil ve konuşmanın kilometre taşları.	7
2.2.	Dil ve konuşmanın değerlendirilmesini gerektiren işaretler.	15
2.3.	Konuşma ve dil bozukluklarında rol oynayan lokusların özeti.	22
4.1.	İzole konuşma gecikmesi olan tüm hastaların ve kromozom testi yapılan ve yapılmayan grupların sosyodemografik özellikleri.	30
4.2.	İzole konuşma gecikmesi olan, kromozom testi yapılan ve yapılmayan grubun prenatal, natal, postnatal risk faktörleri açısından özellikleri.	31
4.3.	Konuşma gecikmesinin aile ve çevresel faktörler açısından özellikleri.	32

1. GİRİŞ

Dil, insanları birbirine bağlayan iletişim biçimidir. İnsanlar fikirlerini aktarmak, düşüncelerini nakletmek, isteklerini açıklamak için dili bir araç olarak kullanırlar. Konuşma, dilin sözlü üretimi iken dil, iletişimin kavramsal olarak işlenmesidir. Dil, alıcı dili (anlama) ve ifade edici dili (bilgi, duygu, düşünce ve fikirleri iletme yeteneği) içerir (1).

Gelişimsel olarak normal çocuklar arasında dil ediniminde önemli farklılıklar olmasına rağmen, çoğu çocuk üç yaşına kadar sözlü iletişim becerisini iyi bir şekilde kazanmış olur (2). Anlaşılabilir konuşma ve dilin kazanılması, çocuğun genel ve bilişsel gelişimi için önemli bir işarettir ve çocuğun sonraki gelişim aşamalarını önemli ölçüde etkilemektedir.

Çocuklarda konuşma gecikmesi prevalansı %1-19 arasında değişmektedir (3). J. Bruce Tomblin ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada özgül dil bozukluğu prevalansının %7,4 olduğu belirtilmiştir (4). Son kanıtlar, geç konuşan çocukların, özellikle sözdiziminde, devam eden dil sorunları için daha yüksek risk altında olduğunu göstermiştir (5). Dil bozukluğu okul öncesi dönemin ötesinde devam ederse, daha sonra sosyal-duygusal gelişim, akademik başarı ve mesleki seçenekler üzerinde olumsuz etki yaratabilecek iletişim güçlükleri yaşanır (6). Konuşma gecikmesi olan çocuklarda okul çağına kadar erken müdahale çocuğun sonraki gelişim eğrisini olumlu yönde etkileyebilmektedir. Erken teşhis ve müdahale psikososyal, bilişsel sonuçlar ve uzun dönemde akademik performansla önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır.

Gecikmiş dil gelişimi, duyuşsal (işitme kaybı) veya motor (konuşma aygıtı) işlev bozukluğundan kaynaklanabilir. Dil eksiklikleri, zihinsel yetersizlik, psikiyatrik sorunlar veya nörolojik bozukluklar (örneğin epilepsi, otizm) gibi daha genel bozukluklara ikincil olabilir. Dil bozuklukları, doğum sonrası beynin dile hizmet eden bölgelerinde oluşan beyin hasarına (edinilmiş çocukluk afazisi) ikincil olarak da görülebilir (7).

Konuşma gecikmesinin yukarıdaki tüm nedenleri hariç tutulsa bile, “erken dil gecikmesi” veya “özgül dil bozukluğu” olarak bilinen gelişimsel dil bozukluğu olan bir grup çocuk mevcuttur (6). Özgül dil bozukluğu olan çocuklar, herhangi bir belirgin nörolojik hasar, bilişsel alanda gerilik, işitme kaybı, otizm gibi duyuşsal veya

nörogelişimsel bozuklukların yokluğunda, normal aralıkta sözel olmayan bilişsel ve yaş düzeyindeki beklentilerin altında olan dil becerilerine sahip olur (8). Bu nedenle çok geniş risk faktörü yelpazesi olan konuşma gecikmesinde diğer nedenler dışlandıktan sonra genetik testlerin yapılması önemli hale gelmiştir.

Son yıllarda orta ila şiddetli zihinsel yetersizlik, otizm spektrum bozukluğu ve epilepsisi olan çocuklarda moleküler genetik testler, bu çocukların tanısal değerlendirmesinin ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. Konuşma ve dil anormallikleri sıklıkla bu gelişimsel bozukluklarla birlikte ortaya çıkar ve sonuç olarak klinik genetikçilerden sıklıkla konuşma ve dil güçlüğü olan çocukları değerlendirmeleri istenir. Konuşma/dil bozuklukları sıklıkla genetik sendromların bir parçası olmakla beraber, izole konuşma gecikmesinin de tanımlanabilen ek klinik özellikler olmadan genetik değişiklikler sonucunda ortaya çıkabildiği artık bilinmektedir. Bu durum özellikle, yalnızca hafif gelişimsel geriliği olan veya normal gelişimi olan bir çocukta konuşma veya dil sorunlarının ana başvuru nedeni olduğu durumlarda geçerlidir (9).

Hurst ve arkadaşları 1990 yılında üyelerinin yaklaşık yarısının ciddi bir konuşma ve dil bozukluklarından etkilendiği, üç kuşaklık büyük bir soyağacıyla ilgili ilginç bir vaka bildirdiler. Bu keşif tek bir genin bozulmasının konuşma ve dil edinimi üzerinde doğrudan bir etki yapabileceği önerisine yol açmıştır (10).

Ailesel kümelenme çalışmaları, ikiz çalışmaları ve ileriye dönük çalışmalar birlikte ele alındığında, özgül dil bozukluğunun genetik bir bileşeni olduğu düşünülebilir. Özgül dil bozukluğu ile ilgili birkaç vaka kontrollü ailesel kümelenme çalışması rapor edilmiştir (Tallal ve diğerleri 1989, 2001; Tomblin 1989; van der Lely ve Stollwerck 1996; Rice ve diğerleri 1998; Stromswold 1998) (11).

Psikopos ve arkadaşlarının 1995 yılında yaptığı 90 ikiz çifti içeren çalışmasında konuşma ve dil bozukluklarında konkordans monozigotik ikizlerde %70, dizigotik ikizlerde %46 bildirilmiştir. Felsenfeld ve Plomin tarafından 1997 yılında evlat edinilen ve evlat edinilmeyen 156 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada biyolojik ebeveynlerinde konuşma güçlüğü öyküsü olan çocuklar, herhangi bir dil bozukluğu olmayan ebeveynlerle yaşasa bile benzer sorunları geliştirme riskinde önemli bir artış olduğu gösterilmiştir. Bu veriler konuşma gecikmesi üzerinde genetik faktörlerin rolünü göstermektedir (12).

Dale ve arkadaşları 1998 yılında dil gecikmesi üzerindeki genetik etkileri değerlendirmek için özgül dil bozukluğu (ÖDB) olan 3000 ikizden oluşan iki yaşındaki çocukları incelemişlerdir. Hem kontrol grubunun varyansı hem de dil gecikmesi olan grubun varyansının ayrı dağılımlara sahip olduğu göz önüne alındığında, genetik faktörlerin dil gecikmesi olan grup için varyansın %73'üne katkıda bulunduğu görülmüştür. Bu, dil gecikmesi olan bireylerin, genel popülasyonla karşılaştırıldığında, dil edinimini etkileyen bazı benzersiz genetik bileşenlere sahip olabileceğini gösterir (12).

Zubrick ve arkadaşları (2007) ailede dil bozukluğu öyküsü pozitif olan çocukların, benzer aile öyküsü olmayan çocuklara kıyasla iki kat daha fazla risk taşıdığını ileri sürmüşlerdir (13). Bartlett ve arkadaşları dil ve okuma bozukluğu öyküsü olan beş Kanadalı aileyi incelemiş ve 2 ve 13. kromozom üzerinde değişiklikler saptamışlardır (12).

İzole dil konuşma bozukluğu ile kliniğe gelebilen hastalarda günümüzde iyi bilinen genetik bozukluklar arasında başta cinsiyet kromozomlarının sayısal anomalileri ve sonra kromozomlardaki submikroskopik kopya sayısı değişiklikleri (mikrodelesyonlar ve mikroduplikasyonlar) ile ortaya çıkan kromozomal hastalıklar ve bazı genlerdeki mutasyonlara bağlı tek gen hastalıkları bulunmaktadır (10). Daha önceki klinik uygulamalarda genetik etioloji yönünden incelenen benzer hastalarda cinsiyet kromozomu hastalıkları, özellikle kromozom 6, 15, 16 ve X bölgelerinin mikrodelesyonları ve mikroduplikasyonları, ayrıca *FOXP2*, *SETBP1* ve *NRXN1* genlerinin mutasyonları saptanmıştır (9, 14).

İzole konuşma gecikmesi ve dil bozukluğu olan çocuklar bu bozukluğun etiolojisinde genetik faktörlerin rolünü destekleyen son kanıtlara rağmen genellikle genetik olarak değerlendirilmemektedir. Ülkemizden yayınlanmış buna dair bir çalışma da literatürde bulunmamaktadır.

Belirli tanımlanmış klinik özellikleri olan genetik sendromların aksine izole konuşma gecikmesi hiçbir başka bulgu olmadan ortaya çıkmasından dolayı gözden kaçabilir ve bu çocukların kesin bir genetik teşhisi olmadığı için faydalı tedavi müdahaleleri de dahil olmak üzere optimal yönetim olasılığı düşebilir. Bundan dolayı konuşma gecikmesine yol açan altta yatan genetik nedenin tespit edilmesi erken

müdahale, yönetim, prognoz belirlenmesi ve ailelere danışmanlık verilmesi açısından önemlidir.

Bu çalışma izole dil konuşma bozukluğu bulunan 24-72 ay arası çocuklarda sorumlu olabilecek genetik nedenlerin araştırılması amacıyla genom boyu kopya sayısı değişimleri ve tüm ekzom tabanlı nokta mutasyonlarını araştırmak için planlanmıştır. Ailelerde yığılım gösteren multifaktöriyel konuşma gecikmeleri için poligenik risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla yapılmamış ve nadir genetik hastalıklara yol açan nokta ve kopya sayısı mutasyonlarının saptanması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dil ve Konuşma Nedir

İletişim, verici ve alıcı konumundaki iki insan veya insan grubu arasında sembol ve davranış sistemini kullanarak gerçekleştirilen bilgi alışverişidir. İnsanlar jestler, duruş ve yüz ifadeleri ile iletişim kursalar da, bu iletişimin temeli fikirleri yazılı veya sözlü dile dönüştürmeye dayanır (15).

Dil, insanlar arasında irtibatı sağlayan, kavramları anlamak ve anlatmak, ayrıca duygu ve düşünceleri dışa vurmak için kullanılan bir araçtır. Birleşik sesler yoluyla dili ifade etmenin bir aracı olan konuşma ise iletişim kurmanın motor eylemidir (16).

Solunum sistemi, gırtlak, velofaringeal ve oral yapıların karmaşık ve koordineli hareketleri sonucu ortaya çıkan konuşma dil sisteminin olağan çıktısıdır (17). Konuşma eylemi artikülasyon, konuşma rezonansını içeren ses, akıcılık ve konuşma anlaşılabilirliği gibi alanlara ayrılabilir. Ses kalitesi, solunum sisteminin bir parçası olan vokal kordlar tarafından üretilen sesi yansıtır. Akıcılık, konuşmanın ritmini ve hızını ifade ederken, artikülasyon, konuşma olarak tanımladığımız ünsüzleri ve ünlüleri üretmek için artikülatörlerin koordineli hareketini ifade eder (15).

Dil başlıca iki kategoride incelenmektedir: alıcı ve ifade edici dil. Alıcı dil, söylenenleri anlama, ifadeleri kavrama, ifade edici dil ise bilgi, duygu, düşünce ve fikirleri aktarma yeteneğini gösterir (18).

Dil ve konuşma, kaba ve ince motor beceriler, sosyal ve kişisel beceriler, günlük yaşam aktiviteleri ve biliş ile birlikte çocuk gelişiminin veya nörogelişimin temel alanlarından biridir (16). Bu nedenle dil ve konuşma bozuklukları en yaygın gelişimsel sorunlar arasında yer alır ve bu bozukluklar toplumsal açıdan büyük bir endişe kaynağı teşkil etmektedir (19).

2.1.1. Çocuklarda Dil ve Konuşma Gelişimi

Çocuklar nasıl konuşulması gerektiğini bilmeden doğarlar. Bununla birlikte, çoğu çocuk okul öncesi yıllarda dilin temellerini, herhangi yönlendirme veya açık geri bildirim olmadan kolayca öğrenir, 5 yaşına kadar ise binlerce kelime hazinesine sahip olurlar (17).

Dilin temelleri erken bebeklik döneminde ve okul öncesi dönem boyunca atılır. Okul çağına gelen çocukların dil becerilerindeki bireysel farklılıklar tipik olarak çocukluk yılları boyunca devam eder. Dil gelişimindeki gecikmeler, okuma, heceleme, yazma bozuklukları ve zihinsel sağlık sorunları ile ilişkili olabilir ve çocuğun hayatının sonraki basamaklarını önemli ölçüde etkiler. Bu nedenle okul öncesi dönemde gözetim ve tarama yoluyla çocukların “dil sağlığını” takip etmek büyük önem arz etmektedir (20).

Normal işitme eşiğine sahip bebekler, insan sesine tepki verir ve bakıcılarının konuşmalarına dikkat ederek dil becerilerini geliştirir (15). Ebeveynin çocuğun yaptıkları hakkında konuşması veya söylediklerine ilaveler yaparak genişletmesi, çocuğun konuşmaya aktif katılımını kolaylaştırır (17).

Dil öğrenimi için en önemli bileşen sosyal bağlamdır. Erken dil öğrenimi, insan etkileşimini gerektirir; çünkü televizyon veya bilgisayar bu konuda yeterli değildir. Erişkinler veya diğer çocuklar ile sıcak, karşılıklı saygıya dayalı, düşük stresli etkileşimler çocukların dil ve konuşma edinimini kolaylaştırır (17). Hart ve Risley tarafından 1995 yılında farklı demografik gruplardan olan aileler üzerinde yaptıkları araştırmalar sonucu ebeveynlerin çocukları ile konuşmalarının miktarı ve kalitesi ile çocukların kelime hazinesi arasında pozitif bir ilişki olduğunu tespit etmişler (21).

Çocuklarda kelime dağarcığının oluşma süreci ve oranı, ortalama söz uzunluğu, fiillerin kelime dağarcığı içerisindeki toplam oranı, çoğul isimlerin ve fiillerin konuşmada kaç yaşından itibaren kullanımının başlanması gibi dilbilgisi bakımından büyük önem arz eden faktörler göz önünde bulundurulduğunda dil gelişimi büyük değişkenlikler gösterir. Başlangıç zamanı ve dil gelişim hızının farklı seyretmesi nedeniyle, tüm çocuklar için geçerli olan ortalama dil gelişimini tanımlamak zor gözükmemektedir. Ancak, tüm çocuklar için aynı sıraya sahip olan dil ve konuşmanın genel kilometre taşlarını belirlemek mümkündür (22).

Dil Gelişiminin Kilometre Taşları

Anormal dil gelişimini yeterince tanımlamak için normal dil gelişiminin kilometre taşlarını net bir şekilde belirlemek gerekir. Örneğin iyi bilinen “iki yaşında iki kelimeyi bir araya getirir” deyimini erken değerlendirme için kullanılır. Bununla birlikte, 1 ila 6 yaş aralığındaki çocuklarda dil gelişiminin tanımlanması için gereken

kilometre taşlarına ilişkin deneye dayalı kanıtlar eksiktir (22). Tablo 2.1.'de dil ve konuşmanın genel kilometre taşları gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Dil ve konuşmanın kilometre taşları (15).

