



T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ İHSAN DOĞRAMACI ÇOCUK
HASTANESİ ÇOCUK GENETİK BİLİM DALI POLİKLİNİĞİNE
BAŞVURMUŞ OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU TANILI
HASTALARIN ALTTA YATAN GENETİK NEDENLER
AÇISINDAN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Elif İŞLER

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

ANKARA

2024



T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ İHSAN DOĞRAMACI ÇOCUK
HASTANESİ ÇOCUK GENETİK BİLİM DALI POLİKLİNİĞİNE
BAŞVURMUŞ OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU TANILI
HASTALARIN ALTTA YATAN GENETİK NEDENLER
AÇISINDAN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Elif İŞLER

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER

ANKARA
2024

ONAY SAYFASI

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 özgün olduğunu, Prof. Dr. Pelin zlem şimşek Kiper danışmanlığında tarafımdan üretildiğine ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık tezimi yazma sürecimin başında beni yönlendiren ve değerli önerileriyle tezimi zenginleştiren danışmanım Prof. Dr. Osman Koray Boduroğlu'na, tez çalışmamın devamında benimle özveriyle çalışan ve büyük bir destek sağlayan tez danışmanım Prof. Dr. Pelin Özlem Şimşek Kiper'e,

Nitelikli bir çocuk hekimi olma yolunda değerli katkılarından dolayı Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi tüm hocalarıma, beraber çalışma şansı bulduğum tüm asistan ve özellikle dönem arkadaşlarıma minnettarlığımı ifade etmek isterim.

İhtisas sürecim boyunca gösterdikleri destek, yardım ve samimiyetle beni hayatlarına dahil eden sevgili asistan arkadaşlarım Nur Mutlu, Öykü Deniz Kanbur, Öykü Sarıkaya ve Özge Albayrak'a,

Üniversite yıllarımdan beri her iniş ve çıkışımdayanımda olan, gelecekte de benimle birlikte olacak çok kıymetli dostlarım Burak Ersun, Eyüp Can Alemdar, İpek Yeşil ve Mert Can Taşdemir'e,

Fahri kardeşim Özlem Özdemir'e

Her daim yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen annem, babam ve biricik kardeşime,

Hayatıma girdiği günden beri her anıma anlam katan yol arkadaşım Arda Soylu'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Elif İŞLER

ÖZET

İşler E. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim dalı Polikliniğine Başvurmuş Otizm Spektrum Bozukluğu Tanılı Hastaların Altta Yatan Genetik Nedenler Açısından Retrospektif Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2024. Otizm spektrum bozukluğu, sosyal iletişimde eksikliklerin yanısıra kısıtlı, tekrarlayan davranışlar, ilgi ve faaliyetler ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur. Otizm poligenik kalıtım gösteren ve çeşitli çevresel faktörlerden etkilenen heterojen bir etiyolojiye sahiptir. Günümüzde genetik etiyoloji hastaların %10-25’inde tanımlanabilmektedir. Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Genetik Hastalıkları Polikliniği’ne 01 Ocak 2016 ile 31 Aralık 2021 tarihleri arasında başvurmuş, otizm spektrum bozukluğu tanısı olan ve genetik etiyoloji saptama amacıyla tetkik edilmiş 260 hastanın demografik özellikleri, anne-babanın gestasyon sırasındaki yaşları, minör dismorfik bulguları, yapısal anomalileri , eşlik eden komorbiditelerin varlığı ve uygulanmış genetik tetkikler ve elde edilen sonuçlar retrospektif şekilde değerlendirilmiştir. Hastaların %54,2’sinde (n=141) üç ve daha fazla minör dismorfik bulgu, %32,3’ünde yapısal anomali bulunmaktaydı. Eşlik eden global gelişim geriliği hastaların %55,4’ünde (n=144), epilepsi %16,9’unda (n= 44) saptandı. Beyin MRG uygulanmış hastalarda en sık görülen bulgular anormal sinyal intensitesi, ventriküllerde genişleme ve asimetri ve korpus kallozum anomalileri idi. Üç veya daha fazla minör dismorfik bulgu saptanan hastalarda yapısal anomali bulunma ve global gelişim geriliği eşlik etme durumu anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Hastaların 51’inde (%19,6) klinik fenotipi açıklayacak genetik değişiklik olduğu tespit edildi. Hastaların 209’unda (%80,4) etiyolojik değerlendirmede en az bir genetik test yapılmış olmasına rağmen genetik bir etiyoloji saptanmadığı görüldü. Genetik tanı almış hastalarımızın (n=51) %39’2’sinde (n=20) kopya sayısı değişikliği, %35,29’unda (n=18) tek gen hastalığı, %17,6’sında (n=9) trinüklotid tekrarı hastalığı ve %7,8’inde (n=4) kromozom hastalığı olduğu saptandı. Genetik tanısı olan hastalarda global gelişim geriliği, epilepsi, yapısal anomali ve üç veya daha fazla minör dismorfik bulgu varlığının, genetik tanısı olmayan hastalara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Otizm spektrum bozukluğu, çocuk genetik, dismorfik bulgu, sendromik otizm, genetik test

ABSTRACT

İsler, E. A Retrospective Evaluation of Patients Diagnosed with Autism Spectrum Disorder in Terms of Underlying Genetic Causes who Applied to Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital Pediatric Genetics Department Outpatient Clinic, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis in Pediatrics, Ankara, 2024. Autism spectrum disorder is a neurodevelopmental disorder characterized by deficits in social communication, along with restricted, repetitive behaviors, interests, and activities. Autism has a heterogeneous etiology showing polygenic inheritance and being influenced by various environmental factors. Currently, the genetic etiology can be identified in about 10-25% of patients. In this study, the demographic characteristics, parental ages during gestation, and the presence of minor dysmorphic features, structural anomalies, and accompanying comorbidities along with the results of genetic tests of 260 patients diagnosed with autism spectrum disorder who applied to Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital Pediatric Genetics Outpatient Clinic between the dates January 01, 2016, and December 31, 2021 and were examined retrospectively. In 54.2% of the patients (n=141), three or more minor dysmorphic features were observed, and structural anomalies were present in 32.3% of patients. Accompanying global developmental delay was found in 55.4% (n=144) of patients, and epilepsy was detected in 16.9% (n=44). The most common cranial MRI findings were abnormal signal intensities, ventricular enlargement and asymmetry, and corpus callosum anomalies. The presence of structural anomalies and accompanying global developmental delay was significantly higher in patients with three or more minor dysmorphic features. Genetic diagnosis consistent with the clinical phenotype was present in 51 patients (%19,6). It was observed that no genetic etiology could be established in 209 (80.4%) patients although at least one genetic test was performed. In patients with a genetic diagnosis, copy number variations were represented in 39.2% (n=20), single gene disorders in 35.29% (n=18), trinucleotide repeat disorders in 17.6% (n=9), and chromosomal disorders in 7.8% (n=4) of patients. The presence of global developmental delay, epilepsy, structural anomalies, and three or more minor dysmorphic features was significantly higher in patients with a genetic diagnosis compared to that of the patients without a genetic diagnosis.

Keywords: Autism spectrum disorder, pediatric genetics, dysmorphic features, syndromic autism, genetic testing

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------|
| ONAY SAYFASI | iii |
| ETİK BEYAN | iv |
| TEŞEKKÜR | v |
| ÖZET | vi |
| ABSTRACT | vii |
| İÇİNDEKİLER | viii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR | xi |
| ŞEKİLLER | xiii |
| TABLolar | xiv |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Tarihçe | 3 |
| 2.2. Epidemiyoloji | 4 |
| 2.3. Etiyoloji | 6 |
| 2.3.1. Çevresel Faktörler | 7 |
| 2.3.2. Etiyopatogenez | 11 |
| 2.3.3. Nöroanatomik Değişiklikler | 11 |
| 2.3.4. Nörofizyolojik Faktörler | 13 |
| 2.3.5. Nörokimyasal Faktörler | 14 |
| 2.3.6. Endokrinolojik Faktörler | 15 |
| 2.3.6. İmmünolojik Faktörler | 17 |
| 2.3.7. Metabolik Faktörler | 18 |
| 2.3.8. Genetik Faktörler | 19 |
| 2.4. Tanı Kriterleri | 30 |
| 2.5. Klinik Bulgular | 33 |
| 2.6. Komorbid Durumlar | 35 |
| 2.6.1. Epilepsi | 35 |
| 2.6.2. Zihinsel Yetersizlik | 36 |
| 2.6.3. Epilepsi, Zihinsel Yetersizlik ve Otizm Birlikteliği | 37 |
| 2.6.4. Konjenital Kalp Hastalıkları | 37 |

| | |
|--|----|
| 2.6.5. Uyku Bozuklukları | 38 |
| 2.6.6. Gastrointestinal Sistem Bozuklukları | 38 |
| 2.6.7. İmmün, Otoimmün ve Alerjik Bozukluklar | 39 |
| 2.6.8. Diğer Komorbiditeler | 39 |
| 2.7. Ayırıcı Tanı | 40 |
| 2.8. Tarama ve Tanı | 41 |
| 2.9. Tedavi | 44 |
| 2.9.1. Eğitim | 44 |
| 2.9.2. Terapi Yöntemleri | 45 |
| 2.9.3. Farmakolojik Tedavi | 46 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER | 48 |
| 4. BULGULAR | 50 |
| 4.1. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri | 50 |
| 4.2. Hastaların Klinik Özellikleri | 51 |
| 4.3. Görüntüleme Tetkikleri ile Elde Edilmiş Bulgular | 53 |
| 4.4. Uygulanan Genetik Tetkikler | 55 |
| 4.5. Genetik Tanısı Olan ve Genetik Tanısı Olmayan Grupların Karşılaştırılması | 62 |
| 4.6. Genetik Tanı Alan Hastaların Tanıları ve Klinik Özellikleri | 67 |
| 4.6.1. Kromozom Hastalıkları: | 68 |
| 4.6.2. Trinükleotid tekrar hastalıkları: | 69 |
| 4.6.3. Kopya Sayısı Değişiklikleri | 69 |
| 4.6.4. Tek Gen Hastalıkları | 71 |
| 5. TARTIŞMA | 74 |
| 5.1. Hastaların Demografik Özellikleri | 74 |
| 5.2. Hastaların Klinik Özellikleri | 76 |
| 5.3. Görüntüleme Tetkikleri ile Elde Edilmiş Bulgular | 77 |
| 5.4. Uygulanan Genetik Tetkikler | 78 |
| 5.5. Genetik Tanı Alan Hastalar ile Genetik Tanısı Bulunmayan Hastaların Karşılaştırılması | 81 |
| 5.6. Genetik Tanı Almış Hastaların İncelenmesi | 83 |
| 5.7. Çalışmamızın Kısıtlılıkları | 94 |

| | |
|-----------------------------|-----|
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER | 96 |
| 7. KAYNAKLAR | 99 |
| EKLER | 118 |
| EK 1. Veri Elde Etme Formu | |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|--------------|--|
| AAP | : <i>The American Academy of Pediatrics</i> , Amerikan Pediatri Akademisi |
| AAN | : <i>The American Academy of Neurology</i> , Amerikan Nöroloji Akademisi |
| aCGH | : <i>Array Comparative Genomic Hybridization</i> , Dizin Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon |
| AD | : Aort Darlığı |
| ASD | : Atriyal Septal Defekt |
| AY | : Aort Yetmezliği |
| CDC | : <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> , Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezi |
| CNV | : <i>Copy Number Variations</i> , Kopya Sayısı Değişiklikleri |
| DEHB | : Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu |
| DDA | : DNA Dizi Analizi |
| DNA | : Deoksiribonükleik Asit |
| DNV | : <i>De novo</i> varyant |
| DS | : Down Sendromu |
| DSM | : <i>Diagnostic and statistical manual of mental disorders</i> , Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı |
| EEG | : Elektroensefalogram |
| EKO | : Ekokardiyografi |
| FISH | : <i>Fluorescence in situ hybridization</i> ; Floresan <i>In Situ</i> Hibridizasyon |
| FXS | : Frajil X Sendromu |
| ICD | : <i>International Classification of Diseases</i> , Uluslararası Hastalık Sınıflandırması |
| GIS | : Gastrointestinal Sistem |
| IG | : İmmünglobulin |
| KA | : Kromozom Analizi |
| KKH | : Konjenital Kalp Hastalıkları |
| MA | : Mikrodizin Analizi |
| MECP2 | : Metil-CpG bağlayıcı protein-2 |
| M2DS | : MECP2 Duplikasyon Sendrom |

| | |
|--------------|--|
| MLPA | : Multipleks Ligasyona Bağlı Prob Amplifikasyonu |
| MRG | : Manyetik Rezonans Görüntüleme |
| MSS | : Merkezi Sinir Sistemi |
| MVP | : Mitral Valve Prolapsusu |
| MY | : Mitral Yetmezlik |
| NF | : Nörofibromatozis |
| NGS | : <i>New Generation Sequencing</i> , Yeni Nesil Dizileme |
| NMDAR | : N-metil-D-aspartat reseptörleri |
| OD | : Otozomal Dominant |
| OR | : Otozomal Resesif |
| OSAS | : <i>Obstructive Sleep Apnea Syndrome</i> ; Obstrüktif uyku apnesi sendromu |
| OSB | : Otizm Spektrum Bozukluğu |
| PCR | : <i>Polymerase Chain Reaction</i> ; Polimeraz Zincir Reaksiyonu |
| PD | : Pulmoner Darlık |
| PDA | : Patent Duktus Arteriosus |
| PFO | : Patent Foramen Ovale |
| PTEN | : Fosfataz ve Tensin Homoloğu |
| PWS | : Prader-Willi Sendromu |
| REM | : <i>Rapid eye movement</i> , Hızlı göz hareketleri |
| SSS | : Standart Sapma Skoru |
| SSRI | : <i>Selective serotonin reuptake inhibitors</i> , Serotonin geri alım inhibitörleri |
| SNV | : <i>Single Nucleotide Variants</i> , Tek Nükleotid Varyantları |
| TY | : Triküspit Yetmezlik |
| USG | : Ultrasonografi |
| VSD | : Ventriküler Septal Defekt |
| VUS | : <i>Variant Of Uncertain Significance</i> , Klinik önemi bilinmeyen varyant |
| WES | : <i>Whole Exome Sequencing</i> , Tüm Ekzom Dizileme |
| WGS | : <i>Whole Genome Sequencing</i> , Tüm Genom Dizileme |
| YGB | : Yaygın Gelişimsel Bozukluk |
| ZY | : Zihinsel Yetersizlik |
| XLD | : <i>X-linked dominant</i> , X'e bağlı dominant |

ŞEKİLLER

| | Sayfa |
|---|--------------|
| Şekil 1. Otizm spektrum bozukluğu genetik sınıflandırılması* | 20 |
| Şekil 2. İlk Tetkik Olarak Kromozom Analizi Yapılan Hastalara Uygulanan Genetik Testler ve Hasta Sayısı ve Tanı Alma Durumları | 59 |
| Şekil 3. İlk Tetkik Olarak Frajil X Analizi Yapılan Hastalara Uygulanan Genetik Testler ve Hasta Sayısı ve Tanı Alma Durumları | 60 |
| Şekil 4. İlk Tetkik Olarak Mikrodizin Analizi Yapılan Hastalara Uygulanan Genetik Testler ve Hasta Sayısı ve Tanı Alma Durumları | 60 |
| Şekil 5. İlk Tetkik Olarak Kromozom Analizi Yapılan Genetik Tanı Almayan Hastalara Uygulanmış Tetkikler ve Hasta Sayıları | 61 |
| Şekil 6. İlk Tetkik Olarak Frajil X Analizi Yapılan Genetik Tanı Almayan Hastalara Uygulanmış Tetkikler ve Hasta Sayıları | 62 |
| Şekil 7. İlk Tetkik Olarak Mikrodizin Analizi Yapılan Genetik Tanı Almayan Hastalara Uygulanmış Tetkikler ve Hasta Sayıları | 62 |
| Şekil.8. Genetik Tanısı Olan Hastaların Sınıflandırılması | 67 |
| Şekil 9. Kromozom 15'in uzun kolunun proksimal kesimindeki bölgelerin ve delesyonların şematik gösterimi | 88 |

TABLOLAR

| | Sayfa |
|--|--------------|
| Tablo 1. OSB prevalansının yıllar içinde değişimi | 5 |
| Tablo 2. DSM-V Otizm Spektrum Bozukluğu Tanı Ölçütleri | 31 |
| Tablo 3. Hastaların (n=260) Sosyodemografik Özelliklerinin Dağılımları | 50 |
| Tablo 4. Genetik Tanısı Olan Hastalarda (n=51) Genetik Tanı Yaşı ve Başvuru ile Tanı Arasındaki Süre | 50 |
| Tablo 5. Hastaların Anne ve Babalarının Sosyodemografik Özellikleri | 51 |
| Tablo 6. Hastalarda Klinik Bulguların Dağılımı | 52 |
| Tablo 7. Minör Dismorfik Bulgu Sayısına Göre Klinik Bulguların Dağılımı | 52 |
| Tablo 8. Beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Dağılımı | 53 |
| Tablo 9. Ekokardiyografi Bulgularının Dağılımı | 54 |
| Tablo 10. Abdominal ve Üriner Sistem Ultrasonografi Bulgularının Dağılımı | 55 |
| Tablo 11. Hastalara Uygulanmış Genetik Tetkiklerin Dağılımı | 56 |
| Tablo 12. Genetik Tetkiklerin Tanısal Verimi | 56 |
| Tablo 13. Genetik Tanısı Olan ve Genetik Tanısı Olmayan Grupların Sosyodemografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması | 63 |
| Tablo 14. Genetik Tanısı Olan Grup ile Genetik Tanısı Olmayan Grubun Anne ve Babalarının Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması | 63 |
| Tablo 15. Genetik Tanı Varlığına Göre Klinik Bulguların Dağılımı | 64 |
| Tablo 16. Genetik Tanı Varlığına Göre Beyin MRG Tetkik ve Bulgularının Dağılımı | 65 |
| Tablo 17. Genetik Tanı Varlığına Göre Ekokardiyografi Bulgularının Dağılımı | 66 |
| Tablo 18. Genetik Tanı Varlığına Göre Abdominal ve Üriner USG Bulguların Dağılımı | 67 |
| Tablo 19. Kromozom Hastalığı Tanısı Olan Hastaların(n=4) Tanıları ve Klinik Özellikleri | 68 |
| Tablo 20. Frajil X Sendromu (OMIM#300624) Tanısı Olan Hastaların (n=9) Klinik Özellikleri | 69 |
| Tablo 21. Kopya Sayısı Değişikliği Saptanan Hastaların (n=20) Tanıları ve Klinik Özellikleri | 70 |
| Tablo 22. Tek Gen Hastalığı Saptanan Hastaların (n=13) Tanıları ve Klinik Özellikleri | 72 |
| Tablo 23. Rett Sendromu (OMIM#312750) Tanılı Hastaların (n=5) Klinik Özellikleri | 73 |

1. GİRİŞ

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) erken çocukluk döneminde görülen, ana semptomları dil ve iletişim becerilerinde bozukluk, anormal sosyal ilişkiler, kısıtlı ilgi alanları ve tekrarlayıcı stereotipik davranışların gözlemlendiği bir hastalık grubudur. Otizm tanısında sosyal iletişimde eksiklik ve kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlar ön planda olsa da eşlik edebilecek belirtilerin ve kombinasyonlarının çeşitliliği nedeniyle oldukça heterojen bir bozukluktur.

OSB daha önce inanıldığından çok daha yaygındır. Gelişimsel bozukluklar arasında zihinsel yetersizlikten sonra ikinci sırada gelmektedir. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tahminlerine göre 2020 verilerinde 36 çocuktan 1'inde OSB tespit edilmektedir. OSB prevalansındaki artış nedenleri arasında tanı kriterlerinin genişletilmesi, çocuk hekimleri tarafından birincil bakıda tanınabilirliğin artması ve çocuk psikiyatri kliniklerinin yaygınlaşması sayılabilir. Ayrıca bazı çevresel nedenlerin de OSB sıklığında artışla ilişkili olduğu bildirilmektedir. OSB, erkekler arasında kızlara göre 4 kat daha yaygındır.

OSB'nin etiyolojisi tam olarak anlaşılmamakla birlikte, genetik ve çevre etkisi iyi bilinen risk faktörleridir. İleri anne yaşı birçok kromozomal hastalıkta risk faktörü olduğu gibi OSB için de bir risk faktörüdür. Çoğu hastalıktan farklı olarak OSB'de ileri baba yaşı da risk bulundurur. Aynı zamanda yardımcı üreme teknikleri, çevresel toksinler (hava kirliliği, pestisitler, fitalatlar), annenin beslenmesi ve annede gebelik sırasında folat ve D vitamini eksikliği bilinen çevresel faktörlerdendir.

Otizmdeki genetik etkenlerle ilgili ilk kanıtlar ikiz ve aile çalışmalarına dayanmaktadır. OSB'nin büyük bir kalıtsal bileşeni vardır. Etkilenmiş büyük kardeşi olan ailelerde doğan bebeklerin OSB geliştirme riski %20'dir. Monozigotik ikizler, dizigotik ikizler ve kardeşler arasındaki konkordans oranları sırasıyla %30-99, %0 -65 ve %3-30'dur.

Beyin gelişimi ve sinaptik fonksiyonla ilgili çok sayıda gen OSB ile ilişkilendirilmiştir. Büyük gen delesyon veya duplikasyonlarını, küçük dizi değişikliklerini içeren birçok mutasyon suçlanmıştır. Bu mutasyonlar kalıtsal veya *de novo* olarak ortaya çıkabilir. Yüzden fazla gen ve lokustaki genetik kusurların ve yüzlerce kopya sayısı değişikliği ve tek nükleotid polimorfizmlerin OSB vakalarının

yaklaşık %20'sinde sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. Mikrodizin analizi, OSB'ye katkısı olabilecek kopya sayısı değişikliklerinin saptanmasını, Yeni Nesil Dizileme (NGS) yöntemleri OSB ile ilişkilendirilen mutasyonların keşfini, aynı zamanda bu mutasyonların embriyogenez sırasında beyin gelişimi ve sinaptogenez düzenlenmesinde yer alan genlerle ilişkilendirilmesini sağlamıştır. Bir dizi genetik sendrom (Frajil X, Down, Rett, Angelman vb) ve ayrıca bazı metabolik ve mitokondriyal hastalıklarda OSB genel popülasyona göre daha sık görülmektedir.

Ülkemizde sağlıklı istatistikler olmaması nedeniyle, Otizm Platformu verilerine göre 1/150 oranı temel alınarak tüm ülke nüfusu içinde yaklaşık 450.000 otizmlili birey olduğu tahmin edilmektedir. Aynı oran temel alındığında, 0-14 yaş grubunda 125.000 civarında otizmlili çocuk olduğu öne sürülebilir. MEB verilerine göre, Türkiye genelinde devlet okullarında sadece 2114 otizmlili çocuğun eğitim aldığı görülmektedir.

Bu çalışmada; yaygın görülen bir bozukluk olan otizmin genetik temeline yönelik Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Genetik Hastalıkları polikliniğine başvuran OSB tanılı hastaların demografik bilgilerinin, klinik özelliklerinin, minör dismorfik bulgularının ve görüntüleme sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının gözden geçirilmesi ve tanıya yönelik uygulanmış ve hasta özelinde seçilmiş kromozom analizi, mikrodizin analizi, FISH analizi, DNA dizileme yöntemleri ve tüm ekzom dizi analizi gibi çeşitli genetik test sonuçlarının incelenmesi planlanmıştır. Ülkemizde bu konuda yapılmış olan çalışma sayısı kısıtlıdır. Genetik yöntemlerin son yıllarda yaygınlaşması ve çocuk genetik hastalıkları konusunda bir referans merkezi niteliğinde olan merkezimize olan hasta başvuru sayısı göz önünde bulundurulduğunda bu çalışma sonucunda elde edilecek sonuçların bu konudaki bilgi birikimine ve literatüre katkı sağlayacağı ön görülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), sosyal iletişim ve sosyal etkileşimde eksikliklerin yanında kısıtlı, tekrarlayan davranışlar, ilgi ve faaliyetler ile karakterize edilen biyolojik temelli nörogelişimsel bir bozukluktur. Hastaların kliniği hafiften ağıra doğru değişen geniş bir aralıktadır.

2.1. Tarihçe

Yunanca benlik anlamına gelen “autós” kelimesinden türeyen otizm kavramı, 1911'de Alman psikiyatr Eugen Bleuler tarafından özellikle içine kapanık şizofreni vakalarının dış dünyadaki gerçeklerden kaçınarak, iç dünyalarına çekilmesi durumunu ifade etmek için kullanılmıştır. 1920'lerden 1950'lere kadar İngiltere'de psikiyatristler ergenlik ve genç erişkin yaştaki hastalarda bu semptomları ifade etmek için otizm terimini kullanmaya devam etmişlerdir. [1] [2]

1943'te Leo Kanner “Affektif İletişimin Otistik Bozuklukları” adlı bir makale yayınlamıştır. Bu makalede normal zekâ düzeyinde 11 çocuk hastanın saplantılı olarak aynı koşullara bağlılık, değişikliğe olan direnç ve dil-konuşma geriliklerinin bulunduğu ortak tabloyu ‘erken çocukluk otizmi’ olarak tanımlamış ve otizmi ‘aşırı yalnızlık eğilimi’ olarak kullanmıştır. [3]

1944'te Hans Asperger “Otistik psikopati” makalesinde Kanner'ın sunduğu vakalara benzer şekilde entelektüel kapasitelerinde bozukluk olmayan fakat çevresiyle iletişim kurmakta ve sürdürmekte zorluk yaşayan, kısıtlı ilgi alanları olan fakat dil gelişiminde gecikmeleri bulunmayan 4 olgudan bahsetmiştir. [4]

1967'de uluslararası sınıflandırma sistemi ICD-8'de (*International Classification of Diseases – 8th edition*) otizm, çocukluk çağı şizofrenisi alt grubunda yer almıştır. 1970'lerde DSM-I (1952) ve DSM-II (1968)'de çocukluk şizofrenisi olarak bahsedilmiştir.

1978'de Rutter sosyal gelişimde bozukluk, dil alanında gecikme, değişime direnç gösterme ve bu bulguların 30. aydan sonra görülmesi ölçütlerini içeren ‘çocukluk çağı otizmi’ terimini tanımlamıştır.[5] 1979'da Wing ve Gould bu ölçütlerin şiddetinin değişebileceğini ve bu durumun birçok farklı şekilde bulgu verebileceğini belirterek, tüm semptomlar çerçevesini ‘Otizm Spektrum Bozukluğu’

olarak tarif etmişlerdir. 1980’de ilk kez DSM-III içinde “Yaygın Gelişimsel Bozukluklar (YGB)” sınıfında yer almıştır. Erken bebeklik otizmi, çocukluk döneminde başlayan yaygın gelişimsel bozukluk ve atipik yaygın gelişimsel bozukluk olarak alt gruplara ayrılmıştır. [6]

1987’de DSM-III-R sınıflamasında sosyal ilişkilerde ve iletişim alanında bozukluk, kısıtlı aktivite örüntüsü olarak üç kategori altında 16 maddeden oluşmakta ve bu maddelerden sekizinin karşılanması ile tanı alan otistik bozukluk ve başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk olarak ikiye ayrılmıştır. [7]

1994’te DSM-IV’te ise YGB beş alt gruba ayrılmıştır. Bunlar; otistik bozukluk, Asperger sendromu, Rett sendromu, çocukluğun dezintegratif bozukluğu ve başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk olarak isimlendirilmiştir. [8] Bu sınıflandırmadan dört yıl sonra DSM-IV-TR’de bu beş ana başlığa atipik otizm tanımı da eklenmiştir.

2013’te yayınlanan DSM-V’te tüm tanılar birleştirilerek ‘‘Otizm Spektrum Bozukluğu’’ başlığı altında toplanmıştır. Rett sendromunun genetik etiyojisi belirlendiği için bu tanımın dışında bırakılmıştır.[9]

2.2. Epidemiyoloji

1960’larda Kanner’ın tanı ölçütleri ile yapılan çalışmalar sonucunda OSB nadir görülen bir hastalık olarak nitelendirilmiştir. 1966’da yapılan bir çalışmada prevalansı 4,5/10.000 olarak değerlendirilmiş ve erkeklerde kızlara göre 2,6:1 oranla daha fazla görüldüğü belirtilmiştir.[10] DSM III kriterlerinin yayınlanmasının ardından dünya genelinde prevalansında hızlı bir artış gözlenmiş ve OSB giderek artan bir halk sağlığı sorunu olmaya başlamıştır.

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) ve Otizm ve Gelişimsel Bozuklukları İzleme Ağı’nın tahminlerine göre 2020 verilerinde 36 çocuktan 1’inde OSB tespit edilmiştir. Bu oran 2000 yılında 1/150 iken 2010 yılında 1/68, 2014 yılında 1/58 olarak bildirilmiştir. [11]

Tablo 1. OSB prevalansının yıllar içinde değişimi

| YIL | PREVALANS (1.000 ÇOCUKTA) | SIKLIK |
|-------------|--------------------------------------|---------------|
| 2020 | 27.6 (23.1-44.9) | 1/36 |
| 2018 | 23.0 (16.5-38.9) | 1/44 |
| 2016 | 18.5 (18.0-19.1) | 1/54 |
| 2014 | 16.8 (13.1-29.3) | 1/59 |
| 2012 | 14.5 (8.2-24.6) | 1/69 |
| 2010 | 14.7 (5.7-21.9) | 1/68 |
| 2008 | 11.3 (4.8-21.2) | 1/88 |
| 2006 | 9.0 (4.2-12.1) | 1/110 |
| 2004 | 8.0 (4.6-9.8) | 1/125 |
| 2002 | 6.6 (3.3-10.6) | 1/150 |
| 2000 | 6.7 (4.5-9.9) | 1/150 |

*12 numaralı kaynaktan edinilmiştir.

Prevalansa dair yapılmış en güncel çalışma 2022 yılında otizm yaygınlığında coğrafi, kültürel, etnik ve sosyoekonomik faktörlerin de incelendiği bir çalışma olup prevalansın 1.09/10.000 ila 436/10.000 arasında değiştiği görülmüş ve medyan yaygınlık 100/10.000 olarak hesaplanmıştır. Özellikle düşük sosyoekonomik düzeyi olan ülkelerde yapılan çalışmaların sınırlı olması nedeniyle net bir prevalans tahmini yapılamamıştır. [12] [13]

Irklar arasındaki farklılıklar incelendiğinde; 2010 yılında, hispanik olmayan beyaz çocuklarda, afro-amerikan çocuklara göre OSB teşhisi konma olasılığı 2,5 kat daha fazla bulunmuştur. 2016'da genel prevalans tahminleri beyaz, hispanik olmayan, siyahi ve asyalı çocuklar için benzerken hispanik çocuklar için daha düşüktü. Bununla

birlikte, Amerika Birleşik Devletleri dışında, genel nüfusa göre araplar ve yahudiler arasında önemli ölçüde daha düşük OSB oranları bulunmuştur.[13] Çin'de 2000 yılından itibaren 2-6 yaşındaki çocuklar arasında OSB'nin medyan prevalansının 10.3/10.000 olduğu, Japonya'da ise bu oranın 48/10.000 olduğu bildirilmiştir.[14][15] 2004 yılında yapılan bir araştırma sonucunda, İngiltere ve Galler'deki veri tabanında bildirilen yaygın gelişimsel bozukluk insidansının 1988–2001 yılları arasında 0,11/10.000 'den 2,98/10.000 'e istikrarlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir.[16]

Ülkemizde OSB olan birey sayısına ilişkin istatistiksel veri bulunmamaktadır. Otizm Platformunun öngördüğü verilere göre tahmini olarak 550.000 otizmlili birey ve 0-14 yaş grubunda 150.000 civarında otizmlili çocuk bulunduğu varsayılmaktadır.[17]

Otizm prevalansının yıllar geçtikçe arttığı aşikardır. Bunun nedeni konusunda farklı görüşler olmakla birlikte kısmen tanı koyma yöntemlerindeki değişiklikler, farkındalığın artması ile tanı alan çocukların artması ve sağlık kuruluşlarına ulaşımın kolaylaşması sayılabilir.

Tarihsel açıdan incelendiğinde erkeklerdeki otizm sıklığı her dönemde kızlardan daha fazla olduğu görülmüştür. Son çalışmalarda bu oranın 4-5:1 kat olduğu bildirilmektedir.[11] Kız çocuklarının daha geç tanı aldığı ve zekâ geriliğinin daha fazla eşlik ettiği bildirilmiştir. [18] Bu farkın sebebinin anne karnındaki androjen maruziyetinin olabileceği düşünülmüştür.[19]

2.3. Etiyoloji

OSB'nin etiolojisinde hem genetik hem de genetik olmayan faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir.

Sendromik OSB genellikle kromozomal anormallikler, kopya sayısı değişiklikleri veya tek gen hastalıkları ile ilişkilidir. Bu tür örnekler Rett sendromu, Frajil X sendromu ve MECP2 duplikasyon sendromunu gibi hastalıkları içerir.[20] Sendromik OSB'nin aksine, sendromik olmayan OSB'nin etiyojisi, genetik heterojenitesinden dolayı bugün hala nispeten belirsizdir. *De novo* mutasyonların, doğum öncesi ve doğum sonrası çevresel faktörlerin otizm gelişiminde yer aldığı düşünülmektedir.[21]

OSB'nin kesin etiyojisi vakalarının çoğunda bilinmemekle birlikte, yeni teknolojiler ve geniş örneklemelere dayalı çalışmalar, OSB'nin risk mimarisi ve

çevresel faktörlerin etiyojideki olası rolü hakkında yeni bilgiler sağlamıştır. İkiz çalışmaları, genetik ve çevresel faktörlerin incelenmesinde, belirli bir özellik veya bozukluğun OSB oluşumuna katkısını incelemek için benzersiz bir fırsat sunar.