Yaş aralığı	Dil Becerileri
Doğum-3 ay	Yüksek seslere irkilir. Tanıdık ses karşısında sakinleşir veya gülümser. Sese tepki göstererek emme davranışını artırır veya azaltır.
4-8 ay	Sesin geldiği yönü anlar. Ses tonundaki değişikliklere tepki verir. Ses çıkaran oyuncakların farkındadır. Müziğe tepki verir.
7-14 ay	Konuşmayı dinler ve sesin geldiği yöne döner. Ana dilinde konuşma sesleri arasında ayırım yapar. "Baba" gibi sık kullanılan kelimeleri tanır. "Daha fazlasını ister misin?" gibi bazı sorulara yanıt verir. Ce-ee gibi sosyal oyunlardan hoşlanır.
1-2 yaş	En az birkaç vücut parçasını tanımlar. "Topu at" gibi basit komutlara uyar. "Çorabın nerede" gibi basit soruları anlar. Hikâyeleri, şarkıları ve tekerlemeleri dinler. Bir kitaptaki tanıdık resimlere işaret eder.
2-3 yaş	"Ayakkabını al ve bana ver" gibi iki parçalı komutlara uyar. Vücut kısımlarını tanımlar.
4-5 yaş	Kısa öykülere katılır ve anlar. Bir hikâyeye ilgili soruları yanıtlayabilir. Evde, okul öncesi eğitimde ve okul ortamında söylenenlerin çoğunu anlar.

Bebekler ebeveynlerinin seslerini tanır ve doğumdan itibaren erişkinlerin konuşmalarına tepki verir. Ağladıklarında ses çıkarırlar ve konuşma öncesi sesleri üretmek için solunum ve gırtlak fonksiyonları üzerinde yavaş yavaş kontrol kazanmaya başlarlar (15).

Çocuklar 6 aylıktan babıldamaya başlarlar, sonraki konuşma sesleri ise 7 yaşına kadar gelişir (23). Konuşma seslerinden "m", "b" ve "p" gibi sesler genellikle erken dönemde üretilir. Çünkü bu sesler ağızın ön kısmında üretilir ve bu nedenle taklit edilmesi kolaydır. Gerçek kelimeler ortaya çıkmadan önce, bebekler daha uzun ünsüz ve sesli harfleri bir araya getirir ve bir dizi ses üretiminde bulunurlar. Bu çıktı kalıbına "jargon" denir (15).

Yaşamlarının ilk yıllarında çocuklar, çevrelerindeki konuşmacıları anlamalarına ve onlarla aktif olarak iletişim kurmalarına olanak tanıyan bir dizi son

derece karmaşık beceriler geliştirirler (21). Çocuklar ilk kelimelerini yaklaşık 1 yaşında (10 ila 15 ay arasında) üretirler. Sözcük gelişimi yaklaşık olarak haftada 1-2 kelime olacak şekilde yavaş seyretmektedir (17). Bebek doğru kelimeleri söylemeye başladıktan sonra, ifade edici kelime dağarcığı istikrarlı bir şekilde genişlemelidir (16).

Kelime dağarcığı yaklaşık 50 kelimeye ulaştığında, dil gelişimi daha da hızlanır. Söz sayısındaki artış günde 1-2 yeni kelimeye yükselir ve çocuklar iki sözcükten oluşan cümleler kurmaya başlarlar (17). Çocuklar iki kelimelik cümleler kurduklarında dilbilgisi gelişimi başlar ve bu gelişim tipik olarak çocuk iki yaşları civarına geldiğinde gerçekleşir (22).

Çocuklar 2 ila 4 yaş arasında sözlük ve dilbilgisi becerilerini geliştirirler. Gelişim kalıpları, büyük olasılıkla çevredeki deneyimlerinin bir sonucu olarak çocuklar arasında farklılık gösterir. Okul çağına gelindiğinde, dilin tüm temelleri genellikle öğrenilir. Sekiz yaşına kadar çocukların motor konuşma becerileri hala olgunlaşmamış olabilir, ancak okul çağına dilin anlaşılabilirliği yaklaşık %100 olmalıdır (17).

2.1.2. Dil/Konuşma Gecikmesi ve Bozukluğu

Dil veya konuşma gecikmesi, anlama ve konuşma yeteneği gelişiminin doğru, ancak normal olarak kabul edilenden daha yavaş olduğu durumları ifade ederken, dil veya konuşma bozuklukları, konuşma veya dil yeteneğinin normal gelişim dışında seyreden durumlarını ifade eder. Dil ve konuşma bozuklukları ayrı aralıkta veya bir arada olabilir (16).

Dil ve Konuşma Gecikmeleri

Genel olarak, bir çocuğun konuşma kapasitesi yaşlıları için belirlenen dil normlarının önemli ölçüde altındaysa, bu çocukta konuşma gecikmesinin olduğu kabul edilir. Konuşma gecikmesi olan çocuk, daha küçük bir kronolojik yaştaki normal gelişim gösteren bir çocuğa özgü konuşma gelişimine sahip olur. Konuşma gecikmesi olan çocuğun dil becerileri normal bir sırayla, ancak normalden daha yavaş bir hızla kazanılır (24).

Okul öncesi çocukların %5 ila %8'inde konuşma ve dil gecikmesi görülebilir, genellikle okul yıllarında devam eder ve düşük okul performansı ve psikososyal sorunlarla ilişkilendirilebilir (25).

Dil ve Konuşma Bozuklukları

Konuşma ve dil bozukluklarının çoğu klinik düzeyde farklılık gösterse de, birbirleriyle yüksek oranda komorbiddirler (29). Dil gelişiminin hızındaki ve verimliliğindeki farklılıklar önemlidir. Çocukların yaklaşık %16'sı dil öğreniminin ilk aşamalarında gecikmeler yaşar ve bu çocukların yaklaşık yarısında kalıcı dil bozuklukları görülür. Üç ila beş yaş arası çocuklar arasında, konuşma ve dil bozuklukları, okul öncesi özel eğitim hizmetlerine kaydolmayı gerektiren en yaygın durumlardır (17).

Birincil konuşma ve dil bozukluklarında genellikle tanımlanan herhangi başka bir neden olmaz. Çevresel ve genetik faktörler birincil dil ve konuşma bozukluklarına katkıda bulunur (48). Çocukta otizm, işitme bozukluğu, yaygın gelişim geriliği gibi durumlar nedeniyle dil becerilerinin etkilenmesi ikincil konuşma ve dil bozukluğu olarak tanımlanır (26).

Dil Bozuklukları

Dil bozuklukları, ifade edici dil (düşünceleri ve fikirleri paylaşma), alıcı dil (başkalarının ne dediğini anlama) veya pragmatik dil (dilin sosyal kullanımı) ile ilgili güçlükleri tanımlar (15).

İfade edici dil bozukluğu olan çocuklar, dil kullanımında başarısız olurlar ve fikirlerini konuşmaya çeviremeyen bu çocuklar sınırlı sözlü ifadelerini desteklemek için jestler kullanabilirler (24). Bu durum, alıcı dil becerisi ve sözel olmayan zekânın normal aralıkta olduğu, konuşulan dilin başlangıcındaki bir gecikmeyi ifade eder (27). İfade edici dil bozukluğu olan çocuk, dil temelli öğrenme güçlüğü (disleksi) bakımından risk altındadır. Bu bozukluk kendi kendine düzelmediği için aktif müdahale gereklidir (24).

Alıcı dil bozukluğu olan çocuklar gelişim evrelerine uygun basit komutları anlamazlar (19). Alıcı dil bozukluğu olan çocuklar işitsel uyarılara yanıt verirler, ancak fonolojik bellek ve anlamsal kodlama için bilişsel kapasitenin azalmasına bağlı

olarak anlama ve dil becerilerini geliştirmede zorluk çekerler. Ancak bununla birlikte bu çocukların konuşma-dil terapisinden fayda gördükleri gösterilmiştir (28).

Pragmatik dil bozukluğu (PDB) ve otizm spektrum bozuklukları (OSB) arasında önemli bir bulgu örtüşmesi vardır. Konuşmayı başlatma veya sürdürme yeteneğindeki bozulmaların, basmakalıp ve tekrarlayan dil kullanımının ve birkaç sözel olmayan davranışın kullanımında belirgin bozulmanın tümü, OSB tanı kriterlerinde (Amerikan Psikiyatrisi) yer alan pragmatik semptomlar olduğu için bu örtüşme şaşırtıcı değildir. PDB'li çocuklar OSB'li çocuklardan farklı olarak normal sosyal iletişim sergilerler ve sınırlı ilgi alanlarına sahip olmadıkları gibi tekrarlayan davranış belirtileri de göstermezler (29).

Özgül dil bozukluğu zihinsel yetersizlik, konuşma-motor veya duyuşsal eksiklikler olmaksızın klinik olarak yeterli bir eğitim ile ve uygun çevresel ortamda dili edinememe veya kullanamama olarak tanımlanan nörogelişimsel bir bozukluktur (30). ÖDB, belirgin bir neden olmaksızın dil gelişimi kronolojik yaşlarına göre önemli ölçüde normalin altında olan çocukları tanımlamak için kullanılan bir terimdir (31). ÖDB bilinen bir işitme, nörolojik veya fiziksel sorunu olmayan ve normal zekâyâ sahip çocuklarda ifade edici dilin edinilmesi ile ilgili bir gecikmedir (15).

Tanımlanabilir bir tıbbi veya nörolojik etiyolojisi olmayan gelişimsel bir bozukluk olan ÖDB okul çağına gelen çocukların %6-8'inde görülür (32). ÖDB'nin genetik bir bileşene sahip olduğu düşünülmektedir, çünkü bu çocukların dil bozukluğu olan bir akrabasının olması normal gelişim gösteren çocuklara göre daha olasıdır (33).

Konuşma Bozuklukları

Konuşma bozuklukları, başkalarıyla iletişim kurmak için gerekli olan belirli sözcükleri veya sesleri oluşturmada ve konuşma akıcılığında görülen güçlükle ilişkilidir (16). Çocukların anlamlı kelime dağarcıklarının hızla genişlediği ve sözcükleri bir araya getirerek cümleler oluşturdukları yıllarda konuşma bozuklukları belirginleşir (19).

Konuşma, birden çok sistemin bütünlüğünü gerektirir: fonolojik (bilişsel ve dilsel), artikülâtör (duyu motor), praksik (konuşma için artikülâtörlerin hareketlerinin uzamsal-zamansal parametrelerinin planlanması/programlanması) ve prozodik (anlam

ve duyguyu ileten vurgu, tonlama ve ses kalitesi). Konuşma üretiminde sıkıntı yaşayan çocukların çoğu fonolojik sistemle ilgili sorunlar yaşar (18).

Kekemelik sözcüklerdeki seslerin uzamasını, konuşmaya başlamada güçlük ve sözcük ve hecelerin tekrarlanmasını içeren, konuşmanın beklenen hızı veya akıcılığında bir dengesizlik ile karakterize olan bir konuşma bozukluğudur (15). Kekemeliği olan çocuklar sesleri, kelimeleri veya cümleleri tekrar eder ve konuşma seslerini uzatırlar (19). Kekemelik erken yaşlarda başlayan konuşma bozukluğudur ve 2 yaşına gelen çocukların en az %20'sinde yaşam boyu devam edebilir (34). Kekemelik erkeklerde kızlara göre daha sık görülür ve bu durumun altta yatan bir genetik bileşenle ilişkili olduğu düşünülmektedir (35).

Çocukluk çağı konuşma apraksisi (ÇÇKA), paralizi veya oral kas zayıflığının olmadığı durumlarda konuşma üretimi için istemli motor programlamının bozulması ile karakterize edilmektedir. ÇÇKA'lı çocuklar kendilerini ifade etmek için homurdanma, kendine özgü jestler veya manuel işaret dili gibi iletişim yöntemleri geliştirebilirler (15).

Artikülasyon bozukluğu belirli sesler yanlış telaffuz edildiğinde (örneğin, s ve z'yi peltekleme) ortaya çıkar (19). Çocuklar genellikle 36 aylık olduklarında konuşma seslerinin çoğunu denemeye başlamalıdır. Artikülasyon problemlerini konuşma üretiminin fonolojik bozukluklarından ayırt edebilmek için sıklıkla konuşma seslerinin resmi değerlendirilmesi ve ayrıntılı analizi gerekmektedir (15).

2.1.3. Konuşma ve Dil Gecikmesini Etkileyen Faktörler

Erkek cinsiyeti, zekâ, ailede konuşma veya dil bozukluğu öyküsü, işitme kaybı, beyin hasarı, sosyal, çevresel faktörler (sosyoekonomik durum, aile yapısı, kardeş sayısı, ebeveyn eğitimi, ebeveyn ve bakıcı tutumları) ve çeşitli prenatal risk faktörleri (prematürelilik, zor doğum ve düşük doğum ağırlığı) konuşma ve dil gelişimini etkileyen faktörlerdir (17, 34).

İşitme Kaybı

İşitme, dil ve konuşma gelişimi için hayati önem taşır. Gelişimin erken bir aşamasında işitme kaybı konuşma gecikmesine neden olabilir (24). Doğuştan veya edinilmiş herhangi bir düzeyde iki taraflı işitme bozukluğu olan bir çocuğun

konusması normal olarak gelişmez ve bu çocukta ilerde konuşma gecikmesi ortaya çıkar (28).

Orofarengeal Anomaliler

Konuşma mekanizmasının yapısındaki veya fizyolojik işlevindeki herhangi bir değişiklik (oral, faringeal veya laringeal yapılarda anomaliler) veya nöromüsküler fonksiyonları etkileyen organik anomaliler konuşma bozukluklarına neden olabilir (15). Anatomik anomaliler çocuğun konuşma yeteneğini etkileyebilir. Yapısal kusurlar ayrıca konuşma üretimini ve dolayısıyla edinimi etkileyebilir. Ancak bu vakalar ilişkili belirti ve semptomlar nedeniyle çok daha kolay tanımlanır (28). Özellikle kraniyofasiyal anomalileri olan sendromik çocuklarda konuşma gecikmesinin altında çok faktörler yatabilir ve bunların tespiti multidisipliner bir yaklaşım gerektirir (36).

Cinsiyet Farklılıkları

Dil ve konuşma gecikme ve bozuklukları oranları erkeklerde kız çocuklarına göre daha yüksektir (17). Bunun erkeklerde merkezi sinir sisteminin daha yavaş olgunlaşmasına ve ayrıca hücre ölümünü durduran ve uygun bağlantıları zorlaştıran testosteronun etkisine bağlı olduğu düşünülmüştür (37). Kızlar erişkinlerle sosyal etkileşime girmeyi erkek çocuklara göre daha çok tercih ettikleri için erkeklerde dil ve konuşma gecikmesi oranlarının daha yüksek olduğu ileri sürülmektedir (17).

Çevresel Faktörler

Carvalho Ade ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan bir sistematik inceleme, sosyoekonomik durum ve ebeveyn eğitimi, ebeveyn sağlığı ve ebeveynlerin çocuklarla olan etkileşim düzeyi gibi aile ve çevresel faktörler ile dil gelişim hızı arasında ilişki olduğu ortaya konulmuştur (17). Çocuklarına uygun bir ortam sağlamada merkezi bir konuma sahip olan ebeveynlerin oluşturdukları bu ortam çocuğun dil gelişimini doğrudan etkiler (26).

Fiziksel yoksunluk (örneğin yoksulluk, olumsuz barınma ve geçim koşulları, yetersiz beslenme) ve sosyal yoksunluk (örneğin yetersiz dil uyarımı, duygusal stres, çocuk ihmali) konuşma gelişimini olumsuz yönde etkilemektedir (24). Ebeveyn ve

çocuk arasındaki sağlıklı ilişkiler (çocuklara şefkat ve sevgi gösterilmesi), çocuğun dil gelişimini kolaylaştırır, sağlıklı ilişkiler ise çocukların dil gelişiminde zorluklar veya gecikmelerin yaşanmasına neden olur.

Ekran Maruziyeti

Ekran maruziyeti özellikle 2 yaş altındaki çocuklarda dil ve konuşma alanında gecikmelere neden olan en önemli faktörlerden biridir. Televizyon, bilgisayar, internet gibi teknolojilerin yoğunlaştığı elektronik ortamda yetişen çocuklar, gerek kendi yaşlıları ile gerekse de aile içi iletişimin azalmasına bağlı olarak giderek daha geç konuşmaya başlamaktadırlar (38).

Prematüre Doğum Öyküsü

Kohort çalışmalarından elde edilen kanıtlar, geç preterm bebeklerin, zamanında doğan bebeklere kıyasla ilk iki yılda konuşma gecikmesi ve erken çocukluk döneminde yüksek düzeyde bilişsel gecikme ve dikkat sorunları riski taşıdıklarını ortaya koymaktadır (39).

Zihinsel Yetersizlik

Zihinsel yetersizlik, vakaların %50'sinden fazlasını oluşturmaktadır ve konuşma gecikmesinin en yaygın nedenlerinden biridir. Zihinsel açıdan yetersiz olan bu çocuklarda konuşma gelişimi, diğer gelişim alanlarına göre nispeten daha yavaş ilerlemektedir (24).

Zihinsel yetersizliğin bilinen nedenleri arasında genetik kusurlar, intrauterin enfeksiyon, plasental yetmezlik, annenin kullandığı ilaçlar, hipoksi, kernikterus, hipotiroidizm, intoksikasyon, menenjit veya ensefalit, metabolik bozukluklar ve merkezi sinir sistemi travmaları yer alır (24). En sık karşılaşılan genetik nedenler trizomi 21 ve frajil X sendromudur (28).

Gelişmekte olan beyindeki herhangi bir hasar, zeka, hafıza, dikkat, öğrenme, dil anlama, dil üretimi ve pragmatik dili olumsuz yönde etkileyebilir ve konuşmaya yardımcı olan motor kontrolü ve motor programlamayı bozabilir (15). Nöbet sırasında beyinde oluşan hipoksi, çeşitli gelişim alanlarında hasar oluşturabilir ve bu da kendini konuşma ve dil gecikmesi olarak gösterebilir (3).

Nörogelişimsel Bozukluklar

Nörogelişimsel bozukluklar dil gecikmesi vakalarının artan bir oranını oluşturmaktadır. “Nörogelişimsel bozukluk” terimi, çocuğun gelişim döneminde anormal nörolojik büyüme ile karakterize edilen çeşitli durumları kapsar ve iletişim bozuklukları, otizm spektrum bozuklukları, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozuklukları (DEHB), motor bozukluklar ve özgül öğrenme güçlüklerini (ÖÖG) içerir (28).

Otizm Spektrum Bozukluğu

OSB olan bireylerin en önemli özelliği, iletişim ve dilin sosyal kullanımında karşılaştıkları güçlüktür (15). OSB’ye ilişkin önemli bir ipucu, yaşamın ikinci yılında dilin gerilemeye başlamasıdır. OSB’li okul öncesi çocuklarda ekolali gibi bazı özellikler yaygın olarak görülmektedir. Ayrıca bu çocuklarda alıcı dil alanında da güçlükler yaşanmaktadır (18). Otistik çocuklar genel olarak göz teması kuramazlar, sarılmaya tepki verirler veya iletişim kurmak için jestleri kullanırlar (24).

Genetik Faktörler

Konuşma ve dil bozukluğu olan çocukların ailelerinde, dil güçlüklerinin medyan insidansının, etkilenmemiş ailelere kıyasla 3 kattan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. İkiz çalışmaları, monozigotik ikizlerde konuşma ve dil bozuklukları uyumunun, dizigotik ikizlere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ailede okuma bozukluklarının olması da çocuklarda dil bozuklukları açısından risk oluşturur (17).

Aile öyküsünün konuşma gecikmesi üzerinde etkisinin olduğu daha önceki çalışmalarda da gösterilmiştir (40, 41). Diğer çalışmalarla uyumlu olarak, Robinson RJ tarafından yapılan çalışmada da dil bozuklukları (%40) ve öğrenme güçlükleri (%33) için yüksek oranda pozitif aile öyküsünün olduğu gösterilmiştir (42).

2.1.4. Dil ve Konuşma Gecikmesinin Tanısı

Çocuğun konuşma gecikmesinin nedenini zamanında belirlemek, oldukça önemlidir. Çünkü iletişim kusuru zamanında tedavi edilmez ve düzeltilmezse, çocuk entelektüel gelişimdeki değerli fırsatları kaybeder (28). Gecikmelerin erken tespiti, dil

gelişim alanları hakkında bilgi sahibi olmayı ve bozukluklar için yüksek risk göstergelerinin tanımlanmasını gerektirir (43).

Dil gelişim aşamasında dil ve konuşmanın değerlendirilmesini gerektiren bazı işaretlere dikkat etmek gerekir. Bunlar tablo 2.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Dil ve konuşmanın değerlendirilmesini gerektiren işaretler (44).

Yaş	Alıcı	İfade Edici
9 ay	-----	Babıldamanın olmaması veya sessiz harfler, kısıtlı sesli harflerle babıldama.
12 ay	-----	İşaret etme, jestlerin olmaması.
15 ay	Ebeveynin sorduğu 5-10 nesneye veya kişiye bakmaması.	En az üç kelimesinin olmaması.
18 ay	Tek kademeli yönergeleri yerine getirmemesi.	“Anne”, “Baba” ve başka kelimelerinin olmaması.
2 yaş	İstek üzerine resimlere veya vücut kısımlarına işaret etmemesi	En az 25 kelimesinin olmaması. Beden dili ile iletişim kurması, buna sesin eşlik etmemesi.
2,5 yaş	Sorulara söz ile veya baş sallama yoluyla yanıt vermemesi.	İki kelimeyi bir araya getirmemesi. İsim ve yüklem kombinasyonları yapmaması.
3 yaş	Edat ve yüklemeleri anlamaması. İki kademeli yönergeleri yerine getirmemesi.	En az 200 kelimesinin olmaması. İsteklerini isimleri ile belirtememesi. Sorulara cevap olarak birkaç sözcükten oluşan ifadeleri tekrarlama (ekolali).
Herhangi bir yaşta	-----	Kazanımlarını herhangi bir yaşta kaybetmesi, gerilemenin gözlemlenmesi.

Genellikle “bekle ve izle” politikası, konuşma gecikmesi teşhisinin geç konulmasına ve bu bozukluğa yönelik müdahalenin gecikmesine yol açar. Konuşma ve dil gecikmesi olan çocukları ilk fark edecek olan sağlık çalışanları klinisyenler ve aile hekimleridir. Bundan dolayı bariz konuşma bozuklukları ve dil gecikmesini belirlemek ve ebeveyn endişelerini gidermek onların sorumluluğu haline gelir (3).

Konuşma ve dil için beklenen dönüm noktalarını karşılamayan çocuklarda kapsamlı bir gelişimsel değerlendirme yapılması esastır. Çocuklarda bilişsel, dil ve motor beceriler gibi gelişimin çeşitli yönlerini değerlendirmek için birkaç tanı testi

mevcuttur. Neredeyse altın standart olarak kabul edilen Bayley Bebek Gelişimi Ölçeği (veya Bayley-III), çeşitli dezavantajlarına rağmen gelişimsel gecikmeleri ölçmek için kullanılan en yaygın ölçeklerden biridir. Bayley-III, 0 ila 42 aylık çocukların gelişimini değerlendiren, bireysel olarak uygulanan bir testtir. Bu testin yapılmasında birincil amaç gelişimsel gecikmeleri olan çocukları belirlemek ve müdahale planlaması için bilgi sağlamaktır (45).

Erken Gelişim Evreleri Envanteri (EGE) Amerika Birleşik Devletleri'nde çok sayıda erken çocukluk eğitim programlarında, geniş ölçekli tarama programlarında ve araştırmalarda yaygın biçimde kullanılan bir envanterdir. EGE, 3-72 aylık çocukların gelişimini değerlendirmeye yönelik, ana-babalar, çocuğa bakım veren diğer kişiler ve çocuğu tanıyan öğretmenler tarafından doldurulan, on dokuz farklı yaş aralığı için soru formları içeren bir gelişim tarama envanteridir. Bu tarama aracı iletişim, ince motor, kaba motor, problem çözme ve kişisel-sosyal gelişim alanlarını değerlendirmek için uyarlanmıştır. Pek çok dile çevrilmiş olup, Türkçe versiyonu olan EGE'nin geçerlik-güvenirlik çalışması ile duyarlılığı %94, özgüllüğü %85,5 olarak bulunmuştur (46).

Atipik dil gelişimi, altta yatan herhangi bir neden olmadan ortaya çıkabildiği gibi, diğer fiziksel ve gelişimsel sorunlara ikincil olarak da görülebilmektedir. Birincil konuşma ve dil gecikmesi türlerine gelişimsel konuşma ve dil gecikmesi, ifade edici dil bozukluğu ve alıcı dil bozukluğu dâhildir (44). Bu çocuklar sağlık kurumlarına konuşma gecikmesi şikâyeti ile başvurumaktadırlar. Ancak bunun temel nedeni iletişim eksiklikleri ile ilişkilidir (28). İkincil konuşma ve dil gecikmeleri işitme kaybı, zihinsel yetersizlik, OSB, anatomik konuşma sorunları gibi başka durumlardan kaynaklanır (47).

Çocuğun ne kadar iyi işittiğine ve konuşma gecikmesine başka nedenlerin sorumlu olup olmamasına bakılmaksızın, konuşma gecikmesi olan tüm çocuklar odyometri için sevk edilmelidir (8). İşitme sorunu olan çocukların çoğu ilerde kalıcı dil veya konuşma güçlüğü yaşarlar. Bu nedenle, konuşma ve dil güçlükleri şikâyeti ile başvuran çocukların ebeveynleri veya diğer hasta yakınları hastanın işitme ile ilgili endişelerini dile getirdiklerinde, ilgili uzmanlar tarafından odyolojik değerlendirmenin dikkatli bir şekilde yapılması gerekmektedir (19).

Konuşma gecikmesinin altında yatan nedenin teşhisi önceliklidir ve zamanında yapılan doğru teşhis tedavinin yönetimini kolaylaştırır (36). Konuşma veya dil

bozukluğu genellikle diğer gelişimsel durumların ortaya çıkan ilk bulgusudur. Bu nedenle, çocuk doktorları çocuğun gelişimi hakkında daha fazla bilgi toplamalı ve öğrenme güçlüğü, yaygın gelişim geriliği ve OSB gibi nedenlerden şüphelenildiğinde gerekli müdahale için hastayı gerekli birimlere yönlendirmelidirler (19). Bu durumlar multidisipliner bir yaklaşım gerektirir ve erken teşhis ve tedavi sunulduğunda daha iyi sonuçlar elde edilebilir (36).

Ek testler, öykü veya fizik muayenedeki bulgulara göre istenmelidir. Frajil X sendromunun fenotipik görünümüne sahip çocuklarda kromozomal anormallikler için karyotip ve DNA testi düşünülmelidir. Nöbet geçiren veya önemli derecede alıcı dil bozukluğu olan çocuklarda elektroensefalogram çekilmesi düşünülmelidir. Bu çocukların dil bozuklukları temporal lobdaki sublinik nöbet aktiviteleriyle ilişkili olabilir (24).

2.1.5. Dil ve Konuşma Gecikmesinin Önlenmesi

Gelişimsel iletişim bozuklukları, pediatrik sevklerin en yaygın nedenlerinden biridir ve özel eğitim gereksinimlerinin büyük bir kısmını oluşturur. Bu klinik kategoriye konuşma ve dil sorunları, OSB gibi daha yaygın gelişimsel durumlar, öğrenme güçlüğü veya işitme bozukluğu gibi durumlar dahildir (27).

İletişim bozuklukları çocukluk çağında önlenmezse normal dil edinimi gibi iletişim becerilerinde gelişimsel gecikme ve olumsuz sonuçlara neden olabilir. Diğer taraftan bu durum çocuklarda sınırlı eğitim başarısına ve sosyal uyum ile ilgili sorunlara yol açabilir. Bu nedenle, dil ve konuşma gecikmelerinde erken teşhis ve müdahale önemlidir (48).

Birincil önleme, dil öğrenmenin çocuğun öğrenme kapasitesi ile dil ortamı arasındaki etkileşim teorilerine dayanır. Dil öğrenimi, aktif çocuk katılımı ile sosyal bir bağlamda gerçekleşir. Teoriler, çocuklarla konuşmayı artırma yönünde ebeveynlerin eğitilmesini ve kamu programlarını destekler (48).

Dil ve konuşma gecikmelerinin veya bozukluklarının birincil olarak önlenmesi, çocuklara olumlu sosyal ilişkiler içinde zengin bir dil ortamının sağlanması ile mümkündür. Bu nedenle ebeveynlere çocukları ile sık sık konuşmaları, çocuğun söylediklerine ilaveler yaparak açıklamaları, kitap okumaları veya oyun ve sosyal

etkileşimler sırasında aktif dil kullanmaları, ekran maruziyetinin azaltılması yönünde adımlar atmaları önerilmektedir (16).

Ebeveyn-çocuk etkileşiminin olumlu sonuçlarına değinen Falkus ve arkadaşları (2016), bu etkileşimin konuşma gecikmesi olan çocuğun dil gelişimini hızlandıracağını, böylece yoğun etkileşim nedeniyle ebeveynler ve çocuklar arasındaki bağın kesinlikle daha güçlü olacağını belirtmişlerdir. Çocukların konuşma gelişimi şarkı söylemek, onları sevdiği şeyler hakkında konuşmaya davet etmek gibi basit etkinliklerle teşvik edilebilir. Bu nedenle çocukların konuşma becerilerini geliştirmede anne babalara önemli bir görev düşmektedir (49).

İkincil veya üçüncül önleme, dil veya konuşma bozukluklarının erken tespiti ve hızlı tedavisine dayanır. Çünkü genellikle erken müdahalede gecikmiş tedaviden daha iyi sonuçların alındığı kanıtlanmıştır (17). İkincil önlemede amaç, konuşma bozukluklarını tedavi etmek ve bu sayede çocuğun akranlarından ayırt edilemeyecek düzeyde konuşma ve dil becerilerine sahip olmasını temin etmektir. Üçüncül önleme faaliyetleri çocuğun zorluklarının devam ettiği ve müdahaleye yanıt vermediği durumlarda gerçekleştirilir. Buradaki amaç, konuşma ve dil güçlüğü'nün olumsuz etkilerini tamamen ortadan kaldırmak yerine azaltmayı hedeflemektedir (50).

İkincil ve üçüncül önleme, dil ve konuşma bozukluğu olan çocukların erken tanımlanmasını gerektirir. Bozukluklar genetik, nörolojik ve diğer sağlık koşullarıyla ilişkili olabilir. Sistemik incelemeler, birçok bozukluğun tedavisi için konuşma-dil terapisinin tek başına veya diğer gelişimsel hizmetlerle birlikte etkili olduğunu bulmuştur (43).