Dizigotik ikizler ortalama olarak genlerinin %50'sini, monozigotik ikizler ise genlerinin %100'ünü ikiz eşleriyle paylaşırlar. İkizlerin yaşı, aynı rahmi ve aynı aile çevresini paylaşmaları, erken ve geç gelişimin çeşitli yönleri dahil olmak üzere birçok özellikleri aynıdır. Bu özellikler, monozigotik ve dizigotik ikizlerin kendi içlerindeki farklılıkları da hesaba katarak OSB'nin kalıtılabilirliğini tahmin etmeye izin verir. Daha önceki ikiz çalışmaları, çevre kaynaklı çok az bir etki ile OSB için kalıtım derecesinin %80-90 kadar yüksek olduğunu öne sürmüştür. Bununla birlikte, son kanıtlara göre, OSB etiyojisinin %40-50'ye varan oranını çevresel faktörler belirlemektedir. Yakın dönemlerde monozigotik ikizlerle ilgili yapılan araştırmalar, monozigotik ikizlerde OSB tanısı birlikteliğinin <%50 olduğunu belirtmektedir. Bu da hem genlerin hem de çevrenin OSB gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir. Gelişmekte olan beynin çevresel faktörlere karşı savunmasızlığı göz önüne alındığında, çevresel faktörler ile OSB arasındaki nedensel ilişki biyolojik olarak anlaşılabilir. Ayrıca, tarihsel kanıtlar, talidomid ve misoprostol gibi spesifik çevresel risk faktörleri ve OSB arasında nedensel bir ilişki olduğunu göstermektedir.[22]

2.3.1. Çevresel Faktörler

Çevresel risk faktörleri, epigenetik etkiler, inflamasyon, oksidatif stres veya hipoksik ve iskemik hasar gibi birkaç karmaşık altta yatan mekanizma yoluyla otizm riskini artırabilir.[23] Çevresel risk faktörlerinin OSB gelişimindeki yerinin araştırılması gen-çevre etkileşimini açıklama konusunda yeni ufuklara yol açmıştır. Çok farklı risk faktörleri araştırılmış olup, günümüze kadar gelen sistematik derlemelerde prenatal, perinatal ve postnatal dönemdeki hadiseler, toksinlere maruziyet, göç ve anne-baba yaşı üzerine önemli vurgulamalar yapılmıştır.[21]

Prenatal Faktörler

İleri anne-baba yaşı, otizmin en önemli risk faktörlerinden biri olarak tanımlanmıştır. Birçok çalışmada, anne ve baba yaşının 34 yaş ve üzerinde olması otizmin artmış riski ile ilişkili bulunmuştur. 2010 yılında İran'da yapılmış bir

araştırmaya göre, babaların yaşındaki her 10 yıllık artış otizm riskini %29 oranında artırmaktadır. Başka bir deyişle, 34-39 yaş arası babaların, 25-39 yaş arası babalara göre yaklaşık iki kat daha fazla riske sahip olduğu ve 40 yaşından büyük babaların 29 yaşındaki bir babaya göre OSB ile etkilenen bir çocuğa sahip olma riskinin iki kattan (2,58) daha fazla olduğu görülmüştür.[24] 2017 yılında Wu ve ark. [25], ileri anne-baba yaşı ile OSB arasındaki ilişki üzerine 27 çalışmanın bir meta-analizini gerçekleştirmiş ve bu meta-analiz sonucunda; anne-baba yaşı azaldıkça otizm gelişme riskinin azaldığı, baba yaşının 10 yıl azalmasının otizm riskinin %26 oranında azalmasıyla ilişkili olduğu, anne ve baba yaşının 10 yıl artmasının otizm riskinde sırasıyla %18 ve %21 oranında artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Baba yaşının otizm riskini artırmadaki etkisi; germline hücrelerinde *de novo* mutasyonların oluşumu, DNA metilasyonunda, nöral gelişim genlerinin ifadesinde epigenetik değişikliklere ve sperm genomik imprinting bozukluklarına yol açabilen modifikasyonlardan kaynaklı olabileceği düşünülmüştür. Anne yaşının artmasının otizm ile korelasyon gösterdiği çalışmalarda, anne yaşının artmasıyla artan kromozomal anormallikler ve yumurtada artan trinükleotit tekrarı ve obstetrik müdahalenin artması olası nedenler olarak gösterilmiştir. 20 yaşından küçük annelerin fetüslerinde intrauterin gelişme geriliği ve erken doğum olasılığı daha fazladır. Her ikisi de otizm için güçlü risk faktörleridir. [25] Tüm bu sonuçlar hem artan anne yaşının hem de artan baba yaşının, artan otizm riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Hamilelik boyunca annenin beslenme durumu, normal beyin gelişimi için kritik bir bileşendir Folik asit, çinko, demir, D vitamini ve omega-3 gibi mikro besinlerin eksikliği veya fazlalığı nörogelişimin bozulmasına neden olabilir. Karşılaştırmalı çalışmalar sonucunda, folik asit eksikliği olan annenin çocuklarında OSB riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, aşırı folik asit seviyesi de nörobilişsel bozukluklara yol açabilmektedir. [26] Ağır metal dishomeostazının da beyin gelişimini etkilediği ve OSB ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Özellikle hamilelik sırasında cıva ve kurşun gibi toksik metallerle maruz kalınması ve bu maddelerin birikiminin OSB gelişimi ile ilişkili olduğu yapılan çeşitli epidemiyolojik çalışmalar ve hayvan çalışmaları ile gösterilmiştir.[21]

Annede bulunan diyabet, hipertansiyon ve obezite dahil olmak üzere metabolik sendrom rahimde hipoksiye zemin hazırlar. Bu da yetersiz beyin gelişimi ve miyelinizasyon bozukluklarına, otizm ile güçlü ilişkisi olduğu gösterilmiş hipokampal nöronlarda dejenerasyona sebep olabilir. Maternal gestasyonel diyabet, iki kat artmış otizm riski ile ilişkilendirilmiştir.[27] [28], [29]

Gebelik sırasında geçirilen kızamık, kızamıkçık, kabakulak, suçiçeği, influenza, herpes, sifiliz, varisella zoster, CMV enfeksiyonu ve ikinci trimesterde hastaneye yatışı gerektiren bakteriyel enfeksiyonlar fetüste otizm riskini artırır. Bu ilişkinin patofizyolojisinde anormal maternal immün aktivasyon oluşumu ve yüksek inflamatuvar sitokin seviyelerinin embriyonik beyin gelişimini etkilemesi yer almaktadır.[30], [31]

Maternal ilaç kullanımı da OSB gelişimde %46 artmış risk ile ilişkilendirilmiştir. Hamilelik sırasında ilaç kullanımı ile otizm riski arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma bulunmasına rağmen, bu çalışmaların çoğunda hamilelik sırasında herhangi bir ilacın genel kullanımını incelenmiştir. Hamilelik sırasında psikiyatrik ilaç kullanımının otizm riskinde artışa sebep olduğu gösterilmiştir. Annelerin doğum öncesi ve gebelik sırasında (üçüncü trimester hariç) seçici serotonin geri salım inhibitörü (SSRI) kullanmasının çocuklarda OSB riskini önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir.[32] Prenatal antibiyotik maruziyetinin de OSB başlangıcı için önemli bir risk faktörü olduğuna inanılmaktadır. [33] Bir çalışmada doğum öncesi kannabis maruziyetinin beyin gelişimini etkileyerek çocukta nörogelişimsel bozukluklara neden olduğu bildirilmiştir.[34] Annenin hamilelik sırasında valproat kullanımı çocukluk otizmi riskinde önemli ölçüde artış ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle özellikle doğurgan kadın hastalarda nöbet kontrolünde valproik asit yerine alternatif anti-epileptiklerin kullanımı önerilmektedir.[35]

Sigaraya maruziyetin otizm riskindeki yeri tartışmalıdır. Bazı çalışmalar sonucunda sigara içiciliği ile otizm arasındaki ilişki gösterilmiş ve pasif sigara dumanında; polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve metaller gibi, fetal hipoksiye yol açacak ve beyin gelişimini etkileyecek olumsuz sağlık etkilerinin olduğu ileri sürülmüştür. Bu teoriler, sigara içmeye maruz kalma ile otizm arasındaki pozitif ilişkiyi destekleyebilir.[36] 132 .256 doğumun dahil edildiği bir popülasyona dayalı

kohort çalışmasında, hamilelik sırasında annenin nitrik okside maruz kalmasının, çocuklarda artan otizm spektrum bozukluğu riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Doğum sırası gözetilerek yapılan çalışmalar arasında farklı sonuçlar yer alsa da üçüncü veya daha sonra doğan çocuklara kıyasla ilk doğan çocuklar için riskte istatistiksel olarak anlamlı bir artış, %61,0 olduğu gösterilmiştir. Diğer doğum sırası kategorilerinin karşılaştırılmasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.[37]

Perinatal Ve Natal Faktörler

Anormal fetal prezantasyon, göbek kordonu komplikasyonları, fetal stres, doğum sırasında gelişen travmalar, çoğul gebelik, maternal kanama ve yaz ayında doğum yapılan çalışmalarda otizm ile arasında güçlü ilişki saptanmış perinatal faktörlerdir.[38] Gebelik sırasında kanama olması otizm riskinde %81'lik önemli bir artışla ilişkilidir.[37] Düşük doğum ağırlığı (<2500 gram), gebelik ayına göre düşük vücut ağırlığı, konjenital malformasyon, düşük 5.dk APGAR skoru, mekonyum aspirasyonu, neonatal anemi ve ABO veya Rh uyumsuzluğu da otizm riskini artıran neonatal faktörlerdir.[38]

Postnatal Faktörler

OSB'li çocuklarda kontrollere kıyasla doğum sonrası antibiyotik kullanımı önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Gebelikte antibiyotik kullanımına benzer şekilde erken postnatal antibiyotik maruziyetinin OSB riskini artırma üzerinde etkisi olduğu düşünülmektedir. [33] Birçok çalışmada hava kirliliğine artan maruziyetin popülasyonda otizm sıklığını artırdığı üzerinde durulmuştur[39]

Konjenital malformasyon, neonatal sarılık ve neonatal dönemde nöbet öyküsü otizm için risk faktörü olarak gösterilmiştir. Bu ilişkinin kuvveti doğum sonrası iki veya daha fazla komplikasyonu yaşayan çocuklarda daha yüksek bulunmuştur.[40]

Düşük sosyoekonomik düzey artan otizm riski ile ilişkilendirilirken, anne eğitimi ile otizm gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. [41] İngiltere ve Kaliforniya'da anne eğitim düzeyi ve otizm ilişkisinin incelendiği çalışmalarda eğitim düzeyi düşük annelerde otizm farkındalığının daha az olması nedeniyle tanının gecikebileceği üzerinde durulsa da otizm riskinin arttığı yönünde bir veri elde edilmemiştir.[42], [43]

2.3.2. Etiyopatogenez

OSB'nin nörogelişimsel bir hastalık olduğu ve beyin gelişimindeki değişimler nedeniyle ortaya çıkabileceği üstünde durulmaktadır. Deneysel çalışmalar ve postmortem çalışmalar ile merkezi sinir sisteminde (MSS) morfolojik düzeyde ve hücresel düzeyde özellikle nöronlarda ve glial hücrelerde anormallikler tanımlanmıştır. Bu çalışmalar ile OSB'de nöropatolojilerin belirgin olduğu sonucuna varılabilir. Bununla birlikte, son zamanlarda bağışıklık yanıtları, bağırsak-beyin sinyali üzerine yapılan araştırmalar OSB'deki patolojilerin MSS dışında da var olduğunu ortaya koymuştur.

OSB'nin en net nöropatolojisi sinaptik disfonksiyondur. OSB için yüksek risk ile ilişkili genlerin çoğu, beyindeki sinaptik işlevde çok önemli rol oynayan proteinleri kodlarlar. SHANK genleri postsinaptik yapı iskeleti proteinlerini kodlayan genlerdir. SHANK genlerindeki mutasyonlar, otizm spektrum bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir. *In vitro* ve *in vivo* modellere dayanarak, çok sayıda OSB ile ilişkili genin, protein sentezi ve yıkımı, kromatin yeniden şekillenmesi ve sinaptik fonksiyondan sorumlu yollarda yer aldığı ve sonuçta sinaptik homeostaz ve sinaptik plastisitedeki rollerinde birleştiği bulunmuştur.[44] NRXN-NLGN SHANK ve mTOR/PI3K yolları özellikle sendromik OSB ile ilişkilendirilmiştir. Bu yollar sinaptogenezin anahtar düzenleyicileri olup aktive edici özellik taşırlar. Bu yollarda yer alan genlerde meydana gelen mutasyonlar sonucunda aktive edici ve inhibe edici iletim arasında dengesizlik gelişir. OSB için birçok genetik ve genetik olmayan risk faktörünün sinaptik düzeyde bozukluğa yol açtığı tahmin edilmektedir.[21][45]

2.3.3. Nöroanatomik Değişiklikler

OSB'de anatomik anormalliklerin varlığı ve önemi ile ilgili önemli tartışmalar mevcuttur. OSB olan hastaların manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemelerinde önemli ölçüde daha büyük ventriküler hacim, daha küçük korpus kallozum hacmi (özellikle santral segmentte) ve birkaç kortikal alanda kalınlaşma görülmüştür. Kontrol grubuna göre serebellar hacimde küçüklük, ve amigdala hacminde büyüklük bildirilmiştir fakat yapılan çalışmalar arasında bu sonuçlar için tutarsızlıklar mevcuttur.[46] 2012 yılında yapılmış bir meta-analizde lateral oksipital lob, perisantral bölge, medial temporal lob, bazal ganglionlar ve sağ parietal

operkulum yakını dahil olmak üzere OSB hastalarının beyin yapısında değişiklikler dikkati çekmiştir.[47] 2015 yılında geniş bir kohortta yapılmış çalışmada serebellum, hipokampus, striatum, pallidum ve talamus ve ilişkili birçok alt bölge için hacim karşılaştırılması yapılmış ve kortikal kalınlıkta anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, bölgeye dayalı kortikal kalınlık analizi, sol orbitofrontal kortekste ve sol posterior singulat girusta bölgesel değişiklikleri ortaya çıkarmıştır. [48] Otizmde yaşa özgü anatomik değişikliklerin olduğu teorisi ile yapılan çalışmada otistik erkek ve kız çocuklarında bebeklik ve yürümeye başladıkları yıllarda erken beyin aşırı büyümesinin ardından, ergenlikten orta yaşın sonlarına kadar kortikal boyutta hızlı bir azalma ve belki de dejenerasyon olduğu gösterilmiştir.[49] Bildirilen büyük anatomik anormallikler, OSB'li bireylerin klinik fenotipleriyle doğrudan ilişkilendirilememiştir.

Serebellumun propriyosepsiyon ve ince motor kontrolündeki rolü bilinmektedir. Araştırmalar serebellumu dil, bilişsel işleme ve duygusal düzenleme gibi daha yüksek düzeyli bilişsel işlevlerle de güçlü bir şekilde ilişkilendirmektedir. OSB hastalarının beyinlerinde saptanan ilk nöroanatomik değişiklik santral serebellar vermis lobüllerinin hipoplazisidir. Daha sonra yapılan birçok çalışmada OSB'de serebellar anormallikler bildirilmiştir. Bununla beraber bu bulgular yapılan diğer çalışmalarda ve hasta kohortlarda tutarlı bir şekilde gözlemlenmemiştir. OSB heterojen bir hastalık olması nedeniyle seçilen kohorttaki hastaların özellikleri sonuçları önemli derecede etkilemektedir. [50]

Yapılan bir çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında postmortem otizm vakalarında serebellum, anterior singulat korteks ve orta frontal girusta nöroglial aktivasyon ve nöroinflamasyon bildirilmiştir. Bu belirtiler özellikle serebellumun purkinje ve granül hücre katmanlarında belirgindir. Bu bulgular serebellumda gerçekleşen nöroimmün reaksiyonların OSB'de patojenik bir rol oynadığını ve otistik fenotiplerin çeşitliliğine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir [51].

Amigdala, ön medial temporal lobun derinliklerinde bulunur ve korku, zevk ve saldırganlık dahil olmak üzere duygusal işlemede işlevleri vardır. OSB tanısı olan 89 çocuktan alınan MRG verilerinin analizi sonucunda, toplam beyin hacmine göre sağ ve sol amigdala boyutlarının, kontrollere kıyasla arttığı saptanmıştır.[52] Bu nedenle OSB'deki sosyal etkileşim, duygusal hafıza ve yüz ve duygusal tanımadaki

bozuklukların amigdala ve ilişkili yapıların işlev bozukluğunun bir göstergesi olabileceği düşünülmüştür

OSB'deki gözlemler arasında anormal kortikal büyüme modelleri, kortikal kalınlıktaki anormallikler ve kortikal katmanlar boyunca nöronların düzensizliği ve bunların beynin diğer bölgeleriyle bağlantı anormallikleri yer alır.[50] İncelenen korteks alanlarında en belirgin değişiklik anterior singulat kortekste saptanmıştır. Bu alan başlıca motive edici davranışlar ile ilişkilidir. Otizm'de anterior singulat kortekste düzensiz laminasyon dikkat çekmiştir. [50] Frontal korteks, karar verme, planlama, bellek, duygular, sosyal davranış, öğrenme ve iletişim gibi üst düzey bilişsel süreçler dahil olmak üzere beynin yürütücü işlevlerinin birçoğunu kontrol eder. OSB'de görülen sosyal etkileşim ve duygu bozuklukları nedeniyle, frontal korteks de beynin son yıllarda oldukça ilgi gören bir bölgesi olmuştur.

2.3.4. Nörofizyolojik Faktörler

Otizimli bireyler için duyuşsal davranışsal farklılıkların doğası göz önüne alındığında, OSB'de temel duyuşsal işlemenin nöral temellerini anlamak önemlidir. Ayrıca, nörofizyolojik veriler arttıkça, duyuşsal işlemedeki farklılıkların aslında otizmin dil gecikmesi (işitsel işleme) ve yüzlerden duyguları okumada zorluk (görsel işleme) gibi temel özelliklerine neden olabileceğini öne sürülmektedir.

OSB'de nörofizyolojik değişiklikler amigdala, ventromedial prefrontal korteks, temporoparietal birleşke, orbitofrontal korteks, ön singulat ve diğer ilişkili beyin bölgelerinde işlev farklılıkları olarak bildirilmiştir. Fonksiyonel MRG görüntüleme çalışmalarında, fotoğraflardan duyguları anlamaya çalışırken amigdalanın hipoaktif olduğu belirtilmiştir. Yüz okuma sırasında sağ fusiform girusta aktivasyonun azaldığı bildirilmiştir.

Otizimde işitsel kortekste erken işleme sırasında anormallikler fark edilmiştir. Atipik işlemenin, otizimli çocuklarda çok yaygın olarak gözlemlenen, elektrikli süpürge ve karıştırıcı gibi görünüşte iyi huylu seslere kulakların kapatılması gibi olağandışı davranışsal tepkilerle ilgili olabileceği düşünülmüştür. İşitsel girdi zararlı olarak algılanırsa, etkilenen bireylerin işitsel girdiden kaçınmayı öğreneceği ve böylece insanları ve çevrelerindeki dünyayı dinlemeyerek sosyal öğrenmesinin kısıtlanacağı tahmin edilmektedir. Otizimli çocuklarda potansiyel olarak atipik işitsel

işlemenin kavranması, işitsel hassasiyetleri olan çocuklarda öğrenmeyi kolaylaştırmak için işitsel duyu girdisini iyileştirmeyi hedef alan tedaviler için anahtar olabilir.[53]

Dokunma hassasiyeti OSB'de yaygın olarak bildirilmesine rağmen, nörobilim literatüründe işitsel hassasiyetten çok daha az ilgi görmüştür. OSB'li yetişkinler, 200 Hz için daha düşük dokunsal algısal eşikler göstermiştir. Bu, pacinian kapsülü reseptör yolunda spesifik bir aşırı duyarlılığa işaret etmektedir. Coşkun ve ark. yakın zamanda manyetik ensefalografi kullanarak otizmlili yüksek işlevli yetişkinlerde somatosensoriyel haritalamayı araştırmışlardır. Otizmlili yüksek işlevli yetişkinlerin, yüzlerinin ve ellerinin bozulmuş bir kortikal temsiline sahip olduğu gösterilmiştir. [54]

2.3.5. Nörokimyasal Faktörler

OSB patolojisinde birçok nörokimyasal yolak yer alır. Bununla beraber bu karmaşık ağların nasıl etkileşime girdikleri ve otizmin temel semptomlarının başlamasında nasıl bir etki sergiledikleri belirsizliğini korumaktadır. Gabaerjik ve glutaminerjik sistemlerdeki değişiklikler, otistik davranışlar ve çeşitli nörogelişimsel bozukluklar için potansiyel mekanizmalardan olan uyarıcı inhibitör dengesinin bozulmasına neden olur. Yapılan bir manyetik rezonans spektroskopisi çalışmasında hem OSB'li erişkinlerde hem de fare modellerinde, özellikle SHANK3 ve nöroligin-neurexin kompleksinin mutasyon modelinde, kontrollerle karşılaştırıldığında striatumda azalmış bir glutamat konsantrasyonu gösterilmiştir.[55] Glutamat, memeli korteksindeki ana uyarıcı nörotransmitterdir. N-metil-D-aspartat reseptörleri (NMDAR) otizmle ilişkilendirilmiştir. Fare modellerinde NMDAR disfonksiyonunun erken düzeltilmesi otizm benzeri davranışlara önemli bir katkı sağlamıştır. İnsanlarda, NMDAR fonksiyonunun farmakolojik yollarla artışı sonucunda OSB semptomlarında bir iyileşme gözlenmiştir. Özellikle, bir NMDAR agonisti olan sikloserin sosyal izolasyonu ve tekrarlayıcı davranışı önemli ölçüde azaltmıştır.

Serotonin, hafıza, öğrenme yeteneği gibi çeşitli beyin fonksiyonlarında, uyku ve ruh hali modülatörü olarak rol oynar. Çalışmalar OSB'li çocuklarda serotonin düzeylerinin kontrollerle karşılaştırıldığında daha düşük olduğunu ortaya konmuştur. Bazı SSRI'lar tekrarlayan semptomlar gibi spesifik davranışların tedavisinde orta düzeyde etkinlik göstermiştir.[56]

Genetik çalışmalar, otizm ile dopamin reseptörleri, dopamin taşıyıcı protein ve dopaminergik yollarda yer alan birkaç gen polimorfizmi arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Fare modelleri üzerinde yapılan yakın tarihli bir çalışma, dopamin taşıyıcı protein mutasyonlarının anormal dopamin akışını tetiklediğini ve otistik benzeri davranış fenotiplere yol açtığını vurgulamıştır.

Asetilkolin, motor nöronlar tarafından nöromusküler kavşakta kullanılan bir nörotransmitterdir. Duyusal işleme, biliş, çalışma belleği, dikkat ile ilgilidir. $\alpha 7$ nikotinic reseptörü, şizofreni, OSB, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), bağımlılık bozuklukları dahil olmak üzere nöropsikiyatrik patolojilerin patogeneğinde rol oynar. Postmortem otizm vakalarında purkinje hücreleri ve kortikal alanlarda nikotinic kolinerjik reseptör tiplerinden bazılarında %40-50 azalma bildirilmiştir. [57]. Bazı antidepresanlar da dahil olmak üzere nikotinic kolinerjik antagonistlerin kullanımı, bazı otistik semptomları iyileştirmeye yardımcı olmuştur ve bunlar yeni terapötik ajanlar olarak araştırılmaktadır [58] [59]

2.3.6. Endokrinolojik Faktörler

Oksitosin ve Arginin Vazopressin

Oksitosin doğum ve emzirmede rol alan bir nöropeptiddir. Bu nöropeptidin sinaptik plastisiteyi değiştirdiği ve göz teması, sosyal tanınma, saldırganlık, sosyoseksüel davranışlar gibi sosyal davranışları modüle ettiği gösterilmiştir. Otizmlilerde çocuklarda oksitosin ve vazopressinin değişmiş plazma seviyeleri bildirilmiştir. [60] Oksitosin reseptörünü kodlayan genin metilasyon derecesi ile otistik semptomlar arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. [61] Son zamanlarda, nörogelişimin erken evrelerinde oksitosinerjik sistemin başarısızlığının, sinaptik aktiviteyi ve plastisiteyi değiştirerek sosyal davranışı etkileyebileceği varsayılmıştır. [62] Oksitosin uygulamasının otizmle ilişkili bazı işlevsiz davranışları, özellikle sosyal becerileri, tekrarlayan davranışları, kaygıyı, sinirliliği ve kendine zarar verme davranışlarını azalttığına dair bazı kanıtlar vardır. Bununla birlikte, OSB semptomatolojisi üzerine randomize kontrollü çalışmaları gözden geçiren yakın tarihli bir meta-analizde, oksitosinin plaseboya göre fazladan bir yararı olmadığı ve bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. [63]

Melatonin

OSB'li çocuklarda uykuya dalma ve uykuda kalma güçlüğü ve parasomni gibi uyku bozukluklarına sık rastlanır. Melatonin uyku-uyanıklık ritminin ana düzenleyicisidir. Nörogelişimde ve plastisitede rolü vardır. Otistik bireyleri içeren çalışmalar, daha düşük melatonin veya melatonin metabolit plazma seviyeleri ve daha düşük idrar melatonin sülfat atılım oranları gösterilmiştir. [63].

Vitamin D

D vitamini, antioksidan aktivitede, nöronal kalsiyum regülasyonunda, immünomodülasyonda ve nörotransmitterlerin regülasyonunda önemli bir role sahip aktif bir steroiddir. Otizmlili bireylerde daha düşük D vitamini seviyeleri bildirilmiştir.[64] D vitamini Glutamatı, GABA, serotonin ve, dopamin seviyelerinin düzenlenmesinde ve OSB patogenezinde yer alır.[65] Ayrıca, gebelikte veya doğumda 25-hidroksivitamin D eksikliğinin çocuklarda otistik özelliklerde artışla ilişkili olduğu görülmektedir.[66] D vitamini takviyesi OSB'de faydalı olabilir. Amerikan Pediatri Akademisi bebeklik ve çocukluk döneminde D vitamini takviyesi önermektedir. [67]

Oreksin

Oreksin, lateral hipotalamus ve perifornik bölgelerde yer alan nöronlar tarafından salgılanan bir nöropeptittir. Heyecan, uyku düzenleme, biliş, stres, iştah ve metabolizma gibi birçok fizyolojik fonksiyonda rol oynar. Oreksin disfonksiyonu, bağımlılık, depresyon, anksiyete ve şizofreni dahil olmak üzere çeşitli nörolojik bozukluklarla ilişkili görünmektedir. OSB hastalarındaki uyku bozuklukları, azalmış serotoninergic ve melatoninerjik sistem aktivitesiyle ilişkili artan oreksinerjik sistem aktivitesine, muhtemelen amigdala disfonksiyonuna bağlıdır. [68]Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, Oreksin A'nın plazma seviyeleri OSB hastalarında sağlıklı popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur. [69] Başka bir çalışma, araştırılan OSB gruplarında oksitosin ve oreksin A'nın plazma seviyeleri arasında güçlü bir korelasyonun altını çizmiştir. Ancak, bu alanda az sayıda çalışma vardır ve sonuçlar hala çelişkilidir.[70]

2.3.6. İmmünolojik Faktörler

Nöronal gelişim ve fonksiyonlarında bağışıklık sisteminin mediyatörleri olan sitokinlerin önemli rolleri vardır. Bu nedenle nörogelişimsel hastalıklarda da immünolojik faktörlerin yer alabileceğine dair yapılan çalışma sayısı giderek artmaktadır. Özellikle gebeliğin birinci veya ikinci trimesterlerinde annenin bağışıklık aktivasyonunun OSB riskini artıran potansiyel bir çevresel faktör olduğunu vurgulamıştır.[71] OSB riskinde aktive edilmiş bir anne bağışıklık tepkisinin potansiyel rolü, OSB'li bireylerin ailelerinde artan otoimmün bozukluk oranları gösteren büyük popülasyona dayalı çalışmalardan elde edilen epidemiyolojik verilerle daha da güçlendirilmiştir.[72] OSB'li çocukların annelerinin yaklaşık %12'sinde spesifik anti-fetal beyin antikolarının varlığı gösterilmiştir. Gelişmekte olan beyne yönelik bu antikoların üretimine yol açan potansiyel bir inflamatuvar süreç olduğunu düşündürmektedir. [73], [74] OSB'li çocukların annelerinden toplanan immünglobulin G'nin (Ig) kullanıldığı deneylerde, bu antikoların hamile deney hayvanlarına uygulanması, yavruda stereotipik davranışa ve hiperaktiviteye yol açmıştır. Bu semptomlar OSB ile homoloji göstermektedir. [75]

OSB araştırmalarındaki önemli bir bulgu, geniş yaş aralığındaki OSB'li bireylerden alınan postmortem beyin örneklerinde belirgin şekilde devam eden nöroinflamasyonun gözlemlenmesi olmuştur.[76], [77] Örneklerde belirgin mikroglia aktivasyonu ve artan inflamatuvar sitokin ve kemokin üretimi gösterilmiştir. OSB'li bireylerin beyinlerinde devam eden nörolojik işlev bozukluğunda ve sinaps plastisitesinde immün disregülasyonun ve nöroinflamasyonun nedensel bir rol oynadığı düşünülmektedir. [78] OSB'de nöroinflamasyon belirtilerinin yanı sıra, periferdeki immün yanıtlarda da değişiklik olduğu ve OSB'nin semptomlarının artmasıyla ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar vardır.[78] Sitokin ortamında bozulan bir denge doğrudan nörogelişimi, erken beyin gelişimini etkileyebilir ve davranışı değiştirebilir. Bu nedenle OSB'deki sitokin dengesindeki kaymanın, sosyal etkileşim ve iletişim dahil olmak üzere temel otizm davranışsal alanlarında bozulmalarla bağlantılı olduğu düşünülmektedir.[79] OSB'de doğal bağışıklık sistemi elemanı olan doğal öldürücü hücrelerde, kazanılmış bağışıklık sistemi elemanlarından T hücrelerde ve antikor profilinde sayısal ve yapısal değişiklikler saptanmıştır. Saptanmış değişiklikler arasında IgM ve IgG sınıflarının toplam seviyelerinde azalma ve nötralize

edici IgG4 antikorlarının seviyelerindeki artış yer almaktadır. Düşük Ig seviyelerin daha anormal davranışlarla ilişkili olduğu bulunmuştur.[80] Atipik sitokin üretimi, değişmiş T hücre aktivasyonu ve potansiyel olarak bozulmuş apoptotik aktiviteye dair kanıtlar, OSB'de sağlıklı bilişsel gelişimi olumsuz yönde etkileyebilecek kronik inflamasyona yatkınlık olduğunu düşündürür.

Tüm genom bağlantı çalışmaları ile ortaya konan potansiyel aday genlerden birkaçı bağışıklık işlevinde önemli rol oynar. MET, PTEN, TSC1 ve TSC2 de dahil olmak üzere fosfoinositid-3-kinaz yolağındaki proteinler interlökin üretiminin düzenlenmesinde ve makrofaj aktivasyonunda görev alırlar. [81]–[83]

OSB'deki immün anormalliklerin altında yatan neden genetikten maternal immün aktivasyona kadar uzanabilir. Şimdiye kadar toplanan veriler, bağışıklık disfonksiyonunun OSB'deki davranışsal sonuç üzerinde geniş kapsamlı bir etkisi olduğunu göstermektedir. Heterojen bir bozukluk olan otizm için eldeki kanıtlar, bağışıklık tepkisinin manipülasyonunun, OSB'nin temel özelliklerini ve bununla ilişkili anormal davranışları iyileştirebileceğini düşündürmektedir.

2.3.7. Metabolik Faktörler

Otizm bazı doğuştan metabolizma bozukluklarında ortaya çıkabilir. Genellikle otizmin %5'inden daha azının altta yatan metabolik hastalığa bağlı olduğu tahmin edilse de bazı vakaların gözden kaçması ve bunun neticesinde otizmde gerçek metabolik hastalık prevalansının biraz daha yüksek olması mümkündür.

Spilioti ve meslektaşları tarafından 2013 yılında otizimli 187 çocuğun dahil edildiği çalışmada on iki hasta (%7) idrarda artan 3-hidroksiizovalerik asit (3-OH-IVA) atılımı göstermiş ve yedi hastada biyotin takviyesinin ardından otistik özelliklerde anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Aynı grupta ketojenik diyet uygulanan altı hastada otizm semptomlarında azalma görülmüştür. [84]

2021 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada 247 OSB hastasının kayıtları incelenmiş ve altı hastaya daha önce teşhis edilmemiş metabolik hastalık teşhisi konmuştur. (fenilketonüri, serebral kreatin eksikliği, hipobetalipoproteinemi, glikojen depo hastalığı tip IX-a, dihidropirimidin dehidrojenaz eksikliği ve süksinik semialdehit dehidrojenaz eksikliği).[85] Benzer bir çalışmada 179 Türk OSB hastası incelenmiş ve altı hastaya metabolik hastalık tanısı konmuştur. (Klasik fenilketonüri, homosistinüri,

mukopolisakkaridoz tip 3D (Sanfilippo sendromu), 3-metilkrotonil Co-A karboksilaz eksikliği).[86] 2018'de yayınlanan bir vaka çalışması, OSB olan iki erkek kardeşte 17 ve 12 yaşlarında teşhis edilen bir kreatin taşıyıcı eksikliği vakası bildirilmiştir.[87] Benzer şekilde Yıldız ve ark. 2020'de OSB tanılı altı yaşında bir erkek hastaya kreatin taşıyıcı eksikliği teşhisi koymuştur.[88] Otizm insidansının en yüksek olduğu metabolik hastalıklardan biri kolesterol metabolizmasındaki bir anormalliğin neden olduğu Smith-Lemli-Opitz sendromudur. Bu sendrom ayırt edici yüz özellikleri, büyüme geriliği, zihinsel yetersizlik, mikrosefali, beslenme ve gastrointestinal sorunlar ve davranış sorunları ile karakterizedir. Diyet tedavisi, bu çocuklarda gelişimsel, bilişsel ve davranışsal gelişmelere yol açar.

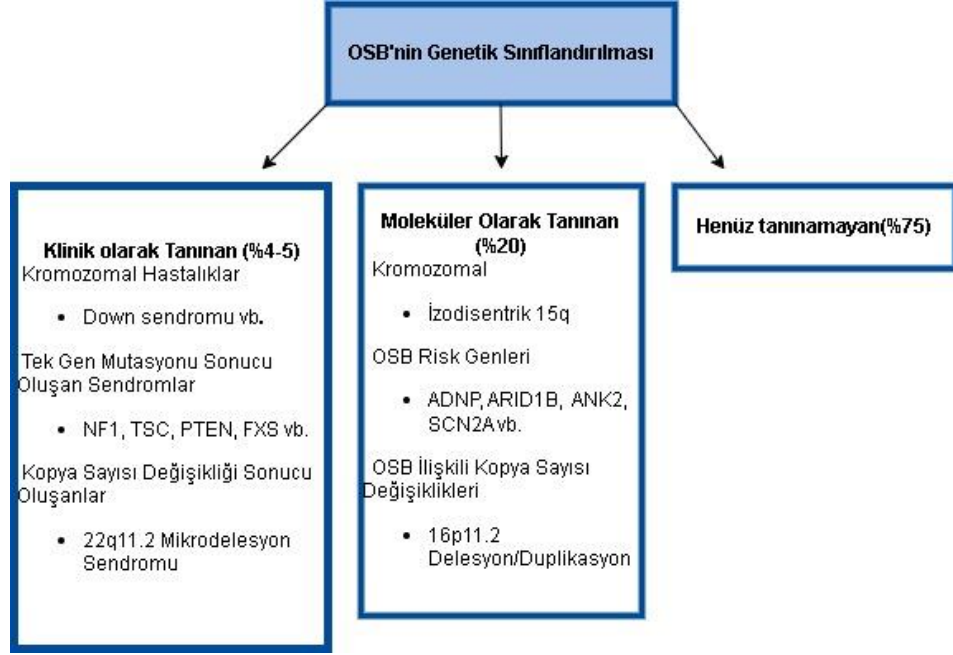
Bu çalışmalar sonucunda otizm tanısı konmuş veya şüphelenilen durumlarda hastalarda metabolik tarama testlerinin uygulanması düşünülmelidir. Özellikle asidoz, solunumsal alkaloz, hipoglisemi, yüksek veya düşük idrar ketonları, hiperamonyemi, düşük kan üre nitrojeni, artmış laktik asit, hiperürisemi, düşük ürik asit ve düşük kolesterol seviyelerine dikkat edilmeli, şüpheli bir durumda metabolik tarama testleri ve genetik testler planlanmalıdır.[89] [90]

2.3.8. Genetik Faktörler

Otizm spektrum bozukluğu hastalarının %75'i sendromik olmayan otizmdir. Sendromik olmayan otizmin kardeşler arasındaki prevalansının %35 ve vakaların yaklaşık %20'sinde ise pozitif aile öyküsü olduğu gösterilmiştir. Sendromik OSB hastaların yaklaşık %25'inde görülür. Bu bireylerde otistik özellikler ile dismorfik bulgular veya konjenital anomaliler birlikte görülür. Ayrıca, kardeşte tekrarlama riski (%4-6) sendromik olmayan OSB'ye göre daha düşüktür ve aile öyküsü daha az sıklıkta (%9) görülür.