Konuşma ve dil terapisi konuşma veya dil bozukluklarının iyileştirilmesiyle birlikte iletişim kurmak için alternatif yöntemler sağlamak, etkileşim stratejilerini geliştirmek ve hasta yakınlarına danışmanlık yapmak gibi kapsamlı amaçlara sahiptir (51). Konuşma ve dil terapisinin süresi ve yoğunluğu, çocuğun ihtiyaçlarına, farklı konuşma/dil terapisi ve eğitim hizmetlerinin politikalarına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Doğrudan müdahaleler, çocuğun yaşına, hastalık durumuna ve mevcut olanaklara bağlı olarak bireysel olarak veya bir grup halinde tedaviye odaklanır. Grup terapilerinde çocukların iletişim kurarak birbirlerinden öğrenme fırsatlarından yararlandıkları düşünülmektedir (52).

2.2. Konuşma Gecikmesi ve Genetik

Konuşma ve dil ediniminde kalıtsal faktörlerin rolü uzun yıllardır tartışılmaktadır (53). Son yıllarda yapılan çalışmalarda dil ve konuşma bozukluklarının altta yatan genetik nedenleri üzerinde daha fazla durulmaktadır. Etkilenen üyenin birinci derece akrabasında konuşma ve okuma bozuklukları (kekemelik, artikülasyon bozukluğu, geç konuşma, sınırlı kelime dağarcığı, disleksi) gibi pozitif bir aile öyküsünün olması konuşma ve dil gecikmesi ile genetik arasında bir ilişkinin olduğunu göstermektedir (3). Genetik faktörler, dil ve öğrenme bozukluklarına önemli katkıda bulunur ve altta yatan genlerin keşfi, bu bozukluklara neden olan temel nörolojik yolların tanımlanmasına yardımcı olabilir (54).

Genellikle erken çocuklukta ortaya çıkan ve yaşam boyu devam eden dille ilgili bozuklukların çok çeşitli bir dizisi vardır ve toplum üzerinde büyük bir etkiye sahip olacak kadar yaygındır. Dil sorunlarının sıklıkla otizm ve epilepsi gibi diğer gelişimsel bozukluklarla birlikte ortaya çıktığı bilinmektedir (55).

Uzun yıllar boyunca, ÖDB'nin olumsuz ebeveynlik, doğum sırasında oluşan beyin hasarı veya geçici işitme kaybı gibi faktörlerden kaynaklandığı düşünülmekteydi. Daha sonra, bu faktörlerin ÖDB riskini belirlemede genlerden çok daha az önemli olduğu ortaya çıktı. "ÖDB geni"ni bulmak için yapılan araştırmalar sonucu tüm vakaların tek bir nedenle açıklanamayacağı anlaşıldı (56).

Genetik faktörlerin konuşma ve dil bozukluklarına yatkınlığa katkıda bulunduğu daha önce yapılan araştırmalarda iyi belgelenmiştir. Bununla birlikte, konuşma ve dil bozukluklarının genetik ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık etkileşimler ile ilişkili olduğu da düşünülmektedir (57).

Altta yatan biyolojik mekanizmanın belirsiz olduğu konuşma ve dil bozuklukları için, duyarlılık genlerinin tanımlanması genellikle bir tarama yaklaşımı ile başlar. Bu adım, bir aday bölgenin tanımlanmasına izin verir ve böylece daha derinlemesine bir araştırmadan önce bu bozukluklara katkıda bulunan olası genlerin sayısını yönetilebilir bir boyuta düşürmeye yardımcı olur (27).

Moleküler çalışmalar ortaya çıkmadan önce de dil ve konuşma bozukluklarında genomun önemi epidemiyolojik analizler sayesinde biliniyordu. Bu bozukluklar tipik olarak ailelerde kümelenir ve dil ve konuşma gecikmesi için monozigotik ikizler, dizigotik ikizlerden önemli ölçüde daha yüksek uyum oranları sergiler (53). ÖDB'nin

kategorik teşhisini kullanan ikiz çalışmaları, monozigotik ikizler için %100'e yakın, dizigotik ikizler için yaklaşık %50-70 uyum sergilediğini göstermektedir (11).

Konuşma ve dil bozukluklarının moleküler temellerine yönelik ilk ipuçları, bağlantı çalışmalarından geldi. Ardından belirli kromozom bölgelerini hedefleyen çalışmalar ve aday genlere odaklanmış mutasyon çalışmaları yapıldı.

Yapılan çeşitli araştırmalar, belirli gelişimsel dil bozuklukları olan tüm çocukların %3 ila 5'inin bir kromozom anormalliğine sahip olduğunu ortaya koymuştur (58, 59). XXY, XYY ve XXX trizomileri gibi cinsiyet kromozom anöploidileri, genel popülasyonda yaklaşık 1/400 oranında meydana gelir. Cinsiyet kromozom anomalileri genellikle dil ve okuma sorunlarını içeren bir dizi gelişimsel ve bilişsel yetersizlik ile ilişkilendirilmiştir. ÖDB olan çocuklarda cinsiyet kromozomu anöploidi oranı %5 olarak tespit edilmiştir (60).

Cinsiyet kromozom trizomisi olan çocukların çoğu bağımsız yaşam sürse de, genellikle bu bireylerin sözel yetenekleri zayıf olup, davranışsal ve sosyal zorluklar yaşarlar. XYY'li erkeklerde gelişimsel gecikmeler ve OSB riski yüksektir (61). Ayrıca, yenidoğan taramasında cinsiyet kromozomu anomalileri saptanan çocuklarla ilgili yapılan çalışmalarda, bu çocukların yaklaşık yarısında dil gelişimi sorunları veya konuşma gecikmesi olduğu sonucuna ulaşılmıştır (62, 63). Bu, en tutarlı şekilde Klinefelter sendromu (XXY) olan erkek çocuklarda ve XYY trizomili erkeklerde de gösterilmiştir. Bununla birlikte, kromozom anormalileri olan tüm çocukların dil konuşma gecikmesi her zaman şiddetli veya kalıcı olmayabilir (42).

Cinsiyet kromozom trizomisi olan hastaları gelişimlerdeki bazı klinik bulgulardan dolayı karyotipleme yöntemiyle tespit etmek mümkün olsa da, vakaların %90'a yakınının tespit edilemediği öne sürülmektedir. X kromozom anöploidileri olan bireylerde dil ve okuma sorunlarının en olası genetik nedeni, X ve Y kromozomlarının telomerik psödootozomal bölgelerindeki genlerin değişen dozajıdır. X ve Y kromozomlarındaki psödootozomal bölgeler aynıdır ve X inaktivasyonundan kaçır. Böylece, trizomik bireyler için gen dozajında bir artış ve monozomik bireyler için ise bir azalma söz konusu olur. Benzer şekilde, Y kromozom anöploidileri olan bireyler de Y kromozomundaki genler için değiştirilmiş bir gen dozajına sahip olurlar (60).

Bir çalışma kohortunda dil ve konuşma bozukluğu olan 87 ve ÖDB olan 209 ve disleksisi olan 314 probandin karyotip ve tek nukleotid polimorfizm (TNP) genotiplleme analizleri yapılmış ve 11 cinsiyet kromozom anöploidisi saptanmıştır. Bu çalışmada dil ve okuma güçlüğü çeken bireylerde tespit edilen cinsiyet kromozom anöploidilerinin artan sıklığı, ciddi dil bozukluğu olan çocuklar için sözel olmayan IQ'ları normal aralıkta olsa bile karyotip testinin veya mikrodizin incelemesinin yararlı olacağını göstermektedir (60).

Stein ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılan bir çalışmada, daha önce okuma bozuklukları ile ilişkili olan 3. kromozom üzerindeki bir bölge incelendi. Bu çalışmada erken konuşma, ses bozuklukları ve okuma bozukluklarında ortak olan fonolojik bellek gibi alanların, 3. kromozom üzerindeki bir lokusdan etkilendiği ortaya konulmuş oldu (43).

Amerikada yapılan bir çalışmada ÖDB görülen beş soyağacı toplanmış ve genom çapında model tabanlı LOD puanı teknikleri kullanılarak kategorik bağlantı analizi yapılmış, 2 ve 13. kromozom üzerinde anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (11). Son zamanlarda, iki grup, ÖDB'ye yatkınlık genlerini aramak için genom çapında taramalar gerçekleştirmiş, 13, 16 ve 19. kromozomlar üzerinde örtüşmeyen lokuslarda 3'ten büyük LOD skorları elde etmiştir (30).

Çeşitli konuşma ve dil bozukluklarında rol oynayan lokusların özeti ve ayrıca tanımlanmış belirli genler Tablo 2.3.'de verilmiştir.

Tablo 2.3. Konuşma ve dil bozukluklarında rol oynayan lokusların özeti (57).

Kromozom bölgesi	Gen	Bozukluk
1p	NA	Konuşma-ses bozukluğu
1q	NA	Kekemelik
2q	NA	Kekemelik
3	NA	Konuşma-ses bozukluğu
3p14	FOXP1	Konuşma ve dil bozukluğu ile gelişimsel gecikme
3q	NA	Kekemelik
5q	NA	Kekemelik
6p	NA	Konuşma-ses bozukluğu
7q31	FOXP2	Sözel dispraksi
7q	NA	Kekemelik
7q36	CNTNAP2	Özgül dil bozukluğu
9p GWLA	NA	Kekemelik
12q23	GNPTAB	Kekemelik
13	NA	Özgül dil bozukluğu
13q	NA	Kekemelik
15p	NA	Kekemelik
15q	NA	Kekemelik
15q	NA	Konuşma-ses bozukluğu
16p13	GNPTG	Kekemelik
16p13	NAGPA	Kekemelik
16q24	ATP2C2	Özgül dil bozukluğu
16q24	CMIP	Özgül dil bozukluğu
18p	NA	Kekemelik
19q13	NA	Özgül dil bozukluğu
21p	NA	Kekemelik

Çok kuşaklı büyük bir soyağacında ve bağımsız bir kromozom translokasyonu vakasında bulunan 7q31 bandında yer alan *FOXP2* geni, ciddi bir konuşma ve dil bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir (64). Konuşma ve dil bozukluklarının monogenik kalıtımını gösteren üç kuşaklı bir aile ile ilgili yapılan araştırmalar, *FOXP2* olarak bilinen bir transkripsiyon faktörünü kodlayan 7. kromozom üzerinde bu genin izolasyonuna yol açtı. Bu genin bozulması, nadir görülen ciddi bir konuşma ve dil bozukluğuna neden olmakla birlikte, daha yaygın dil bozukluklarının genetiğinde yer almıyor gibi görünmektedir. Son yapılan genom çapında taramalarla, 2, 13, 16 ve 19. kromozomlar üzerinde dil ve konuşma bozukluklarını etkileyen genleri barındırabilecek en az dört kromozomal bölge tanımlamıştır (12).

Yeni yapılan çalışmalarda konuşma ve dil bozukluklarına neden olan mutasyonlar gösterilmiştir. Yapılan çalışmalardan birinin proband taramasında

kodlama bölgesinde her birinin *FOXP2* protein sekansında bir değişiklik vereceği tahmin edilen üç yeni eksonik alelik varyant tanımlandı. Bunlardan en önemlisi *R328X* mutasyonudur. *R328X* mutasyonunu taşıyan çocukların konuşma ve dil alanlarında ve sosyal becerilerinde gelişimsel gecikmelerin olduğu gösterilmiş, bu çocukların dil becerileri ortalamasının neredeyse 3 standart sapma altında olarak değerlendirilmiştir (64).

DPYD ve *MIR137* dâhil olmak üzere 1p21.3 kromozom delesyonu olan 10'dan az birey rapor edilmiştir. Ciddi konuşma gecikmesi, OSB özellikleri olan bu hastaların kaba motor gelişimi normal olarak değerlendirilmiş ve ciddi sağlık sorunları mevcut olmadığı tespit edilmiştir. Bu hastaların bilişsel alanları normal aralıkta IQ ile sınırda hafif zihinsel yetersizlik arasında değişiyordu (42).

SETBP1 mutasyonu olan bireylerde yapılan klinik araştırmalar, bu genin ifade edici konuşma bozukluğu için bir aday olabileceğini düşündürmüştür. Yaygın TNP'leri inceleyen iki çalışma, *SETBP1* varyasyonunun iletişim yetenekleri ile potansiyel bağlantısını daha da desteklemektedir. Ancak *SETBP1* mutasyonunun genel popülasyondaki konuşma, dil ve okuma yeteneğindeki farklılıklarla yakından bağlantılı olup olmadığı henüz net değildir. (65).

Popülasyonda *NFXLI* mutasyonu genellikle çok nadir olarak görülmekle birlikte ÖDB olan kişilerde beklenenden daha yüksek bir sıklıkta bulunur. Yapılan bir çalışmada ise *NFXLI* mutasyonunun ÖDB riskinde önemli bir genetik faktör olabileceği ileri sürülmüştür. Birleşik Krallık 'ta ÖDB'den etkilenen 100'den fazla kişide bu gen incelenmiş ve bu proteini etkileyen dört değişiklik daha bulunmuştur (66).

Sonuç olarak izole konuşma gecikmesi ile başvuran hastalarda konuşma ve dil bozukluklarına kromozomların sayısal anomalileri, submikroskopik kopya sayısı değişiklikleri ve bazı genlerdeki mutasyonlar neden olabilir.

3. BİREYLER VE YÖNTEM

İzole konuşma gecikmesi saptanan 24-72 ay arasındaki çocuklarda genetik nedenlerin incelenmesi amacı ile planlanan bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 07.12.2021 tarih 2021720 no.lu kararı ile onaylanmıştır (Ek-1). Çalışma, prospektif olarak yürütülmüştür.

3.1. Örneklem

Bu çalışmaya Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Gelişimsel Pediatri Polikliniğine Aralık 2021 - Mayıs 2022 tarihleri arasında konuşma gecikmesi şikayeti ile başvuran, altta yatan bir hastalığı olmayan, diğer gelişim basamakları yaşlarıyla uyumlu olan hastalar alındı. Kırk bir hasta izole konuşma gecikmesi olarak değerlendirildi, 28 hastaya genetik değerlendirme yapıldı. Genetik değerlendirme yapılan izole konuşma gecikmesi olan 18 hasta genetik test yapılmasını kabul etti. Çalışma bir kompleks genetik hastalık olarak izole konuşma gecikmesinden ziyade izole konuşma gecikmesinin tek gen nedenlerini araştırmak üzere planlandığı için çalışmaya kontrol grubu alınmadı. Genetik testlerinde normal dışı bulgu saptanan hastaların ailelerinin de segregasyon kuralları uyarınca tetkik edilmesi planlandı.

3.2. Yöntem

3.2.1. Veri Toplanması ve Anket Formları

Hastaların demografik verileri, başvuru yaşı, cinsiyet, doğuma ait bilgiler (doğum haftası, doğum haftasına göre doğum ağırlığı), sarılık olma, fototerapi alma, anne ve baba arasında akrabalık, ailede konuşma gecikmesi öyküsünün olup olmaması, kaçınıcı çocuk olduğu, toplam çocuk sayısı, çocuğa kimin baktığı, ekran maruziyeti, arka planda televizyonun açık olup olmadığı, anne ve babanın yaşı, anne ve babanın eğitim durumu, annenin çalışıp çalışmadığı, çift ana dil durumunun olup olmadığı, bakım verenin kim olduğu gibi parametreler olarak belirlendi (Ek-2). Hastaların demografik verileri, hastanın dosyasından alındı ve eksik verileri aile sorgulanarak kaydedildi.