OSB'nin karmaşık, çok faktörlü bir etiyolojiye sahip olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, ikiz çalışmaları genetik etiyolojinin anlaşılması açısından önemli katkılar sağlamıştır. OSB'de konkordans oranı dizigotik ikizlerde %30, monozigotik ikizlerde yaklaşık %50 olduğu bildirilmektedir. Ayrıca öz kardeşler arasındaki sıklığın üvey kardeşlere göre iki kat daha fazla olması genetik faktörlerin OSB gelişiminde önemli rol oynadığına dair kanıt sağlamıştır.[91]

Günümüzde genetik etioloji, OSB'li hastaların %10-25'inde tanımlanabilmektedir. Moleküler genetik çalışmalar otizme yol açan 100'den fazla risk geni tanımlamıştır. OSB'nin genetik mimarisi yaygın ve nadir varyantlar arasındaki karmaşık etkileşimle şekillenir ve bir bireyden diğerine farklılık gösterir.[92]



Şekil 1. Otizm spektrum bozukluğu genetik sınıflandırılması*

*93 numaralı kaynaktan alınmıştır.

Kromozom Hastalıkları

Kromozom analizi OSB vakalarının %2'sinde OSB ile ilişkili bir kromozom sendromu tanımlamaktadır. En yaygın olanları, Down sendromu ve cinsiyet kromozomu anöploidileridir. Down sendromlu hastaların %5 ila %15'i OSB kriterlerini karşılamaktadır. Klinefelter sendromu (47, XXY) ile ilgili yapılan bir çalışmada, bu bireylerin %27'sinin OSB kriterlerini karşıladığı gösterilmiştir. [93]

Kromozomların sayısal ve yapısal bozuklukları OSB tanısı alan kişilerde sık olarak bildirilse de kromozom analizinde 5 Mb'den küçük delesyon ve duplikasyonlar saptanamaz. OSB'li kişilerde kromozom analizi yalnızca klinik olarak şüphelenilen kromozom anöploidileri (Turner sendromu, Klinefelter sendromu veya Down sendromu gibi) için kullanılabilir.

Down sendromu (DS) 21. kromozomun trizomisinden kaynaklanır. İnsidansı dünya çapında yaklaşık 700-1000 canlı doğumda 1'dir. Tam trizomi 21 vakalarının %90'ından fazlası ayrılmama (nondisjunction) hatalarından kaynaklanır. Bunun yanısıra DS kromozom 21 ile başka bir kromozom arasındaki Robertsonian translokasyonundan da kaynaklanabilir veya mozaik formda mevcut olabilir. DS dismorfik yüz özellikleri, kas-iskelet sistemi bulguları, ZY ve hipotoninin yanı sıra doğuştan kalp kusurları, uyku apnesi, lösemi ve otizm spektrum bozukluğu insidansında artış dahil olmak üzere bir dizi tıbbi durumla karakterizedir.[94]

Çalışmalar OSB'nin DS popülasyonun %5 ila %15'ini etkilediğini göstermektedir. Bu da genel popülasyona oranla daha yüksektir. Otizm semptomlarının zihinsel bozukluğu olan DS'li bireylerde tanımlanması daha muhtemel olsa da, zihinsel işleyişin her seviyesindeki DS'li bireyler artmış OSB riski altındadır. DS'li çocuk ve yetişkinler tipik olarak sosyal iletişime kolay geçer ve sıcak kanlıdır. Buna karşılık, DS ve OSB'li bireyler, ifade edici dil ve iletişim kurmadaki sınırlamalara ek olarak, tipik olarak daha az gelişmiş sosyal uyum, sözlü ve sözel olmayan davranışların zayıf entegrasyonu, ortak dikkat davranışında yetersizlik, sınırlı paylaşılan duygu, tutarsız sosyal tepkiler ve kısıtlı taklit dahil olmak üzere sosyal karşılıklılıkta belirli bozukluklar gösterirler. DS'li bireylerde gözlenen fenotiplerin OSB profili semptomları da dahil olmak üzere, genellikle 21.kromozom genlerinin aşırı ifadesinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu genlerden bazıları, OSB'li bireylerde patojenik varyantlar taşıırken, diğerleri OSB patogenezi ile ilgili işlevlere sahiptir.[95]

Kopya Sayısı Değişiklikleri(CNV)

Kopya sayısı değişiklikleri insan genomundaki en yaygın yapısal varyasyon türüdür. Genetik varyasyonun büyük bir kısmını oluşturan genomda çok yaygın görülen 1 kb-5 Mb aralığında bir DNA bölümünün duplikasyonu ve/veya delesyonuna kopya sayısı değişikliği (*Copy Number Variation*, CNV) ismi verilir.

Kromozomal mikrodizin analizi (MA), birden fazla kromozomal bölgede birçok DNA parçasının eş zamanlı analizini otomatikleştiren mikroçip tabanlı bir genetik testtir. Kromozomal mikrodizin analizi çoğunlukla 1 kb'den büyük kopya sayısı değişikliklerini tespit etmek için kullanılır. CNV'ler insan genomunda nispeten

yaygındır ve biyoçeşitlilik açısından önemli bir rol oynarlar. Tek bir genomda tahmini ortalama üç milyon genetik varyant göz önüne alındığında, genel popülasyonda %5'in üzerinde bir sıklıkta ortaya çıktıkları için CNV'lerin %95'i "yaygın varyantlardır". Genel popülasyonun %1'inden azında bulunan varyantlar "nadir varyant" olarak tanımlanırlar ve tek bir birey veya ailede bulunurlar. Nadir değişkenler de novo veya kalıtsal olarak meydana gelebilirler. [96], [97] Tüm genom dizileme (*Whole Genome Sequencing*, WGS), Dizin Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon (aCGH) ve yüksek çözünürlüklü tek nükleotid polimorfizm analizi gibi daha karmaşık tekniklerin kullanıldığı genetik testlerin geliştirilmesi artan sayıda OSB duyarlılık lokusunun tanımlanmasına izin vermiştir.

Nadir CNV'ler, gen ifadesini düzenleyerek patolojik bir fenotipe yol açabilir. Gelişimsel gerilik, ZY, OSB, DEHB, epilepsi, şizofreni ve bipolar bozukluklar gibi nörogelişimsel ve psikiyatrik bozuklukların patogeneğinde bu delesyon ve duplikasyonların etkisi gösterilmiştir.[98] OSB'li kohortları karşılaştıran büyük araştırmalar, hastalarda kontrollere göre daha yüksek CNV oranları göstermiş, genel sıklık %8 ila %21 arasında saptanmış ve saptanan CNV'lerin %10'u klinik olarak anlamlı kabul edilmiştir.[99] Ayrıca, OSB'li bireylerdeki CNV'ler, genel popülasyonda meydana gelenlere kıyasla daha büyüktür (ortalama boyut 2,3Mb).[100]

De novo varyantları (DNV), mayoz bölünme sırasında anne veya babanın germ hattında kendiliğinden meydana gelen genetik varyasyonlardır.[101] 2007'de yapılan geniş ölçekli bir çalışmada kopya sayısı değişiklikleri incelemiş ve kontrollerle karşılaştırıldığında OSB vakalarında *de novo* CNV'lerde önemli bir artış olduğu saptanmıştır.[102] Özellikle, simpleks ailelerin (yani, yalnızca bir probandı etkilenen ailelerin), OSB'den etkilenen birinci derece akrabalı multipleks ailelere göre daha yüksek *de novo* CNV oranına sahip olduğu gösterilmiştir. *De novo* kopya sayısı değişikliklerin OSB'nin genetik yapısını belirleyen önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir.[103]

CNV tespitine ilişkin büyük ölçekli mikrodizin analizi ve WGS çalışmaları sonucunda tekrarlayan *de novo* CNV'lerin gözlemlendiği OSB ile ilişkili çeşitli lokusları (1q21.1, 7q11.23, 15q11–13, 16p11.2, 17q12, 17q21.31, 22q11.2 ve Xq28) tanımlanmıştır.[102], [104]–[106] Özellikle, bu *de novo* CNV'lerin birçoğunun, NRXN1, NLGN3, SHANK3, SHANK2 ve SYNGAP1 da dahil olmak üzere anahtar

sinaptik genlerin ifadelerini değiştirdiği, bu nedenle sinaptik disfonksiyonun veya sinaps gelişiminin bozulmasının OSB'nin nörobiyolojisinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür.[105]–[108] OSB'nin sık görüldüğü bazı delesyon ve duplikasyon sendromları arasında; MECP2 Duplikasyon sendromu, Angelman sendromu ve 22q13 Delesyon sendromu yer alır. .

MECP2 Duplikasyonu: MECP2 duplikasyon sendromu (M2DS), ciddi ZY ve bozulmuş motor fonksiyon ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. M2DS'nin nedeni, X kromozomu (Xq28) üzerinde yer alan MECP2 geninin bir kopyasıdır. Artan MECP2 protein seviyeleri, anormal nöronal fonksiyon ve bozulmuş bağışıklık sistemi ile sonuçlanır. [109]

M2DS'nin semptomları arasında infantil hipotoni, gelişme geriliği, gecikmiş psikomotor gelişim, bozulmuş konuşma, anormal yürüyüş, epilepsi, spastisite, gastrointestinal motilite sorunları, tekrarlayan enfeksiyonlar ve genitoüriner anormallikler yer alır. M2DS'den etkilenen bireylerin çoğu otizm için tanı kriterlerini karşılar. M2DS'de başın anormal derecede düz olması, orta yüzün az gelişmiş olması, kulak anomalileri, derin yerleşimli gözler, çıkık çene, sivri burun ve düz burun köprüsü gibi dismorfik özellikler bulunur. Bu sendromun, X'e bağlı erkek ZY vakalarının ~%1'ini temsil ettiği düşünölmektedir. Bu durumdan etkilenen kızlar genellikle semptom göstermezler.[110] Genetik testlerdeki ilerlemeler ve dizin karşılaştırmalı genomik hibridizasyonun daha yaygın kullanımı, MECP2 duplikasyon sendromu tanısında artışa yol açmıştır.[111]

Angelman Sendromu: Angelman sendromu esas olarak sinir sistemini etkileyen genetik bir bozukluktur. Semptomlar arasında mikrosefali ve dismorfik yüz görünümü, ciddi ZY, denge ve hareket sorunları, nöbet ve uyku sorunları yer alır. Etkilenmiş bireyler genellikle mutlu bir kişiliğe sahiptir. Semptomlar genellikle bir yaşında fark edilir. Angelman sendromu, tipik olarak kalıtsal bir mutasyondan ziyade yeni bir mutasyon nedeniyle, 15. kromozomun bir kısmının işlev kaybından, çoğu zaman bu kromozom üzerinde bulunan UBE3A geninin delesyonu veya mutasyonundan kaynaklanır. Nadiren 15. kromozomun iki kopyasının da babadan kalıtımı ve anneden hiç kopya kalıtılmamasından da (uniparental dizomi) kaynaklanır. Angelman sendromu 12.000 ila 20.000 kişide 1'i etkiler. Erkekler ve kadınlar eşit sıklıkta etkilenir.[112]–[114]

Angelman sendromu, otizm ile yüksek bir komorbiditeye sahiptir ve ortak bir genetik temeli paylaşır. Mevcut görüş, Angelman sendromunun otizm spektrum bozukluğunun 'sendromik' bir formu olarak kabul edildiğini belirtmektedir. Angelman sendromundaki farklı delesyon sınıflarının otizm spektrum bozukluklarının şiddet skorunda değiştirdiği gösterilmiştir.[115]

22q13 Delesyon Sendromu: Phelan-McDermid sendromu olarak da bilinen 22q13 delesyon sendromu, 22. kromozomun q terminal ucundaki delesyonların veya yeniden düzenlemelerin neden olduğu genetik bir hastalıktır. 22. kromozomun terminal ucunda SHANK3 geni bulunmaktadır. [116] Etkilenen bireylerde görülen dismorfik özellikler arasında; mikrosefali, makrosefali, dolikosefali, uzun kirpikler, bulböz burun ucu, yüksek damak, maloklüzyon, geniş aralıklı dişler, dolgun yanak, sivri çene, büyük dolgun eller, hipoplastik tırnaklar, skolyoz ve sakral gamze yer alır. Klinik olarak hipotiroidizm, uyku bozuklukları, gastroözofageal reflü, kabızlık, ishal, beyin görüntüleme anormallikleri, tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları, böbrek anomalileri, lenfödem, şaşılık, uzun boy ve erken puberte görülebilir.[117]Global gelişim geriliği hastaların neredeyse tamamında görülür. Hastaların yaklaşık %25’inde OSB görülmektedir. [118]

Trinükleotid Tekrarı Hastalıkları

Bir trinükleotid tekrar hastalığı olan Frajil X sendromu (FXS), ZY ve OSB’nin en yaygın kalıtsal genetik nedenidir. Tipik olarak CGG üçlü tekrarının genişlemesi nedeniyle X kromozomu üzerindeki FMR1 geninde bir mutasyondan kaynaklanır. FXS, bir kişideki CGG tekrar sayısı 200 veya daha fazla olduğunda “tam mutasyon” meydana gelir. Tekrar sayısının 55 ile 200 arasında olması durumunda “premutasyon” söz konusudur. FXS görülme sıklığı yaklaşık 10.000 erkekte 1,4 ve 10.000 kadında 0,9’dur[120]. Hastalığın X’e bağlı doğası nedeniyle, kadınlar erkeklerden daha az etkilenir.

Tam FMR1 mutasyonları ve tamamen metillenmiş alelleri olan erkekler, orta derecede ZY ve karakteristik bir görünüme sahiptir. Tipik yüz özellikleri, belirgin bir alın, uzun bir yüz, büyük çıkıntılı kulaklar ve belirgin bir çene ile makrosefalidir. Yüksek damak, eklem laksitesi, pektus ekskavatum, mitral kapak prolapsusu gibi bağ dokusu displazisi bulguları ve postpubertal makroorşidizm olabilir. Bu bulgular yaşa

bağlıdır ve FXS'li küçük çocukların %30'u bariz bir şekilde dismorfik değildir. Tam mutasyonlara sahip erkeklerin %90'ından fazlası otistik özelliklere sahiptir ve %60'a varan oran OSB için tanı kriterlerini karşılar.[119], [120]

Kadınlarda, tam mutasyonun etkisi, ikinci X kromozomu ve X inaktivasyon fenomeni tarafından tamponlanabilir. Dismorfizmleri erkeklere göre daha hafif veya daha az belirgindir, ana özellikleri kepçe kulaklar ve çenedir. Tam mutasyonu olan 31 kadınla yapılan bir çalışmada, bu kadınların %23'ünün OSB kriterlerini karşıladıkları gösterilmiştir.[121] Premutasyon alelleri, paradoksal olarak artan FMR1 transkript seviyeleri ile ilişkilidir. Premutasyon alellerinin de her iki cinsiyette OSB'ye yakınlığı arttırdığı görülmektedir. Premutasyon taşıyıcıları üzerinde yapılan bir çalışmada, erkeklerin %14'ünün, kadınların ise %5'inin OSB tanı kriterlerini karşıladıkları gösterilmiştir.[122]

Tipik FXS dismorfik özellikleri olmasa bile açıklanamayan OSB olan tüm erkek ve kadınlar için FMR1'e yönelik genetik testi önerilmektedir. Bununla beraber FMR1'dekiler de dahil olmak üzere trinükleotit tekrar genişlemelerinin tüm ekzom dizi analizi yöntemiyle iyi tespit edilemediğine mutlaka dikkat edilmelidir.

Tek Gen Hastalıkları

Monogenik hastalıklar olarak da bilinen tek gen hastalıkları, tek bir gendeki mutasyonların neden olduğu genetik durumlardır. Birden fazla gen ve çevresel faktörden etkilenen yaygın hastalıkların aksine, tek gen hastalıklarının genetik nedeni daha basittir ve bu durum da onları otizmin genetik temelini incelemek için önemli bir araç haline getirir. OSB'ye neden olan tek gen mutasyonlarının yaygınlığı nispeten düşük olup tüm otizm vakalarının %5-10'unu oluşturmaktadır.

Yeni Nesil Dizilemedeki (NGS) gelişmeler sayesinde, artık WES ve WGS kullanarak genomun tüm genleri tarafsız bir şekilde sorgulanabilmektedir. Sporadik OSB vakalarına ilişkin 18'den fazla WES çalışması ve toplamda 4000'den fazla aile içeren çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda özellikle de novo tek nükleotid varyantların (*Single Nucleotide Variants*, SNV) OSB'ye katkısına odaklanılmıştır. Hep birlikte, birey başına ortalama de novo SNV sayısının kadın hastalarda yaklaşık 0,86, erkek hastalarda 0,73 ve etkilenmemiş erkek ve kadın kardeşlerde 0,60 olduğu tahmin edilmektedir. [123] İlginç bir şekilde *de novo* SNV'lerin baba kromozomunda olma

olasılığı anne kromozomunda olma olasılığından üç kat daha fazladır ve yılda neredeyse iki *de novo* mutasyon artışıyla her 16,5 yılda bir iki katına çıkmaktadır.[124]

Bir geni OSB ile ilişkilendirmeye yönelik ilk yaklaşım, fonksiyonel veya genetik çalışmalardan veya ikisinin kombinasyonundan elde edilen verilere dayanarak belirli aday genleri seçmek üzerine kurulmuştur. Bu yaklaşım, NLGN3, NLGN4X, SHANK3 ve NRXN1 gibi OSB ile ilişkili birkaç sinaptik genin tanımlanmasında başarılı olmuştur.[125] WES çalışmalarını takiben, en ilgi çekici aday genlerin hedefli yeniden dizileme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Hepsi birlikte *de novo* mutasyon taşıyan 10 gen OSB ile anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir. Bunlar; CHD8, DYRK1A, GRIN2B, KATNAL2, RIMS1, SCN2A, POGZ, ADNP, ARID1B ve TBR1'dir.[126]

2013 yılında OSB'de kalıtsal SNV'lerin katkısını analiz etmek amacıyla yapılan bir çalışmada 933 OSB ve 869 kontrol vakasına tüm ekzom dizi analizi yapılmış, kontrollere kıyasla OSB'li bireylerde mutasyonlarda iki kat artış olduğu saptanmıştır. Bu tür mutasyonlarının OSB'li hastaların %3'ünü açıklayabileceği tahmin edilmiştir. [127] Aynı yıl yapılan bir başka çalışmada OSB'li tek bir çocuğu olan 79 aile (simpleks aileler) ve birden fazla etkilenmiş bireyi olan 25 aile (multipleks aileler) dahil olmak üzere 104 aile analiz edilmiş ve AMT, PEX7, SYNE1, VPS13B, PAH ve POMGNT1 genlerinde bi-allelük mutasyonlar tespit edilmiştir. [128] Sonraki yıllarda RIMS1, CUL7 ve LZTR1 gibi yeni OSB risk genleri tanımlanmıştır.[123]

Son on yılda, DNA dizileme teknolojisindeki gelişmeler, geniş hasta kohortlarının toplanması ve yaygın veri paylaşımı, OSB ile ilişkili genlerin tanımlanmasında önemli bir ilerleme sağlamıştır.[129] OSB etiyojisinde *de novo* mutasyonların önemli bir rolünün keşfi mümkün olmuştur. *De novo* mutasyonların katkısının %15 ila %25 arasında olduğu tahmin edilmektedir, bu da toplam genetik faktörlerin popülasyondaki OSB riskinin büyük bir kısmını oluşturduğunu göstermektedir. OSB için genel genetik yatkınlık yüksek olmasına rağmen, genetik mimarisi, değişen frekanslardaki alellerin (yaygın, nadir, çok nadir), kalıtım modellerinin (baskın, resesif, X'e bağlı, *de novo*) ve varyant tipinin (büyük kromozomal yeniden düzenlemeler, CNV, SNV) katkılarıyla son derece çeşitlidir.

Bugün bu heterojen nörogelişimsel bozukluğun genetik mimarisi hakkında çok daha fazla bilgiye sahibiz. Bulunan genetik değişiklikler hücre ve hayvan modelleri ile incelenmekte ve hastalığın patofizyolojisi daha da anlaşılmasına çalışılmaktadır.

Bununla birlikte hala OSB genetiğinin büyük ölçüde bilinmeyen birçok yönü vardır. Otizm ile yakından ilişkili olduğu düşünülen ve sık görülen bazı tek gen hastalıkları aşağıda ana hatlarıyla özetlenmiştir:

Rett Sendromu (OMIM# 312750) :X'e bağlı MECP2 geni, beyin fonksiyonunun kritik bir düzenleyicisini kodlar. DNA'da spesifik olarak metillenmiş sitozin bazlarına bağlanır ve bitişik genlerin transkripsiyonunu düzenleyen kromatin sıkışmasına yol açar. MECP2 ayrıca AKT/mTOR yolunu etkileyerek hücrel sinyal yollarında da önemli rol oynar.[130]

De novo MECP2 mutasyonları, klasik Rett sendromunun %95'inden fazlasından sorumludur. Etkilenen kızlar ilk 6 ila 18 ay boyunca normal olarak gelişim gösterirler, bunu bir gerileme dönemi izler, edinilmiş dil kaybı ve amaca yönelik el kullanımının yerini klişeleşmiş hareketler alır. Gerileme neredeyse her zaman 5 yaşına kadar gerçekleşir ve bu aşamada bazı kızlar OSB kriterlerini karşılarlar.[131] MECP2 mutasyonları aynı zamanda kızlarda daha hafif veya daha şiddetli olabilen Rett varyantları ve erkeklerde neonatal ensefalopati dahil olmak üzere geniş bir fenotip yelpazesi ile ilişkilendirilmiştir.[109]

OSB popülasyonunda bazı hastalar otizm tanısı aldıktan sonra zamanla klasik veya varyant Rett sendromunun özelliklerini gösterebilir. Zihinsel engeli olan veya olmayan OSB tanılı kız çocukların %2'sinde MECP2 mutasyonu bulunur.[132] Açıklanamayan OSB'si olan herhangi bir kız çocuğuna özellikle zihinsel engeli olması durumunda MECP2 genine yönelik genetik test önerilmektedir. Küçük bir kız çocuğunda *MECP2* mutasyonu saptanması durumunda bu çocukta Rett sendromunun özelliklerinin gelişimi açısından en az 5 yaşına kadar izlenmesi önerilmektedir.

Makrosefali/Otizm Sendromu (OMIM# 605309): PTEN, 10q23.3 lokusunda bulunan tümör baskılayıcı bir gendir. PI3K ve AKT/mTOR yollarının baskılanmasında rol oynar. Heterozigot PTEN mutasyonları, AKT yolunu düzenleyerek apoptozun azalmasına ve hücre büyümesinin artmasına neden olur.[133]

Makrosefali/otizm sendromu, artmış baş çevresi, anormal yüz özellikleri ve otistik davranış veya zihinsle yetersizlik ile sonuçlanan gecikmiş psikomotor gelişim ile karakterize otozomal dominant geçiş gösteren genetik bir bozukluktur. Bazı hastalarda, değişken anormal T ve B hücre fonksiyonu ile ilişkili tekrarlayan enfeksiyonlarla birlikte birincil immün yetmezlik bozukluğu da olabilir.[133] Otizm

ve makrosefalisi olan ve PTEN mutasyonu saptanan ilk çocuk hasta literatürde 2001 yılında bildirilmiş, bu hasta sonrasında Cowden sendromu tanısı almıştır. [134] OSB'de makrosefali prevalansı %20 ila %25 arasında değişkenlik göstermektedir. Bununla beraber PTEN mutasyonu olan OSB'li hastalarda makrosefali varlığı mutasyon olmayanlara göre daha yüksek bir sıklıkta saptanmaktadır. PTEN mutasyonu insidansı 68.258 OSB'li çocuğun dahil edildiği bir çalışmada %0,4 olarak belirlenmiştir.[135]

Baş çevresi ölçümü +3 SSS veya üzerinde olan tüm OSB'li çocuklar için PTEN mutasyon taraması önerilmektedir. PTEN mutasyonu saptanması durumunda bu çocuğa 30 yaşından itibaren diğer tümörler açısından tarama yapılması da önerilmektedir. Mutasyonlar de novo veya kalıtılmış olabilir, anne babalar mutasyon için mutlaka kontrol edilmelidir.

Tuberoskleroz Kompleksi (OMIM#191100): Tuberoskleroz kompleksi, beyin, böbrekler, kalp, karaciğer, gözler, akciğerler ve cilt gibi diğer hayati organlarda malign olmayan tümörlerin büyümesine neden olan, nadir görülen otozomal dominant geçiş gösteren genetik bir hastalıktır. Klinikte nöbet, zihinsel yetersizlik, gelişimsel gecikme, davranış sorunları, cilt anormallikleri, akciğer hastalığı ve böbrek hastalıkları görülür. Sırasıyla hamartin ve tuberin proteinlerini kodlayan TSC1 ve TSC2 genlerindeki mutasyon nedeniyle meydana gelir. TSC2 mutasyonları vakaların çoğunluğundan sorumludur ve daha şiddetli bir kliniğe neden olma eğilimi gösterirler. Bu proteinler, hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenleyen “tümör büyümesini baskılayıcı” proteinler olarak işlev görürler. Hastalığın prevalansının 100.000'de 7 ila 12 olduğu tahmin edilmektedir. OSB popülasyonunda tuberoskleroz kompleksi prevalansı %1 ila 4 iken tuberoskleroz kompleksi olan bireylerin %25 ila 50'sinde OSB özellikleri mevcuttur.

Tuberoskleroz kompleksine bağlı olarak, beyin fonksiyonunun spesifik olmayan bir şekilde bozulması, nöbet ve bunların beyin gelişimi üzerindeki etkileri, bilişsel bozukluk ve OSB ile ilişkili bölgelerde beyin gelişiminde bir bozukluk olabilir veya daha az olasılıkla, bir TSC geni ile bir otizm duyarlılık geni arasında bir bağlantı olabileceği düşünülmektedir. [136] Yapılan çalışmalarda erken nöbet başlangıcı ve kortikal tuberlerin temporal loblardaki yerleşimi otizm gelişimi açısından risk faktörleri olarak gösterilmiştir. mTOR yolunun aktivasyonu yoluyla hücre içi

sinyalizasyonunun düzensizliği, otizme yatkınlığın belirlenmesinde doğrudan bir rol oynayabilir. Beyin plastisitesi döneminde nöbetin erken kontrolü ve otizmin erken yoğun davranışsal müdahalesi, nihai sonucu iyileştirebilir. Tüberosklerozda otizmin altında yatan patogenetik mekanizmaların daha iyi anlaşılması, hedefe yönelik ve potansiyel olarak daha etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yardımcı olabilir.[137]

Nörofibromatozis Tip 1 (OMIM#162200): Nörofibromatozis tip I (NF-1) veya von Recklinghausen sendromu, birçok insanda normal işlev için gerekli olan bir proteinin üretiminden sorumlu olan ve kromozom 17 üzerinde bulunan nörofibromin genindeki mutasyonların neden olduğu, multi sistem tutulumuna neden olan genetik bir bozukluktur. NF-1 hastalığında sinir sistemi boyunca vücudun herhangi bir yerinde büyüeyebilen tümörler görülebilir. Yaklaşık 2700 doğumda 1 görülen yaygın bir monogenik hastalık olan NF-1'den sorumlu olan genin kodladığı protein, otizmin patogenezinde rol oynadıkları bilinen MAPK ve mTOR yollarını da etkilemektedir. [138]

NF-1'in yaygın semptomları arasında gözün renkli kısmında Lisch nodülleri adı verilen kahverengimsi kırmızı lekeler, nörofibrom adı verilen iyi huylu deri tümörleri ve pleksiform nörofibrom adı verilen daha büyük, iyi huylu sinir tümörleri, skolyoz ve öğrenme güçlükleri yer alır. NF1'li çocuklarda otizm prevalansının %11 ila %26 arasında değiştiği ve genel popülasyonda bildirilen prevalanstan önemli ölçüde yüksek olduğu bildirilmiştir.[139]

İdiyopatik OSB genellikle zihinsel yetersizlikle ilişkilendirilirken, NF1 ile ilişkili OSB'si olan çocuklarda tipik olarak ortalama zeka düzeyi söz konusudur. NF1'li çocukların OSB tanısı aldığı yaş 10,65'tir; bu yaş idiyopatik OSB'li çocuklardaki yaklaşık tanı yaşı olan 4 yaştan önemli ölçüde geç bir yaştır. [138] NF1 ile ilişkili OSB semptomlarının ve fonksiyonel bozuklukların altında yatan nörobiyolojik mekanizmalar belirsizliğini halen korumaktadır.[140]

Cornelia de Lange Sendromu (OMIM#122470): Cornelia de Lange sendromu genetik bir hastalık olup kromozom 5, 10 ve X üzerinde yer alan bazı genlerdeki anormallikler ile ilişkilidir. Üç gendeki (NIPBL, SMC3 ve SMC1A) heterozigot nokta mutasyonları, bu vakaların yaklaşık %50-60'ından sorumludur. Bu sendroma sahip kişiler, hafif ila şiddetli arasında değişen bir dizi fiziksel ve bilişsel

zorluk yaşarlar. Sendromun çok çeşitli fenotipleri vardır. Sendromun tipik özellikleri arasında; kalın veya uzun medialde birleşen kaşlar, küçük bir burun, kısa boy, gelişimsel gecikme, uzun filtrum, ince üst dudak ve aşağı dönük ağız yer alır. Kesin insidansı bilinmemektedir, ancak 10.000 ila 30.000'de 1 olduğu tahmin edilmektedir.[141] Cornelia de Lange sendromu olan kişilerde saldırganlık, kendine zarar verme veya bir rutini güçlü bir şekilde tercih etme dahil üzere otizm benzeri davranışlar görülebilir. Hastaların çoğu otizmin tanı kriterlerini karşılamaktadırlar.[142]

2.4. Tanı Kriterleri

Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı 5.versiyonundaki (Diagnostic and Statistical Manual, Fifth Edition , DSM-5) tanı kriterleri, iki ana alandaki semptomlara odaklanır.

Tablo 2. DSM-V Otizm Spektrum Bozukluğu Tanı Ölçütleri

| |
|---|
| A. Aşağıda belirtildiği gibi, şimdi veya geçmişte farklı şekillerde görülen toplumsal iletişim ve toplumsal etkileşimde sürekli yetersizliğin olması. |
| 1) Toplumsal-duygusal karşılık vermedeki yetersizlik (örneğin; olağandışı toplumsal yaklaşımda karşılıklı diyalog yürütmekte çekilen güçlüğü; ilgilerini, duygularını veya duygulanımını paylaşmadaki yetersizlikten, sosyal etkileşime cevap vermemeye kadar olan yetersizlikler.) |
| 2) Toplumsal etkileşim için kullanılan sözel olmayan iletişimsel davranışlarda yetersizlik (örneğin; zayıf entegre olmuş sözel ve sözel olmayan iletişim, anormal göz teması ve beden dili veya jestleri anlamakta ve kullanmakta yetersizlik ve yüz ifadesi ve beden diline kadar bariz eksiklerin varlığı). |
| 3) İlişkileri geliştirmekte, devam ettirmekte ve anlamakta güçlük. (örneğin farklı toplumsal ortamlara uygun davranmamaktan, hayali oyun paylaşamamaya ve arkadaş edinememeye, arkadaşla ilgi duymamaya kadar görülen davranışlar). |
| Şiddeti; sosyal iletişimsel alanda yetersizlikler ve kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlara göre belirlenir. |
| B. Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı ile kendini gösteren, şu an veya geçmişte sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar, ilgiler ya da etkinlikler. |
| 1) Basmakalıp veya tekrarlayıcı motor hareketler, obje kullanımı veya konuşma (Basit motor stereotipler, oyuncakları dizme veya çevirme, ekolali, idiosentrik cümleler.) |
| 2) Aynı olmakta ısrar, rutine sıkı sıkıya bağlı olma veya ritüelleşmiş sözel ve sözel olmayan davranışlar, (ufak değişimlerde aşırı stres, geçişlerde zorluk, selamlaşma ritüelleri, her gün aynı yolu veya aynı yemeği tercih etme.) |
| 3) Konu veya yoğunluk açısından anormal olan sınırlı, sabitlenmiş ilgiler (yaygın olmayan nesnelere anormal aşırı bağlılık, aşırı tekrarlayıcı veya sınırlı ilgiler.) |
| 4) Duyusal olarak aşırı ya da az duyarlılık veya çevrenin duyusal boyutuna aşırı ilgi (acıya/sıcağa aşırı duyarsızlık, belirli ses veya dokunuşlara karşı beklenmeyen tepki, nesnelere aşırı koklama veya onlara aşırı dokunma, ışık veya hareketle görsel olarak çok meşgul olma.) |
| Şiddeti; sosyal iletişimsel alandaki yetersizlikler ve kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlara göre belirlenir. |
| C. Belirtiler gelişimin erken evrelerinde mevcut olmalı (toplumsal beklentiler sınırları aşındırmaya dek fark edilmemiş veya daha sonra hayatta öğrendiği stratejilerle maskelenmiş olabilir.) |
| D. Belirtiler sosyal, mesleki ve başka önemli alanlarda klinik olarak anlamlı düzeyde bozukluğa yol açmalıdır. |
| E. Bu bozukluk zihinsel yetersizlik veya genel gelişimsel gerilik sebebi ile olmamalıdır. Gerçi zihinsel yetersizlik ve OSB sıklıkla bir arada görülür, ancak OSB ve zihinsel engellilik tanısı konması için sosyal iletişimsel düzeyin genel gelişimin altında olması gerekir. |

DSM-IV'e göre Otistik bozukluk, Asperger bozukluğu ve başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk tanısı almış olanlara OSB tanısı verilmelidir. Sosyal iletişimsel alanda problem olan ancak OSB tanısı almayanlar

sosyal (pragmatik) iletişimsel bozukluk açısından değerlendirilmelidir. Zihinsel yetersizliğin eşlik edip etmediği, dil yetersizliğinin eşlik edip etmediği, bilinen bir tıbbi, genetik veya çevresel faktörün eşlik edip etmediği, başka nörogelişimsel, ruhsal veya davranışsal durumların olup olmadığı ve katatoninin eşlik edip etmediği belirtilmelidir.[9]

OSB kriterlerini karşılamak için semptomların erken gelişim döneminden beri mevcut olması, işlevselliği önemli ölçüde etkilemesi ve zihinsel yetersizlik veya global gelişim geriliği tanılarıyla daha iyi açıklanamaması gerekir.