3.2.2. Gelişim Değerlendirmesi

Hastaların dil ve bilişsel açıdan gelişim değerlendirmeleri Gelişimsel Pediatri Polikliniğinde uygulanan rutin testlerden biri olan Bayley Bebek Gelişim Ölçeği (Bayley III) ve Erken Gelişim Evreleri Envanteri (EGE) ile değerlendirildi. Bayley III testi ile bilişsel, dil ve motor beceriler, EGE testi ile iletişim, ince motor, kaba motor, problem çözme ve kişisel-sosyal gelişim alanları değerlendirildi.

İzole dil bozukluğu tanısı *DSM-V'e* göre kondu (67). Dil alanındaki zorluğun ilgili gelişim değerlendirme testinde yaşa göre -2 standart sapmaya ait özellikleri sağlamaması ve bunu açıklayacak altta yatan bir nedenin tespit edilmemesi durumunda izole dil bozukluğu tanısı kondu.

Hastaların gelişim değerlendirmesinin yapılamaması ve hastalarda konuşma gecikmesine neden olabilecek yapısal anomali, nörolojik, metabolik, genetik, bilişsel ya da yaygın gelişimsel bozukluklar grubundan bir hastalık saptanması dışlanma kriterleri olarak belirlendi. Hastaların değerlendirilmesi sırasında öyküde, fizik muayenesinde, gelişimsel değerlendirilmesinde ek patoloji saptanması halinde aileye bilgi ve gerekli tetkikler, yönlendirmeler ve müdahaleler yapıldı.

3.2.3. Kan Örneklerinin Alınması

Çalışmaya dahil edilen çocukların venöz kan örnekleri Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı Laboratuvarı'nda incelendi.

Hastaların venöz kan örnekleri, steril iğne ile 5 ml olarak hazırlanmış heparinli ve EDTA'lı tüplere alındı. Heparinli tüpe alınan venöz kan örneğinden kromozom analizi yapıldı. EDTA'lı tüpe alınan kan örneklerinden DNA izole edildi, mikrodizin analizi için kullanıldı.

3.2.4. Periferik Kandan Kromozom Analizi

Steril şartlarda sodyum heparinli tüplerde laboratuvara kabul edilen kan örnekleri steril olarak hazırlanmış özel besiyeri içeren tüpler içerisine ekildi. Ekim sonrası tüpler 37°C'lik inkübatörlerde 72 saat inkübe edildi. Daha sonra metafaz aşamasında durdurulan hücre kültürüne hipotonik solüsyon eklenerek hücre zarı ve çekirdek zarının patlaması sağlandı. Bu işlemde sonra fiksasyon işlemi ve yayma

işlemi yapıldı. Faz kontrast mikroskopta incelenerek yeterli sayıda ve kalitede metafaz plağına sahip olan lamalar, belirli ısılarda eskitme işleminin ardından bantlama uygulamalarına alındı. Rutin kromozom analizinde G-bantlama (GTG) bantlaması uygulandı. Bu yöntemde preparatlar önce protein çözücü çözeltilerde belirli sürelerde tutulduktan sonra, özel DNA boyaıyla (Giemsa) boyanarak bantlandı. Bantlama işlemi tamamlanan ve en az 450-550 bant rezolüsyonuna sahip olan preparatlar ışık mikroskobu altında analize alındı. Yüksek rezolüsyonlu bantlama (HRB) uygulamalarında en az 700 bant rezolüsyonunda metafazlar değerlendirildi. Bu analizler sırasında en az 20 metafaz sahası incelendikten sonra, en az 3 metafaz sahası analiz edildi. Kromozom analizi sonucu *International System for Human Cytogenetic Nomenclature* (ISCN) uyarınca rapor edildi.

3.2.5. Periferik Kandan DNA Elde Edilmesi

Genetik testler için periferik kandan amonyum asetat tuzuyla çöktürme yöntemi kullanılarak DNA elde edildi. Genomik DNA konsantrasyonu ve saflığı ölçümlerinden sonra laboratuvarlarda hazır bulunan cihazlar ve gerekli altyapı kullanılarak, Affymetrix® Cytoscan Optima platformunda mikrodizin analizi yapıldı.

3.2.6. Mutasyonların Patojenitesinin Değerlendirilmesi

Proje kapsamında tüm ekzom dizilemesi ile saptanan mutasyonların patojenitesinin değerlendirilmesi için Mutation Taster, SIFT, PolyPHEN, CADD, Human Splicing Finder gibi *in silico* tahmin programları ile analiz yapılması; ExAC, gnomAD, dbSNP, ClinVar ve HGMD gibi veri tabanları kullanılması planlandı.

3.3. Verilerin Analizi

Veriler; Microsoft Excel 2016 ve SPSS 23.0 for Windows aracılığı ile tanımlayıcı istatistikler değişkenlik ölçüleri ve frekans analizleri açısından incelendi. Tanımlayıcı istatistik için sayısal değişkenlerde ortalama ve standart sapma ya da ortanca ve en küçük – en büyük değerler, kategorik değişkenlerde ise sayı ve yüzde değerler verildi. Değişkenlerin dağılımı Shapiro-Wilk normallik testi ile incelendi.

Kategorik değişkenlerin hem genel grup hem de kromozom testi olan ve olmayan gruplar için ayrı olarak tanımlayıcı istatistikleri yapıldı. Kromozom testi olan

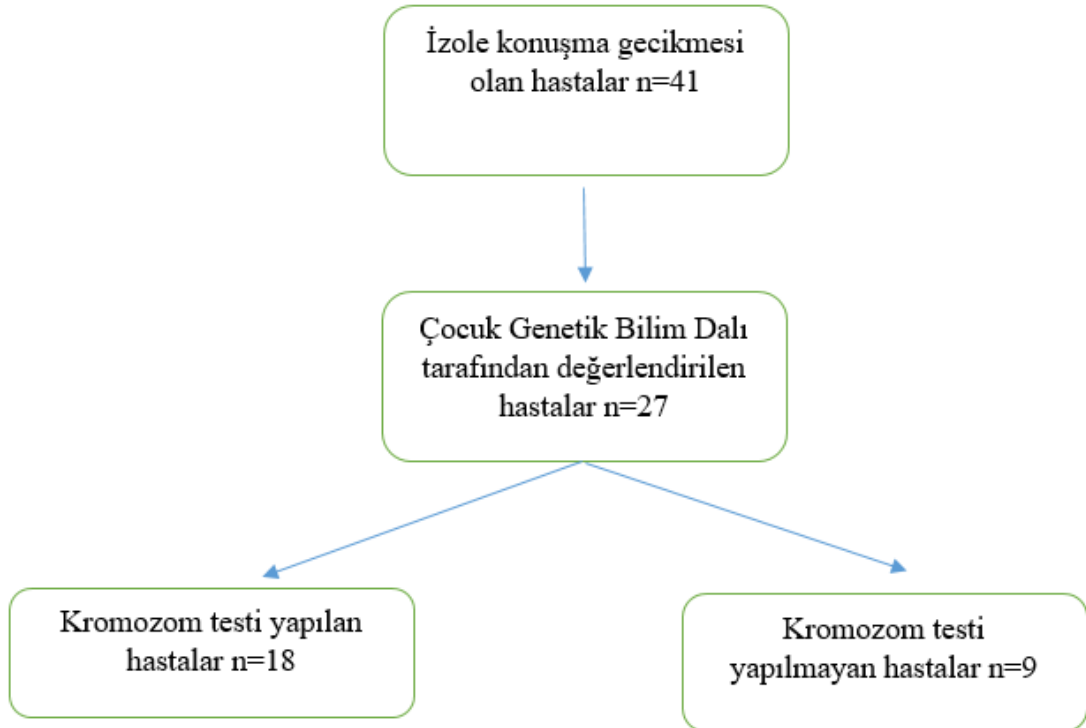
ve olmayanlar kategorik değişkenler bakımından karşılaştırılırken Ki-kare analizi uygulandı. Beklenen sıklığı 5'in altında olan hücre sayısının %20'yi aşmadığı tablolarda Pearson Ki-kare; aşığı tablolarda ise Kesin Testi (Exact Test) sonucunda elde edilen p değeri dikkate alındı. Analiz sonuçlarında anlamlılık düzeyi 0,05 alındı ($p < 0,05$ ise sonuç istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi).

Kromozom testi olan ve olmayanlar sayısal değişkenler bakımından karşılaştırılırken normal dağılım varsayımının sağlandığı değişkenler için iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi (independent samples t-test ya da Student's t-test); gruptan en az birinde normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U analizi yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. İzole Konuşma Gecikmesi Olan Çocukların Demografik ve Tıbbi Bilgileri

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Gelişimsel Pediatri Polikliniğine Aralık 2021 - Mayıs 2022 tarihleri arasında konuşma gecikmesi şikayeti ile başvuran ve izole konuşma gecikmesi saptanan 24-72 ay arasındaki 41 hasta çalışmaya dâhil edildi. Konuşma gecikmesine neden olabilecek genetik, nörolojik, metabolik, yaygın bilişsel geriliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. İzole konuşma gecikmesi olan hastaların 27'si Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı tarafından değerlendirildi. Bu hastaların öyküsünde ve fizik muayenesinde genetik hastalıkları düşündürecek herhangi bir özellik saptanmadı. Genetik değerlendirilme yapılan 18 hastanın ailesi genetik test yapılmasını kabul etti. Hastalar kromozom testi yapılan ve kromozom testi yapılmayan gruplar olarak karşılaştırıldı. Kromozom testi yapılan grupta 18 (%44), yapılmayan grupta 23 (%56) hasta vardı. Şekil 4.1.'de izole konuşma gecikmesi olan hastaların dağılımı gösterilmiştir.



Şekil 4.1. İzole konuşma gecikmesi olan hastaların dağılımı.

Toplam vaka grubunun %66'sının (n=27) erkek, %34'ünün (n=14) kız hastalardan oluştuğu saptandı. Kromozom testi yapılan ve yapılmayan gruplara ayrı ayrı bakıldığında her iki grupta erkekler daha fazla idi (kromozom testi yapılan grup %61, kromozom testi yapılmayan grup %70). İzole konuşma gecikmesi ile başvuran hastaların ortalama başvuru yaşı 35 ay olarak belirlendi. Toplam grupta en erken başvuru yaşı 24 ay, en geç başvuru yaşı 58 ay idi. Kromozom testi yapılan ve yapılmayan gruplar karşılaştırıldığında, kromozom testi yapılan grupta başvuru yaşı normal dağılım göstermediği için değişkenler Mann-Whitney U analizi ile değerlendirildi ve gruplar arasında başvuru yaşına göre anlamlı fark bulunmadı (p=0,392). Hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

4.2. İzole Konuşma Gecikmesi Olan Çocukların Konuşma Gecikmesi Risk Faktörleri Açısından İncelenmesi

İzole konuşma gecikmesi olan tüm hastaların 16'sının (%39) ailesinde konuşma gecikmesi öyküsü vardı. Ailede konuşma gecikmesi öyküsü kromozom testi yapılan ve yapılmayan grupta sırasıyla 9 (%50) ve 15 (%31) olarak saptandı. İki grup pearson ki-kare testi ile karşılaştırıldı, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,332).

İzole konuşma gecikmesi olan tüm hastalara bakıldığında 5 hastanın (%12) anne ve babası arasında akrabalık vardı. Bu hastaların 3'ü (%16) kromozom testi yapılan grupta, 2'si (%8) kromozom testi yapılmayan hasta grubundaydı.

Tablo 4.1. İzole konuşma gecikmesi olan tüm hastaların ve kromozom testi yapılan ve yapılmayan grupların sosyodemografik özellikleri.

Değişkenler	Toplam	Kromozom testi yapılanlar	Kromozom testi yapılmayanlar	p
Cinsiyet n (%)				
erkek	27 (66)	11 (61)	16 (70)	0,571
kadın	14 (34)	7 (39)	7 (30)	
Başvuru yaşı	35 (24-58)	33 (24-58)	35 (24-57)	0,392
Anne yaşı (yıl)	33 (19-47)	34 (19-47)	32 (22-45)	0,402
Baba yaşı (yıl)	36 (26-47)	37(26-47)	36(26-44)	0,905
Akrabalık n (%)				
Yok	36 (88)	15 (83)	21 (91)	0,332
Var	5 (12)	3 (17)	2 (9)	
Ailede konuşma gecikmesi öyküsü n (%)				
Var	16 (39)	9 (50)	15 (31)	0,332
Yok	24 (59)	8 (44)	7 (65)	
Bilinmiyor	1 (2)	1 (6)	1 (4)	

İzole konuşma gecikmesi olan 35 hasta (%85) zamanında doğmuştu, 6 hastanın (%15) prematüre doğum öyküsü mevcuttu. Kromozom testi yapılan grupta 2 (%11), kromozom testi yapılmayan grupta ise 4 (%17) hasta prematüre doğmuştu. Prematüre doğum öyküsü olan hastaların hepsi 32-37 hafta arasında doğmuşlardı.

Tüm vakaların 9'u (%21) normal spontan vajinal yolla, 32'si (%79) sezaryenle doğmuştu. Doğum şekline göre iki grupta da benzer oranlar saptandı ($p=1,000$). İzole konuşma gecikmesi olan hastaların ortalama doğum ağırlığı 3289 gr idi, en düşük doğum ağırlığının 1410 gr, en yüksek doğum ağırlığının 4350 gr olduğu görüldü. Kromozom testi yapılan ve yapılmayan grupta ortalama doğum ağırlığı benzerdi (3278 ve 3297 gr). Kromozom testi yapılan grupta en düşük ve en fazla doğum ağırlığı 2090 gr ve 4350 gr iken, kromozom testi yapılmayan grupta uygun olarak 1410 gr ve 3980 gr'dı.

İzole konuşma gecikmesi olan tüm hastaların 5'inin (%12) doğum sonrası hastaneye yatış öyküsü vardı. Bu hastaların hepsinin hastaneye yatış nedeni prematüre doğum öyküsünün olmasıydı. İzole konuşma gecikmesi olan 16 (%39) hastada sarılık öyküsü vardı, bu hastaların 6'sı (%14) fototerapi almıştı. Kromozom testi yapılan grupta hastaların yarısında (%50) yenidoğan dönemi sarılık öyküsü vardı ve bu

hastaların 4'ü (%22) fototerapi almıştı. Yenidoğan dönemi sarılığı ve fototerapi açısından kromozom testi yapılan ve yapılmayan gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı. Hastaların prenatal, natal ve postnatal risk faktörleri açısından özellikleri Tablo 4.2.'de sunulmuştur.

Tablo 4.2. İzole konuşma gecikmesi olan, kromozom testi yapılan ve yapılmayan grubun prenatal, natal, postnatal risk faktörleri açısından özellikleri.