Yaygın gelişimsel bozukluklar tanımı kaldırılarak alt grupların hepsi bir başlık altında toplanmış ve otizm spektrum bozukluğu ifadesi kullanılmıştır. Rett sendromu genetik alt yapısı nedeniyle bu başlıktan çıkarılmıştır. İkinci değişiklik DSM-IV'te bulunan üç alanın birleştirilmesidir. Sosyal etkileşimde bozukluklar ve iletişimde bozukluklar birleştirilerek sosyal etkileşim/iletişimde eksiklikler ve kısıtlı/tekrarlayan davranış kalıpları olarak iki kritere düşürülmüştür. Otizm spektrum bozukluğu tanısı için “sosyal etkileşim/iletişim eksiklikleri” alanındaki üç ölçütten üçünün; “sınırlı ve yineleyici ilgi, davranış ve etkinlikler” alanındaki dört ölçütten en az ikisinin karşılanması gerekmektedir. Kısıtlı/tekrarlayan davranış belirtileri listesine duyuşal uyaranlara karşı artmış veya azalmış tepki gösterme ya da çevrenin duyuşal uyaranlarına uygun olmayan bir ilgi gösterme ölçütü eklenmiştir. Belirtilerin üç yaşından önce başlama şartı kaldırılarak erken çocukluk döneminde ortaya çıkması şeklinde belirtilmiştir.

Sosyal etkileşim ve iletişimin birbirinden ayıramayacak olması, her otizmlı bireyde dil problemi olmaması ve dildeki gecikmelerin otizme özgü olmaması nedeniyle bu kriterlerin daha birleştirici olduğu düşünülmüştür. Bu değişiklikler, tanının hassasiyetinden ödün vermeden teşhisin özgüllüğünü iyileştirmiştir. Araştırmacılar belirtilerin hafiften ağıra değişen şiddette olması nedeniyle spektrum olarak değerlendirilmesi gereğini ortaya koymuştur. Yaygın gelişimsel bozukluk içindeki kategoriler arasındaki ayırım yeterince açık bir şekilde yapılamamaktadır. DSM-IV kriterlerine göre farklı klinisyenler aynı bireyi farklı şekillerde tanımlayabilmekte ve aynı birey farklı tanımlar alabilmektedir. Asperger sendromu ile yüksek işlevli otizm tanısını birbirinden ayırt etmek noktasında karşılaşılan güçlükler,

bu iki tanının gerçekten var olup olmadığı konusunda tartışmalara ve Asperger sendromunun otizmin farklı bir görünümü olduğu yönündeki görüşlere yol açmıştır.

Otizm spektrum bozukluğunun şiddet düzeyi her bireyin sahip olduğu güçlü ve zayıf yanlar göz önüne alınarak hafif, orta ve ağır olarak belirlenmiştir. Otizmlili bireyler arasındaki bireysel farklar diğer tüm psikiyatrik bozukluklarda görülenden daha belirgindir. Kategorik bir ayırım yapmaktan vazgeçilmesi ve şiddetine göre hastaların değerlendirilmesi bireylere sunulacak müdahale yöntemlerinin bireysel özellikler ve ihtiyaçlar üzerine şekillenmesini kolaylaştıracaktır. [9][143]

2.5. Klinik Bulgular

OSB'li bireyler, sosyal ilişkileri anlamakta ve bunlara dahil olmakta güçlük çekerler. Bulgular ciddiyete ve gelişimsel işlevselliğe göre değişebilir.

Dil alanında; dil gecikmesi (babıldama veya sözcükleri kullanmada gecikme (örneğin, 2 yaşına kadar 10'un altında sözcük kullanma), konuşmada gerileme veya duraklama, konuşabiliyorsa; tek veya düz tonlama, belirli kelimelerin ve deyimlerin sık tekrarı (ekolali); 3 yaşından sonra kendine adıyla veya "sen" veya "o" şeklinde atıfta bulunma, iletişim için dilin azaltılarak ve/veya seyrek kullanımı; örneğin, cümle kurabilmesine rağmen tek kelimelerin kullanımı görülebilir.

Kişilere yanıt verme kısıtlıdır. Örneğin, işitme yetisi normalken ismi ile seslendirildiğinde cevap vermeme veya yanıtta gecikme, sosyal gülümsemede azalma veya hiç olmaması, diğer insanların yüz ifadelerine veya duygularına karşı azalmış tepki veya hiç tepki vermeme, başkalarının isteklerine olağan dışı olumsuz tepki ("talepten kaçınma" davranışı) ve anne-baba veya bakıcı tarafından başlatılan kucaklamaların reddedilmesi sayılabilir.

Başkalarıyla etkileşime girerken kişisel alana ilişkin farkındalığın azalması veya hiç olmaması veya insanların kişisel alanlarına girmesine karşı olağandışı tepkiler vermesi, kendi yaşındaki çocuklar da dahil olmak üzere başkalarına sosyal ilginin azalması veya olmaması görülebilir. Başkalarını reddedebilir; başkalarıyla ilgilenirse, çocuk başkalarına uygunsuz bir şekilde yaklaşabilir, saldırgan veya yıkıcı görünebilir. Başkalarının eylemlerini taklit etmede ve hayal gücünde azalma vardır. Sosyal oyun başlatamaz, dahil olamaz veya tek oynamayı tercih ederler. Çoğu çocuğun hoşlandığı durumlardan zevk almazlar.

Sosyal iletişimde kullanılan jestler, yüz ifadeleri, vücut yönelimi, göz teması ve sohbe dahil olma yetenekleri azalmıştır. Bir kişiyle ilgi paylaşması gerektiğinde bakışları değiştirme, bir noktayı takip etme (diğer kişinin işaret ettiği yere bakmak gibi) ve ilgilendiği şeyi paylaşmak için işaret etmeyi kullanabilirler.

El çırpma, ayakta sallanma, dönme ve parmak sallama gibi tekrarlayan “klişeleşmiş” hareketleri vardır. Kapıların açılıp kapanması, lambayı söndürme ve açma gibi tekrarlayan ve basmakalıp oyunlar oynarlar. Aşırı odaklanmış veya sıra dışı ilgi alanları bulunur. Kendi ritüellerini takip etme konusunda aşırı ısrarcıdırlar. Değişime veya yeni durumlara karşı aşırı duygusal tepkiler verirler. Dokular, sesler veya kokular gibi duysal uyaranlara hassasiyetleri olabilir.

Küçük çocukların hayal gücü veya hayali oyun becerileri için genellikle sınırlı kapasiteleri vardır. Daha büyük çocuklar oyuna katılabilirler ancak esneklikten yoksun ve akranları için oldukça yönlendirici olabilirler. OSB'li bazı çocuklar yetişkinlerle iyi iletişim kurarlar, ancak aynı yaştaki akranlarıyla etkileşim kurmakta zorlanırlar.

OSB'li çocukların sosyal ilişkilerle ilgili içgöruları sınırlıdır. Gerçek bir arkadaş ile sıradan bir tanıdık arasındaki farkı, sosyal etkileşimlerdeki nüansları ve kibar davranışlar için sosyal beklentileri anlamakta güçlük çekerler. Ergenler ve genç yetişkinler, grup etkileşimlerine girmekte ve romantik ilişkiler kurmakta zorlanırlar.[144]

Belirti ve bulgular hastanın yaşına ve gelişim düzeyine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Henüz bebeklik dönemindeyken fark edilebilmesi için çalışmalar yürütülmektedir. Sosyal etkileşim ve iletişim bozuklukları bebeklikten itibaren vardır, yaygındır ve devamlılık gösterir. İlk belirtiler sıklıkla, konuşma gecikmesi ve bununla beraber sosyal etkileşimin gecikmesi ve sosyal etkileşime ilgi göstermemesi ya da alışılmadık sosyal etkileşimlerde bulunması, tuhaf davranış örüntüleri ile alışılmadık ilgi örüntülerinin olmasıdır. İki yaşında garip ve yineleyici davranışlar ve bu döneme özgü şekilde oyun oynamıyor olması göze çarpar.

Sıklıkla yaşamın ilk iki yılı içerisinde sosyal davranışları ya da konuşmada kademeli ve göreceli hızlı bir kötüleşme gerçekleşir. Bu tür kayıplar başka bozukluklarda nadir görülebildiğinden OSB için yararlı bir uyarıcı göstergedir. Bu durum tipik olarak 12-24 aylar arasında gerçekleşir.

Motor eksiklikler yaygın görülür. Bunlar arasında tuhaf yürüyüş biçimi, sakarlık ve diğer anormal motor göstergeler (parmak ucunda yürüme) yer alır. Kendine zarar verme (örneğin, başını vurma ve bileğini ısırma gibi) olabilir.

2.6. Komorbid Durumlar

2.6.1. Epilepsi

Epilepsi ve otizm birlikteliği sık görülür. Bu birliktelik her iki hastalık sürecini etkileyen altta yatan bileşenlerden kaynaklanmaktadır. OSB’de birçoğu epilepsi ile de ilişkili olan büyük miktarda etiyolojik heterojenite tanımlanmıştır. Genetik nedenler, metabolik durumlar ve çevresel faktörler her ikisine de yatkınlık yaratan faktörler olarak kabul edilirler. OSB’de erken çocukluk dönemi ve ergenlik döneminde epilepsi pik yapar. [145]

Son dönemde yapılmış ve 283.549 hastayı inceleyen bir meta-analizde otizmde epilepsi görülme prevalansı %12,1, epilepside otizm görülme prevalansı ise %9 olarak saptanmıştır. Epilepsi, otizmlı kadınlarda (%34) otizmlı erkeklere (%18) göre daha yüksek bir sıklıkta görülmektedir.[146]

Epilepsinin otizme neden olup olmadığına dair birçok çalışma vardır. Belirli durumlarda, örneğin, konvülsif olmayan status epileptikus ve Landau-Kleffner sendromunda otizme çok benzeyen klinik özellikler görülebilir. Etkilenmiş çocuk zayıf karşılıklı sosyal etkileşim, zayıf sözlü ve sözlü olmayan iletişim sergileyebilir ancak bu otizm değildir. Otizm, zamanla devam eden yaygın gelişimsel bir bozukluktur. Mevcut kanıtlar vakaların çoğunda otizmin nedeninin epilepsi olmadığını düşündürmektedir. Teşhis edilmemiş epilepsinin otistik gerilemede rol oynayabileceği ve antiepileptik tedavinin gerilemeyi tersine çevirebileceği bir alt grup olup olmadığı henüz belirlenmemiştir. Bir yandan otistik özelliklerin nedeni olduğundan şüpheleniliyorsa epilepsinin erken ve etkili bir şekilde tedavi edilmesi önemlidir, diğer yandan çoğu çocukta epilepsi herhangi bir otistik özelliğin nedeni olmayacaktır. Bununla birlikte, her iki durumda da epilepsinin iyi yönetilmesi gerekmektedir çünkü epilepsi otistik özelliklerin nedeni olmasa bile, onun etkili bir şekilde tedavi edilmesi bireyin ve ailenin yaşam kalitesini büyük ölçüde artırabilmektedir.[147]

Bazı epilepsi sendromları ve bu sendromlarda yer alan spesifik genetik faktörler, yüksek OSB riski ile ilişkilidir. Örneğin, TSC2 mutasyonu nedeniyle oluşan tuberoskleroz olgularında, bir voltaj kapılı nöronal sodyum kanalı geni olan SCN1A'daki mutasyonların neden olduğu Dravet sendromunda otizm benzeri özellikleri ve epilepsi birlikteliği vardır.[148] Hem otizme hem de epilepsiye yol açtığı tespit edilen genetik anormallikler arasında, bir dizi kopya sayısı değişikliği bulunmuştur. Tanımlanan anormalliklerden bazıları 1q21 delesyonu, 7q11.23 delesyonu, 15q11.1–q13.3 duplikasyonu, 16p11.2 delesyonu, 7q11.23 duplikasyonu, 18q12.1 duplikasyonu ve 22q11.2 delesyonudur. [147][149]

Otizm ve epilepsi arasında ortak çevresel faktörler incelendiğinde hava kirliliği, organofosfat pestisitleri ve fitalat maruziyetinin rolüne dair birkaç çalışma mevcuttur. Fetüsün genetik bir yatkınlığı varsa çevresel toksinlere maruz kaldığında epilepsi ve OSB olan çocuklar dünyaya gelebilir. İki duruma da sebebiyet verebilecek çevresel faktörler arasında intrauterin enfeksiyonlar, hamilelikte valproat kullanımı ve yenidoğan sarılığı sayılabilir. [147] Kuban ve arkadaşları, 28 haftanın altında doğan çocuklarla ilgili 10 yıllık takip çalışmasında erkeklerde %9 ve kızlarda %5 olacak şekilde yüksek bir OSB ve epilepsi oranı bildirmiştir.[150]

Birçok çalışmada sağlıklı kontrollerden ziyade nöbetsiz OSB'li hastalarda sublinik elektroensefalografik anormallik oranlarının arttığı bildirilmektedir. Bununla beraber sıklıkla daha düşük entelektüel işlevsellik ve daha ciddi işlevsiz davranışlarla ilişkilendirilirler ve bunlar genellikle daha şiddetli otizm biçimlerinin belirtileridir. [151]

2.6.2. Zihinsel Yetersizlik

Zamanla değişen tanı kriterlerinin ve otizm kavramının uygulanmasındaki farklılıklara rağmen, hemen hemen tüm çalışmalarda ZY'li bireylerde, entelektüel işlevi normal aralıkta olanlara göre daha yüksek bir otizm prevalansı saptanmıştır. Otizmli çocuklarla ilgili yapılan geniş çaplı araştırmalarda, çocukların yarısından fazlasında bir dereceye kadar ZY olduğu bildirilmiştir.[152]

Zihinsel yetersizliğin şiddeti arttıkça otizmin yaygınlığı da artmaktadır. Tanı kriterlerine ve kullanılan araçlara bağlı olarak, hafiften şiddetliye ZY olan kişilerde OSB prevalansında dört ila on kat artış olduğu gösterilmiştir.[153]

2.6.3. Epilepsi, Zihinsel Yetersizlik ve Otizm Birlikteliği

Otizimde epilepsi riskinin ZY ve cinsiyete göre değerlendirildiği ve 1963 ile 2006 yılları arasını içeren bir çalışmada ZY olan otizmlili bireylerde, ZY olmayanlara göre daha fazla epilepsi geliştiği gösterilmiştir. Otizm ve ZY olanlarda epilepsinin toplu prevalansı %21,5 iken, ZY olmayan otizmlilerde bu oran %8 olarak belirlenmiştir. Bu analiz, ZY olan otizmlili kişilerde epilepsi riskinin büyük ölçüde arttığını ortaya koymuştur.[154] Epilepsi ve zihinsel yetersizliği olan çocuklar, normal zekaya sahip epilepsili çocuklara göre önemli ölçüde daha fazla otizm riskine sahiptirler.[155]

2.6.4. Konjenital Kalp Hastalıkları

Çeşitli araştırmalar konjenital kalp hastalığı (KKH), nörogelişimsel gecikmeler ve kötü okul performansı arasında bir bağlantı olduğunu göstermiştir. Nörolojik bozukluğun etiyolojisinin çoğunun ameliyat öncesi, ameliyatın kendisi ve ameliyat sonrası faktörlerin bir kombinasyonundan kaynaklandığı düşünülse de bu konuda tam bir kesinlik yoktur.[158] 2019 yılında geniş bir hasta kohortu ile yapılmış bir çalışmada konjenital kalp hastalığı bulunan çocuklarda otizm sıklığında artış olduğu gösterilmiş ve KKH alt tipleri (atriyal septal defekt ve ventriküler septal defekt) ile OSB arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur.[156] Genel popülasyona göre KKH olanlarda otizm gelişme ihtimalinin 1,97 kat arttığı gösterilmiştir.[157]

KKH ve OSB arasındaki nedensel bağlantı bilinmemektedir. Ortak bir mekanizma kanıtının bulunabilmesi için özellikle OSB ve KKH birlikteliğinin sık görüldüğü DiGeorge sendromu ve büyük arterleri içeren konotrunkal defektler ile ilgili birçok araştırma yapılmıştır.[158], [159] CHARGE sendromu, yüksek KKH insidansı olan bir başka genetik hastalıktır. Yakın tarihli bir meta-analize göre, CHARGE sendromunda OSB prevalansı %30 bulunmuştur. [160]

KKH ve OSB arasındaki bağlantı çevresel veya klinik faktörlerden kaynaklı olabilir. Konjenital kalp hastalıklarında hem *in utero* hem de perioperatif dönemde serebral hipoperfüzyon otizm gelişimi ile ilişkili olabilir. Sendromik olmayan otizm ile konjenital kalp hastalıkları arasında genetik bir bağlantı henüz gösterilememiştir.[161]

2.6.5. Uyku Bozuklukları

Uyku bozuklukları, otizmli bireylerde önemli bir sorundur ve bu bireylerin yaklaşık %80'inde mevcuttur. Uyku bozuklukları, otizmli çocukların anne ve babaları tarafından bildirilen en yaygın endişelerden biridir; çünkü uyku sadece çocukları değil ailelerini de etkiler. Uyku sorunları uykuya dalmada güçlük, düz pozisyonda uyuyamama, gece tekrar uyanmalar, uyurgezerlik, öğrenme sorunları, hiperaktivite, dikkatsizlik, kaygı, saldırganlık ve çeşitli sağlık sorunlarına neden olabilir. Hormonal dengesizlikler, gastrointestinal sistem bozuklukları, nöbet aktivitesi, kötü uyku ortamı, uyku apnesi veya otistik semptomları tedavi etmek için yaygın olarak kullanılan bazı ilaçlar uyku kalitesini etkileyebilir. OSB'li çocuklar üzerinde yapılan polisomografik çalışmalar, anormalliklerin çoğunun hızlı göz hareketi uykusuyla (REM) ilişkili olduğunu göstermiştir. [162], [163] Uyku bozuklukları çoğunlukla tedavi edilebilir. Yatma zamanı rutinleri ve uykuya uygun yaklaşımlar gibi farmakoterapötik olmayan müdahalelerin uygulanması, davranış yönetiminin temel dayanağıdır. Farmakoterapi ile tedavi stratejileri, OSB'li çocukların yaşam kalitelerini artırmaya yardımcı olabilir.[164]

2.6.6. Gastrointestinal Sistem Bozuklukları

Otistik çocukların %46 ila %84'ünde gastrointestinal sistem (GIS) problemler bildirilmiştir. OSB'li çocuklarda gözlenen en yaygın GIS sorunları arasında; kronik kabızlık, kronik ishal, gastroözofageal reflü hastalığı, bulantı, kusma, kronik gaz, karın ağrısı, ülserler, kolit, inflamatuvar barsak hastalığı ve gıda intoleransı yer alır.[165]Gıda alerjileri genel pediatrik popülasyondaki %5-8 görülürken bu rakam OSB'li çocuklarda %20-25'tir. OSB'li çocuklarda GIS bozuklukları için ortak mekanizmalar arasında bağışıklık disfonksiyonu, bağırsak iltihabı, mikrobiyota düzensizliği ve disbiyoz yer alır. Aynılık konusunda ısrar, hastaların klişeleşmiş diyetler talep etmelerine yol açabilir, bu da lif, sıvı ve diğer gıdaların yetersiz alımına yol açarak GIS semptomlarına neden olabilir. Bazı ilaçlar bağırsak fonksiyonunu etkileyebilir.[166]

Ne yazık ki, özellikle otizmli birçok çocuk semptomlarını etkili bir şekilde iletmediği veya doktorlarına rahatsızlıklarını ifade edemediği için, bu belirtiler tıbbi bir durumdan ziyade davranışsal bir sorun olarak göz ardı edilebilmektedir.[167]

2.6.7. İmmün, Otoimmün ve Alerjik Bozukluklar

OSB'li çocukların önemli bir kısmında kalıcı nöroinflamasyon, değişmiş inflamatuar yanıtlar ve immün anormallikler olduğuna dair kanıtlar vardır. OSB'li çocukların yaklaşık %25'inde bağışıklık yetersizliği ve işlev bozukluğu görülür. Laboratuvar testlerinden toplam IgG düzeyi, IgG alt sınıfları ve kantitatif immünoglobulin düzeyleri yapılabilir.[168] İmmün yetmezliği tedavi etmek için, her 3-4 haftada bir intravenöz immünoglobulin verilebilir.[169] Bu tedavi ile otizmliler bazı çocuklar bilişsel ilerleme ve dil ve sosyal becerilerde gelişme yaşarlar. Bazı çalışmalar ayrıca anti-beyin antikörlerinin otizmde önemli bir rolü olabileceğini göstermiştir. [170]

Alerjik bozukluklar, OSB'li bireylerde genel popülasyona göre daha yaygındır. Semptomların gelişimini veya şiddetini etkilerler ve etkilenen bireylerde sorunlu davranışlara neden olurlar. OSB'li çocuklarda astım, burun alerjileri, atopik hastalıklar, gıda alerjileri ve intoleranslar gibi çeşitli alerjik belirtiler ortaya çıkabilir.[171]

2.6.8. Diğer Komorbiditeler

Distrofinopatili hastalarda OSB prevalansı yüksektir. Duchenne musküler distrofisi sadece bir kas hastalığı olmayıp aynı zamanda beynin de etkilendiği bir hastalıktır. Parmak ucunda yürümesi olan otizmliler herhangi bir çocuğun Duchenne musküler distrofisini ekarte etmek için kreatin fosfokinaz seviyelerine bakılmalıdır.[172]

OSB'li çocuklarda otonom sinir sistemi disfonksiyonu sık görülür. Sempatik aktivitede artış ve parasempatik aktivitede azalma görülebilir. Bu otonomik dengesizlik, kalp atış hızındaki değişiklikler, ortalama arteriyel ve diyastolik kan basıncında artış, atipik pupiller ışık refleksi ve anksiyeteye sebep olabilir.[173]

Tuvalet, bağımsız yaşam için gerekli olan önemli bir beceridir. Bu nedenle, idrar kaçırma, otizmliler için iyi bir yaşam kalitesinin önünde önemli bir engeldir. Otizmliler çocuklarda sözel ve bilişsel düzey tuvalet eğitiminin tamamlandığı yaşla önemli ölçüde ilişkilidir. Otizmliler çocukların yaklaşık %30'unda tuvalete gitme kaygısı vardır ve en çok sözel engelli bireylerde görülür. Otizmliler çocuklar, duyuşsal aşırı duyarlılık, iletişim sorunları, özgüven sorunları ve kısa dikkat süresi nedeniyle tuvalet eğitimi sorunları yaşarlar. Tuvalet eğitimi sorunu olan çocuklar toplum içinde

utanma, cezalandırılma ve özgüven kaybı riskiyle karşı karşıyadır. Ayrıca beş yaşına kadar tualeti kullanmayan çocuklar mesane kontrolünü kaybetme eğiliminde olurlar.

[174]

2.7. Ayırıcı Tanı

OSB'nin ayırıcı tanısı karmaşıktır çünkü ayırıcı tanıdaki birçok durum OSB ile de ortaya çıkabilir. Küçük çocuklarda dikkate alınması gereken en önemli durumlar arasında; dil bozukluğu, zihinsel yetersizlik, global gelişim geriliği ve işitme kaybı yer alır.

Zihinsel yetersizliği/ Global gelişim geriliği olan çocuklar "otistik özelliklere" sahip olup, OSB kriterlerini karşılamayabilirler. Basmakalıp davranışların yanı sıra sosyal ve iletişim becerilerinde gecikmeler yaşanabilir. Zihinsel yetersizliği olan çocuklar, aynı bilişsel düzeydeki OSB'li çocuklara göre genellikle daha iyi sosyal ve iletişim becerilere sahiptirler.

Konuşma ve dil bozukluğu olan çocuklar, işaret etme ve jestler gibi sözel olmayan iletişim biçimleriyle bunu telafi edeceklerdir. Göz teması kurarlar ve yüz mimiklerini kullanırlar. İletişim güçlüklerinden dolayı bazı sosyal bozulmalar olabilese de ciddi sosyal eksiklikleri yoktur. İşitme kaybı olan çocuklar, isme zayıf tepki vermek gibi OSB için bazı "tehlike işaretleri" gösterebilirler. Ancak, tipik olarak beklendiği gibi sözel olmayan iletişim ve oyun becerileri geliştirirler ve basmakalıp veya kısıtlanmış davranış kalıpları yoktur. OSB'li çocuklar "seçici işitme" sahibi olarak tanımlanabilirler. Yani, isimleri çağrıldığında tepki vermeyebilirler, ancak diğer seslere karşı aşırı duyarlıdırlar. İşitme bozukluğu olan çocuklar, işitme kaybının derecesine bağlı olarak biraz değişken olsa da genellikle gürültülere yeterince tepki vermezler.

Obsesif kompulsif bozuklukta görülen obsesif düşünceler ve tekrarlayan eylemler, OSB'de görülen ritüel davranışlara ve motor stereotiplere çok benzer görünebilirler. Genel olarak basmakalıp davranışlar sakinleştirici olup veya tercih edilebilirken, tikler ve rutinler birey için sıkıntı verici olabilir. Obsesif kompulsif bozukluğu olan çocukların yoğun ilgilerinin yanı sıra tekrarlayan davranış ve ritüelleri vardır, ancak sosyal iletişim veya etkileşimde bozulma yoktur.

Kaygı sorunu olan çocuklar, başkalarıyla etkileşim kurmakta tereddüt edebilirler. Anksiyetesi olan çocuklar uygun sosyal içgörüyü sahiptir. Utangaç çocukların göz teması ve sosyal girişimleri azalmış olabilir. Kaygılı çocuklar değişime dirençli olabilir ve tanıdık rutinleri tercih edebilirler. Bununla birlikte, kaygılı çocuklar tipik olarak sosyal ilgilerini ve içgörülerini korumuşlardır ve yüksek düzeyde basmakalıp davranışlar sergilemezler.

DEHB olan çocukların hiperaktiviteleri ve dürtüselliikleri nedeniyle sosyal becerilerinde bozulmalar olabilir. Dikkatsizlik nedeniyle konuşmayı sürdürmekte zorlanabilirler. Bununla birlikte, DEHB'si olan çocuklar, paylaşılan zevk ve sosyal karşılıklılık veya tekrarlayıcı davranışlarda ilişkili bozulmalara sahip değildirler.

Tourette sendromunda görülen tikler OSB ile ilişkili motor stereotiplere benzer görünebilir. Tourette sendromlu çocuklar genellikle OSB'de görülen sosyal veya iletişim bozukluklarına sahip olmayacaktır. Bununla birlikte, utanç veya akranlardan kaçınma nedeniyle bir miktar sosyal izolasyon olabilir.

Önemli bir istismar veya ihmal geçmişi olan çocuklar içine kapanabilir ve başkalarıyla etkileşime girmekten çekinebilirler. Ayrıca dil kaybı ve davranış sorunları gibi becerilerde gerileme olabilir. OSB'li çocuklar genellikle yüksek seslere aşırı duyarlı olma veya belirli gıda dokularından kaçınma gibi duyuşal sorunlara sahiptir. Duyuşal bozuklukları olan ancak otizm spektrumunda olmayan bir çocuk OSB'nin temel özelliklerine sahip olmayacaktır.

Landau Kleffner sendromlu çocuklarda, uyku sırasında epileptik nöbetlerin başlamasıyla ilişkili olarak dili anlama (işitsel sözel agnozi) ve sözel ifade (afazi) becerilerinde kayıp görülür. OSB'nin aksine, Landau Kleffner sendromlu çocuklar tipik erken gelişim gösterirler ve bunu 3-6 yaşlarında dil işlevi kaybı izler.[175], [176]

2.8. Tarama ve Tanı

Otizm spektrum bozukluğunu teşhis etmek için herhangi bir kan testi, görüntüleme yöntemi yoktur. Bu nedenle teşhis zor olabilir. Doktorlar tanı koymak için çocuğun gelişim geçmişine ve davranışına bakması ve şüphelenmesi gerekmektedir.

OSB bazen 18 aylıkken veya daha küçük yaşlarda tespit edilebilir. İki yaşına gelindiğinde, deneyimli bir profesyonel tarafından konulan teşhis “güvenilir” kabul

edilebilir. Bununla birlikte, birçok çocuk daha ileri yaşlara kadar kesin bir tanı alamazlar. Bazı insanlara ergenlik veya yetişkinlik dönemine kadar teşhis konulamaz. Bu gecikme, OSB'li kişilerin ihtiyaç duydukları yardıma erken dönemde erişememesine sebep olabilir.

Amerikan Pediatri Akademisi, 18 aylık ve 24 aylık tüm çocuklar için OSB taraması yapılmasını önermektedir. Tarama ayrıca, OSB tanılı kardeş öyküsü gibi artan OSB riski olduğunda da yapılmalıdır. En sık kullanılan tarama aracı, 20 maddelik bir anne-baba raporu ölçüsü olan Değiştirilmiş Erken Çocukluk Dönemi Otizm Tarama Ölçeğidir(M-CHAT). M-CHAT yaşı 18 ay-36 ay arasında olan tüm çocuklara uygulanabilir. Ölçeğin uygulaması yaklaşık olarak 5-15 dakika içinde tamamlanmaktadır. Bu ölçek toplam 23 maddeden oluşmaktadır. Ölçekteki bazı maddeler doğrudan otizmin erken yaştaki belirtileri ile ilgili maddelerdir. Bazı maddeler ise otizm ile ilgili olmayan ancak anne-babaların dikkatlerini otizm üzerinde yoğunlaştırmalarını engellemek amacıyla konmuş maddelerdir. Anne babalar tarafından verilen yanıtlar sonucunda değerlendirilen çocukta otizm şüphesi olup olmadığı belirlenmektedir.

Bir tarama aracı kullanılarak yapılan kısa bir test tanı sağlamaz, ancak çocuğun doğru gelişim yolunda olup olmadığını veya bir uzmanın daha yakından bakması gerekip gerekmediğini gösterebilir. Tarama aracı risk tanımlarsa, resmi bir gelişimsel değerlendirmeye ihtiyaç duyulabilir. Bu resmi değerlendirme gelişimsel çocuk doktoru veya çocuk psikiyatristi gibi bir uzman tarafından yapılır. [177]

Riskli bulunan çocukların bakım vericilerinden detaylı bir gelişimsel öykü alınmalıdır. OSB semptomlarının geçmişi Sosyal Duyarlılık Ölçeği gibi anketlerle desteklenebilir. Bu anketlerin hiçbiri OSB tanısı koymak için tek başına yeterli değildir, ancak tümü OSB semptomlarını ortaya çıkarmak için yapılandırılmış bir yaklaşım sağlar.

Klinik değerlendirme sırasında OSB semptomlarının gözlemi, DSM-5 kriterlerinin değerlendirilmesine kolaylık sağlar. Teşhisi doğrulamak için yapılandırılmış veriler sağlamak üzere kullanılan doğrulanmış gözlem araçları arasında Otizm Teşhis Gözlem Programı, (ADOS-2) ve Çocukluk Otizm Derecelendirme Ölçeği (CARS-2) kullanılabilir. Hastaların otizmden şüphelenildiği

anda işitme testi, görme değerlendirilmesi, ifade edici ve alıcı dil değerlendirilmesi, motor değerlendirme yapılmalıdır.[178]

Fizik muayenede özellikle dismorfik bulguların varlığı, kas tonusu ve refleksler, baş çevresi ölçümü ve tuberoskleroza yönelik wood lambası ile cilt muayenesine dikkat edilmelidir.

OSB'li tüm çocuklara mikrodizin analizi yapılmalıdır. OSB'li bireylerin %10-15'inde mikrodizin analizinde anormallik saptanmaktadır. Mikrosefali, dismorfik özellikler, konjenital anomaliler veya nöbet gibi ek patolojileri olan hastalarda bu oran yaklaşık %30'a çıkar. Mikrodizin teknolojisi, kopya sayısı değişikliklerini saptayabilir. Ancak DNA dizileme hatalarını, dengeli translokasyonları veya diğer yeniden düzenlemeleri ve trinükleotit tekrar uzunluğundaki anormallikleri saptayamayacaktır. Bu nedenle OSB'li tüm erkek çocuklar için Frajil X sendromuna yönelik genetik test mutlaka önerilmektedir. Bu test fiziksel özellikleri frajil X sendromunu düşündüren veya aile öyküsünde frajil X, X'e bağlı zihinsel yetersizlik, tremor, ataksi veya erken yumurtalık yetmezliği öyküsü olan bireylerde de düşünülmelidir.

OSB tanılı kızlar mikrodizin analizinin normal saptanması durumunda MECP2 genine yönelik genetik test mutlaka yapılmalıdır. Hipotoni, salya akması ve sık solunum yolu enfeksiyonu olan erkek çocuklarda MECP2 delesyon/duplikasyon testinin yapılması da mutlaka akılda tutulmalıdır. OSB olan ve baş çevresi ortalamasının 2,5 standart sapmasından daha yüksek olan tüm bireylerde hamartom tümörü bozuklukları (Cowden, Proteus benzeri, Bannayan-Riley Ruvakaba sendromları) riski bulunduğundan PTEN genine yönelik DNA dizi analizi yapılmalıdır. Karyotip analizi, mikrodizin analizinin olmaması durumunda veya annede çok sayıda düşük öyküsünün olması durumunda özellikle dengeli bir kromozomal yeniden düzenlemenin ortaya çıkarılmasına yönelik (translokasyon, inversiyon gibi) yapılabilir. Diğer laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri etkilenmiş çocuğun öykü ve fizik muayene bulguları doğrultusunda planlanabilir. Beyin görüntüleme, mikrosefali, global gelişim geriliği veya nörolojik muayenede fokal bulguların saptanması durumlarında endikedir. OSB'de makrosefali oranının yüksek olması (%25'e kadar) nedeniyle, görüntüleme tek başına makrosefali için endike değildir. MRG, OSB'li yeni yürümeye başlayan çocuklarda sıklıkla tanımlanan, yaşamın 2. yılında hafif dil gerilemesi (birkaç kelime kaybı) için önerilmez. Nöbet veya gelişimsel gerileme endişesi olan çocuklara

elektroensefalogram (EEG) yaptırılmalıdır. Gelişimsel gerilik, hipotoni, nöbet, gıda intoleransı, işitme kaybı, ataksi veya dismorfik yüz özellikleri olan çocuklarda metabolik testler önerilmektedir.[144], [178]

2.9. Tedavi

2.9.1. Eğitim

Otizm için birincil tedavi tıbbi ortamın dışında yapılır ve gelişimin desteklenmesi ve çeşitli eğitim programlarının uygulanmasını içerir. Hastanın yoğun davranış terapisi alması bugüne kadar gösterilmiş en etkili tedavidir. Tedaviye ne kadar erken yaşta başlanırsa sonuçlar o kadar iyi olur. Herkes için uygun olacak ortak bir tedavi programı bulunmadığından uygulanacak eğitim programı mutlaka bireyselleştirilmelidir.[179]

Uygulamalı davranış analizi davranışsal yöntem olarak bilinmektedir. İstenen davranışın pekiştirilmesi, dikkatli veri toplama ve verilerin gözden geçirilmesine dayalı tedavi programı kullanılarak geleneksel davranışsal bir çerçeve içinde becerilerin doğrudan kademeli olarak öğretilmesini içerir. Bu yöntem, birey davranışlarını ve bu davranışlarla ilişkili çevresel özellikleri objektif olarak analiz etmeye dayalıdır. Çeşitli ödül mekanizmaları ve çok gerektiğinde bazı caydırıcı mekanizmalar kullanılarak uygun davranışları artırmaya, uygun olmayan davranışları ise azaltmaya çalışmaktadır. Bu yöntemde, davranışın nedeni kişilerde değil, kişinin çevreyle etkileşiminde görülür. Bu nedenle, problem davranış azaltılmaya çalışılırken öncelikli olarak davranış öncesi, davranış sırası ve davranış sonrası durumların ya da olayların gözlenmesi gerekir. Daha sonra ise davranışa zemin hazırlayan durumlar ortadan kaldırılır, azaltılmak istenen davranış ortaya çıktığında görmezden gelinir ya da caydırılır.