Değişkenler	Toplam	Kromozom testi olanlar	Kromozom testi olmayanlar	p
Doğum haftası n(%) <32 hafta 32-37 hafta >37 hafta	0 6 (15) 35 (85)	0 2 (11) 16 (89)	0 4 (17) 19 (83)	0,679
Doğum şekli C/S NSVY	32 (78) 9 (22)	14 (78) 4 (22)	18 (78) 5 (22)	1,000
Doğum kilosu (gr)	3289 (1410-4350)	3297 (1410-3980)	3278 (20-90-4350)	0,392
Doğum sonrası hastaneye yatış Var yok	5 (11) 36 (89)	2 (11) 16 (89)	3 (13) 20 (87)	1,000
Sarılık Var Yok	16 (39) 25 (61)	9 (50) 9 (50)	7 (30) 16 (70)	0,202
Fototerapi Var Yok	6 (15) 35 (85)	4 (22) 14 (78)	2 (9) 21 (91)	0,377

Hastalar ailede kaçınıcı çocuk olması, kardeş sayısı, anne ve baba eğitimi, annenin çalışıp çalışmaması, çocuğa bakım veren, kreş, ailede çift anadilin olup olmaması, günlük kitap okuma rutinin olup olmaması gibi, aile ve çevresel risk faktörleri açısından da değerlendirildi (Tablo 4.2.).

Tablo 4.3. Konuşma gecikmesinin aile ve çevresel faktörler açısından özellikleri.

Değişkenler	Toplam	Kromozom testi olanlar	Kromozom testi olmayanlar	p
Anne eğitimi n (%)				0,551
Ortaokul	10 (25)	3 (17)	7 (30)	
Lise	12 (29)	6 (33)	6 (26)	
Üniversite	16 (39)	8 (44)	8 (35)	
Bilinmiyor	3 (7)	1 (6)	2 (9)	
Baba eğitimi n (%)				1,000
Ortaokul	7 (17)	3 (17)	4 (17)	
Lise	15 (37)	6 (33)	9 (39)	
Üniversite	15 (37)	7 (39)	8 (35)	
Bilinmiyor	4 (9)	2 (11)	2 (9)	
Ailede toplam çocuk sayısı n (%)				0,952
1	15 (37)	6 (33)	9 (39)	
2	19 (46)	9 (50)	10 (44)	
3	6 (15)	3 (17)	3 (13)	
4	1 (2)	0 (0)	1 (4)	
Doğum sırası n (%)				1,000
1	17 (42)	8 (45)	9 (39)	
2	19 (46)	8 (45)	10 (48)	
3	4 (10)	2 (10)	3 (9)	
4	1 (2)	0 (0)	1 (4)	
Çocuğa bakım veren n (%)				1,000
Anne	34 (83)	12 (66)	22 (96)	
Anne ve baba	4 (10)	4 (22)	-	
Büyükanne, büyükbaba	1 (2)	1 (6)	1 (4)	
Anne ve bakıcı	2 (5)	1 (6)	-	
Çift ana dil n (%)				0,439
Var	1 (2)	1 (6)	-	
Yok	40 (98)	17 (94)	23(100)	
Kreş n (%)				1,000
Gidiyor	10 (%25)	4 (%22)	6 (26)	
Gitmiyor	30 (%73)	14 (%78)	16 (70)	
Bilinmiyor	1 (%2)	-	1 (4)	

Tablo 4.3. (Devam) Konuşma gecikmesinin aile ve çevresel faktörler açısından özellikleri.

Değişkenler	Toplam	Kromozom testi olanlar	Kromozom testi olmayanlar	p
Ekran maruziyeti n (%)				
Var	36 (88)	14 (78)	22 (96)	0,033*
Yok	4 (10)	4 (22)	-	
Bilinmiyor	1 (2)	-	1 (4)	
Arka planda TV n (%)				
Var	29 (71)	10 (56)	19 (83)	0,059
Yok	12 (29)	8 (44)	4 (17)	
Günlük kitap okuma n (%)				
Var	16 (39)	6 (33)	10 (43)	0,509
Yok	25 (61)	12 (67)	13 (57)	
Anne çalışıyor mu n (%)				
Evet	11 (27)	7 (39)	4 (17)	0,167
Hayır	27 (66)	10 (56)	17 (74)	
Bilinmiyor	3 (7)	1 (5)	2 (9)	

*işaretili kısımlar $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde anlamlıdır.

Toplam hastalara bakıldığında, vakaların 17'si (%42) ailenin ilk, 19'u (%46) ikinci, 4'ü (%10) üçüncü, 1'i (%2) ise dördüncü çocuğuydu. Kromozom testi yapılan gruba baktığımızda bu rakamlar sırasıyla 9 (%39), 10 (%48), 3 (%9), 1 (%4) olduğu görüldü. Kromozom testi yapılmayan grupta da benzer oranlar saptandı.

İzole konuşma gecikmesi olan hastaların 15'i (%37) ailenin tek çocuğuydu. 19 (%46) hastanın ailesinde toplam çocuk sayısı iki, 6'sında (%15) üç, 1'inde (%2) dört idi. Kromozom testi olan ve olmayan gruplarda ailedeki çocuk sayısı benzer şekildeydi ($p=1,000$)

Hastalara kimin bakım verdiği incelendiğinde, toplam grupta 34 (%83) hastaya anne, 4 (%10) çocuğa anne ve baba birlikte bakım veriyordu. Bir (%2) hastaya anne ve bakıcı, 2 (%5) hastaya büyükanne ve büyükbaba tarafından bakım veriliyordu. Kromozom testi yapılan grupta 12 (%67) hastaya anne tarafından, 4 (%22) hastaya anne ve baba tarafından bakım veriliyordu. Bu grupta 1 (%5,5) hastaya büyükanne ve

büyükbaba, 1 (%5,5) hastaya da anne ve bakıcı tarafından bakım veriliyordu. Kromozom testi olmayan grupta 22 (%95) hastaya anne, yalnızca 1 (%4) hastaya büyükanne ve büyükbaba bakım veriyordu.

İzole konuşma gecikmesi olan hastaların annelerinin çalışıp çalışmadığı değerlendirildi. Toplam vaka grubunda 11 (%27) anne çalışıyordu. Kromozom testi yapılan ve yapılmayan gruplarda sırasıyla 7 (%39), 4 (%17) anne çalışıyordu ($p=0,167$).

İzole konuşma gecikmesi olan 30 (%75) hasta başvuru anında kreşe gitmiyordu. Kromozom testi yapılan ve yapılmayan gruplarda hastaların sırasıyla 14 (%78) ve 16 (%72) hasta başvuru anında kreşe gitmediği görüldü.

Toplam vaka grubundan 16 (%39) hastanın başvuru anında günlük kitap okuma rutini vardı. Kromozom testi yapılan ve yapılmayan grupta da benzer oranlar saptandı (kromozom testi yapılan grup %33 ($n=6$), yapılmayan grup %43 ($n=10$)). Karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,509$).

İzole konuşma gecikmesi olan toplam hastaların 36'sının (%88) ekran maruziyeti vardı. Tüm hastalara bakıldığında ortalama ekran maruziyeti 158 dakika olarak belirlendi ve %70 ($n=29$) vakada arka planda televizyon açıktı. Kromozom testi yapılan grupta 14 hastanın (%78), kromozom testi yapılmayan grupta 22 (%96) hastanın ekran maruziyeti vardı. Kromozom testi yapılan grupta ortalama ekran maruziyeti 60 (30-180) dakika, diğer grupta 180 (60-240) dakika olarak saptandı. Ekran maruziyetine göre grupları karşılaştırmak için ki-kare testi yapıldı, anlamlı olarak saptandı ($p=0,033$). Kromozom testi olanların ekran maruziyeti dakika ortancası (60 dakika) kromozom testi olmayanlara göre (180 dakika) anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü. İzole konuşma gecikmesi olan tüm hastaların 29'unda (%71) arka planda TV açık olduğu saptandı. Kromozom testi yapılan ve yapılmayan gruplarda bu oranlar %56 ve %82 olduğu görüldü ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,059$).

İzole konuşma gecikmesi olan hastaların ortalama anne yaşı 32 (19-47), ortalama baba yaşı 36 (26-47) yaş idi. En büyük anne ve baba yaşı 47 yaş, en küçük anne yaşı 19 yaş, en küçük baba yaşı 26 yaş olarak saptandı. Kromozom testi yapılan ve yapılmayan grupta uygun olarak ortalama anne yaşı 33 (19-47) ve 32 (22-45),

ortalama baba yaşı her iki grupta 36 idi. Kromozom testi olan ve olmayanlar arasında anne ve baba yaşı bakımından anlamlı fark bulunmadı.

İzole konuşma gecikmesi olan hastaların annelerinin 16'sı (%39) üniversite mezunu, 12'si (%29) lise, 10'u (%25) ise ortaokul mezunuydu. Babaların 15'i (%37) üniversite, 15'i (%37) , 7'si (%17) ortaokul mezunuydu. Kromozom testi yapılan ve yapılmayan grupta da oranlar benzer şekildeydi ve bu iki grup karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı görüldü.

Çift anadil açısından bakıldığında sadece 1 hastanın çift ana dil ile yetiştirildiği görüldü, bu hasta da kromozom testi yapılan gruptaydı.

İzole konuşma gecikmesi olan tüm hastaların 31'i Bayley III gelişim testi ile değerlendirildi, bu hastaların % 69'unda (n=22) ifade edici dilde, %3'ünde (n=1) alıcı dilde, %28'inde (n=29) hem alıcı hem ifade edici dilde gerilik olduğu saptandı. Tüm vaka grubunda 28 (%68) hasta özel eğitim alıyordu. Kromozom testi yapılan grupta %78 (n=14), kromozom testi yapılmayan grupta %61 (n=14) hasta dil-konuşma alanında özel eğitim alıyordu.

4.3. İzole Konuşma Gecikmesi Olan Çocukların Genetik İncelenmesi

İzole konuşma gecikmesi olan 27 (%66) hasta Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı tarafından değerlendirildi. Genetik değerlendirilme yapılan 18 (%67) hastaya (11 erkek, 7 kız) karyotip analizi yapıldı. Karyotip analizi yapılan hastaların %99'unda (n=17) kromozom analizi normal olarak saptandı.

İzole konuşma gecikmesi olan bir kız hastada kromozom analizi 46,XX,der(3)inv(3)(p26p22) olarak saptandı. Hastaya ileri genetik değerlendirme için mikrodizin analizi yapıldı, kopya sayısı değişikliği olmadığı görüldü. Hastanın anne ve babasına da karyotiplendirme yapıldı. Annenin de kromozom analizinde aynı inversiyon (46,XX,der(3)inv(3)(p26p22)) saptandı, babanın karyotipi normal olarak sonuçlandı. Annede konuşma gecikmesi olmadığı öğrenildi. Hastada saptanan inversiyon sağlıklı annede de tespit edildiği için klinik olarak anlamlı kabul edilmedi.

Hastanın prenatal, natal ve postnatal döneminde herhangi bir özellik yoktu. Konuşma gecikmesine neden olabilecek çevresel faktörlere bakıldığında ekran maruziyetinin çok fazla olduğu, neredeyse gün boyu televizyon izlediği öğrenildi. Başvuru anında hasta kreşe gitmiyordu, haftada 1-2 kez kitap okuma rutini vardı.

Hastanın Bayley III gelişim değerlendirmesinde dil bileşik puanı 79 olarak değerlendirilmiş ve ifade edici dilde gerilik olduğu saptanmıştı. Dil-konuşma alanında özel eğitim alması önerilmişti.

Ayrıca bu hastanın erkek kardeşinde de konuşma gecikmesi vardı ve dil-konuşma alanında özel eğitim alıyordu. Kardeşi de çalışmaya dahil edilmişti ve kromozom analizi normal (46,XY) olarak saptanmıştı.

5. TARTIŞMA

Konuşma gecikmesi olan çocukların kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi gerekir. Çünkü atipik dil gelişimi, diğer fiziksel ve gelişimsel problemlerin ilk bulgusu olarak ortaya çıkabilmektedir. Bazen de çocuklar normal zekâ düzeyine sahip olmalarına ve altta yatan belirgin bir neden olmamasına rağmen fikirlerini ifade etmekte ve anlamakta zorluk yaşarlar. Boylamsal araştırmalar, okul çağına kadar devam eden dil ve konuşma bozukluklarının, çocuklarda kalıcı akademik sorunlara neden olduğunu göstermiştir.

Horwitz ve arkadaşları tarafından 2003 yılında yapılan bir çalışma konuşma gecikmesi sıklığının 18-23 aylık bebeklerde %13,5 olduğunu, bu sıklığın 30-36 aylık çocuklarda %17,5'e kadar yükseldiğini ortaya koymuştur (68). Çocuklarda dil ve konuşma gecikmesi gibi sorunlar genellikle 2-3 yaşlarında ortaya çıkmaktadır (69). Bu çalışmada izole konuşma gecikmesi nedeniyle başvuran hastaların ortalama başvuru yaşının 35 ay olduğu saptandı.

Geç konuşma olasılığının kız çocuklarında erkek çocuklarına kıyasla önemli ölçüde daha az olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (70). Zubrick ve arkadaşları 24. ayda konuşma gecikmesi açısından erkeklerin kızlardan üç kat daha fazla risk altında olduğunu ileri sürmüşlerdir (71). Yaptığımız çalışmada da literatürle uyumlu olarak izole konuşma gecikmesi olan erkek çocukların sayısının kız hastalardan iki kat daha fazla olduğu tespit edildi.

Daha önce yapılan çalışmalarda düşük anne ve baba eğitim düzeyinin konuşma gecikmesine neden olan önemli faktörlerden biri olduğu tespit edilmiştir (71, 72) Horwitz ve arkadaşları (2003), eğitim seviyesi ve sosyoekonomik düzeyi düşük ailelerden gelen çocukların ifade edici dilinde gecikmeler ve zorluklar yaşama olasılıklarının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (68). Özellikle annenin eğitim düzeyinin, çocukların kelime hazinesinin gelişimini etkilediği bilinmektedir. Düşük eğitim düzeyine sahip kadınlar genellikle çocuklarıyla daha az konuşur ve sınırlı sözcük dağarcığı kullanırlar (69). Bu durum anne eğitim düzeyinin çocukların ifade edici kelime dağarcığı ve sosyal-konuşma becerileri ile doğrudan bir ilişkisi olabileceğini düşündürmektedir (73). Daha önce yapılan çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada izole konuşma gecikmesi olan çocukların ebeveynlerinin eğitim

düzeylerinin yüksek olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda tüm hasta grubuna bakıldığında izole konuşma gecikmesi olan çocukların %39'nun annesinin üniversite mezunu olduğu saptandı.

Daha önce yapılan çalışmalarda ailede konuşma gecikmesi öyküsü ile konuşma ve dil bozukluklarının ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çeşitli çalışmalar ailede konuşma gecikmeleri veya bozuklukları olan akrabaların olmasının, dil gecikmesinin bir göstergesi olduğunu ortaya koymuştur (71). Barry ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yapılan çalışmada, ÖDB olan çocukların ebeveynleri ve kardeşlerinde dil problemlerindeki etkilenme oranlarının yaklaşık olarak %32 olduğu bildirilmiştir (74). Diğer çalışmalarda da problemin türüne, hastalardaki ÖDB'nin şiddetine ve veri toplama yöntemine göre yapılan değerlendirilmeler sonucu konuşma gecikmesi olanlarda %20-40 arasında aile öyküsü bulunduğu gösterilmiştir (75). Bu çalışmada izole konuşma gecikmesi olan tüm hastaların %37'sinde ailede konuşma gecikmesi öyküsü olduğu görüldü. Kromozom analizi yapılan 18 hastanın %44'ünde aile öyküsü olmasına rağmen, bir hasta hariç hastaların hiçbirinin karyotip analizinde anomali saptanmadı. Bu hastadaki kromozomal inversiyonun izole konuşma gecikmesi için nedensel olup olmadığı ailedeki diğer bireylerin incelenmesiyle aydınlatılmaya çalışıldı. Benzer şekilde etkilenmemiş annesinde bu inversiyonun bulunması üzerine ailede segregasyonu izlenen bu değişikliğin etiyolojik yönden anlamlı olmadığı görüldü.