Uygulamalı davranış analizi otizmde uygulanan diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında, başarısını deneysel araştırmalarla bilimsel olarak gösterebilen tek yöntem olarak dikkat çekmektedir.

Otistik ve İletişim Engelli Çocukların Tedavisi ve Eğitimi (*Treatment and Education of Autistic and Related Communication Handicapped*, TEACHH) gibi eğitim yaklaşımları görsel destekleri ve ortamın OSB'li öğrencilerin iletişim güçlüğü,

zamani anlama ve öğrenme ihtiyacı gibi bireysel ihtiyaçlarına göre ayarlanmasını içerir. Bu yöntemde, çocuğun çevreye uyması değil, çevrenin çocuğa uyması amaçlanır. Dolayısıyla, fiziksel ortam özel olarak yapılandırılır, etkinlikler düzenlenir ve takip edilebilecek görsel planlar hazırlanır. Daha şiddetli semptomları olan daha büyük çocuklar için, çevreyi ayarlamaya ek olarak davranışsal yöntemler de kullanılır.

İlişki temelli yöntemler, çocuklarda duygusal gelişimi ve bağlanmayı ön planda tutan yöntemlerdir. Bu yöntemlerde çocukla serbest oyun ortamlarında sosyal etkileşimlerde bulunmak esastır. Sosyal öyküler hazırlanırken, okuma-yazma bilen çocuklarda basit cümlelerden, okuma-yazma bilmeyen çocuklarda da resimlerden yararlanılarak öyküler hazırlanır. Hazırlanan öyküler çocuklara sosyal ortamlarda ne yapmaları gerektiğini anlatır.

Yardımlı iletişim olarak da bilinen kolaylaştırılmış iletişim, sözel iletişim kuramayan otizmli çocuklarla kullanılan alternatif bir iletişim yöntemidir. Bu yöntem, çocuğun mesajının, bir yardımcının fiziksel desteğiyle yazılı hale getirilmesidir. Fotoğrafları veya resim simgelerini kullanan artırıcı iletişim yaklaşımları, anlama ve iletişim kurma becerisini geliştirebilir. Farklı düzeylerde karmaşıklık, esneklik ve teknolojiye sahip bir dizi seçenek vardır.

2.9.2. Terapi Yöntemleri

Duyusal bütünleştirme, otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda duyu organlarının sağladığı bilgileri algılama, işleme ve anlamlandırma yeteneğinde bazı sorunlar olduğunu varsayar. Dolayısıyla, bu sorunları gidererek ve duyu bütünlüştürme yeteneğini geliştirerek zihinsel işlevleri arttırıp, davranış sorunlarını azaltmayı hedefler. Genellikle uğraşı terapistleri tarafından yürütülen duyu bütünlüştürme etkinlikleri arasında; vücudu fırçalamak, dizleri ve dirsekleri sıkıştırmak ve hamakta sallanmak vb. sayılabilir.

İşitsel bütünleştirme terapisinde işitsel bütünleştirme terapisinin başında çocuğun hangi frekanslara karşı aşırı hassas olduğu belirlenir ve terapi seanslarında bu frekanslardan arındırılmış olan müzikler çocuğa kulaklıklardan dinletilir. Bu yöntemin bazı seslere ilişkin aşırı hassasiyeti ve davranış sorunlarını azalttığı yönünde araştırmalar mevcuttur. Müzik terapisti birlikte şarkı söyleme, enstrüman çalma ve

müziğe dansla eşlik etme etkinlikleri aracılığıyla sertifikalı terapistler tarafından uygulanan terapi yöntemidir.

Konuşma ve dil terapisi kelime dağarcığı, anlama ve pragmatik becerilerin geliştirilmesine yardımcı olabilir. OSB'li çocuklar, anlama, beklentileri anlama ve ihtiyaçlarını iletme konusunda görsel desteklerden yararlanırlar.

2.9.3. Farmakolojik Tedavi

İntranazal oksitosin tedavisinin OSB'li çocuklarda, özellikle tedavi öncesi oksitosin seviyeleri düşük olanlarda sosyal işlevselliği iyileştirebileceği düşünülmektedir. OSB'de DEHB için uyarıcı ilaç, atomoksetin ve α agonistlerinin kullanımını destekleyen kanıtlar vardır. DEHB ve kaygıyı tedavi etmek için kullanılan ilaçlar, OSB'de aktivasyon veya sinirlilik ile sonuçlanabilir ve dikkatli izlemeyi gerektirir. SSRI anksiyete için kullanılabilir ve ergenlerde depresyon için de yararlı olabilir. Yalnızca fluoksetin kullanımının otizm şiddetini azalttığına dair kanıt seviyesi yüksektir.[180] Benzodiazepinin kullanımı dış ve tıbbi prosedürler veya uçak yolculuğu ile tetiklenen durumsal kaygı için yararlı olabilir. Melatonin uyku başlangıcını iyileştirmek için kullanılabilir. Klonidin veya trazodon uykuya başlama ve sürdürme için kullanılabilir. α -adrenerjik agonistler, belirgin davranışsal düzensizlikleri gösteren çocuklarda yardımcı olabilir. OSB'li çocuklarda hem risperidon hem de aripiprazolün sinirlilik, saldırganlık ve kendine zarar verme durumlarını azaltmada etkili olduğunu belgeleyen çeşitli çalışmaları vardır. Yan etkiler arasında kilo alımı ve metabolik sendromun yanı sıra geç diskinezi ve ekstrapiramidal hareketler yer alır.

Bugüne kadar yapılan en geniş katılımlı çalışmada OSB'li 60.641 hasta değerlendirilmiş ve bu ulusal örnekleme bir yıllık süre boyunca psikotrop ilaç prevalansının %56 olduğunu bildirilmiştir. Bu çalışmada en sık reçete edilen madde grubu antipsikotikler (%31) olmuştur. Bunu antidepresanlar (%25) ve uyarıcılar (%22) izlemiştir. [181]

Otizm spektrum bozukluğu tedavisine yönelik tedavi protokollerinin en ünlüsü DAN protokolüdür. DAN protokolünde yer alan başlıca tedavi uygulamaları vitamin, mineral, amino asit ve yağ asitleriyle yapılan besin destekleri, glüten-kazein diyeti,

gizli besin alerjilerinin araştırılması ve bu araştırmaların sonucuna bağlı özel diyet, bağırsaklardaki bakterilerin probiyotik ürünlerle tedavisi ve ağır metal atımını içerir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniğine 1 Ocak 2016- 31 Aralık 2021 tarihleri arasında başvurmuş, otizm spektrum bozukluğu tanısı olan ve genetik nedenler açısından tetkik edilmiş 260 hasta dahil edilmiştir. Hastalara 2013 tarihinden önce DSM-IV kriterlerine göre, 2013 tarihinden itibaren DSM-V kriterlerine göre tanı konduğu ve bu tarihten itibaren alt başlıkların kaldırılarak tüm vakaların OSB şemsiyesi altında takip edildiği ön görülmüştür. Hasta kayıtlarına Çocuk Genetik Hastalıkları Dosya Arşivi ve Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Nucleus veri tabanı bilgi sistemi aracılığıyla ulaşılmıştır. Elde edilen veriler retrospektif şekilde değerlendirilmiştir. Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır (GO 22/007) (Ek 1).

Çalışmaya alınan hastaların dosyalarından, doğum tarihi, veri toplanması sırasındaki güncel yaşları, Çocuk Genetik Polikliniğine başvuru tarihi, başvuru yaşı, otizm tanı yaşı, genetik tanı yaşı, cinsiyet, akrabalık bilgisi, anne-babanın gestasyon sırasındaki yaşları, antropometrik ölçümleri (baş çevresi ölçümleri), fenotipik özellikleri, fizik muayene bulguları, kronik hastalık bilgileri, görüntüleme tetkikleri, klinik bulguları ve klinik tanılarına ulaşılmıştır. Akrabalık ilişkisi açısından üçüncü derece kuzen veya daha yakın bireyler arasında gerçekleştirilen evlilikler “akraba evliliği” olarak değerlendirilmiştir. Akrabalık dereceleri bu çalışmada incelenmemiştir. Bu elde edilen veriler Hasta Veri Formuna (Ek 2) aktarılmıştır.

Baş çevresinin muayene eden doktor tarafından esnemeyen mezura ile oksipital çıkıntıdan, yan taraflarda kulak üzerinden ve alından kaşların üstünden olmak şartıyla standart şekilde ölçüldüğü öğrenilmiştir. İki yaşına kadar çocukların baş çevresi persentil ve SSS hesaplamaları CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) verileri baz alınarak, iki yaş üzeri çocuklar için ise baş çevresi persentil ve SSS hesaplamaları WHO verileri baz alınarak gerçekleştirilmiştir.

Hastalara uygulanmış görüntüleme yöntemleri kaydedilmiştir. Olguların beyin manyetik rezonans görüntüleme bulguları, ekokardiyografi bulguları, abdomen ve ürener ultrason bulguları normal ve patolojik olarak gruplandırılmıştır. Beyin manyetik rezonans görüntüleme bulguları 2020 yılında 117 OSB vakasının beyin MRG

sonuçlarını inceleyen bir çalışmada kullanılan sınıflandırmaya dayanarak majör ve minör anomaliler olarak kategorize edilmiştir.[182] EKO bulguları şant hastalıkları ve kapak anomalileri olarak sınıflandırılmıştır.

Doğuştan kalp anomalileri, beynin yapısal anomalileri, ekstremite anomalileri, damak ve dudak yarığı, skolyoz, ürogenital sistem anomalileri, mikroftalmi ve glokom gibi bulgular yapısal anomaliler olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalara yapılan genetik test (Kromozom analizi, Frajil X Sendromuna yönelik PZR Tabanlı Test , mikrodizin analizi, FISH analizi, MLPA analizi, DNA dizi analizi ve tüm ekzom dizi analizi) sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme sırasında çeşitli veritabanları (*ClinVar*, *Varsome*, *Frankline Genoox*, *OMIM* ve *PubMed* gibi) kullanılmıştır.

Verilerin Analizi

Araştırmada elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı analizlerde kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%) kullanılarak, sayısal veriler ise ortalama±standart sapma, ortanca (Interquantile range (IQR)) kullanılarak gösterildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare (χ^2) testi Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ve Shapiro Wilk testleri ile incelendi. Bağımsız iki gruptaki normal dağılmayan sayısal verilerin dağılımı Mann Whitney U Testi ile incelendi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniği'ne yapılan bu çalışmaya en az bir genetik tetkik uygulanmış 260 OSB tanılı çocuk dahil edilmiştir.

4.1. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri

Çalışma verileri toplanması esnasında katılımcıların güncel yaşları kaydedilmiştir. Güncel yaş ortalaması $9,39 \pm 3,35$ yıl, OSB klinik tanı yaşı ortalaması $3,22 \pm 1,54$ yıl ve çocuk genetik polikliniğine başvuru yaşı ortalaması $4,53 \pm 2,67$ yıl olarak tespit edilmiştir. Katılımcıların %75,8'i (n=197) erkek, %24,2'si (n=63) kız idi. Katılımcıların yaş ve cinsiyet özellikleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastaların (n=260) Sosyodemografik Özelliklerinin Dağılımları

| | Ortalama \pm SS | Ortanca (IQR) |
|-------------------------------|-------------------|----------------|
| Güncel Yaş (yıl) | 9,39 \pm 3,35 | 9,0 (7,0-11,5) |
| Klinik Tanı Yaşı (yıl) | 3,22 \pm 1,54 | 3,0 (2,0-4,0) |
| Başvuru Yaşı (yıl) | 4,53 \pm 2,67 | 4,0 (3,0-5,0) |
| Cinsiyet | n | % |
| Erkek | 197 | 75,8 |
| Kız | 63 | 24,2 |
| Toplam | 260 | 100 |

Genetik tanısı olan hastalarda (n=51) ortalama genetik tanı yaşı $5,78 \pm 3,68$ yıl, başvuru ve genetik tanı arasında geçen ortalama süre $1,78 \pm 2,43$ yıl olarak tespit edilmiştir. Başvuru anında OSB tanısı olup genetik tanısı olmayanlar da bu incelemeye tabi tutulmuştur. Genetik tanısı olup izleminde OSB tanısı alanlar analize dahil edilmemiştir. Genetik tanı yaşı ve genetik tanı alma süresi Tablo4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Genetik Tanısı Olan Hastalarda (n=51) Genetik Tanı Yaşı ve Başvuru ile Tanı Arasındaki Süre

| | Ortalama \pm SS | Ortanca (IQR) |
|--|-------------------|---------------|
| Genetik Tanı Yaşı (yıl) | 5,78 \pm 3,68 | 5,0 (3,0-8,0) |
| Başvuru ve Tanı Arasındaki Süre (yıl) | 1,78 \pm 2,43 | 0,0 (0,0-3,0) |

Gestasyon sırasındaki anne yaşı ortalaması $29,23 \pm 5,50$ yıl, baba yaşı ortalaması $33,35 \pm 6,28$ yıl idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların %16,2'sinin (n=42) anne ve babası arasında akrabalık öyküsü mevcuttu. Bunun yanında hastaların %8,5'inin (n=22) , aralarında akrabalık öyküsü olmayanların %10,0'unun anne ve babasının aynı köyden köken aldıkları saptandı. Anne baba arasındaki akrabalık dereceleri incelenmemiştir. Hastaların anne ve babalarının sosyodemografik özellikleri, akrabalık ve aynı köyden olma durumları Tablo5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastaların Anne ve Babalarının Sosyodemografik Özellikleri

| | Ortalama \pm SS | Ortanca (IQR) |
|---|-------------------------------------|----------------------|
| Anne Yaşı (yıl) | 29,23 \pm 5,50 | 29,0 (25,0-33,0) |
| Baba Yaşı (yıl) | 33,35 \pm 6,28 | 33,0 (29,0-37,0) |
| | n | % |
| Anne ve Baba Arasında Akrabalık | | |
| Var | 42 | 16,2 |
| Yok | 218 | 83,8 |
| Anne ve Babanın Aynı Köyden Olması | | |
| Evet | 22 | 8,5 |
| Hayır | 238 | 91,5 |

4.2. Hastaların Klinik Özellikleri

Hastalarda tekli ve/veya çoklu yapısal anomali, minör dismorfik bulgu, makrosefali, mikrosefali, global gelişme geriliği ve epilepsi gibi klinik bulguların bulunma durumları kaydedilmiş, birden fazla klinik bulgunun aynı hastada bulunabildiği görülmüştür. Buna göre global gelişim geriliği ve epilepsi bir arada veya tek başına bulunabilmektedir. Tüm hastaların %55,4'ünde (n=144) global gelişme geriliği, %32,3'ünde (n=84) tekli ve/veya çoklu yapısal anomali, %21,2'sinde (n=55) mikrosefali, %20,4'ünde (n=53) makrosefali, %16,9'unda (n=44) epilepsi olduğu tespit edilmiştir. Hastaların yarısından fazlasının (n=152, %58,4) normosefalik olduğu görülmüştür. Hastaların %13,8'inde (n=36) global gelişim geriliği ve epilepsi, %9,6'sında (n=25) epilepsi ve yapısal anomali ve %8'inde (n=21) ise global gelişme geriliği, epilepsi ve yapısal anomali saptanmıştır. Tüm hastaların %91,2'sinde (n=237) en az bir minör dismorfik bulgu olduğu saptanmıştır. Daha detaylı incelendiğinde hastaların %15,4'ünde (n=40) bir, %19,6'sında (n=51) iki ve %54,2'sinde 3 veya daha fazla minör dismorfik bulgu olduğu saptanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların klinik bulgularının dağılımı Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastalarda Klinik Bulguların Dağılımı

| Klinik Bulgular | n | % |
|--|-----|------|
| Global Gelişme Geriliği | 144 | 55,4 |
| Yapısal Anomali | 84 | 32,3 |
| Mikrosefali | 55 | 21,2 |
| Makrosefali | 53 | 20,4 |
| Epilepsi | 44 | 16,9 |
| Global Gelişim Geriliği ve Epilepsi | 36 | 13,8 |
| Epilepsi ve Yapısal Anomali | 25 | 9,6 |
| Global Gelişim Geriliği ve Yapısal Anomali | 62 | |
| GGG, Epilepsi ve Yapısal Anomali | 21 | 8,0 |
| ≥3 Minör Dismorfik Bulgu | 141 | 54,2 |
| 2 Minör Dismorfik Bulgu | 51 | 19,6 |
| 1 Minör Dismorfik Bulgu | 40 | 15,4 |
| Minör Dismorfik Bulgu Varlığı | 237 | 91,2 |

Çalışmaya alınan hastaların minör dismorfik bulgu sayısına göre klinik bulgularının dağılımı Tablo 7’de gösterilmiştir. Tekli ve/veya çoklu yapısal anomali görülme oranı minör dismorfik bulgu sayısı ≥ 3 olan hastalarda bir ve iki minör dismorfik bulgusu olan hastalara oranla anlamlı ($p=0,025$) düzeyde yüksek saptanmıştır. Global gelişme geriliği, minör dismorfik bulgu sayısı ≥ 3 olan hastalarda, bir ve iki minör dismorfik bulgusu olan hastalara oranla anlamlı ($p=0,001$) düzeyde yüksek saptanmıştır. Dismorfik bulgu sayısı ile epilepsi bulunması arasında anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür.

Tablo 7. Minör Dismorfik Bulgu Sayısına Göre Klinik Bulguların Dağılımı

| | 1 Dismorfik Bulgu | p | 2 Dismorfik Bulgu | p | ≥3 Dismorfik Bulgu | p |
|-------------------------|-------------------------|---------|-------------------------|---------|--------------------------|----------------|
| Yapısal Anomali | 12 (30,0) | 0,734** | 12 (23,5) | 0,135** | 54 (38,3) | 0,025** |
| Global Gelişme Geriliği | 18 (45,0) | 0,151** | 24 (47,1) | 0,182** | 91 (64,5) | 0,001** |
| Epilepsi | 3 (7,5) | 0,084** | 6 (11,8) | 0,273** | 27 (19,1) | 0,297** |

*:Fisher Exact Testi

** : Pearson Ki-kare Testi

4.3. Görüntüleme Tetkikleri ile Elde Edilmiş Bulgular

Hastalara beyin MRG, ekokardiyografi ve abdominal ve/veya üriner sistem ultrasonografi uygulanma durumlarına ve sonuçlarına bakılmıştır. Buna göre hastaların %48,1'ine (n=135) beyin MRG uygulanmış olduğu ve %52,5'inde (n=71) patolojik bulgu olduğu kaydedilmiştir. Patolojik bulgular majör ve minör anomaliler olarak gruplandırıldı.[183] Birden fazla patolojik bulgunun aynı hastada bir araya gelebileceği göz önüne alınarak analiz gerçekleştirilmiştir. Majör anomaliler incelendiğinde, beyin MRG uygulanmış hastaların %15,5'inde (n=21) anormal sinyal intensitesi, %14,8'inde (n=20) ventriküler genişleme ve asimetri, %11,8'sinde (n=16) korpus kallozum anomalisi, %7,4'ünde (n=10) atrofi/sulkuslarda genişleme, %5,1'inde (n=7) perivasküler mesafe dilatasyonu, %3,7'sinde (n=5) beyaz cevherde hacim kaybı, %2,9'unda (n=4) kortikal gelişim anomalisi ve %2,9'unda (n= 4) serebellar anomali saptanmıştır. Minör anomaliler incelendiğinde; hastaların %5,1'inde (n= 7) araknoid kist, %2,2'sinde (n=3) girus anomalisi, %1,4'ünde (n=2) pons hipoplazisi %0,7'sinde (n=1) koroid pleksus kisti olduğu görülmüştür. Beyin magnetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkik ve bulgularının dağılımı Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Dağılımı

| | n | % | |
|--|---|-------------|------|
| Beyin MRG Uygulanmamış Hastalar | 125 | 51,9 | |
| Beyin MRG Uygulanmış Hastalar | 135 | 48,1 | |
| Beyin MRG Patolojik Bulgu Varlığı | 71 | 52,5 | |
| Majör Anomaliler | Anormal Sinyal İntensitesi | 21 | 15,5 |
| | Ventriküler Genişleme ve Asimetri | 20 | 14,8 |
| | Korpus Kallozum Anomalisi | 16 | 11,8 |
| | Atrofi/ Sulkuslarda Genişleme | 10 | 7,4 |
| | Perivasküler Mesafe Dilatasyonu (Genişlemiş Virchow-Robin Boşlukları) | 7 | 5,1 |
| | Beyaz Cevherde Hacim Kaybı | 5 | 3,7 |
| | Kortikal Gelişim Anomalisi | 4 | 2,9 |
| | Serebellar Anomali | 4 | 2,9 |
| Minör Anomaliler | Araknoid Kist | 7 | 5,1 |
| | Girus Anomalisi | 3 | 2,2 |
| | Pons Hipoplazi | 2 | 1,4 |
| | Koroid Pleksus Kisti | 1 | 0,7 |
| | Diğer* | 12 | 8,8 |

*Subakut hematoma, kronik enfarkt, hipokampal şekil varyasyonu vb.

Ekokardiyografi değerlendirilmesi yapılmış 87 hasta (%33,5) tespit edilmiştir. EKO yapılan hastaların sonuçları incelenmiş ve şant hastalıkları ve kapak hastalıkları olarak kategorize edilmiştir. Aynı bireyde birden fazla kardiyak bulgunun (şant hastalığı ve/veya kapak hastalığı) bulunabileceği görülmüştür. Ekokardiyografi değerlendirilmesine tabi tutulmuş hastaların %47,1'inde (n=41) patolojik bulgu tespit edilmiştir. Şant hastalıklarından patent foramen ovale (PFO) EKO yapılmış hastaların %18,3'ünde (n=16), atriyal septal defekt (ASD), %9,1'inde (n=8), ventriküler septal defekt %2,2'sinde (n=2) tespit edilmiştir. Kapak hastalıkları değerlendirildiğinde; hastaların %12,6'sında (n=11) mitral yetmezlik (MY), %10,3'ünde (n=9) mitral valv prolapsusu (MVP), %3,4'ünde (n=3) aort darlığı (AD), %3,4'ünde (n=3) triküspit yetmezlik, %2,2'sinde (n=2) pulmoner darlık (PD), %2,2'sinde (n=2) biküspit aorta, %1,1'inde (n=1) aort yetmezliği saptanmıştır. Hastaların ekokardiyografi bulgularının dağılımı Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Ekokardiyografi Bulgularının Dağılımı

| | | n | % |
|--|---------------------------------|-----------|-------------|
| Ekokardiyografi Uygulanmamış Hastalar | | 173 | 66,5 |
| Ekokardiyografi Uygulanmış Hastalar | | 87 | 33,5 |
| Ekokardiyografi Patolojik Bulgu Varlığı | | 41 | 47,1 |
| Şant Hastalıkları | Patent Foramen Ovale (PFO) | 16 | 18,3 |
| | Atriyal Septal Defekt (ASD) | 8 | 9,1 |
| | Ventriküler Septal Defekt (VSD) | 2 | 2,2 |
| Kapak Hastalıkları | Mitral Yetmezlik (MY) | 11 | 12,6 |
| | Mitral Valv Prolapsusu (MVP) | 9 | 10,3 |
| | Aort Darlığı (AD) | 3 | 3,4 |
| | Triküspit Yetmezlik (TY) | 3 | 3,4 |
| | Pulmoner Darlık (PD) | 2 | 2,2 |
| | Biküspit Aorta | 2 | 2,2 |
| | Atriyal Yetmezlik (AY) | 1 | 1,1 |

Abdomen ve/veya üriner ultrasonografi uygulanma durumu incelendiğinde hastaların %25,4'üne (n=66) ultrasonografi yapıldığı görülmüştür. Hastalarda saptanmış bulgular üriner sistem patolojisi ve intraabdominal patoloji olarak gruplandırılmıştır. Hastalarda üriner ve/veya intraabdominal anomaliler beraber görülebilmektedir. Ultrasonografi uygulanmış 66 hastanın %9'unda (n=6)

intraabdominal patoloji saptanmış ve bunların %7,5'inin (n=5) hepatomegali olduğu görülmüştür. Ultrasonografi uygulanmış hastaların %19,6'sında (n=13) üriner sistem patolojisi olduğu görülmüştür. Bu hastaların %7,5'inde (n=5) toplayıcı sistemde dilatasyon, %6,0'sında (n=4) böbrek boyutlarında küçülme, %3,0'ünde (n=2) nefrokalsinozis, %1,5'inde (n=1) ise böbrek boyutlarında büyüme ve %1,5'inde (n=1) çift toplayıcı üreter tespit edilmiştir. Hastaların abdominal ve üriner ultrasonografi bulgularının dağılımı Tablo 10'da sunulmuştur.

Tablo 10. Abdominal ve Üriner Sistem Ultrasonografi Bulgularının Dağılımı

| | n | % |
|---|-----|------|
| Abdominal ve/veya Üriner USG Uygulanmamış Hastalar | 194 | 74,6 |
| Abdominal ve/veya Üriner USG Uygulanmış Hastalar | 66 | 25,4 |
| Abdomen USG Patolojik Bulgu | 6 | 9,0 |
| Hepatomegali | 5 | 7,5 |
| Diğer* | 1 | 1,5 |
| Üriner Sistem Patolojisi | 13 | 19,6 |
| Toplayıcı Sistemde Dilatasyon | 5 | 7,5 |
| Böbrek Boyutlarında Küçülme | 4 | 6,0 |
| Nefrokalsinozis | 2 | 3,0 |
| Böbrek Boyutlarında Büyüme | 1 | 1,5 |
| Çift Toplayıcı Üreter | 1 | 1,5 |
| Diğer** | 4 | 6,0 |

*minimal pelvik sıvı

** böbrekte parapelvik kist, mesane trabekülasyon artışı

4.4. Uygulanan Genetik Tetkikler

Çalışmamıza OSB tanısı olup en az bir genetik tetkik uygulanmış hastalar dahil edilmiştir. Hastaların kliniğine göre aynı hastaya birden fazla genetik tetkik uygulanmış olabileceği görülmüştür. Katılımcıların %49,2'sine (n=128) mikrodizin analizi, %39,6'sına (n=103) Frajil X analizi, %34,2'sine (n=89) kromozom analizi, %5,7'sine (n=15) FISH analizi, %5'ine (n=13) tüm ekzom dizi analizi, %5'ine (n=13) DNA dizi analizi ve %1,15'ine (n=3) MLPA analizi yapıldığı tespit edilmiştir. Hastalara yapılmış genetik testlerin dağılımı Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastalara Uygulanmış Genetik Tetkiklerin Dağılımı

| | n | % |
|---|----------|----------|
| Mikrodizin Analizi | 128 | 49,2 |
| Frajil X Sendromuna yönelik PZR Tabanlı Test | 103 | 39,6 |
| Kromozom Analizi | 89 | 34,2 |
| FISH Analizi | 15 | 5,7 |
| Tüm Ekzom Analizi | 13 | 5,0 |
| DNA Dizi Analizi | 13 | 5,0 |
| MLPA Analizi | 3 | 1,15 |

Hastalara uygulanmış olan genetik testler ve genetik testlerin tanısal verimleri Tablo 12’de gösterilmiştir. Hiçbir hastaya aynı tektikin birden fazla kez yapılmadığı görülmüştür. Tüm ekzom dizi analizinin 13 hastaya yapıldığı ve 8 hastanın tanı aldığı; DNA dizi analizinin 13 hastaya yapıldığı ve 8 hastanın tanı aldığı; MLPA analizinin 3 hastaya yapıldığı ve 1 hastanın tanı aldığı; mikrodizin analizinin 128 hastaya yapıldığı ve 20 hastanın tanı aldığı; FISH analizinin 15 hastaya yapıldığı ve 1 hastanın tanı aldığı; Frajil X sendromuna yönelik PZR tabanlı testin 103 hastaya yapıldığı ve 9 hastanın tanı aldığı ve kromozom analizinin 89 hastaya yapıldığı ve 4 hastanın tanı aldığı görülmüştür.

Tablo 12. Genetik Tetkiklerin Tanısal Verimi

| | Test Yapılma Sayısı | Genetik Tanı Sayısı | Tanısal Verim |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------|
| Tüm Ekzom Analizi | 13 | 8 | %61,5 |
| DNA Dizi Analizi | 13 | 8 | %61,5 |
| MLPA Analizi | 3 | 1 | %33,3 |
| Mikrodizin Analizi | 128 | 20 | %15,6 |
| Frajil X Sendromuna yönelik PZR Tabanlı Test | 103 | 9 | %8,7 |
| FISH Analizi | 15 | 1 | %6,6 |
| Kromozom Analizi | 89 | 4 | %4,4 |

Hastalara uygulanmış genetik tetkiklerin sırası Şekil 2, Şekil 3 ve Şekil 4’te gösterilmiştir. Kromozom analizi yapılmış hastalara izlemde uygulanan testler, hasta sayıları ve tanı alma durumları Şekil 2.’de, Kromozom analizi yapılmamış ve Frajil X analizi ile değerlendirilmiş hastalar Şekil 3.’te ve Kromozom analizi ve Frajil X testi

uygulanmamış ve mikrodizin analizi ile tetkik edilmiş hastalar Şekil 4.'te gösterilmiştir.

İlk tetkik olarak 89 hastaya kromozom analizi yapıldığı ve 4 hastanın tanı aldığı, 2 hastaya (Hasta 1, Hasta 2) Down sendromu stigmaları nedeniyle 6 aylıkken kromozom analizi yapıldığı ve hastaların Trizomi 21 tanısı aldıkları saptanmıştır. Bu hastalar izlemlerinde OSB tanısı almaları nedeniyle kohortumuza dahil edilmiştir. Bir diğer hastada (Hasta 3) cinsiyet kromozom anöploidisi saptanmıştır. Bir hastanın (Hasta 26) kromozom analizinde 15q11.2 delesyonu olduğu görülmüştür ve kopya sayısı değişiklikleri grubuna dahil edilmiştir. Bir hastaya kromozom analizi ardından Rett sendromu için DNA dizi analizi uygulanmış fakat tanı konulamamıştır.

Kromozom analizi sonrasında tanı almamış 85 hastadan 10'una çeşitli klinik tanılarına (NF1, Kleefstra sendromu, Smith Magenis sendromu, 1p36 delesyonu, PWS, Sotos sendromu, 22q11.2 delesyonu gibi) yönelik FISH analizi yapıldığı ve bu hastalardan sadece birinin (Hasta19) tanı aldığı, kalan dokuz hastanın birine DNA dizi analizi (MECP2) yapıldığı fakat normal sonuçlandığı, üçüne mikrodizin analizi uygulandığı ve iki hastanın (Hasta16 ve Hasta25) tanı aldığı, tanı almayan bir hastanın OSB ve biküspit aort kapağı olan erkek bir hasta olduğu ve eşlik eden klinik bulgusu olmadığı tespit edilmiştir.

Kromozom analizi sonrasında tanı almamış 42 erkek hastaya Frajil X analizi uygulandığı, 42 hastadan birine ek olarak FISH analizi yapıldığı(5q35) fakat testlerin tanı konulamadığı görülmüştür. Benzer şekilde iki hastaya Frajil X testi ardından mikrodizin analizi uygulandığı fakat tanı konulamadığı saptanmıştır.

Kromozom analizi sonrası mikrodizin analizi uygulanan 12 hastanın beşinin tanı aldığı (Hasta 20, Hasta 24, Hasta 29, Hasta 30, Hasta 33), tanı almayan yedi hastanın üçüne tüm ekzom dizi analizi uygulandığı ve iki hastanın tanı aldığı(Tablo 22. Hasta 45, Hasta 46), tanı almayan hastanın yedi yaşında kız hasta olup GGG, epilepsi, dismorfik bulguları olduğu ve tüm ekzom dizi analiz süreci devam ettiği öğrenilmiştir.

Hastalardan 60'ına ilk tanısal test olarak Frajil X analizi yapılmış olduğu ve 9 hastanın tanı aldığı görülmüştür. Tanı almayan 51 hastadan 10'una mikrodizin analizi uygulandığı ve bir hastanın (Hasta 17) tanı aldığı, geriye kalan 9 hastadan 1'ine tüm

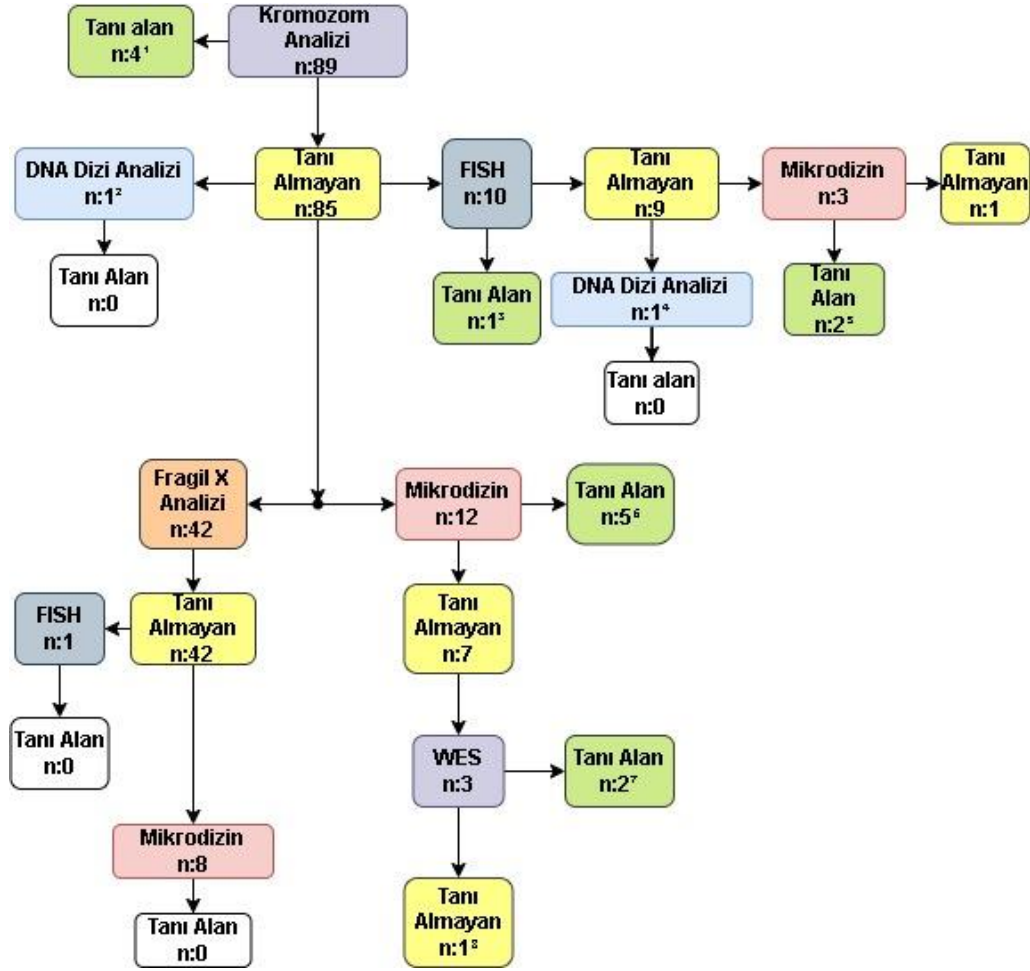
ekzom dizi analizi yapıldığı fakat tanısal olmadığı, bu hastanın GGG ve üç veya daha fazla minör dismorfik bulgusu olan bir erkek hasta olduğu saptanmıştır.