Ailede konuşma gecikmesi öyküsü olmasına rağmen bu hastaların kromozom testinde mutasyon saptanmaması, izole konuşma gecikmesi ile genetik faktörler arasında bağlantı bulunmadığını düşündürmemelidir. Kromozom testi tek başına bu ilişkiyi değerlendirmek için yetersizdir ve izole konuşma gecikmesinin altta yatan genetik nedenlerini saptamak için daha ileri genetik incelemeler yapılması gerekmektedir. Ayrıca genetik değerlendirmeler için daha büyük hasta kohortuna ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada izole konuşma gecikmesi olan hastalarda genom boyu kopya sayısı değişimleri ve tüm ekzom tabanlı nokta mutasyonlarının araştırılması planlansa da, tez çalışmasının yapıldığı dönem itibariyle aileleri ve kurumları ilgilendiren çeşitli ekonomik nedenlerle ileri inceleme yapılamadı. Bunun yerine tez çalışması olarak planlanan araştırmamızın finansal proje desteği sağlanarak sürdürülmesi planlanmıştır.

Araştırmalarda ekran maruziyetinin konuşma gecikmesine neden olan en önemli risk faktörlerinden biri olduğu vurgulanmaktadır (76, 77). Amerikan Pediatri Akademisi (APA), 2 yaşından önce televizyon veya telefon izlemeyi önermemektedir. Bunun yerine çocukların gelişimini desteklemek için ebeveynlere çocukları ile etkileşimli oyunlara odaklanmalarını önermektedir (78). Bu çalışmada izole konuşma gecikmesi olan hastaların büyük bir kısmında (%87,8) ekran maruziyeti olduğu görüldü.

Ekran süresiyle ilgili yönergeler Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve APA tarafından belirlenmiştir: 2 yaşından küçük çocuklara ekran önerilmemektedir, 2-4 yaş arası çocukların ekran maruziyetinin günde 1 saati, 5-17 yaş arası çocuklarda ise günde 2 saati geçmemesi gerekmektedir. (79) Bu çalışmada ortalama ekran süresi tüm hasta grubu için 120 dakika/gün olarak belirlendi. İzole konuşma gecikmesi olan çocukların % 95'i (n=39) 2-4 yaş arasındaydı, bu da çalışmadaki hastaların ekran maruziyetinin DSÖ ve APA'nın önerdiği ekran süresinin üzerinde olduğunu gösterdi.

Bu çalışmada kromozom testi yapılan ve yapılmayan grupların sosyodemografik ve çevresel risk faktörlerine bakıldığında, her iki grubun sonuçlarında anlamlı farklılık olmadığı saptandı. Bu nedenle kromozom testi yapılan grubun özelliklerinin izole konuşma gecikmesi ile başvuran hastaları temsil edebileceği düşünüldü.

Özgül dil bozukluğu, çocuğun normal gelişim göstermesine rağmen dil gelişiminde zorluk çekmesi durumunda teşhis edilen, karmaşık ve heterojen bir nörogelişimsel bozukluk olup, okul öncesi çocukların yaklaşık %7'sinde görülebilir. ÖDB'nin etkilenmiş bireylerin ailelerinde de görülmesi ve ÖDB ikiz çalışmalarının sonucu, altta yatan güçlü bir genetik nedene işaret etmektedir. Stromswold ve arkadaşlarının 1998 ve 2001 yıllarında yaptığı çalışmalarda, probandların kardeşlerinde ortalama %30,3'lük bir etkilenme oranı saptanmış olup, bu oranın genel popülasyondan daha yüksek olduğu bildirilmiştir (80, 81). İkiz çalışmalarının değerlendirildiği meta-analizde, monozigotik ikizler için bu sıklık % 83,6 ve dizigotik ikizler için %50,2 olarak saptanmıştır (82). Bizim çalışmamızda izole konuşma gecikmesi olan 4 hastadan ikisi kardeş olup, diğer iki hasta dizigotik ikiz kardeşlerdi. Erkek cinsiyetinde olan ikiz kardeşlerin preterm (35 hafta) doğum öyküleri vardı, doğum kiloları 2500 ve 2680 gramdı. İkiz olan kardeşlerin ekran ve

arka planda TV maruziyeti mevcuttu. Kardeşlerin ikisi de konuşma gecikmesi nedeniyle dil ve konuşma alanında özel eğitim alıyordu. Hastalar Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı tarafından değerlendirilmiş, ancak aile genetik test vermeyi reddetmişti. İkizlerin kelime dağarcıkları arasında görülen benzerliğin altta yatan genetik benzerlikten dolayı olabileceğini düşündürmektedir. Ancak ikizlerin aynı ortamda büyümeleri ve aynı çevresel faktörlere maruz kalmaları da konuşma gecikmesindeki bu benzerliğe neden olabilir. Çalışmadaki izole konuşma gecikmesi olan diğer iki kardeşten biri erkek, diğeri ise kızdı. Bu kardeşlere yapılan Bayley III gelişim testinde dil bileşik puanları sırasıyla %79 ve %74 olarak saptanmış olup, her iki kardeşin ifade edici dili geriydi. Her iki kardeşin de dil-konuşma alanında özel eğitim alıyordu. İzole konuşma gecikmesi olan her iki kardeşe yapılan karyotiplendirme testi sonucunda erkek kardeşin kromozom analizinin normal olduğu tespit edildi. Kız kardeşin 3. kromozomunda inversiyon (46,XX,der(3)inv(3)(p26p22)) saptandı. Bu hastaya ileri genetik değerlendirme amacıyla yapılan mikrodizin analizi normal olarak sonuçlandı ve karyotip analizinde saptanan bu inversiyon klinik olarak anlamlı kabul edilmedi.

Mutton ve arkadaşları tarafından 1980 yılında yapılan bir çalışmada konuşma ve dil sorunu olan 88 çocuğa yapılan karyotip analizi sonucunda hastaların dördünde kromozom anomalisi tespit edilmiştir. Bu hastaların üçünde cinsiyet kromozom anöploidisi ve bu çocukların özellikle artikülasyonla ilgili gelişimsel sorunları saptanmıştır (59). Cinsiyet kromozomu trizomisi olan çocuklar, dil ve konuşma bozuklukları açısından yüksek risk altındadırlar. Daha önceki araştırmalar, cinsiyet kromozom trizomisi olan bireylerin %70-80 kadarında dil alanında gerilik olduğunu göstermiştir (83). Netley ve arkadaşları fazla sayıda X kromozomu olan çocukların entelektüel yeteneklerini incelemişlerdir. Yenidoğan tarama projesi ile tespit edilen 33 erkek ve 13 kıza WISC-R testi yapılmış ve fazladan X kromozomu olan çocukların sözel becerilerinde önemli bir eksiklik olduğu, sözel olmayan becerilerinin ise normal olduğu ortaya çıkarmıştır (84). Bu çalışmamızda 18 hastaya kromozom testi yapıldı ve %99 (n=17) hastanın kromozom analizinin normal olduğu sonucuna ulaşıldı. Kromozom analizi sonucu 46,XX,der(3)inv(3)(p26p22) olarak saptanan hastanın ileri genetik değerlendirme amacıyla yapılan mikrodizin analizinin sonucu normal

bulundu. Etkilenmemiş annesinde de aynı değişikliğin bulunması nedeniyle saptanan inversiyon etiyolojik olarak anlamlı kabul edilmedi.

Ciddi dil ve konuşma bozukluğu olup üç kuşaktan oluşan büyük bir soyağacında *FOXP2* geninin keşfi, tek bir genin bile konuşma ve dil edinimi üzerinde doğrudan etkili olabileceğini düşündürdü (12). *FOXP2* geninin konuşma bozukluklarındaki etkin rolünün belirlenmesinin üzerinden uzun bir zaman geçse de konuşma ve dil gelişmesinin altında yatan diğer moleküler faktörler hakkındaki bilgiler hala sınırlıdır. Çeşitli nörogelişimsel sonuçların aynı gendeki mutasyonlardan kaynaklanabileceği bilinmektedir. Bu nedenle diğer nörogelişimsel fenotiplerde yer alan genlerin birincil konuşma bozuklukları ile ilişkili olması şaşırtıcı değildir (85). Dil ve konuşma bozukluklarının etiyolojisini aydınlatmak için 2017 yılında yapılan bir çalışmada ciddi özgül dil bozukluğu olan 43 proband üzerinde genetik değerlendirilme yapılmış ve sendromlarda yer alan dille ilgili çeşitli genlerde potansiyel olarak patojenik varyantlar (*ERCC1*, *GRIN2A* ve *SRPX2*) saptanmıştır (86). Diğer bir çalışmada ise çocukluk çağı apraksisi tanısı konulan, akraba olmayan on dokuz kişinin tüm genomları değerlendirilmiş ve *CHD3*, *SETD1A* ve *WDR5* dahil olmak üzere genleri gösteren *de novo* mutasyonlar keşfedilmiştir (85). Bu çalışmamızda araştırılması planlanan genetik değişiklikler, çalışmanın yapıldığı dönemde sağlık hizmetini etkileyen ekonomik kısıtlılıklar nedeniyle yapılamamıştır.

Örneklem büyüklüğünün küçük olması çalışmanın sınırlamalarından bir diğeridir. Şöyle ki, COVID-19 pandemisi nedeniyle hastaneye başvuran hasta sayısının az olması ve sadece izole konuşma gecikmesi olan hastaların çalışmaya dahil edilmesi doğal olarak vaka sayısı sınırlı olması ile sonuçlanmıştır. Ayrıca COVID-19 pandemisinin getirmiş olduğu ekonomik sorunlardan dolayı daha kapsamlı genetik değerlendirme için gerekli olan kitlerin alınmasında yaşanan zorluklar nedeniyle hastalara ileri genetik değerlendirme yapılamaması çalışmanın en önemli kısıtlılıklarından biri olmuştur.

Genetik değerlendirmede farklı mutasyonların saptanmasına neden olabilecek yapısal anomali, nörolojik, metabolik, genetik, bilişsel ya da yaygın gelişimsel bozuklukları olan hastaların çalışmaya dahil edilmemesi çalışmanın güçlü yönlerinden biridir. Bunun dışında konuşma gecikmesine neden olabilecek potansiyel risk faktörlerine odaklanılması çalışmanın esas amacı olmamakla birlikte, hastaların izole

konuşma gecikmesine neden olabilecek çevresel faktörler açısından değerlendirilmesi de çalışmanın güçlü yönlerinden birini oluşturmaktadır. Bilindiği gibi gelişimsel dil ve konuşma bozuklukları çok faktörlü kalıtım gösterir. Çalışmada izole konuşma gecikmesinin sadece genetik kalıtımına odaklanılmadı, aynı zamanda hastalar, konuşma gecikmesine neden olabilecek prenatal, natal, aile ve çevresel faktörler açısından da değerlendirilmeye tabi tutuldular. Konuşma gecikmesine genetik ve çevresel faktörlerin katkısının eşit ağırlıkta olduğu bilinmektedir. Ancak günümüzde hızla ilerleyen genetik teknoloji sayesinde önümüzdeki yıllarda genetik faktörlerin rolü daha iyi anlaşılacaktır.

Çalışma kohortumuzda hiçbir hastada izole konuşma gecikmesine neden olan genetik neden saptanamamıştır. Ancak konuşma gecikmesi etiyolojisi karmaşık olup, hem genetik, hem çevresel etkileri barındırmaktadır. Son zamanlarda dil gelişiminde önemli rolü olan birkaç gen tanımlanmıştır. Daha önceki çalışmalarda bazı genlerdeki nokta mutasyonları ve farklı kopya sayısı değişikliklerinin hastalık etiyolojisi ile ilişkilendirilmiş olması, bu çalışma kapsamında yapılacak finansal olarak desteklenen daha geniş bir kohort çalışmasında klinik olarak anlamlı bulgular elde edilebileceği yönündedir. İzole konuşma gecikmesine neden olabilecek genetik faktörlerin araştırılması ve belirli genlerin saptanması durumunda, konuşma gecikmesi için yüksek risk altındaki hastaların erken belirlenmesi için genetik testler geliştirilebilir. Erken teşhis konuşma ve dil bozukluklarının tanı ve tedavisinde gelişmelere yol açabilir. Erken tanı ve erken müdahale konuşma gecikmesi olan hastalarda daha iyi sağlık, akademik ve sosyal sonuçlar elde etmeye imkân sağlayabilir. İzole konuşma gecikmesine neden olabilecek genlere ışık tutmak için moleküler genetik araştırmaların gelecekte de devam ettirilmesi gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Bu çalışmaya altta yatan bir hastalığı olmayan izole konuşma gecikmesi olan hastalar dâhil edilmiştir. Konuşma gecikmesine ve farklı genetik mutasyonlara neden olabilecek nörolojik, genetik, metabolik hastalıkları olan çocuklar çalışmaya dâhil edilmedi.
2. Daha önceki çalışmalarda özellikle anne eğitimi olmak üzere, anne-baba eğitim düzeyinin çocukların dil ve konuşma alanını önemli ölçüde etkilediği ve konuşma gecikmesi olan çocukların büyük kısmının ebeveynlerinin eğitim düzeyinin düşük olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışmada literatürden farklı olarak tüm hastaların %39'unun annesinin üniversite mezunu olduğu belirlendi.
3. Çalışmaya dâhil edilen izole konuşma gecikmesi olan hastaların %44'üne (n=18) kromozom testi yapıldı. Yalnız bir hastada inversiyon saptandı. İleri genetik değerlendirme yapılan bu hastanın mikrodizin analizinde kopya sayısı değişikliği olmadığı görüldü. Bu hastada saptanan inversiyon, hastanın sağlıklı annesinde de tespit edildiği için klinik olarak anlamlı kabul edilmedi.
4. Çalışmadaki izole konuşma gecikmesi olan hastaların %37'de aile öyküsünün olması dil becerilerindeki gecikmelerin multifaktöriyel tipte genetik hastalıkların bir özelliği olan ailesel yığılıma işaret etmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. McLaughlin MR. Speech and language delay in children. *Am Fam Physician*. 2011;83(10):1183-8.
2. Wilson P, McQuaige F, Thompson L, McConnachie A. Language delay is not predictable from available risk factors. *ScientificWorldJournal*. 2013;2013:947018.
3. Law J, Boyle J, Harris F, Harkness A, Nye C. Screening for speech and language delay: a systematic review of the literature. *Health Technol Assess*. 1998;2(9):1-184.
4. Tomblin JB, Records NL, Buckwalter P, Zhang X, Smith E, O'Brien M. Prevalence of specific language impairment in kindergarten children. *J Speech Lang Hear Res*. 1997;40(6):1245-60.
5. Rice ML, Smith SD, Gayán J. Convergent genetic linkage and associations to language, speech and reading measures in families of probands with Specific Language Impairment. *J Neurodev Disord*. 2009;1(4):264-82.
6. Moyle J, Stokes SF, Klee T. Early language delay and specific language impairment. *Dev Disabil Res Rev*. 2011;17(2):160-9.
7. Prathanee B, Purdy SC, Thinkhamrop B, Chaimay B, Ruangdaraganon N, Mosuwan L, et al. Early language delay and predictive factors in children aged 2 years. *J Med Assoc Thai*. 2009;92(7):930-8.
8. Mainela-Arnold E, Alibali MW, Hostetter AB, Evans JL. Gesture-speech integration in children with specific language impairment. *Int J Lang Commun Disord*. 2014;49(6):761-70.
9. Barnett CP, van Bon BW. Monogenic and chromosomal causes of isolated speech and language impairment. *J Med Genet*. 2015;52(11):719-29.
10. Hurst JA, Baraitser M, Auger E, Graham F, Norell S. An extended family with a dominantly inherited speech disorder. *Dev Med Child Neurol*. 1990;32(4):352-5.
11. Bartlett CW, Flax JF, Logue MW, Vieland VJ, Bassett AS, Tallal P, et al. A major susceptibility locus for specific language impairment is located on 13q21. *Am J Hum Genet*. 2002;71(1):45-55.
12. Fisher SE, Lai CS, Monaco AP. Deciphering the genetic basis of speech and language disorders. *Annu Rev Neurosci*. 2003;26:57-80.
13. Hawa VV, Spanoudis G. Toddlers with delayed expressive language: an overview of the characteristics, risk factors and language outcomes. *Res Dev Disabil*. 2014;35(2):400-7.
14. Fisher SE, Marlow AJ, Lamb J, Maestrini E, Williams DF, Richardson AJ, et al. A quantitative-trait locus on chromosome 6p influences different aspects of developmental dyslexia. *Am J Hum Genet*. 1999;64(1):146-56.