Başlangıç testi olarak mikrodizin analizi uygulanmış 95 hastanın 11'inde test tanısal olmuştur. (Hasta 4, Hasta 14, Hasta 15, Hasta 18, Hasta 22, Hasta 23, Hasta 27, Hasta 28, Hasta 30, Hasta 31, Hasta 32) (Tablo20, Tablo21). Hasta 14'e mikrodizin analizi ve FISH analizi (Xp22.3/Yp11.2, SHOXx2) birlikte uygulanmıştır. Tanı almayan 84 hastadan birine DNA dizi analizi yapıldığı (MECP2), tanı konmadığı ve 5 hastaya tüm ekzom dizi analizi uygulandığı ve 4 hastanın fenotipini açıklayacak patolojik değişiklik saptandığı görülmüştür. (Hasta 35, Hasta 41, Hasta 44, Hasta 45) (Tablo23).

Dört hastaya ilk değerlendirmede FISH analizi yapıldığı, birine FISH analizi ardından DNA dizi analizi (MECP2) ve MLPA yapıldığı ve tanı aldığı (Hasta 50), 1 hastaya DNA dizi analizi (MECP2) yapıldığı fakat tanısal olmadığı, 2 hastaya FISH analizi (5q35,22q11.2) ile tanı konulamadığı ve ek tetkik uygulanmadığı görülmüştür. Yedi hastaya DNA Dizi analizi yapıldığı ve altı hastanın tanı aldığı (Hasta 34, Hasta 40, Hasta 43, Hasta 47, Hasta 48, Hasta 49), tanı almayan bir hastaya MECP2 analizi sonrası ek tetkik uygulanmadığı kaydedilmiştir. Dört hastaya ise yalnızca tüm ekzom dizi analizi uygulandığı ve hastaların ikisinin (Hasta 36, Hasta 39) tanı aldığı görülmüştür. Bir hasta (Hasta 51) MLPA analizi ile Rett sendromu tanısı almıştır.

Onbir hastanın (Hasta 1, Hasta 2, Hasta 6, Hasta 12, Hasta 19, Hasta 20, Hasta 21, Hasta 24, Hasta 37, Hasta 40, Hasta 48) genetik tanılarının olduğu ve klinik izlemleri sırasında OSB tanısı almış hastalar olduğu tespit edilmiştir. Hasta 1 ve Hasta 2'nin Down sendromu tanısı bulunduğu, Hasta 6 ve Hasta 12'nin global gelişim geriliği nedeniyle tarafımıza yönlendirildikleri ve Frajil X sendromu tanısı aldıkları, Hasta 19'un mikrosefali ve GGG nedeniyle 1 yaşında Çocuk Genetik Hastalıkları polikliniğine yönlendirildiği ve FISH analizi ile tanı konduğu, Hasta 20'nin global gelişim geriliği ve epilepsi nedeniyle yönlendirildiği ve mikrodizin analizi ile tanı konduğu, Hasta 21'in prenatal dönemde yapılmış amniyosentezde 3. kromozomda patoloji saptanması üzerine doğum sonrasında değerlendirildiği, Hasta 24'ün bir yaşında global gelişim geriliği, aniridi ve hipospadias nedeniyle tarafımıza yönlendirildiği ve mikrodizin analizi ile tanı konduğu, Hasta 37'nin dirençli nöbeti olması nedeniyle merkezimiz dışında genetik epilepsi paneli ile tanı aldığı, Hasta

40'ın yenidoğan tarama testinde saptanan fenilalanin yüksekliği ile başvurduğu ve hiperfenilalaninemi tanısı aldığı ardından genetik analiz ile bir yaşında genetik değişikliğin gösterildiği, Çocuk Genetik Hastalıkları polikliniğine OSB tanısı aldıktan sonra yönlendirildiği ve Hasta 48'in global gelişim geriliği nedeniyle tetkik edilerek Rett sendromu tanısı aldığı görülmüştür.



¹. Bkz Tablo 19. Hasta, Hasta 2, Hasta 3. Tablo 21. Hasta 26. Hasta 3'e eş zamanlı kromozom analizi ve Fragil X analizi uygulanmıştır. KA ile tanı almıştır..

²MECP2 DNA dizi analizi uygulanmış.

³Bkz Tablo21. Hasta 19

⁴Prader Willi sendromu açısından FISH, Rett sendromu açısından DNA dizi analizi uygulanmış.

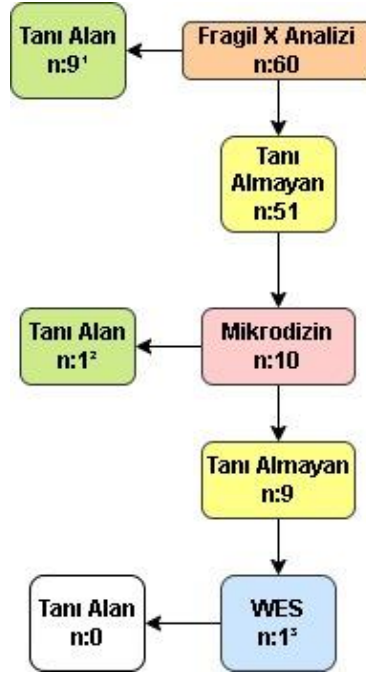
⁵Bkz Tablo 21. Hasta 16, Hasta 20

⁶Bkz Tablo 21. Hasta 21, Hasta 24, Hasta 29, Hasta 30, Hasta 33

⁷Bkz Tablo 22. Hasta 45, Hasta 46

⁸ 7yaş kız, GGG, epilepsi, dismorfik bulguları olan hasta. Tüm ekzom dizi analiz süreci devam etmektedir.

Şekil 2. İlk Tetkik Olarak Kromozom Analizi Yapılan Hastalara Uygulanan Genetik Testler ve Hasta Sayısı ve Tanı Alma Durumları

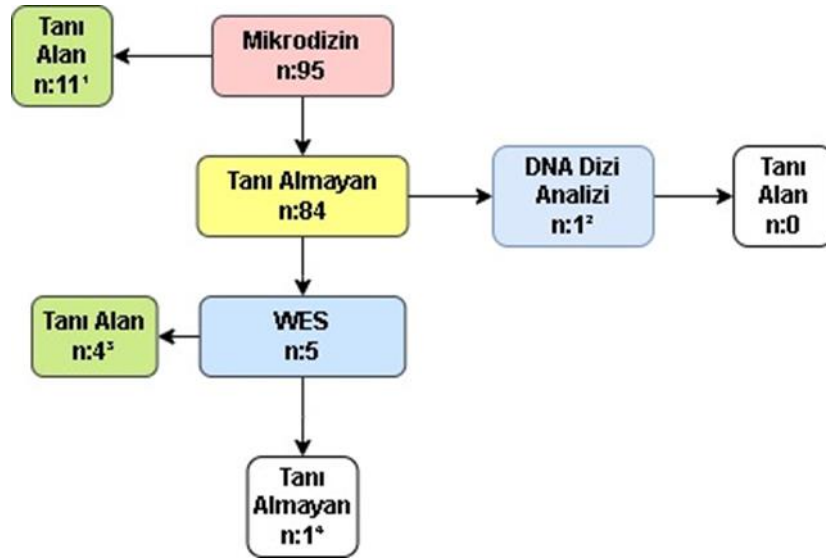


¹ Bkz Tablo20. Hasta5-Hasta13

²Bkz Tablo21. Hasta17

³GGG ve ≥ 3 minör dismorfik bulgusu olan erkek hasta

Şekil 3. İlk Tetkik Olarak Frajil X Analizi Yapılan Hastalara Uygulanan Genetik Testler ve Hasta Sayısı ve Tanı Alma Durumları



¹Bkz Tablo 19, Hasta 4. Tablo 21, Hasta14, Hasta 15, Hasta 18, Hasta 22, Hasta 23, Hasta 27, Hasta 28, Hasta 30, Hasta 31, Hasta 32. Hasta 14'e Mikrodizin ve FISH analizi birlikte uygulanmıştır.

² GGG olan kız hasta Rett sendromu açısından DNA dizi analizi yapılmıştır

³Bkz Tablo 22, Hasta 35, Hasta 38, Hasta 44, Hasta 45

⁴ Biküspit aorta ve OSB olan erkek hasta.

Şekil 4. İlk Tetkik Olarak Mikrodizin Analizi Yapılan Hastalara Uygulanan Genetik Testler ve Hasta Sayısı ve Tanı Alma Durumları

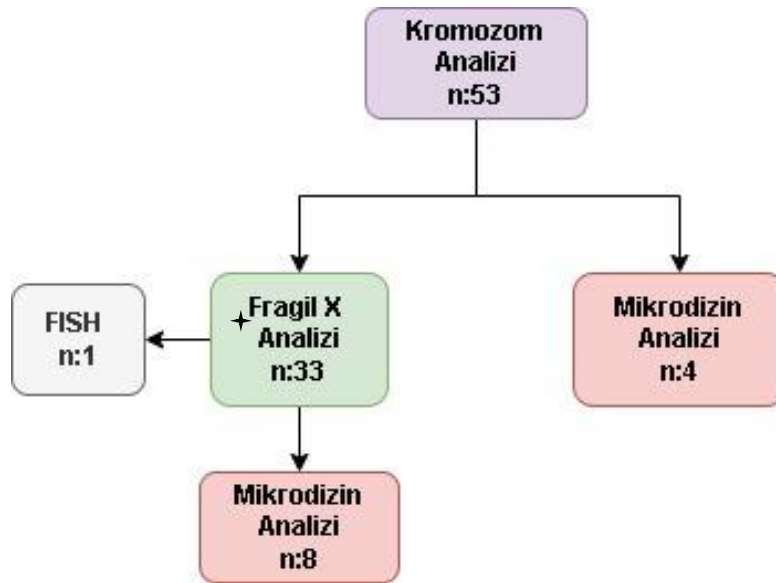
Genetik tanı almayan hastalara (n=209) uygulanmış genetik tetkikler ve sırası ayrıca incelenmiştir.

İncelemeye kromozom analizi ile başlanan 53 hastanın 33'üne ardından Frajil X analizi uygulandığı bu hastaların yalnızca 5'inin kız olduğu, Frajil X analizinden sonra bir hastaya FISH analizi (5q35) ve 8 hastaya mikrodizin analizi uygulandığı görülmüştür. Kromozom analizi ardından 4 hastaya mikrodizin analizi uygulandığı sonuçta 16 hastaya yalnızca kromozom analizi uygulanmış olduğu görülmüştür.

İncelmeye Frajil X analizi ile başlanan 50 hasta olduğu belirlenmiştir. Bu hastaların 9'una mikrodizin analizi ve 1 hastaya MLPA ve WES analizi yapıldığı görülmüştür. Kalan 41 hastaya Frajil X analizi dışında tetkik uygulanmadığı saptanmıştır.

80 hastaya ilk tetkik olarak mikrodizin analizi yapıldığı ardından bir hastaya tüm ekzom analizi ve 1 hastaya DNA dizi analizi (MECP2) yapıldığı görülmüştür. Kalan 78 hastaya mikrodizin analizi dışında genetik tetkik yapılmadığı saptanmıştır.

Genetik tanı almamış hastalara uygulanan tetkiklerin sırası ve hasta sayıları Şekil 5, Şekil 6 ve Şekil 7'de verilmiştir.



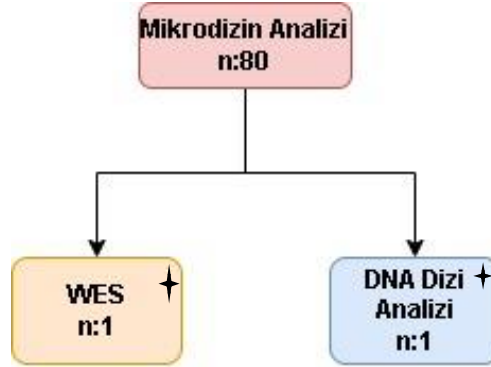
✦Sotos sendromu için 5q35 FISH analizi

Şekil 5. İlk Tetkik Olarak Kromozom Analizi Yapılan Genetik Tanı Almayan Hastalara Uygulanmış Tetkikler ve Hasta Sayıları



✦ Bkz Şekil3.'te 3 numara ile gösterilmiş hasta.

Şekil 6. İlk Tetkik Olarak Frajil X Analizi Yapılan Genetik Tanı Almayan Hastalara Uygulanmış Tetkikler ve Hasta Sayıları



✦ Bkz Şekil4.'te 2 ve 4 numara ile belirtilmiş hastalar.

Şekil 7. İlk Tetkik Olarak Mikrodizin Analizi Yapılan Genetik Tanı Almayan Hastalara Uygulanmış Tetkikler ve Hasta Sayıları

4.5. Genetik Tanısı Olan ve Genetik Tanısı Olmayan Grupların Karşılaştırılması

Hastaların genetik tanısı olan ve genetik tanısı olmayan grup arasında sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 13'te gösterilmiştir. Erkek hastalarda kız hastalara göre genetik tanı oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük belirlenmiştir. ($p=0,015$). Anne ve babaların yaşları ve akrabalık durumu Tablo 14'te karşılaştırılmıştır. Hastaların güncel yaşları, tanı yaşları ve başvuru yaşları arasında genetik tanısı olan ve olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı

düzye fark tespit edilmemiştir. ($p>0,05$). Aynı şekilde anne ve baba yaşları, anne baba arasında akrabalık ve aynı köyden olma durumu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. ($p>0,05$)

Tablo 13. Genetik Tanısı Olan ve Genetik Tanısı Olmayan Grupların Sosyodemografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması

| | Genetik Tanı Yok (n=209) | Genetik Tanı Var (n=51) | p |
|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------|---------------|
| Cinsiyet | | | |
| Erkek | 165 (83,8) | 32 (16,2) | 0,015* |
| Kız | 44 (69,8) | 19 (30,2) | |
| Güncel Yaş (yıl) | 9,0 (7,0-11,0) | 9,5 (7,0-12,0) | 0,275** |
| Klinik Tanı Yaşı (yıl) | 3,0 (2,0-4,0) | 3,0 (2,0-5,0) | 0,113** |
| Başvuru Yaşı (yıl) | 4,0 (3,0-5,0) | 3,0 (2,0-5,0) | 0,140** |

Tablo 14. Genetik Tanısı Olan Grup ile Genetik Tanısı Olmayan Grubun Anne ve Babalarının Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

| | Genetik Tanı Yok (n=209) | Genetik Tanı Var (n=51) | p |
|---|-----------------------------|-------------------------|----------|
| Anne Yaşı (yıl) | 29,0 (25,0-33,0) | 29,5 (25,0-32,0) | 0,642** |
| Baba Yaşı (yıl) | 33,0 (29,0-37,0) | 33,0 (30,0-36,5) | 0,955** |
| Anne ve Baba Arasında Akrabalık | | | |
| Var | 176 (80,7) | 42 (19,3) | 0,747* |
| Yok | 33 (78,6) | 9 (21,4) | |
| Anne ve Babanın Aynı Köyden Olması | | | |
| Evet | 192 (80,7) | 46 (19,3) | 0,779*** |
| Hayır | 17 (77,3) | 5 (22,7) | |

*Mann Whitney U Testi

** : Pearson Ki-kare Testi

*** : Fisher Exact Testi

Hastaların genetik tanı varlığına göre klinik bulgularının dağılımı Tablo 14'te verilmiştir. Genetik tanısı olan hastalarda global gelişme geriliği, epilepsi, mikrosefali, yapısal anomali, ≥ 3 minör dismorfik bulgu ve 1 minör dismorfik bulgu bulunma oranı genetik tanısı olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edilmiştir. (p değerleri sırasıyla; $p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,046$; $p<0,001$; $p=0,036^{**}$; $p=0,001$). Genetik tanı varlığına göre makrosefali, iki minör dismorfik bulgu ve en az bir dismorfik bulgu varlığı dağılımı benzer bulunmuştur. ($p>0,05$).

Tablo 15. Genetik Tanı Varlığına Göre Klinik Bulguların Dağılımı

| Klinik Bulgular | Genetik Tanı Yok (n=209) | Genetik Tanı Var (n=51) | p |
|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|--------------------|
| Global Gelişme Geriliği | 104 (49,8) | 40 (78,4) | <0,001** |
| Epilepsi | 22 (10,5) | 22 (43,1) | <0,001** |
| Mikrosefali | 39 (18,7) | 16 (31,4) | 0,046** |
| Makrosefali | 41 (19,6) | 12 (23,5) | 0,534** |
| Yapısal Anomali | 53 (25,4) | 31 (60,8) | <0,001** |
| 1 Minör Dismorfik Bulgu | 37 (17,7) | 3 (5,9) | 0,036** |
| 2 Minör Dismorfik Bulgu | 44 (21,1) | 7 (13,7) | 0,237** |
| ≥3 Minör Dismorfik Bulgu | 103 (49,3) | 38 (74,5) | 0,001** |
| Minör Dismorfik Bulgu Varlığı | 188 (90,0) | 49 (96,1) | 0,269* |

*:Fisher Exact Testi

**: Pearson Ki-kare Testi

Çalışmamızda genetik tanı varlığına göre beyin MRG bulgularının karşılaştırılması Tablo 15'te verilmiştir. Genetik tanısı olan otizmlili hastalarda genetik tanısı olmayanlara göre beyin MRG uygulanma, MRG'de patolojik bulgu bulunma, korpus kallozum anomalisi, atrofi/sulkuslarda genişleme, ventriküler genişleme ve asimetri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek belirlenmiştir. (p değerleri sırasıyla; p=0,003; p<0,001; p=0,005; p=0,006). Genetik tanı varlığına göre beyaz cevher hacim kaybı, anormal sinyal intensitesi, kortikal gelişim anomalisi, serebellar anomalisi, perivasküler mesafe dilatasyonu, koroid pleksus kisti, araknoid kist, girus anomalisi, pons hipoplazisi ve diğer anomalilerin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark izlenmemiştir (p>0,05).

Tablo 16. Genetik Tanı Varlığına Göre Beyin MRG Tetkik ve Bulgularının Dağılımı

| | | Genetik Tanı Yok (n=209) | Genetik Tanı Var (n=51) | p |
|-------------------------|--|---------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| | Beyin MRG | | | |
| | Uygulanmamış Hasta Sayısı | 99 (47,4) | 36 (70,6) | 0,003* |
| | Uygulanmış Hasta Sayısı | 110 (52,6) | 15 (29,4) | |
| | MRG Patolojik Bulgu Varlığı | 47 (22,5) | 24 (47,1) | <0,001* |
| Majör Anomaliler | Korpus Kallozum Anomalisi | 7 (3,3) | 9 (17,6) | 0,001** |
| | Atrofi/ Sulkuslarda Genişleme | 4 (1,9) | 6 (11,8) | 0,005** |
| | Ventriküler Genişleme ve Asimetri | 11 (5,3) | 9 (17,6) | 0,006** |
| | Beyaz Cevher Hacim Kaybı | 3 (1,4) | 2 (3,9) | 0,254** |
| | Perivasküler Mesafe Dilatasyonu (Genişlemiş Virchow-Robin Boşlukları) | 6 (2,9) | 1 (2,0) | 1,000** |
| | Kortikal Gelişim Anomalisi | 4(1,9) | 0(0,0) | 1,000** |
| | Serebellar Anomali | 4 (1,9) | 0 (0,0) | 1,000** |
| | Anormal Sinyal İntensitesi | 14 (6,7) | 7 (13,7) | 0,146** |
| Minör Anomaliler | Koroid Pleksus Kisti | 0 (0,0) | 1 (2,0) | 0,193** |
| | Araknoid Kist | 5 (2,4) | 2 (3,9) | 0,626** |
| | Girus Anomalisi | 3 (1,4) | 0 (0,0) | 1,000** |
| | Pons Hipoplazi | 1 (0,5) | 1 (2,0) | 0,354** |
| | Diğer | 10 (4,8) | 3 (3,9) | 1,000** |

*: Pearson Ki-kare Testi

**:Fisher Exact Testi

Hastaların genetik tanı varlığına göre EKO tetkik ve bulgularının dağılımı Tablo 17’de karşılaştırılmıştır. Genetik tanısı olan OSB’li hastalarda EKO uygulama, EKO’da anomali bulunma, ASD, PFO, MY, MVP ve TY oranı genetik tanısı olmayan OSB’li hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p değerleri sırasıyla; <0,001; p<0,001; p=0,008; p=0,001; p=0,002; p=0,007). Genetik tanı varlığına göre hastalardaki VSD, PDA, AY, AD, PD ve Biküspit aortik kapak oranları istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (p>0,05).

Tablo 17. Genetik Tanı Varlığına Göre Ekokardiyografi Bulgularının Dağılımı

| | | Genetik Tanı Yok (n=209) | Genetik Tanı Var (n=51) | p |
|---------------------------|--|---------------------------------|--------------------------------|--------------------|
| | Ekokardiyografi (EKO) | | | |
| | Uygulanmış Hastalar | 52 (24,9) | 35 (68,6) | <0,001* |
| | Uygulanmamış Hastalar | 157 (75,1) | 16 (31,4) | |
| | EKO'da Patoloji Varlığı | 20 (9,6) | 21 (41,2) | <0,001* |
| Şant Hastalıkları | Atriyal Septal Defekt (ASD) | 3 (1,4) | 5 (9,8) | 0,008** |
| | Patent Foramen Ovale (PFO) | 4 (1,9) | 12 (23,5) | <0,001** |
| | Ventriküler Septal Defekt (VSD) | 1 (0,5) | 1 (2,0) | 0,354** |
| Kapak Hastalıkları | Mitral Yetmezlik (MY) | 4 (1,9) | 7 (13,7) | 0,001** |
| | Mitral Valv Prolapsusu (MVP) | 3 (1,4) | 6 (11,8) | 0,002** |
| | Atriyal Yetmezlik (AY) | 1 (0,5) | 0 (0,0) | 1,000** |
| | Aort Darlığı (AD) | 2 (1,0) | 1 (2,0) | 0,482** |
| | Pulmoner Darlık (PD) | 2 (1,0) | 0 (0,0) | 1,000** |
| | Biküspit Aortik Kapak | 2 (1,0) | 0 (0,0) | 1,000** |
| | Triküspit Yetmezlik (TY) | 0 (0,0) | 3 (5,9) | 0,007** |

*: Pearson Ki-kare Testi

**:.Fisher Exact Testi

Hastalarda genetik tanı varlığına göre abdominal ve üriner ultrasonografi tetkik ve bulgularının dağılımı Tablo 18'de karşılaştırılmıştır. Otizmlı hastalardan genetik tanısı olanlarda genetik tanısı bulunmayanlara göre abdomen USG yapıma, patolojik bulgu varlığı, üriner sistem patolojisi, nefrokalsinozis ve böbrek boyutlarında küçülme oranları anlamlı düzeyde yüksek kaydedilmiştir (p değerleri sırasıyla; p<0,001; p=0,015; p=0,001; p=0,038; p=0,025). Hastalarda hepatomegali, toplayıcı sistemde dilatasyon ve böbrek boyutlarında büyüme oranı istatistiksel olarak benzer tespit edilmiştir. (p>0,05).

Tablo 18. Genetik Tanı Varlığına Göre Abdominal ve Üriner USG Bulguların Dağılımı

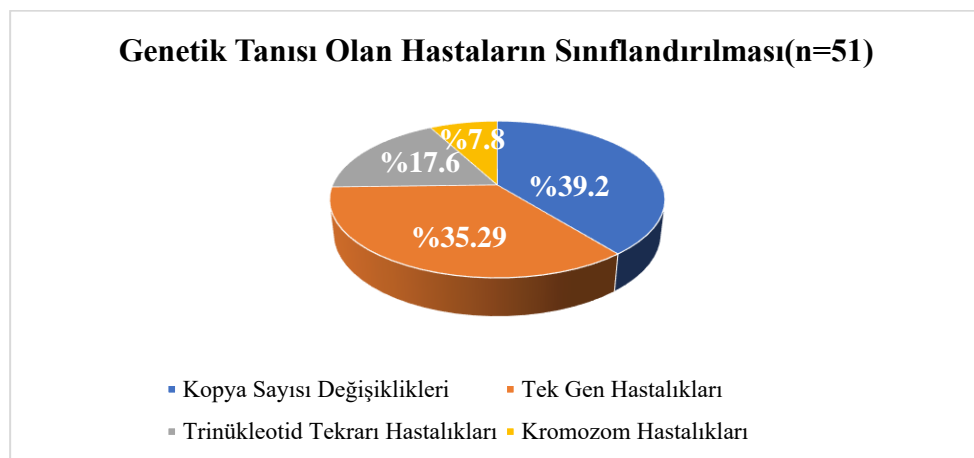
| | Genetik Tanı Yok(n=209) | Genetik Tanı Var (n=51) | p |
|--|-------------------------|-------------------------|----------------|
| Abdomen USG | | | |
| Uygulanmış Hastalar | 41 (19,6) | 25 (49,0) | <0,001* |
| Uygulanmamış Hastalar | 168 (80,4) | 26 (51,0) | |
| Abdomen USG Patolojik Bulgu Varlığı | | | |
| Hepatomegali | 2 (1,0) | 4 (7,8) | 0,015** |
| Üriner Sistem Patolojisi | | | |
| Toplayıcı Sistemde Dilatasyon | 2 (1,0) | 3 (5,9) | 0,053** |
| Nefrokalsinozis | 0 (0,0) | 2 (3,9) | 0,038** |
| Böbrek Boyutlarında Küçülme | 1 (0,5) | 3 (5,9) | 0,025** |
| Böbrek Boyutlarında Büyüme | 0 (0,0) | 1 (2,0) | 0,196** |
| Çift Toplayıcı Üreter | 0 (0,0) | 1 (2,0) | 0,196** |

*: Pearson Ki-kare Testi

** :Fisher Exact Testi

4.6. Genetik Tanı Alan Hastaların Tanıları ve Klinik Özellikleri

Çocuk Genetik Hastalıkları polikliniğine başvurmuş ve en az bir genetik tetkik uygulanmış OSB hastalarını dahil ettiğimiz çalışmamızda 260 hastanın 51'inde fenotipi açıklayacak patolojik değişiklik olduğu saptanmıştır. Genetik tanısı olan hastalar etiyolojilerine göre kromozom hastalıkları (n=4), kopya sayısı değişiklikleri (n=20), trinükleotid tekrar hastalıkları (n=9), tek gen hastalıkları (n=18) olarak 4 grupta incelenmiştir. Hasta sayısının az olması nedeniyle gruplar arasında sosyodemografik ve klinik bulgular açısından istatistiksel bir karşılaştırma yapılamamıştır.



Şekil.8. Genetik Tanısı Olan Hastaların Sınıflandırılması

4.6.1. Kromozom Hastalıkları:

Dört hastada kromozom hastalığı olduğu, iki hastanın süt çocukluğu döneminde Down sendromu stigmaları olması nedeniyle tetkik edildiği ve Trizomi 21 saptandığı ve izlemlerinde OSB tanısı aldıkları görülmüştür. Down sendromlu hastaların birisinde makrosefali olduğu, izlemde beyin MRG uygulandığı beyin MRG sonucunda korpus kallozum anomalisi saptandığı, her iki hastada da patent foramen ovale olduğu saptanmıştır.

Diğer kromozom hastalığı olan çocuğun beş yaşında OSB nedeniyle tarafımıza yönlendirildiği, fizik muayenede makrosefali ve EKO'da MVP saptandığı, yapılan kromozom analizinde hastaya 47, XYY cinsiyet kromozom anöploidisi tanısı konulduğu anlaşılmıştır.

Global gelişim geriliği, epilepsi, mikrosefali ve boy kısalığı olan beş yaşındaki diğer kız hastanın mevcut klinik bulguları nedeniyle ilk tetkik olarak mikrodizin analizi uygulandığı ve X kromozomu üzerinde 155 kb büyüklüğünde delesyon saptandığı ve hastaya Turner sendromu tanısı konulduğu görülmüştür. Hasta her ne kadar mikrodizin analizi ile tanı almış olsa da Turner sendromunun kromozom hastalığı olması nedeniyle hasta "kromozom hastalıkları" grubuna dahil edilmiştir.

Tablo 19. Kromozom Hastalığı Tanısı Olan Hastaların(n=4) Tanıları ve Klinik Özellikleri

| Hasta No | Kromozom Hastalığı | Cinsiyet | Saptanan Genetik Değişiklik | Tanı Testi | Güncel Yaş, yıl | Klinik Tanı | Başvuru Yaşı, yıl | Genetik Tanı Yaşı | Mikrosefali | Makrosefali | GGG | ZY | Epilepsi | Yapısal Anomali | EKO | Beyin MRG | Eşlik eden bulgular |
|----------|-------------------------------|----------|---|------------|-----------------|-------------|-------------------|-------------------|-------------|-------------|-----|----|----------|-----------------|-----|-----------|---------------------|
| 1 | Down Sendromu | K | 47, XX + 21 | KA | 6,5 | 3 | 1 | 0,5 | - | + | + | + | - | + | PFO | KKA | OSAS Nistagmus |
| 2 | Down Sendromu | E | 47, XY+21 | KA | 12 | 4 | 1 | 0,5 | - | - | - | - | - | + | PFO | - | - |
| 3 | Cinsiyet Kromozom Anöploidisi | E | 47, XYY | KA | 12 | 5 | 5 | 6 | - | + | - | - | - | + | MVP | N | |
| 4 | Turner Sendromu | K | Arr[GRch38]Xp22.33q28(251880-156004066)x1 | MA | 9 | 2 | 5 | 5 | + | - | + | + | + | - | N | N | Boy kısalığı |

E: Erkek, EKO: Ekokardiyografi, GGG: Global gelişim geriliği, OSAS: Obstruktif uyku apne sendromu, PFO: Patent foramen ovale, MA: Mikrodizin analizi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, MVP: Mitral valve prolapsusu, K:Kız, KA: Kromozom analizi KKA: Korpus kallozum anomalisi

4.6.2. Trinükleotid tekrar hastalıkları:

Bu grupta yalnızca Frajil X sendromu olan hastalar yer almaktadır. Dokuz hastadan ikisinin (Hasta6 ve Hasta12) Frajil X sendromu tanısı mevcut olup izlemlerinde OSB tanısı aldıkları saptanmıştır. Hastaların güncel yaşları ortalama 11,1 yıl, ortalama klinik tanı yaşları 3,7 yıl, genetik tanı yaşları ise ortalama 4,5 yıl olarak saptanmıştır. Hastaların tamamında global gelişim geriliği ve zihinsel yetersizlik, %33,3'ünde (n=3) epilepsi, %33,3'ünde (n=3) tekli ve/veya çoklu yapısal anomali olduğu görülmüştür. Yalnızca 2 hastaya beyin MRG uygulanmış olduğu ve birinde korpus kallozum anomali saptandığı görülmüştür.

Tablo 20. Frajil X Sendromu (OMIM#300624) Tanısı Olan Hastaların (n=9) Klinik Özellikleri

| Hasta | Cinsiyet | Güncel Yaş (Yıl) | Klinik Tanı yaşı (Yıl) | Başvuru Yaşı (Yıl) | Genetik Tanı Yaşı (Yıl) | Mikrosefali | Makrosefali | GGG | ZY | Epilepsi | Yapısal Anomali | EKO | Beyin MRG |
|-------|----------|------------------|------------------------|--------------------|-------------------------|-------------|-------------|-----|----|----------|-----------------|-----|-----------|
| 5 | E | 8 | 3 | 5 | 5 | - | - | + | + | - | - | - | - |
| 6 | E | 13 | 5 | 5 | 2 | - | - | + | + | - | - | N | - |
| 7 | E | 9 | 4 | 5 | 8 | - | - | + | + | + | + | PFO | - |
| 8 | K | 15 | 2 | 2 | 2 | - | - | + | + | + | - | N | - |
| 9 | E | 14 | 3 | 13 | 13 | - | + | + | + | - | - | - | - |
| 10 | E | 9 | 3 | 3 | 3 | - | - | + | + | - | - | N | - |
| 11 | E | 13 | 3 | 3 | 3 | - | + | + | + | + | + | ASD | - |
| 12 | E | 14 | 9 | 2 | 2 | - | - | + | + | - | - | - | N |
| 13 | E | 5 | 2 | 3 | 3 | - | + | + | + | - | + | N | KKA |

ASD: Atriyal septal defekt, E: Erkek, EKO: Ekokardiyografi, GGG:Global gelişim geriliği, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, PFO: Patent foramen ovale,K: Kız, KKA: Korpus kallozum agenezisi, ZY: Zihinsel yetmezlik

4.6.3. Kopya Sayısı Değişiklikleri

Genetik etiyojisi saptanan hastalardan (n=51) 20'sinde çeşitli kopya sayısı değişiklikleri saptandığı, bazı hastaların (Hasta 19, Hasta 20, Hasta 21 ve Hasta24) OSB tanısı almadan önce genetik tanıların olduğu görülmüştür. Bu gruptaki hastaların güncel yaş ortalaması 10,3 yıl, klinik tanı yaş ortalaması 3,3 yıl, genetik tanı yaş ortalaması 6,16 yıl idi. Hastaların %75'inde (n=15) GGG, %45'inde epilepsi (n=9), %65'inde (n=13) yapısal anomali, %40'ında (n=8) mikrosefali ve %5'inde (n=1) makrosefali mevcuttu. Bunun yanısıra hastaların %25'inde (n=5) ZY olduğu

saptanmıştır. Hastalardan 16'sına (%80) beyin MRG uygulandığı, 11'inde (%55) patolojik bulgu saptandığı görülmüştür.

Tablo 21. Kopya Sayısı Değişikliği Saptanan Hastaların (n=20) Tanıları ve Klinik Özellikleri

| Hasta | Kopya Sayısı Değişiklikleri | Cinsiyet | Güncel Yaş | Klinik Tam Yaş | Başyuru Yaşı | Genetik Tam Yaşı | Mikrosefali | Makrosefali | GGG | ZY | Epilepsi | Yapısal Anomali | EKO | Beyin MRG | Eşlik eden bulgular |
|-------|--|----------|------------|----------------|--------------|------------------|-------------|-------------|-----|----|----------|-----------------|---------|----------------------------|---|
| 14 | Xp22.33 Duplikasyonu Arr[hg19]Xp22.33(443311_961601)x3 | E | 9 | 2 | 2 | 3 | + | - | + | ? | - | + | ASD | ASG, ASİ | VUR |
| 15 | Xq28 Duplikasyonu Sendromu OMIM#300815 Arr[hg19]Xq28(153,628,950_153,781,920)x3 | E | 18 | 4 | 8 | 14 | + | - | + | + | + | + | PFO | KKİ, BCHK | HM |
| 16 | Intellectual developmental disorder, X-linked 41 (OMIM#300849) GDI1 ve GNAS genlerini içeren değişiklik | K | 10 | 2 | 6 | 6 | - | + | + | ? | - | - | N | N | İSPA |
| 17 | Yp11.2 Delesyonu Arr[hg19]Yp11.2(4,565,089-6,505,825)x0 | E | 7,5 | 3 | 3 | 3 | + | - | + | ? | - | + | N | ASİ | Küçük böbrekler |
| 18 | 1q21.1 Delesyon Sendromu OMIM#612474 Arr[hg19]1q21.1-q21.2(146347096_147824207)x1 | E | 14 | 2 | 2 | 8 | + | - | + | ? | - | - | N | N | |
| 19 | 1p36 Delesyon Sendromu OMIM#607872 46,XY,ish del(1)(p36p36) | E | 10 | 7 | 1 | 1 | + | - | + | ? | - | + | TY | KKA, ASG, VGA | |
| 20 | 1q41q42 Delesyon sendromu OMIM#612530 Arr[hg19]1q41-q42.12(222288341_224820182)x1 | E | 8 | 2,5 | 2 | 2 | - | - | + | ? | + | + | PFO | KKA, ASİ, Pons hipoplazisi | Küçük Böbrekler |
| 21 | 3p26.1p24.3 Duplikasyonu Arr[hg19]3p26.1p24.3(7028124_16858904)x3 | E | 8 | 4 | 1 | 1 | + | - | + | ? | - | + | N | - | SNİK |
| 22 | 3p26.3 Delesyonu Arr[hg19]3p26.3(1,575,888_2,400,967)x1 | E | 11 | 3 | 7 | 7 | - | - | - | - | - | - | N | | |
| 23 | FOXP2 Speech-language disorder-1 OMIM#602081 Arr[hg19]7q31.1(113,422,924_114,531,735)x1 | E | 8,5 | 3 | 4 | 4 | - | - | - | - | + | + | N | VGA | |
| 24 | WAGR Sendromu OMIM#194072 Arr[hg19]11p14.3p13(25,677,598_33,504,770)x1 | E | 5,5 | 4 | 1 | 1 | - | - | + | ? | - | + | - | KPK | Aniridi, Hipospadias, Gonadal Disgenezi |
| 25 | 14q32.2q32.33 ve 22q11.1q11.21 Duplikasyon 14q32.2q32.33(chr14:96812903-107285437)x3 , 22q11.1q11.21(chr22:16888899-20258973)x3 | K | 6 | 2 | 3 | 3 | + | - | + | - | + | + | - | + | Boy kısalığı |
| 26 | 15q11.2 Delesyonu 46,XY,del(15)(q11.2) | E | 18 | 1,5 | 12 | 12 | - | - | + | + | + | + | - | KKA, PMD | Spina bifida occulta |
| 27 | Angelman Sendromu OMIM#105830 Arr[hg19]15q11.2-q13.1(22,765,628_28,691,460)x1 | K | 13 | ? | 9 | 9 | - | - | + | + | + | + | N | N | Skolyoz |
| 28 | 15q11.2 Duplikasyonu Arr[GRch38]15q11.2(23,102,620_28,270,938)x3 | K | 13 | 5 | 12 | 12 | - | - | - | + | + | - | - | N | |
| 29 | 15q13.2 Delesyonu 15q13.2-q13.3 | E | 8 | 5 | 4 | 6 | - | - | + | + | + | + | MVP | KKA, ASİ | |
| 30 | 16p11.2 Duplikasyon Sendromu OMIM#614671 Arr[GRch38]16p11.2(29,767,305_30,166,486)x3 | E | 5 | 4 | 4 | 4 | - | - | - | - | - | - | - | - | VUR |
| 31 | 16p13.11 Delesyonu Arr[hg19]16p13.11(14,929,737_15,450,290)x1 | E | 12 | 6 | 8 | 8 | - | - | + | ? | - | - | - | - | |
| 32 | MACROD2 ilişkili OSB OMIM#611567 | E | 18 | 3 | 8 | 14 | + | - | - | - | + | + | - | ASİ | |
| 33 | 20p13 Delesyonu 20p13 Heterozigot Delesyon, Xq21.31 Hemizigot Duplikasyon, Xq11.2 Hemizigot Duplikasyon, Xp22.33 Hemizigot Duplikasyon | E | 4,5 | 3 | 3 | 5 | - | - | + | ? | - | + | PFO, AD | - | |

ASG: Atrofi/sulkuslarda genişleme, ASİ: Anormal Sinyal intensitesi, BCHK: Beyaz cevher hacim kaybı E: Erkek HM: Hepatomegali, ISPA: İnek sütü protein alerjisi, K: Kız, KKA: Korpus kallozum anomalisi, KPK: Koroid pleksus kisti, MA: mikrodizim analizi, N:Normal, PMD: Perivasküler mesafe dilatasyonu, SNİK:Sensörinöral işitme kaybı, VUR: Veziköiretral reflü, VGA:Ventriküler genişleme asimetri

4.6.4. Tek Gen Hastalıkları

Onsekiz hastada tek gen hastalığı olduğu görülmüştür. Bu hastalardan 5'inde Rett sendromu tanısı mevcuttu bu hastaların klinik özellikleri ayrı bir tabloda (Tablo24) sunulmuştur. Hasta 37 ve Hasta 40'ın OSB tanısı almadan önce genetik tanıların olduğu, Hasta 37'nin süt çocukluğu döneminde başlayan dirençli epilepsi nedeniyle tetkik edildiği ve tanı aldığı, Hasta 40'ta yenidoğan taraması sırasında hiperfenilalaninemi saptandığı ve genetik doğrulamasının yapılmış olduğu görüldü. Hasta 42'nin 2 yaşında klinik olarak nörofibromatozis tip 1 tanısı aldığı, FISH analizinin normal saptandığı, DNA dizi analizi çalışmasının devam ettiği anlaşılmıştır.

Bu tanısal grupta yer alan 13 hastanın güncel yaş ortalamasının 8,6 yaş, klinik tanı yaşı ortalamasının 3,6 yaş ve genetik tanı yaşı ortalamasının 6,3 yaş olduğu saptanmıştır. Hastaların %23,0'ünde (n=3) mikrosefali, %46,1'inde (n=6) makrosefali ve %76,9'unda (n=10) tekli ve/veya çoklu yapısal anomali olduğu görülmüştür. Hastaların %84,6'sında (n=11) GGG, %30,7'sinde epilepsi ve %30,7'sinde (n=4) ZY olduğu, bununla birlikte her hastanın zihinsel yetersizlik açısından kapsamlı olarak incelenmemiş olduğu görülmüştür.

Hastaların %76,9'una (n=10) beyin MRG uygulandığı ve beyin MRG uygulanmış hastaların %80'inde (n=8) patolojik bulgu saptandığı ve hastaların %69'unda (n=9) yapısal kalp anomalisi olduğu görülmüştür. Tek gen hastalığı olan hastaların tanıları ve klinik özellikleri Tablo 22'de gösterilmiştir.

Rett sendromu tanılı hastaların güncel yaşı ortalamasının 9 yaş, klinik tanı yaşı ortalamasının 3 yaş ve genetik tanı yaşı ortalamasının 3,4 yaş olduğu saptanmıştır. Bu hastaların hepsinde GGG, ZY ve epilepsi bulunduğu, %80'inde (n=4) mikrosefali ve %40'ında (n=2) yapısal anomali olduğu, hastalardan ikisine beyin MRG uygulandığı ve birinde anormal bulgu saptandığı görülmüştür. Rett sendromu tanılı hastaların klinik özellikleri Tablo 23'te gösterilmiştir.

Tablo 22. Tek Gen Hastalığı Saptanan Hastaların (n=13) Tanıları ve Klinik Özellikleri

| Hasta | Tek Gen Hastalıkları | Cinsiyet | Gen | Tam Testi | Zigosite | Kalıtım Şekli | Güncel Yaş(Yıl) | Klinik Tam Yaşı | Başvuru Yaşı(Yıl) | Genetik Tam Yaşı | Mikrosefali | Makrosefali | G-GG | ZY | Epilepsi | Yapısal Anomali | EKO | Beyin MR |
|---|--|----------|---------|-----------|----------|---------------|-----------------|-----------------|-------------------|------------------|-------------|-------------|------|----|----------|-----------------|-------------|------------------|
| 34 | Waardenburg Sendromu, Tip 3 OMIM#148820 | K | PAX3 | DDA | Hom | ODOR | 10 | 6 | 6 | 8 | + | - | + | ? | - | - | - | N |
| 35 | Ververi-Brady Sendromu OMIM#617982 | E | QRICH1 | WES | Het. | ODOR | 9 | 5 | 6 | 9 | - | - | + | - | - | + | N | VGA |
| Eşlik eden bulgular/Tanımlar Hipotiroidi, Boy kısalığı, Astigmatizm, İmmeniş testi, hepatomegali | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 36 | Autoinflammatory syndrome, familial, Behcet-like 1 OMIM#191163 | K | TNFAIP3 | WES | Het. | OD | 12 | 3 | 7 | 12 | - | - | - | - | - | + | MY | VGA |
| Eşlik eden bulgular/Tanımlar FMF, Hipogamaglobulinemi, Otoinflatuvar sendrom | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 37 | Convulsions, familial infantile, with paroxysmal choreoathetosis OMIM#602066 | E | PRRT2 | DDA | Het. | OD | 5 | 5 | 5 | 1 | - | + | + | - | + | + | PFO | AK |
| 38 | Luscan-Lumish Sendromu OMIM#616831 | K | SETD2 | WES | Het. | OD | 9 | 3 | 3 | 7 | - | + | + | ? | + | + | PFO, MY, TY | VGA |
| 39 | D-glyceric aciduria OMIM# 220120 | E | GLYCTK | WES | Hom | OR | 8 | 2 | 2 | 4 | - | - | + | ? | - | + | VSD, TY | - |
| 40 | Hyperphenylalaninemia, non-PKU mild OMIM# 261600 | K | PAH | DDA | Hom | OR | 5,5 | 4 | 2 | 1 | + | - | + | - | - | - | - | - |
| 41 | Macrocephaly, dysmorphic facies, and psychomotor retardation OMIM#605109 | E | HERC1 | WES | Hom | OR | 14,5 | 3 | 5 | 9 | - | + | + | + | + | + | MVP | N |
| 42 | Nörofibromatozis Tip1 OMIM#162200 | K | - | KT | Het. | OD | 5 | 2 | 3 | - | - | + | - | - | - | - | N | - |
| 43 | Sotos Sendromu OMIM#117550 | E | NSD1 | DDA | Het. | OD | 10 | 3 | 3 | 7 | - | + | + | + | - | + | MVP, MY | KKA, SA |
| 44 | Primrose Sendromu OMIM#259050 | K | ZBTB20 | WES | Het. | OD | 10 | 4 | 1 | 9 | - | + | + | + | - | + | MVP | KKA, AKG, BCH, K |
| Eşlik eden bulgular/Tanımlar GGG, Makrosefali, MVP, Bilateral işitme kaybı, Yutma disfonksiyonu, Skolyoz | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 45 | Helsmoortel-van der Aa syndrome OMIM #615873 | K | ADNP | WES | Het. | OD | 9 | 5 | 2 | 9 | - | - | + | + | - | + | ASD | ASG, VGA, KPK |
| Eşlik eden bulgular/Tanımlar Boy kısalığı, parmak anomalileri | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 46 | Neurodevelopmental disorder with cerebral atrophy and variable facial dysmorphism OMIM# 619244 | E | TTC5 | WES | Hom | OR | 7 | 3 | 1 | 7 | + | - | + | - | + | + | PFO | KKK, ASG, VGA |
| Eşlik eden bulgular/Tanımlar Hipotiroidi | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>AD: Aort darlığı, AKG: Araknoid kist/Granülasyon, ASD: Atriyal Septal Defekt, ASG: Atrofi/sulkuslarda genişleme, ASI: Anormal Sinyal intensitesi, BCHK: Beyaz cevher hacim kaybı, DDA: DNA Dizi Analizi, E: Erkek, EKO: Ekokardiyografi, GGG: Global gelişim geriliği, Het.: heterozigot Hom.: Homozigot, HM: Hepatomegali, ISPA: İnek sütü protein alerjisi, K: Kız, KKA: Korpus kollozum anomalisi, KPK: Koroid pleksus kisti, MA: mikrodizin analizi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, MVP: Mitral valve prolapsusu, MY: Mitral yetmezlik, N: Normal, OD: Otozomal Dominant, OR: Otozomal Resesif, PFO: Patent Foramen Ovale, PMD: Perivasküler mesafe dilatasyonu, SA: Serebral atrofi, SNIK: Sensörinöral işitme kaybı, TY: triküspit yetmezlik, VUR: Veziköüretal reflü, VGA: Ventriküler genişleme asimetri, ZY: Zihinsel Yetmezlik, WES: Tüm ekzom analizi.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Tablo 23. Rett Sendromu (OMIM#312750) Tanılı Hastaların (n=5) Klinik Özellikleri

| Hasta | Cinsiyet | Tanı Testi | Güncel Yaş(Yıl) | Klinik Tanı Yaşı(Yıl) | Başyuru Yaşı(Yıl) | Genetik Tanı Yaşı(Yıl) | Mikrosefali | Makrosefali | GGG | ZY | Epilepsi | Yapısal Anomali | EKO | Beyin MRG |
|-------|----------|------------|-----------------|-----------------------|-------------------|------------------------|-------------|-------------|-----|----|----------|-----------------|-----|-----------|
| 47 | K | DDA | 12 | 4 | 4 | 5 | - | - | + | + | + | + | ASD | - |
| 48 | K | DDA | 6 | 5 | 4 | 3 | + | - | + | + | + | - | - | N |
| 49 | K | DDA | 7 | 2 | 3 | 3 | + | - | + | + | + | - | - | - |
| 50 | K | DDA | 8 | 2 | 4 | 4 | + | - | + | + | + | - | - | - |
| 51 | K | MLPA | 12 | 2 | 2 | 2 | + | - | + | + | + | + | N | ASG |

ASD:Atrial septal defekt, ASG: Atrofi/Sulkuslarda genişleme, DDA: DNA dizi analizi, E:Erkek, EKO: Ekokardiyografi, FA: FISH analizi , GGG: Global gelişim geriliği, K:Kız, MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme, N: Normal, ZY: Zihinsel Yetersizlik

5. TARTIŞMA

OSB, erken çocukluk döneminde görülen ana semptomları arasında dil ve iletişim becerilerinde bozukluk, anormal sosyal ilişkiler, kısıtlı ilgi alanları ve tekrarlayıcı stereotipik davranışların gözleendiği nörogelişimsel bir hastalık grubudur.

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (*Centers for Disease Control and Prevention, CDC*) 2020 verilerine göre 36 çocuktan 1'inde OSB tespit edilmektedir.[11]OSB, bilinen özgün bir nedeni olmayan, genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldığı multifaktöriyel bir bozukluktur. İkiz çalışmaları ile altta yatan genetik faktörlerin OSB gelişiminde belirgin katkısı olduğu ve geniş heterojenite gösterdiği anlaşılmıştır. Etiyolojiye yönelik yapılan çalışmalarda Rett sendromu, Frajil X sendromu, tuberoskleroz ve Down sendromu gibi OSB'nin eşlik ettiği hastalıklarda genetik faktörlerin %90 gibi yüksek bir oranda katkıda bulunduğu gösterilmişken, bu sendromlar toplam OSB vakalarının %10'undan azını oluşturmaktadır. Bununla birlikte gelişen teknoloji ve genetik testlerin giderek daha yaygın bir şekilde kullanılır hale gelmesiyle birlikte bugüne kadar yapılan çalışmalarda yaklaşık 800 genin OSB ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. [184]

Bu çalışmada ülkemizin en önemli başvuru merkezlerinden biri olan Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniğine başvurmuş OSB tanısı olan hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Bu hastalar arasından genetik etiolojinin aydınlatılması amacıyla çeşitli genetik tetkikler uygulanmış 260 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Literatürde ülkemizden yapılan ve benzer nitelik taşıyan çalışma sayısının oldukça az olduğu görülmüştür.

5.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmamızda yer alan olgularımızın yaş ortalaması $9,39 \pm 3,35$ yıl, OSB tanısı aldıkları yaş ortalaması $3,22 \pm 1,54$ yıl ve genetik polikliniğine başvurdukları yaş ortalaması $4,53 \pm 2,67$ yıl olarak saptanmıştır.

Başvuru sırasında genetik bir tanısı olup, klinik izleminde OSB bulguları gelişmiş ve otizm tanısı almış olan hasta sayısı 11 ($n=11/260$, %4,2), başvurusu sırasında OSB tanısı olup sonradan genetik tanı almış olan hasta sayısı ise 40 ($n=40/260$, %15,3) idi.

OSB’de bulguların büyük kısmı gelişimsel olarak erken dönemde ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda tanı yaşının belirgin bir şekilde düştüğü, ortalama tanı yaşının 1960-1990 yılları arasında 10 ± 8 yıl, 1990-2005 yılları arasında ise 5 ± 3 yıl olduğu bildirilmiştir.[185] Literatürde çocuklarda dil alanında gecikme olması, kazanılmış becerilerin kaybedilmesi ve ailenin eğitim durumunun iyi olması otizm tanısının daha erken konması ile ilişkili bulunmuştur. [186] Hastalarımızın tanı yaşı ortalamasının literatürde bildirilen ile benzer olduğu görülmüştür.

Hastalarımızın anne ve babalarının gestasyon sırasındaki yaşları incelenmiştir. Bilindiği üzere kromozomal hastalıklarda ileri anne yaşı önemli bir risk faktörüdür. Bununla birlikte ileri anne- baba yaşı diğer bazı genetik hastalıkları için de önemli risk oluşturmaktadır. Örneğin, akondroplazi, Noonan sendromu ve Apert sendromu gibi otozomal dominant geçiş gösteren ve etiyolojisinde sıklıkla *de novo* mutasyonların yer aldığı bazı tek gen hastalıklarında ileri baba yaşı bilinen bir risk faktörüdür. [187] Bunun yanı sıra baba yaşındaki her 10 yıllık artışın %21 oranında daha yüksek otizm riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.[188] Bu çalışmada da gestasyon anındaki ortalama anne yaşının $29,23 \pm 5,50$ yıl , ortalama baba yaşının ise $33,35 \pm 6,28$ yıl olduğu saptanmıştır. Literatür ile uyumlu bir şekilde bu hasta grubunda anne yaşına kıyasla baba yaşının ileri olduğu tespit edilmiştir. Bu durumun nedeninin babanın ilerleyen yaşı ile birlikte germline hücrelerinde *de novo* mutasyon oluşma olasılığının artması olduğu düşünülmektedir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %16,2’sinin (n=42) anne-babası arasında akrabalık öyküsü mevcuttu. Bunun yanı sıra hastaların %8,5’inin (n=22) anne ve babası aynı köyden köken almaktaydı. Akrabalık; otozomal resesif bozukluklar, doğum kusurları, ölü doğumlar ve zihinsel yetersizlik gibi komplikasyonların gelişme olasılığını artırmaktadır. Anne ve baba arasında akrabalık olmasının OSB gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle indeks vakanın soy geçmişi her zaman detaylı bir şekilde incelenmeli ve OSB tanısı almış veya benzer özellik gösteren bireyler mutlaka sorgulanmalıdır. Anne-baba arasında akrabalık veya aynı köyden olma durumu mevcut ise benzer özellikleri olan birey öyküsü alındıysa genetik danışmanlık ve genetik test için eşik düşük tutulmalıdır.[189]

5.2. Hastaların Klinik Özellikleri

İlk tanımlandığı yıllarda makrosefali otizmin bir bulgusu olarak görülmüştür.[190] Otizmlili bireylerde baş çevresi üzerine yapılan çalışmalar, makrosefalinin klinikte ve epidemiyolojik örneklerde beklenenden daha sık görüldüğünü göstermiştir. Dawson ve meslektaşları[191] otizmde baş büyümesine ilişkin yaptıkları çalışmada baş büyümesindeki hızlanmanın 6-12 ay arasında gerçekleştiğini, ancak 12 aydan sonra baş büyüme oranının yavaşladığını ve normal baş büyüme oranlarından önemli ölçüde farklı olmadığını bulmuşlardır. Dolayısıyla, otizmlili çocuklar doğumda küçük ya da normal kafa büyüklüğüne sahip olabilirler. Baş çevresi ölçümlerinde ilk yıl hızlı artış, ardından baş çevresi büyüme hızında yavaşlama ve yürümenin başladığı çocukluk yıllarında normal oranlara ulaşma ile karakterize bir seyir beklenmektedir. Otizmlili çocukların yaklaşık %60'ı bu atipik büyümeyi gösterirken, otizm olmayan çocukların yalnızca %6'sı bu atipik seyri göstermektedir. [190] Çalışmamızda hastalarımızın %58'inde normosefali (n=152), %21,2'sinde (n=55) mikrosefali ve %20,4'ünde (n=53) makrosefali tespit edilmiştir. Hastalarımızın polikliniğe başvuru yaş ortalaması 24 ay ve sonrası olması nedeniyle literatürde tartışılan baş çevresi büyüme hızlarına yönelik yorum yapılamamaktadır. PTEN mutasyonu ilişkili makrosefali/otizm sendromu 2001 yılında tanımlandığından beri OSB tanısı olup baş çevresi ortalamasının >2 SSS üzerine olan çocuklara PTEN mutasyonu için genetik tetkik yapılması önerilmektedir.[192] Literatürden farklı şekilde kohortumuzda makrosefalik olup PTEN mutasyonu saptanan hasta olmamıştır. [193]

Katılımcıları %55,4'ünde (n=144) global gelişme geriliği, %16,9'unda (n=44) epilepsi tespit edilmiştir. Hastaların %13,8'inde (n=36) her iki klinik bulgunun da olduğu görülmüştür. Literatürde OSB tanılı çocukların %25-42'sinde GGG, %25 ila %39 arasında epilepsi tespit edilmiştir.[194] Kohortumuzda GGG oranı literatüre göre fazla iken epilepsi oranı daha düşük saptanmıştır. Bununla birlikte sadece genetik test yapılan OSB vakalarının dahil edildiği çalışmamızda, otizme eşlik eden komorbiditesi bulunan hasta sayısının yüksek olması beklenen bir sonuçtur.

Hastaların %32,3'ünde (n=84) tekli ve/veya çoklu yapısal anomali, %54,2'sinde (n=46) 3 veya daha fazla dismorfik bulgu olduğu belirlenmiştir. OSB fenotipinin sınıflandırması amacıyla hastaların minör ve majör dismorfik bulgu

sayısının kullanıldığı sınıflamalar mevcuttur. Buna göre OSB “dismorfik olmayan”, “belirsiz” ve “kompleks” otizm olarak gruplandırılabilir. Üçten daha az minör dismorfik bulgusu olan hastalar “dismorfik olmayan otizm” grubunda değerlendirilmiş ve OSB’li çocukların yaklaşık %60’ının dismorfik olmayan otizm, %20,5’inin “kompleks otizm” olarak gruplandırıldığı bildirilmiştir.[93]

Bu çalışmada hastaların %91,2’sinde (n=237) en az bir minör dismorfik bulgu, %15,4’ünde (n=40) bir minör dismorfik bulgu, %19,6’sında (n=51) iki minör dismorfik bulgu ve %54,2’sinde üç veya daha fazla minör dismorfik bulgu olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda literatüre kıyasla üç veya üçten fazla minör dismorfik bulgusu olma oranı yüksek bulunmuştur. Bu çalışmanın Çocuk Genetik Hastalıkları Polikliniğine başvurmuş hastaları kapsamı nedeniyle dismorfik özellik göstermeyen hastaların bu çalışma kapsamında daha az temsil edilmiş olabileceği düşünülmüştür.

5.3. Görüntüleme Tetkikleri ile Elde Edilmiş Bulgular

Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) ve Amerikan Nöroloji Akademisi'nin (AAN) kılavuzları, rutin beyin manyetik rezonans görüntülemesinin OSB'nin ilk değerlendirmesinin veya tanısının bir parçası olmadığını belirtmektedir.[195] Nörogörüntüleme, atipik regresyon, mikrosefali, makrosefali, nöbet, genetik bozuklukların intrakraniyal belirtileri, anormal nörolojik muayene veya diğer endikasyonların değerlendirilmesinde endike olabilir.[178] Bizim çalışmamızda hastaların klinik izlemleri sırasında %48,1’ine (n=135) beyin MRG uygulandığı ve bu hastaların yarısından fazlasında (n=71/135, %52,5) patolojik bulgu saptandığı görülmüştür. Bu oran literatürde bildirilen orandan (%6-7) daha yüksektir. [195] Beyin MRG’de rastlanan bulgular radyolojik olarak anlamlı olsa bile, klinik olarak tesadüfi olabilir. Tesadüfi bulgular “ilgilenilen diğer bilgileri ararken ortaya çıkan, aranmayan asemptomatik beyin bulguları" olarak tanımlanır. Çeşitli nörogörüntüleme çalışmaları OSB’li çocuklarda tesadüfi bulguların prevalansının yüksek olduğunu belgelemiştir. İntrakraniyal kistler en sık rastlanan patoloji iken bunu nonspesifik beyaz cevher hiperintensiteleri, Chiari I malformasyonu ve intrakraniyal neoplazmlar takip eder. [196] Çalışmamızda en sık (%15,5) rastlanan bulgunun anormal sinyal intensitesi olduğu, sekiz hastamızda (%5,9) ise intrakraniyal kist saptandığı görülmüştür.

MRG çalışmaları beyin hacminde ilk yıllarda aşırı büyüme iki yaşından sonra küçülme, korpus kallozum anomalisi, serebellar hacim kaybı, beyin omurilik sıvısı hacminde artış, beyaz cevher sinyal anormallikleri ve perivasküler boşluklarda genişleme varlığını tespit etmiştir. [195]Kohortumuzda sık rastlanan bulgular literatür ile benzer şekilde ventriküler genişleme ve asimetri (%14,8) ve korpus kallozum anomalisidir (%11,8). OSB popülasyonunda perivasküler bölgede dilatasyon (Virchow-Robin boşluklarının dilatasyonu) sık görülmektedir. [183][197]. Literatürde bu bulgunun gelişimsel gecikme, psikiyatrik sorunlar ve baş ağrısı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda yer alan yedi hastada perivasküler mesafede dilatasyon olduğu, bu hastaların hepsinde GGG, üçünde ise epilepsi olduğu görülmüştür.

Konjenital kalp hastalıkları (KKH) ile nörogelişimsel gecikme ve ardından gelen düşük okul performansı arasında bir bağlantı olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir.[198] Bununla beraber otizm ve KKH arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sayısı oldukça azdır. 2019 yılında yapılmış büyük ölçekli bir çalışma ile bu konuda önemli sonuçlar elde edilmiş ve. KKH'nin OSB geliştirme olasılığının artmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur.[199] Bu çalışmada KKH alt tipleri arasında, ASD ve VSD için OSB ile anlamlı ilişki bulunurken; kapak defektleri ile anlamlı ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda en sık rastlanan EKO bulgusu PFO iken bunu MY, MVP ve ASD takip etmektedir. Sonuçlarımız literatür verileri ile örtüşmemektedir. Bunun sebebinin hastaların yalnızca %33,5'inin EKO ile değerlendirilmiş olmasının olabileceği, hasta sayısının artmasıyla bu oranında değişebileceği düşünülmüştür.

Literatürde OSB ile gastrointestinal ve genitoüriner sistem yapısal anomalilerinin ilişkisinin incelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Gastrointestinal sistemin fonksiyonel bozuklukları OSB'li hastalarda topluma göre sık gözlene de yapısal anomali ile OSB arasında henüz bir risk tanımlanmamıştır. Bu çalışmada yer alan hastaların abdominal ve üriner sistem ultrason bulguları incelendiğinde anlamlı bir bulgu saptanmamıştır.

5.4. Uygulanan Genetik Tetkikler

OSB için genetik bir neden bulmak, ihtiyaç duyulan hizmetlere sahip olmayı, tanı ile ilişkili altta yatan tıbbi riskleri tanımlamayı ve morbiditeyi azaltmayı sağlar. Bu nedenle son kılavuzlarda OSB'li her bireye genetik değerlendirme yapılması

önerilmektedir. [194] Merkezimizde otizm tanısı olan hastalar sıklıkla çocuk genetik polikliniğinde değerlendirilir. Bununla birlikte ülkemizde çocuk psikiyatri ve çocuk nöroloji hekimleri bu hastaları çoğunlukla eşlik eden aile öyküsü, gelişim geriliği, nörolojik komorbiditeler ve diğer sistem bulguları olması durumunda çocuk genetik hekimlerine yönlendirmektedir. Bunun yanında otizmlili hastaların önemli bir kısmı genetik danışmanlık alma fırsatı bulamamaktadır. Hastaların tanı almasındaki gecikme ve genetik etiyojoloji olasılığının ihmal edilmesi nedeniyle genetik tetkikler ya çok geç uygulanmakta ya da hiç istenmemektedir. Altta yatan genetik etiyojolojinin ve OSB'nin klinik olarak eşlik ettiği sendromların açıklığa kavuşturulmasında tanıya yönelik genetik testlerin planlanması oldukça önemlidir. Bu tür bir yaklaşım doğru ve zamanında teşhis konulmasını ve OSB'nin sınıflandırılmasını kolaylaştıracaktır.[195] Çalışmamızda başvuru ile genetik tanı arasında geçen süre yaklaşık $1,78 \pm 2,43$ yıl olarak hesaplanmıştır. Başvuru tarihi ile genetik tanı tarihi arasında geçen en uzun süre 5 yıldır. Literatürde tanı anı ve genetik tanı arasında ortalama geçen süre yaklaşık 5-30 yıl olarak tahmin edilmektedir.[196] Kohortumuzda genetik tanı almış olan hastaların çoğunun eşlik eden komorbiditelerinin bulunması nedeniyle genetik tetkikler daha erken ve hızlı planlanmış ve literatüre göre daha erken genetik tanı almaları sağlanmış olabilir. Bununla beraber genetik tanı almış hastalarla benzer özellikler gösteren fakat henüz genetik tanı konulamamış hastaların da olduğu dikkat çekmiştir. Bu gecikmenin nedeni olarak genetik tetkiklerin maddi imkansızlıklar nedeniyle kapsamlı şekilde yapılamaması, COVID-19 pandemisi nedeniyle 2020-2021 yılları arasında poliklinik başvurularının sayıca azalması ve hastaların takiplerine devam edememesi sayılabilir.

Katılımcıların %34,2'sine (n=89) genetik tetkiklerden kromozom analizinin uygulanmış olduğu görülmüştür. Bu hastaların tümüne kromozom analizi ilk basamak genetik test olarak yapılmıştır. Kromozomal anormallikler OSB'li bireylerde sıklıkla rapor edilmiştir. Kromozomal mikrodizin analizi gibi moleküler sitogenetik test yöntemlerinin ortaya çıkması ile çok sayıda delesyon ve duplikasyon OSB fenotipi ile ilişkilendirilmiştir. Bu gelişmeler neticesinde birinci basamak test olarak mikrodizin analizi geleneksel sitogenetiğin yerini almıştır.[200] Bu nedenle, OSB'li kişilerin değerlendirilmesinde kromozom analizi artık yalnızca klinik olarak şüpheli kromozom anöploidisi (örn. Turner, Klinefelter ve Down sendromları gibi) veya kromozomal yeniden düzenlemeleri düşündüren bir aile öyküsü veya düşük öyküsü gibi belirli

istisnai durumlarda önerilmektedir. Ülkemizde olduğu gibi, dünyanın diğer bölgelerinde de genetik tetkikler hastalar için mali zorluk yaratabilmektedir. Hastaların ileri tetkikleri karşılayamadığı durumlarda, kromozom analizi yapmak, hiçbir testin yapılmamasına kıyasla daha tercih edilen bir seçenektir.

Katılımcıların %49,2'sinde (n=128) mikrodizin analizi uygulanmıştır. OSB'li bireylerde CNV frekanslarının tahminleri %8 ila 21 arasındadır. Kümülatif olarak, OSB'li 2.805 hasta üzerinde yapılan altı bağımsız çalışmada, klinik olarak anlamlı olduğu bildirilen CNV'lere sahip 274 (%10) hasta saptanmıştır. [201] Bu tanısal verim göz önüne alındığında, kılavuzlarda da önerildiği gibi mikrodizin analizi seçilecek ilk test olarak ön plana çıkmıştır. Mikrocefali, epilepsi, yapısal anomaliler veya dismorfik özellikler gibi ek bulguları olan kompleks OSB olarak değerlendirilen bireylerde daha yüksek CNV oranları kaydedilmiştir.[202] Kılavuzlarda açıklanamayan otizmi olan tüm erkeklerin Frajil X sendromu açısından test edilmesi önerilmektedir. Hastalığın X'e bağlı doğası nedeniyle, kızların erkeklerden daha az etkilendiği bilinmektedir. Bu nedenle, OSB tanılı kızlarda Frajil X için "rutin" test yapılması önerilmemektedir. Bu bilgiler ışığında; başlangıç tetkiki olarak hastalarımızın %36,5'ine (n=95) mikrodizin analizi, %34,2'sine (n=89) kromozom analizi ve %23'üne (n=60) Fragil X analizi uygulandığını, kılavuza uygun şekilde ilk basamak tetkiki olarak en çok mikrodizin analizinin yapıldığını, bununla beraber kromozom analizinin de oldukça sık bir şekilde yapıldığını saptadık. Dünya genelinde olduğu gibi mali sebepler dolayısıyla mikrodizin analizi yapılamadığı durumlarda ve klinik gereklilik halinde bu yöntemin tercih edildiği düşünülmüştür.