15. Sharp HM, Hillenbrand K. Speech and language development and disorders in children. *Pediatr Clin North Am*. 2008;55(5):1159-73, viii.
16. Jullien S. Screening for language and speech delay in children under five years. *BMC Pediatr*. 2021;21(Suppl 1):362.
17. Feldman HM. How Young Children Learn Language and Speech. *Pediatr Rev*. 2019;40(8):398-411.
18. O'Hare A, Bremner L. Management of developmental speech and language disorders: Part 1. *Arch Dis Child*. 2016;101(3):272-7.
19. Reilly S, McKean C, Morgan A, Wake M. Identifying and managing common childhood language and speech impairments. *Bmj*. 2015;350.
20. Bang JY, Adiao AS, Marchman VA, Feldman HM. Language nutrition for language health in children with disorders: a scoping review. *Pediatr Res*. 2020;87(2):300-8.
21. Onnis L, Truzzi A, Ma X. Language development and disorders: Possible genes and environment interactions. *Res Dev Disabil*. 2018;82:132-46.
22. Visser-Bochane MI, Reijneveld SA, Krijnen WP, Van der Schans CP, Luinge MR. Identifying milestones in language development for young children ages 1 to 6 years. *Academic pediatrics*. 2020;20(3):421-9.
23. Dodd B. *Differential diagnosis and treatment of children with speech disorder*: John Wiley & Sons; 2013.
24. Leung AK, Kao CP. Evaluation and management of the child with speech delay. *American family physician*. 1999;59(11):3121.
25. Rescorla L. Late talkers: do good predictors of outcome exist? *Dev Disabil Res Rev*. 2011;17(2):141-50.
26. Ibtissem NBZ. *Language Developmental Delay and Speech Disorders among Pre-School Children*: MINISTRY OF HIGHER EDUCATION; 2019.
27. Caultfield MB, Fischel JE, DeBaryshe BD, Whitehurst GJ. Behavioral correlates of developmental expressive language disorder. *Journal of abnormal child psychology*. 1989;17(2):187-201.
28. Tonn CR, Grundfast KM. What an otolaryngologist should know about evaluation of a child referred for delay in speech development. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2014;140(3):259-65.
29. Ketelaars MP, Embrechts MT. *Pragmatic language impairment. Research in clinical pragmatics*: Springer; 2017. p. 29-57.
30. Bartlett CW, Flax JF, Logue MW, Smith BJ, Vieland VJ, Tallal P, et al. Examination of potential overlap in autism and language loci on chromosomes 2, 7, and 13 in two independent samples ascertained for specific language impairment. *Hum Hered*. 2004;57(1):10-20.
31. Everitt A, Hannaford P, Conti-Ramsden G. Markers for persistent specific expressive language delay in 3-4-year-olds. *Int J Lang Commun Disord*. 2013;48(5):534-53.

32. Clark A, O'Hare A, Watson J, Cohen W, Cowie H, Elton R, et al. Severe receptive language disorder in childhood—familial aspects and long-term outcomes: results from a Scottish study. *Archives of disease in childhood*. 2007;92(7):614-9.
33. Tomblin JB. Familial concentration of developmental language impairment. *Journal of Speech and Hearing Disorders*. 1989;54(2):287-95.
34. Craig A. The developmental nature and effective treatment of stuttering in children and adolescents. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*. 2000;12(3):173-86.
35. Yairi E, Ambrose N, Cox N. Genetics of stuttering: a critical review. *J Speech Hear Res*. 1996;39(4):771-84.
36. Wooles N, Swann J, Hoskison E. Speech and language delay in children: a case to learn from. *British Journal of General Practice*. 2018;68(666):47-8.
37. Silva GM, Couto MI, Molini-Avejonas DR. Risk factors identification in children with speech disorders: pilot study. *Codas*. 2013;25(5):456-62.
38. Paul R. *Language disorders from infancy through adolescence: Assessment & intervention*: Elsevier Health Sciences; 2007.
39. Jois RS. Neurodevelopmental outcome of late-preterm infants: 'A pragmatic review'. *Australian journal of general practice*. 2018;47(11):776-85.
40. Ingram T. A description and classification of the common disorders of speech in children. *Archives of Disease in Childhood*. 1959;34(177):444.
41. Paul R, Cohen DJ, Caparulo BK. A longitudinal study of patients with severe developmental disorders of language learning. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*. 1983;22(6):525-34.
42. Robinson RJ. Causes and associations of severe and persistent specific speech and language disorders in children. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1991;33(11):943-62.
43. Feldman HM. How young children learn language and speech. *Pediatrics in review*. 2019;40(8):398-411.
44. KAYIRAN S, Şahin SA, Sena C. Pediatri Perspektifinden Çocuklarda Konuşma ve Dil Gecikmesine Yaklaşım. *Marmara Medical Journal*. 2012;25(1):1-4.
45. Yue A, Jiang Q, Wang B, Abbey C, Medina A, Shi Y, et al. Concurrent validity of the Ages and Stages Questionnaire and the Bayley Scales of Infant Development III in China. *PLoS One*. 2019;14(9):e0221675.
46. Kapçı E, Uslu R, Küçüker S. 0-6 Yaş Türk Çocuklarında Erken Gelişim Evreleri Ölçeği ve Erken Gelişim: Sosyal-Duygusal Gelişim Ölçeğinin Uyarlanması. *Yayınlanmamış Araştırma Raporu*. 2007.
47. Shriberg LD, Tomblin JB, McSweeney JL. Prevalence of speech delay in 6-year-old children and comorbidity with language impairment. *Journal of speech, language, and hearing research*. 1999;42(6):1461-81.

48. Skarżyński H, Piotrowska A. Prevention of communication disorders—screening pre-school and school-age children for problems with hearing, vision and speech: European Consensus Statement. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2012;18(4):SR17.
49. Faruq F, Sabani N, Sukarno A, Purwandari E. SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW: PSYCHOLOGICAL CONCEPTS OF LEARNING IN HANDLING SPEAKING DELAY IN EARLY CHILDREN. *Jurnal Penelitian Humaniora*. 2022;23(1):46-55.
50. Law J, Reilly S, Snow PC. Child speech, language and communication need re-examined in a public health context: a new direction for the speech and language therapy profession. *International Journal of Language & Communication Disorders*. 2013;48(5):486-96.
51. Brady MC, Kelly H, Godwin J, Enderby P, Campbell P. Speech and language therapy for aphasia following stroke. *Cochrane database of systematic reviews*. 2016(6).
52. Law J, Dennis JA, Charlton JJ. Speech and language therapy interventions for children with primary speech and/or language disorders. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;2017(1).
53. Deriziotis P, Fisher SE. Neurogenomics of speech and language disorders: the road ahead. *Genome Biol*. 2013;14(4):204.
54. Smith SD. Genes, language development, and language disorders. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2007;13(1):96-105.
55. Bishop DV. Overlaps between autism and language impairment: phenomimicry or shared etiology? *Behav Genet*. 2010;40(5):618-29.
56. Bishop DV. What causes specific language impairment in children? *Current directions in psychological science*. 2006;15(5):217-21.
57. Newbury DF, Monaco AP. Genetic advances in the study of speech and language disorders. *Neuron*. 2010;68(2):309-20.
58. Friedrich U, Dalby M, Staehelin-Jensen T, Bruun-Petersen G. Chromosomal studies of children with developmental language retardation. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1982;24(6):645-52.
59. Mutton DE, Lea J. Chromosome studies of children with specific speech and language delay. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1980;22(5):588-94.
60. Simpson NH, Addis L, Brandler WM, Slonims V, Clark A, Watson J, et al. Increased prevalence of sex chromosome aneuploidies in specific language impairment and dyslexia. *Dev Med Child Neurol*. 2014;56(4):346-53.
61. Geerts M, Steyaert J, Fryns JP. The XYY syndrome: a follow-up study on 38 boys. *Genet Couns*. 2003;14(3):267-79.
62. Tennes K, Puck M, Orfanakis D, Robinson A. The early childhood development of 17 boys with sex chromosome anomalies: a prospective study. *Pediatrics*. 1977;59(4):574-83.

63. Ratcliffe SG. Speech and learning disorders in children with sex chromosome abnormalities. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1982;24(1):80-3.
64. MacDermot KD, Bonora E, Sykes N, Coupe AM, Lai CS, Vernes SC, et al. Identification of FOXP2 truncation as a novel cause of developmental speech and language deficits. *Am J Hum Genet*. 2005;76(6):1074-80.
65. Morgan A, Braden R, Wong MM, Colin E, Amor D, Liégeois F, et al. Speech and language deficits are central to SETBP1 haploinsufficiency disorder. *European Journal of Human Genetics*. 2021;29(8):1216-25.
66. Villanueva P, Nudel R, Hoischen A, Fernández MA, Simpson NH, Gilissen C, et al. Exome sequencing in an admixed isolated population indicates NFXL1 variants confer a risk for specific language impairment. *PLoS genetics*. 2015;11(3):e1004925.
67. Association AP. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5. edition ed: American Psychiatric Publishing: Washington, DC; 2013.
68. Hawa VV, Spanoudis G. Toddlers with delayed expressive language: An overview of the characteristics, risk factors and language outcomes. *Research in developmental disabilities*. 2014;35(2):400-7.
69. Nouraey P, Ayatollahi MA, Moghadas M. Late language emergence: a literature review. *Sultan Qaboos University Medical Journal*. 2021;21(2):e182.
70. Collisson BA, Graham SA, Preston JL, Rose MS, McDonald S, Tough S. Risk and protective factors for late talking: An epidemiologic investigation. *The Journal of pediatrics*. 2016;172:168-74. e1.
71. Suttora C, Guarini A, Zuccarini M, Aceti A, Corvaglia L, Sansavini A. Speech and language skills of low-risk preterm and full-term late talkers: The role of child factors and parent input. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(20):7684.
72. Sunderajan T, Kanhere SV. Speech and language delay in children: Prevalence and risk factors. *J Family Med Prim Care*. 2019;8(5):1642-6.
73. Bello A, Onofrio D, Remi L, Caselli C. Prediction and persistence of late talking: A study of Italian toddlers at 29 and 34 months. *Research in Developmental Disabilities*. 2018;75:40-8.
74. Barry JG, Yasin I, Bishop DV. Heritable risk factors associated with language impairments. *Genes, Brain and Behavior*. 2007;6(1):66-76.
75. Kalnak N, Peyrard-Janvid M, Sahlén B, Forssberg H. Family history interview of a broad phenotype in specific language impairment and matched controls. *Genes, brain and behavior*. 2012;11(8):921-7.
76. Zimmerman FJ, Christakis DA, Meltzoff AN. Associations between media viewing and language development in children under age 2 years. *The Journal of pediatrics*. 2007;151(4):364-8.
77. Chonchaiya W, Pruksananonda C. Television viewing associates with delayed language development. *Acta Paediatrica*. 2008;97(7):977-82.

78. Christakis DA, Gilkerson J, Richards JA, Zimmerman FJ, Garrison MM, Xu D, et al. Audible television and decreased adult words, infant vocalizations, and conversational turns: a population-based study. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2009;163(6):554-8.
79. Karani NF, Sher J, Mophosho M. The influence of screen time on children's language development: A scoping review. *S Afr J Commun Disord*. 2022;69(1):e1-e7.
80. Stromswold K. The heritability of language: A review and metaanalysis of twin, adoption, and linkage studies. *Language*. 2001:647-723.
81. Stromswold K. Genetics of spoken language disorders. *Human biology*. 1998:297-324.
82. Nudel R, Simpson NH, Baird G, O'Hare A, Conti-Ramsden G, Bolton PF, et al. Genome-wide association analyses of child genotype effects and parent-of-origin effects in specific language impairment. *Genes, Brain and Behavior*. 2014;13(4):418-29.
83. Urbanus E, Swaab H, Tartaglia N, Boada R, van Rijn S. A cross-sectional study of early language abilities in children with sex chromosome trisomy (XXY, XXX, XYY) aged 1–6 years. *Child Neuropsychology*. 2022;28(2):171-96.
84. Netley C, Rovet J. Verbal deficits in children with 47, XXY and 47, XXX karyotypes: a descriptive and experimental study. *Brain and language*. 1982;17(1):58-72.
85. Eising E, Carrion-Castillo A, Vino A, Strand EA, Jakielski KJ, Scerri TS, et al. A set of regulatory genes co-expressed in embryonic human brain is implicated in disrupted speech development. *Mol Psychiatry*. 2019;24(7):1065-78.
86. Chen XS, Reader RH, Hoischen A, Veltman JA, Simpson NH, Francks C, et al. Next-generation DNA sequencing identifies novel gene variants and pathways involved in specific language impairment. *Sci Rep*. 2017;7:46105.

8. EKLER

EK 1. Etik Kurul Onayı

EK 2. Konuşma Gecikmesi Risk Faktörlerini Sorgulayan Anket Formu

Hasta no: Başvuru tarihi/yaşı

Cinsiyet:

Kız, Erkek

Doğum tarihi:

Doğum haftası:

Doğum vücut ağırlığı:

Yenidoğan döneminde hastane yatışı olup olmadığı:

Var, Yok

Yenidoğan döneminde sarılık öyküsünün olup olmadığı:

Var, Yok

Yenidoğan döneminde fototerapi alma öyküsünün olup olmadığı:

Var, Yok

Kaçıncı çocuk olduğu:

1,2,3 ve sonrası

Toplam çocuk sayısı:

Çocuğa kimin baktığı:

Kreşe gidip gitmediği:

Evet, Hayır

Ailede konuşmada gecikme şikayeti olan kimsenin olup olmadığı:

Var, Yok

Günlük kitap okunup okunmadığı:

Okunuyor, Okunmuyor

Günlük ekran maruziyet süresi:

Arka planda televizyonun açık olup olmadığı:

Açık, Açık değil

Anne yaşı:

Anne eğitim düzeyi:

İlkokul, Ortaokul, Lise, Üniversite

Annenin çalışıp çalışmadığı:

Çalışıyor, Çalışmıyor

Baba yaşı:

Baba eğitim düzeyi:

İlkokul, Ortaokul, Lise, Üniversite

Anne-baba arasında akrabalık olup olmadığı:

Var, Yok

Evde çift anadil konuşulup konuşulmadığı:

Var, Yok

Dil alanında Özel eğitim alıp almadığı:

Evet, Hayır

Gelişimsel test sonucu (EGE veya Bayley):