Tüm ekzom dizi analizi (*Whole exome sequencing*, WES), bir hastanın genomu boyunca tek nükleotid varyantlarının (SNV'ler) tespit edilmesine izin veren daha yüksek çözünürlüklü bir tekniktir, ancak şu anda CNV'lerin klinik olarak tespit edilmesine izin vermek için yeterli sinyal homojenliğine sahip değildir. Tüm ekzom boyunca kullanıldığında tahmini %25 klinik tespit oranı sağladığı gösterilmiştir. [203], [204] Tammies ve arkadaşları 2015 yılında 258 OSB tanılı hastayı 3 fenotipik gruba ayırarak genetik etiyoloji açısından incelemiş ve kompleks otizmi olan hastalarda WES analizi ile tanı oranının OSB popülasyonunda mikrodizin analizi ile tanı oranına benzer olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte sendromik özellikleri olmayan OSB'li çocukların yalnızca %6,0'sı moleküler tanı almıştır. Sonuç olarak ek tıbbi ve dismorfik

özelliklere sahip OSB'li çocukların %35'inden fazlasının WES ve ileri moleküler analiz yöntemleri ile tanı alabileceğini öngörülmüştür. [205][206] Çalışmamızda literatürdeki önerilerle uyumlu olacak şekilde üç veya daha fazla dismorfik bulgusu, eşlik eden yapısal anomalisi ve eşlik eden komorbiditeleri olan, başlangıç tetkikleri ile tanı konulamamış 9 hastaya, 4 hastaya ise ilk tetkik olarak toplam 13 hastaya (%5) WES analizi yapıldığı, bu hastaların %61,5'inde genetik etioloji saptandığı tespit edilmiştir. Bu özelliklere sahip diğer hastalara WES analizi planlanmasına rağmen, hastaların takiplerine devam etmemesi, maddi olanaksızlıklar ve merkezimizde dönem dönem bu genetik testin yapılamaması sebebiyle ileri analiz yapılamamıştır.

Uygulanan tetkiklerin tanısal değeri incelendiğinde en yüksek tanısal verimin DNA dizi analizi (%61,5) ve WES analizi (%61,5) ile elde edildiği görülmüştür. Çalışmamızda OSB nedeniyle yönlendirilen ve ön planda Rett sendromu düşünülerek tetkik edilen hastaların DNA dizi analizi ile tanı aldığı tespit edilmiştir. DNA dizi analizinin diğer tanısal testlere oranla daha az uygulanmasına rağmen daha yüksek tanı oranı saptanmasının sebebinin bu testin daha kesin bir ön tanı ile ve daha hedefli bir şekilde istenmesinin olduğu düşünülmüştür. Tüm ekzom dizi analizinin ise özellikli ve seçilmiş hastalara uygulanması nedeniyle tanısal açıdan verimli bir test olduğu düşünülmüştür.

5.5. Genetik Tanı Alan Hastalar ile Genetik Tanısı Bulunmayan Hastaların

Karşılaştırılması

Çalışmamızda genetik tanı oranı erkek hastalarda kızlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. OSB erkeklerde kızlara göre 4,5 kat daha fazla görülmektedir. Bunun sebebini inceleyen araştırmacılar Kadın Koruyucu Etki (*Female Protective Effect*) teorisini geliştirmişlerdir. OSB'nin erkek ve kadınlar arasındaki yaygınlık ve şiddet farklılıklarını açıklamaya çalışan bu teori; erkeklerin daha fazla genetik değişkenlik sergileyerek OSB'nin görülme sıklığının artmasına ancak şiddetinin azalmasına izin verdiğini ayrıca, OSB için tanı eşliğini karşılayan kadınların erkeklerden daha yüksek mutasyon yükü taşıyacağını ve OSB'li kadınların akrabalarının OSB'li erkeklerin akrabalarına göre etkilenme olasılığının daha yüksek olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu tahminler, OSB'li kadınlarda erkeklere oranla *de novo* CNV'ler içinde daha fazla genin bulunduğu ve kadınlarda erkeklere göre daha yüksek

de novo delesyon oranlarının görüldüğü OSB'li bireylerden oluşan çeşitli örneklerle desteklenmektedir. Kadınlar OSB tanı eşliğine ulaşmak için daha yüksek bir genetik yüke ihtiyaç duyuyor gibi görünmektedir ve ortalama olarak OSB'li erkeklerden daha ciddi semptomlar göstermektedirler.[207]

Akrabalık ve aynı köyden olma durumu incelendiğinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durumun nedeni, genetik tanıya sahip olan gruptaki hastaların yalnızca %11'inin otozomal resesif aktarım özelliği gösteren genetik değişikliklere sahip olması olabilir.

Genetik tanısı olan hastalarda eşlik eden GGG ve epilepsi bulunması genetik tanısı olmayan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Üç ve üzeri minör dismorfik bulgu bulunması aynı şekilde genetik tanısı olan grupta anlamlı olarak yüksektir. Literatür bilgileri daha önce tartışılmış olup sonuçlarımız eşlik eden nörolojik bulgu ve dismorfik bulgu varlığında OSB etiolojisinin genetik olma olasılığını artırdığını desteklemektedir.

Mikrosefali genetik tanı almış hastalarda anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Bazı çalışmalarda mikrosefali bulunmasının OSB hastalarında CNV ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Bununla beraber eşlik eden ZY bulunmasının buna etki edebileceği yönünde yorumlar da bulunmaktadır. Çelişkili sonuçlar bulunsa dahi bulgumuzu destekleyen çalışmalar mevcuttur.[208], [209]

Genetik tanısı olan hastaların beyin MRG değerlendirmelerinde genetik tanısı olmayan gruba göre anlamlı düzeyde yüksek patolojik bulgu saptanmıştır. Majör anomaliler içinde korpus kallozum anomalisi, atrofi/sulkuslarda genişleme, ventriküler genişleme ve asimetri anlamlı düzeyde yüksek saptandığı görülmüştür. Sendromik OSB hastalarında beyin MRG'de yapısal anomali sıklıkla görülmektedir. Monogenik otizm olgularında yapılmış çalışmalarda yaklaşık %50 oranında MRG'de patolojik bulgu saptanmış, çalışmamız ile benzer şekilde korpus kallozum anomalileri ve atrofi saptanmış farklı olarak anormal sinyal intensiteleri ve beyaz cevher anomalileri de sıkça görülmüştür.[210] Minör patolojik bulgular açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu patolojiler tesadüfi saptanan ve bir fonksiyon bozukluğuna yol açmayan değişiklikler olması nedeniyle sendromik hastalarda daha sık görülmeleri beklenmemektedir.

Genetik tanısı olan hastalarda genetik tanısı olmayan hastalara kıyasla ekokardiyografi, abdomen ultrason ve üriner sistem ultrason değerlendirmesinde anlamlı derecede yüksek oranda patolojik bulgu saptanmıştır. Üç ve daha fazla minör dismorfik bulgusu olan hastalarda yapısal anomali bulunma oranı anlamlı oranda yüksek saptanmıştır. Bu bulgular ışığında; otizm tanılı bir hastada üç ve daha fazla dismorfik bulgu olması halinde yapısal bir anomali eşlik etme olasılığı akla getirilmelidir. Dismorfik görünümü olan hastanın fizik muayenesinde üfürüm duyulması halinde ekokardiyografi, nörolojik muayenesinde anormallik saptanması halinde yapısal beyin anomalileri açısından beyin MRG, ekstremiteler ve aksiyal iskelet malformasyonu açısından görüntüleme ve göz muayenesi planlanabilir. Her hastaya gelişim değerlendirmesi detaylı yapılmalı ve nöbet öyküsü sorgulanmalıdır. Elde edilen bilgiler ışığında hastanın genetik bir etiyolojiye sahip olup olmadığı hakkında fikir edinilebilir.

5.6. Genetik Tanı Almış Hastaların İncelenmesi

1. Down sendromlu bireylerin yaklaşık %5-15'i OSB tanı kriterlerini karşılamaktadır. Hastalığın kendine özgü doğasına bağlı olarak DS çocuklar sevecen ve arkadaş canlısıdır. Dil alanında gerilik nedeniyle iletişim problemleri sık gözükse de bu hastaların hepsi OSB kriterlerini karşılamazlar. DS çocuklarda OSB kliniğinin ZY komponenti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[95] DS ve OSB olan çocuklar iletişim kurmadaki sınırlamalara ek olarak sosyal uyum konusunda da kısıtlılıklar yaşarlar. OSB kohortunda DS prevalansına ait bilgiler net değildir. Çalışmamızda iki hastada regüler tip DS bulunmaktadır. Literatürde DS oluşum mekanizmaları ve OSB yatkınlığı konusunda veri bulunmamaktadır.[94]
2. Bir cinsiyet kromozom anöploidisi olan 47,XYY sendromu ; sosyal zorluklar, DEHB ve OSB için artmış risk ile ilişkilidir. [211] XYY kromozom anomalisi olan 26 erkek çocuktan oluşan grubun %20'sinin OSB kriterlerini karşıladığı görülmüştür. XYY'de artan Y kromozomu gen kopya sayısının beyin gelişimi ve işleviyle ilgili Y'ye bağlı genlerin aşırı ifadesine yol açtığını ve böylece bu fenotipler için riski artırdığını varsayılarak NLGN4Y gen ifadesine ve OSB ilişkisi araştırılmış fakat yeterli kanıt bulunamamıştır. [212]

3. Turner Sendromunda sosyal iletişim becerileri bozulmuştur ancak bunların otizme ne ölçüde atfedilebileceği belirsizdir. Yakın zamanlı bir çalışmada TS'li bireylerin yaklaşık dörtte biri (%23) OSB için tanı kriterlerini karşılamıştır. Hastamızda Xp22.33q28 bölgesinde 155 kb büyüklüğünde delesyon saptanmış ve TS tanısı almıştır. Bu hastada birinci basamak test olarak mikrodizin analizinin yapılmış olmasının altında hastada boy kısalığı bulgusunun yanısıra GGG, epilepsi ve dismorfik yüz bulguları gibi ek klinik bulguların olmasının olduğu düşünülmüştür. Monozomi X, halka kromozom, vekısmi delesyon sonucu TS tanısı almış hastalar arasında sosyal iletişim fenotipi arasında farklılık saptanmamıştır.[213]
4. OSB'nin genetik nedenleri arasında, FXS bilinen en yaygın ve kalıtsal genetik bozukluktur. FXS tüm OSB vakalarının tahmini %1 ila %6'sını oluşturur. FXS'li erkeklerin %30 ila %54'ünün, kadınların ise %16 ila %20'si otizm tanı kriterlerini karşıladığı gösterilmiştir.[214] Kohortumuzda OSB tanısı bulunan 8 erkek ve 1 kız toplam 9 FXS tanılı hasta bulunmaktadır. Yedi hastanın merkezimize başvuru anında OSB tanısı olup takibinde FXS tanısı almıştır. İki hasta FXS tanısı ile takip edilirken izleminde OSB tanısı konmuştur. FXS ile OSB arasındaki bu yakın ilişki nedeniyle OSB tanısı almış ve değişken derecede ZY olan erkek bireylere Frajil X sendromuna yönelik genetik test yapılması önerilmektedir. Kız hastalara ise FXS düşündüren fenotipik bulgular, ZY eşlik etmesi, ailede erken overyan yetmezlik öyküsü olması halinde ilk planda FX analizi uygulanması önerilmektedir. Kohortumuzda 197 erkek hastanın 97'sine(%49,2) , 63 kız hastanın 6'sına (%9,5) FXS analizi uygulanmıştır. Altı kız hastanın hepsinde OSB'ye eşlik eden GGG bulunmaktadır. Literatür incelendiğinde, OSB tanısı konmuş erkekleri içeren kohortlarda Frajil X sendromu sıklığının değişkenlik gösterdiği görülmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada bu oran %0,5 olarak bulunurken, daha eski çalışmalarda ise bu oranın %5-8 arasında değiştiği belirlenmiştir. Kohortumuzun yaklaşık %4'ünü FXS oluşturmaktadır. Bu farklılıklar Frajil X sendromunun daha iyi tanınması, daha erken teşhis edilmesi ve hastalık semptomlarının otizm ile ilişkilendirilmemesi ile açıklanabilir. Literatürde Frajil X sendromu tanılı

kızlarda OSB prevalansını inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmakla birlikte ortalama prevalansın %1-3 olduğu bildirilmiştir. [215]

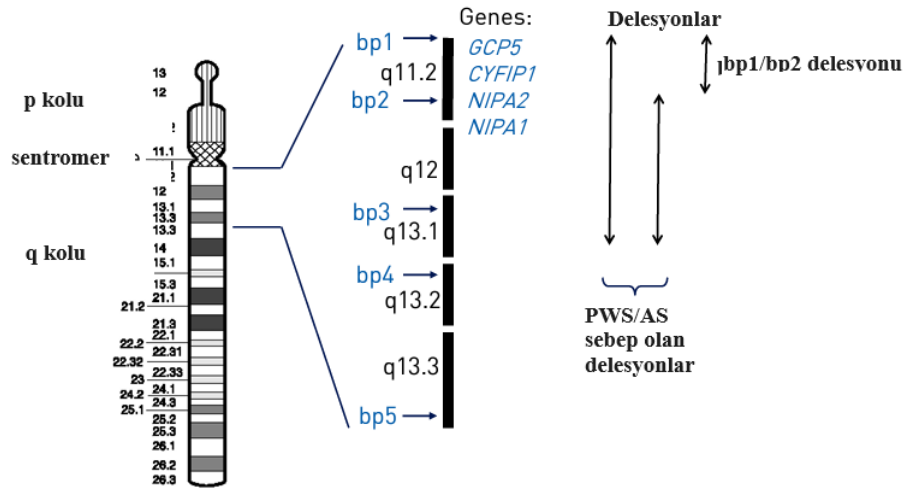
5. GGG, mikrosefali ve konjenital anomalileri ve boy kısalığı olan bir hastamızda Xp22.33 duplikasyonu saptanmıştır. Literatürde benzer şekilde bu değişikliği OSB ile ilişkilendiren birçok çalışma bulunmaktadır. [216]
6. Xq28 duplikasyonu saptanan hastamızın sonucu incelendiğinde hastadaki duplikasyon patojenik olarak değerlendirilmiştir. Bu bölgede Xq28 duplikasyon sendromu patogenezinde önemli olduğu düşünülen GDI1 genini de içeren 17 tane OMIM geni yer almaktadır. Literatürde Xq28 duplikasyonu olup OSB tanısı olan bir erkek vaka bildirilmiş ve bildirilen diğer hastaların kliniği ile hastamızın kliniği uyumlu bulunmuştur. [217] [218]
7. Bir hastamızda mikrodizin analizi ile GDI1 ve GNAS bölgelerini içeren delesyonlar saptanmıştır. Mikrodizin analizinin merkezimiz dışında yapılmış olması nedeniyle detaylı değerlendirmeyi sağlayacak bilgilere erişilememiştir. GNAS mutasyonları Mc Cune Albright sendromu ve multiple endokrin problemlerle ilişkilendirilmiş bir mutasyondur. Hastamızın GGG, inek sütü protein alerjisi mevcutken endokrin problemi bulunmaması nedeniyle bu değişiklik patojenik olarak değerlendirilmemiştir. X'e bağlı entelektüel gelişim bozukluğu-41 (OMIM#300849) GDI1 geninde mutasyon sonucu oluşmaktadır. GDI1 geni Xq28 bölgesinde bulunmaktadır. GDI1 mutasyonu ve bu bölgeyi içeren Xq28 delesyonları ve duplikasyonları otizm ile ilişkilendirilmiş iyi bilinen değişikliklerdir.[219]
8. Bir hastamızda Yp11.2 delesyonu saptanmış ve saptanan değişiklik literatürde sendromik olmayan konuşma geriliği ile ilişkili olarak bildirilmiştir. Bu bölgede patogenezde önemli olduğu düşünülen PCDHY geni yer almaktadır. [220] Literatürde Yp11.2 delesyonu ile OSB arasında ilişkiyi gösteren çalışma sayısı sınırlıdır. Bununla birlikte 2022 yılında OSB hastalarının incelendiği ülkemizde yapılmış bir çalışmada OSB, ZY ve epilepsi tanıları olan bir hastada Yp11.2 delesyonu saptanmış ve bu değişiklik patojenik olarak değerlendirilmiştir. [221] Bizim hastamızda da benzer şekilde global gelişim geriliği mevcutken epilepsi tanısı bulunmamaktaydı.

9. Bir hastada 1q21.1-q21.2 bölgesinde 1,477 kb büyüklüğünde delesyon saptanmış ve bu bölgede GJA5 ve GJA8 dahil 32 gen yer almaktadır. Bu değişiklik literatürde 1q21.1 Delesyon Sendromu (OMIM#612474) olarak tanımlanmıştır. Sendromun kardinal özelliklerini dismorfik yüz bulguları, kardiyak problemler ve OSB oluşturmaktadır.[222]
10. 1p36 delesyonu obezite, mikrosefali, dismorfik yüz özellikleri, korpus kallozum agenezisi, global gelişim veriliği ve zihinsel yetersizlik özellikleri gösteren ve OMIM'de 1p36 delesyon sendromu OMIM#607872 olarak sınıflandırılan bir sendroma yol açar. Bu hastalarda psikiyatrik problemlerin ele alındığı yakın zamanlı bir derlemede hastalarda kendine zarar verme, tekrarlayan davranışlar ve takıntılar gibi ortak patolojilerin olduğu bununla beraber bu bulguların DSM sınıflamasına göre bir psikiyatrik antite altında incelenmediği belirtilmiştir.[223] Literatürde OSB tanısı konmuş birkaç vakadan bahsedilmektedir. 1p36 delesyon sendromu olan hastalarda OSB hedefli psikiyatrik değerlendirme ile tanısal verimin artacağı düşünülebilir
11. GGG olan hastamızda 1q41-q42.12 bölgesinde 2531 kb büyüklüğünde delesyon saptanmıştır. Bu değişiklik literatürde 1q4142 sendromu (OMIM#612530) olarak tanımlanmıştır. Patogeneizde önemli olduğu düşünülen FBXO28 genini de içeren 11 tane OMIM geni yer almaktadır. Hastamız literatürde bildirilen hastaların kliniği ile benzer özellikler göstermektedir. Son zamanlardaki çalışmalarda otizm görülen hastalar da bildirilmeye başlanmıştır.[224][225]
12. 3p26.1p24.3 duplikasyonu patojenik bir varyant olup bölgede bulunan CNTN4 geni OSB ile ilişkilidir. Aynı zamanda bu bölge ZY ve epilepsiye neden olabilecek birçok gen içermektedir.
13. 3p26.3 delesyon bölgesinde bulunan CNTN4 geni ile ilişkili OMIM'de bildirilmiş hastalık bulunmamaktadır. Bununla birlikte literatürde OSB ile ilişkisi gösterilmiştir. [226] Sağlıklı popülasyonda yalnızca dört bireyde bildirilmesi nedeniyle bulunan değişiklik olası patojen olarak yorumlanmıştır. Bu delesyonun kliniğinin daha iyi bilinmesi için daha fazla vakaya ihtiyaç vardır.
14. 7q31.1 delesyonu FOXP2 genini içermekte ve ön planda konuşma bozukluğu ile giden bir klinik oluşturmaktadır. Bununla beraber OSB tanı kriterlerini

karşılayan hastalar da bildirilmiştir. Değişikliğin birincil olarak veya konuşma bozukluğu ve nörolojik bozulma ile otizme yol açıp açmadığı bilinmemektedir.[227]

15. Bir hastada 11p14.3p13 bölgesinde 7,827 kb büyüklüğünde delesyon saptanmıştır. Bu değişiklik literatürde WAGR sendromu olarak tanımlanmıştır. Bu bölgede patogeneze önemli olduğu düşünülen WT1 ve PAX6 genlerini de içeren 33 OMIM geni bulunmaktadır. WAGR sendromlu çocuklarda normal popülasyona göre psikiyatrik problemler ve OSB daha sık gözüktüğü bilinmektedir. [228]
16. Bir hastada 14q32.2q32.33 kromozom bölgesinde üç kopya sayısı saptandığı ve bu bölgede yer alan 71 genden 19'unun hastalık yapıcı etkisi olduğu görülmüştür. Bu bölgeye yakın bölgelerdeki duplikasyonlar nöbet, hipotoni, anormal yüz görünümü, GGG ve hidrocefali ile ilişkili bildirilmiştir.[229] Aynı hastada 22q11.1q11.21 kromozom bölgesinde üç kopya saptanmıştır. Yine bu değişiklikler GGG, malnütrisyon ayrıca otistik davranışlar ve bilişsel bozukluk ile ilişkili bildirilmiştir.[230] Hastanın annesine yapılan kromozom analizinde 46, XX,t(14:22)(q32;q11.2) dengeli translokasyonu saptanmıştır ve hastamızdaki değişikliğin maternal kaynaklı dengesiz aktarım nedeniyle meydana geldiği gösterilmiştir.
17. GGG, ağır ZY, epilepsi ve OSB nedeniyle tarafımıza yönlendirilen bir hastada yapılan kromozom analizinde 15q11.2 bölgesinde delesyon saptanmıştır. Bu hastaya Angelman sendromu açısından FISH analizi uygulandığında herhangi bir delesyon saptanmamıştır. Kromozom 15, uzun kol proksimali boyunca beş ortak kırılma noktası bölgesi içerir; bunlar genellikle BP1-BP5 olarak adlandırılırlar. Prader-Willi sendromu (PWS) ve Angelman sendromu(AS) tipik olarak distal kesme noktası BP3 ve proksimal olarak yerleştirilmiş kesme noktaları BP1 veya BP2'yi içeren farklı anne-baba kökenli bir delesyondan kaynaklanır. Kromozom 15q11-q13 bölgesindeki bu sitogenetik delesyonlar tipik tip I (BP1 ve BP3'ü içeren) veya tipik tip II (BP2 ve BP3'ü içeren) olarak sınıflandırılır. Burnside ve arkadaşları mikrodizin analizi kullanarak yaklaşık 17.000 bireyin %0,86'sında 15q11.2 BP1-BP2 bölgesinde bir anormallik (delesyon veya duplikasyon) olduğunu bulmuş ve spesifik olarak, 69 kişide

15q11.2 mikrodelsiyonu tespit edilmiştir. Bu genomik bölgenin dil veya motor gecikmeleri, davranış sorunları, otizm, nöbet ve bazen hafif dismorfik özelliklerle ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Genetik tetkiklerin gelişmesiyle zamanla PWS/AS olmadan tek başına 15q11.2 mikrodelsiyonu olan hastalar bildirilmeye başlanmış ve bu değişiklik Burnside-Butler sendromu olarak adlandırılmıştır. BP1 ve BP2 arasındaki alan yaklaşık 500 kb boyutundadır .15q11.2 BP1-BP2 mikrodelsiyonu (Burnside-Butler) sendromu, kromozomal mikrodizin analizi kullanılarak literatürde tanımlanan 200'den fazla birey ile artık tanınan bir durumdur. Bu mikrodelsiyondaki dört baskılanmamış ve biallel olarak ifade edilen genin (TUBGCP5, CFYIP1, NIPA1, NIPA2) başlangıçta, dört geni içeren BP1 ve BP2 kesme noktaları arasındaki genomik alanın yokluğuna veya varlığına bağlı olarak tipik 15q11-q13 delesiyonları olan iki klasik klinik sunumun (Prader-Willi ve Angelman sendromu) şiddetini etkilediği kaydedilmiştir.[231], [232]



Şekil 9. Kromozom 15'in uzun kolunun proksimal kesimindeki bölgelerin ve delesiyonların şematik gösterimi

Hastamızın mevcut 15q11.2 delesiyonunun FISH probu ile görülmemesi ve kliniğinin örtüşmesi nedeniyle Burnside-Butler sendromu olabileceği düşünülmüş, tanıyı kesinleştirmek için mikrodizin analizine ihtiyaç duyulmuş fakat malzeme

eksikliği nedeniyle yapılamadığı anlaşılmıştır. Bir hastada mikrodizin analizi ile 15q11.2-q13.1 delesyonu saptanmış ve Angelman sendromu tanısı almıştır. Angelman sendromu (AS); ZY, dil alanında ağır gecikme, ataksi, nöbet ve sık kahkaha patlamaları ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur. AS'li çocuklar otizmin birçok örtüşen özelliğini sergilemektedir. UBE3A geni Angelman sendromunun kromozom 15q11-q13 üzerindeki kritik bölgesi içinde yer alan bir genidir. Bu gen otizm spektrum bozukluklarına yatkınlık için 15q11-q13 bölgesindeki potansiyel aday genlerden biri olarak tanımlanmıştır. Çalışmalar anneden kaynaklanan kusurların otistik semptomatolojiye yol açtığını göstermiş ve fenotipik ifadede *imprinting*'in önemini ortaya koymuştur.[233]

18. 15q11.2 duplikasyon bölgesinde 20 tane OMIM geni yer almaktadır. Sağlıklı popülasyonda bu bölgeyi ilgilendiren duplikasyon bildirilmemiştir. Literatürde bu bölgedeki duplikasyon gelişme ve konuşmada gecikme, öğrenme güçlüğü, dismorfik yüz bulguları, hipotoni ve epileptik nöbet ile ilişkili olarak bildirilmiştir. Bunun yanında aynı değişikliği gösteren 15 hastanın incelendiği bir çalışmada 11 hastada OSB olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle bu değişikliğin hastamızın kliniğinden sorumlu olduğu düşünülmüştür.[234]

19. 15q13.2 delesyonu OSB etiyojisinde sık gösterilmiş bir kopya sayısı değişikliğidir. Bildirilen vakalarda minör dismorfik özellikler, zihinsel yetersizlik, epilepsi ve/veya EEG anormallikleri yaygındır.[235] Bu delesyon altı referans gen (MTMR15, MTMR10, TRPM1, KLF13, OTUD7A ve CHRNA7) ve bir miRNA geni (hsa-mir-211) içerir. CHRNA7 geninin epilepsi için aday gen olduğu düşünülmektedir. Bizim hastamızda da OSB'nin yanı sıra epilepsi ve GGG bulunmaktadır. Bu değişiklik hastamızın sağlıklı annesinde de gösterilmiştir. Sağlıklı annede olması eksik penetrans ile ilişkili düşünülmüştür. Literatürde penetrans değişken olarak bildirilmiştir.

20. 16p11.2 duplikasyonu gösterilmiş vakaların hepsinde OSB bulunması nedeniyle OMIM'de otizm yatkınlığı, 16.p11.2 duplikasyon sendromu (OMIM#614671) olarak isimlendirilmiştir. Gösterilmiş tüm vakalarda konuşma geriliği bildirilmiştir. [236]Bizim hastamızda izole OSB ve minör dismorfik özellikler mevcuttur.

21. 16p13.11 bölgesinde delesyon erişkin hastalarda psikoz ile ilişkilendirilmişken çocukluk çağında nöropsikiyatrik problemler ve OSB ile bağlantılı bulunmuştur. Bu bölgede bulunan hastalık patogenezinin sorumlu olabileceği düşünülen NOMO1, NTAN1, PDXDC1 genlerini de içeren 5 OMIM geni bulunmaktadır. Bu değişiklik sağlıklı popülasyonda bildirilmemiştir ve hastamızın kliniği ile uyumlu bulunmuştur. [237]
22. 20p12.1 bölgesinde 275 kb büyüklüğünde delesyon OSB ile ilişkilendirilmiştir. Bu bölgede yer alan MACROD2 geninin otizm ile ilişkisine dair ilk veriler Anney ve arkadaşları tarafından 2010 yılında elde edilmiştir. Bir milyon SNP'nin tarandığı bu çalışmada en geniş assosiasyonlar MACROD2 geninin intronik bölgesinde 300 kb'lik bir alanda gösterilmiştir.[238] [239]
23. Bir hastamızda 20p13 delesyonu, Xq21.31 duplikasyonu, Xq11.2 duplikasyonu, Xp22.33 duplikasyonu saptanmıştır. Xp22.33 duplikasyonunun OSB ile bağlantısı daha önce tartışılmıştır. 20p13 delesyonu olan vakaları derleyen bir incelemede hastalarda global gelişim geriliği, motor alanda gerilik bildirilmiş fakat otizm saptanmamıştır.[240] Xq21.31 duplikasyonu literatürde zihinsel yetersizlik ile ilişkilendirilmişken, Xq11.2 duplikasyonu hakkında yeterli veriye ulaşılamamıştır. Bu hastada saptanan değişiklikler veri eksikliği nedeniyle değerlendirilememiştir. Gösterilmiş iki değişikliğin OSB etiolojisinde daha önce bildirilmiş olması nedeniyle sonucun hastamızın kliniğini açıklayabileceği düşünülmüştür.
24. Waardenburg sendromu, Tip 3 OMIM#148820 PAX3 genindeki mutasyon sonucu gelişen, saç, deri ve gözlerde pigment anormallikleri; doğuştan sensörinöral işitme kaybı; 'distopi kantorum' varlığı ve üst ekstremitte anormallikleri ile karakterize işitsel-pigmenter bir sendromdur. Sendromun otizm ile ilişkisi olabileceğini düşündüren vaka bildirimleri mevcuttur. [241]Olası ilişkinin netleşmesi için daha fazla vaka bildirimleri ve ek inceleme gerekmektedir.
25. Ververi-Brady sendromu (OMIM#617982) QRICH1 geninde mutasyon sonucu gelişen, hafif gelişimsel gecikme, hafif zihinsel yetersizlik, konuşma gecikmesi ve hafif dismorfik yüz özellikleri ile karakterizedir. Etkilenen bireyler genellikle otistik özellikler gösterirler.[242] Hastamızda da bulunan boy kısalığı, sendromun klinik komponentlerinden biriyken tiroid fonksiyon bozukluğu hakkında bilgi bulunamamıştır. Rastlantısal olduğu düşünülmüştür.

26. *Autoinflammatory syndrome, familial, Behcet-like1*(OMIM#191163) TNFAIP3 mutasyonu sonucu gelişen Behçet benzeri ağız mukozasını, gastrointestinal sistemi ve genital bölgeleri etkileyen ağrılı ve tekrarlayan mukozal ülserasyon ile karakterize bir sendromdur. Hastalığın kendisi otizm ile ilişkilendirilmese de literatürde aynı mutasyonu taşıyan 4 yaşında OSB tanılı bir hasta bildirilmiştir.[243]
27. *Convulsions, familial infantile, with paroxysmal choreoathetosis* (OMIM#602066) PRRT2 mutasyonunun sebep olduğu 3 ila 12 aylıkken ortaya çıkan ateşli nöbetle karakterize otozomal dominant bir hastalıktır. Paroksizmal koreoatetoz, kendiliğinden ortaya çıkan veya çeşitli uyaranlarla tetiklenen ataklarla karakterize bir istemsiz hareketler bozukluğudur. 2021 yılında PRRT2 mutasyonu bulunan kohortta bir vakada OSB gelişmiştir. PRRT2 geninin bulunduğu 16p11.2'de mikrolezyonlar ve duplikasyonlar otizmlili hastalarda gözlenmiş olsa da mevcut çalışmalar PRRT2 patojenik mutasyonu ile otizm arasında net bir ilişki bulamamıştır. PRRT2 geninin psikomotor gelişim dönemindeki işlevi daha fazla çalışmaya ihtiyaç duymaktadır.[244]
28. Luscan-Lumish sendromu (OMIM#616831) SETD2 gen mutasyonu sonucu oluşan, makrosefali, zihinsel yetersizlik, konuşma gecikmesi, OSB bulunan bir sendromdur. Daha değişken özellikler arasında doğum sonrası aşırı büyüme, obezite, ileri karpal kemikleşme, gelişimsel gecikme ve epilepsi yer alır. Bildirilen çoğu vakada OSB ve otistik özellikler görülmektedir. [245]
29. D-gliserik asidüri (OMIM#220120) GLYCTK geninde mutasyon sonucu gelişen oldukça değişken bir fenotipe sahip nadir bir otozomal resesif metabolik bozukluktur. Bazı hastalar şiddetli zihinsel yetersizlik, nöbet, mikrosefali ve bazen erken ölüm ile ensefalopatik bir tabloya sahipken, diğerleri sadece hafif konuşma gecikmesi veya hatta normal gelişim ile hafif bir fenotipe sahiptir. Hastamız 2002 yılında West sendromu ve otistik özellikleri bulunması nedeniyle incelenmiş ve D-gliserik asidüri tanısı almıştır. Literatüre yapılan katkı sonrası benzer özellikte hastaların bildirilmesi beklenmektedir.[246]
30. Fenilketonüri (FKU) (OMIM#261600), fenilalanin katabolizmasında hız sınırlayıcı adım olan fenilalaninin tirozine hidroksilasyonunu katalize eden bir enzim olan fenilalanin hidroksilaz eksikliğinden kaynaklanan otozomal resesif

kalıtılan metabolik bir hastalıktır. Teşhis edilmediği ve tedavi edilmediği takdirde fenilketonüri, hiperfenilalanineminin nörotoksik etkisinden kaynaklanan doğum sonrası bilişsel gelişim bozukluğuna neden olur. OSB bu hastalarda topluma nazaran daha sık görülmektedir. Kanda bakılan fenilalanin düzeyi 20 mg/dL (1200 µmol/L) üzerinde olan hastalar klasik FKU tanısı alırken, 6-20 mg/dL(360-1200 µmol/L) arasında seyredenler Hiperfenilalaninemi olarak sınıflandırılırlar. Fenilalanin düzeyinin 6 mg/dL üzerinde seyretmesi bilişsel fonksiyonları etkilemektedir. Hastalığa PAH genindeki mutasyon sebep olmaktadır ve genotip-fenotip ilişkisi göstermektedir. Bizim hastamızda NM_000277.3(PAH): c.688G>A (p. Val230Ile) değişikliği saptanmıştır ve hiperfenilalaninemi olarak izlenmektedir. Otizm ile fenilalanin hidrosilaz genini etkileyen mutasyonlar arasında bir korelasyon bulunmamıştır. Tanı yaşı ve diyet tedavisine uyum otistik semptomların gelişiminde belirleyici faktörlerdir.[247]

31. Bir hastada HERC1 mutasyonu saptanmıştır. HERC1'deki bi allelik mutasyonların ana özellikleri aşırı büyüme ve zihinsel yetersizlik olan bir fenotipine neden olduğu gösterilmiştir. Bu sendrom makrosefali, dismorfik yüz ve psikomotor retardasyon sendromu (OMIM#605109) olarak da bilinmektedir. Orta ila şiddetli zihinsel yetersizlik, hipotoni, makrosefali, uzun boy ve yüz özellikleri ana klinik özellikleri olarak ortaya çıkmaktadır. Kifoskolyoz ve nöbet sıklıkla eşlik eder ve son çalışmalarda otistik özelliklerin de bulunduğu bildirilmiştir. HERC1 mutasyonları, özellikle FXS ve KANSL1 mutasyonları açısından genetik test sonuçları ‘normal’ gelen ve şiddetli zihinsel yetersizlik ve davranış problemlerinin ayırıcı tanısında düşünülmelidir.[248]
32. Bir hastaya Nörofibromatozis Tip 1 OMIM#162200 klinik tanısı konmuştur. Bu hastadaki genetik etiyolojiye yönelik malzeme temin problemi nedeniyle öncelikli olarak 17q11'de delesyona yönelik FISH analizi uygulanmış ve normal saptanmıştır. DNA dizi analizi henüz sonuçlanmamıştır. NF1'li çocuklarda otizm prevalansı %11 ile %26 arasında değişmektedir.[138], [140] NF1 ile otizm arasındaki nedensel ilişki hala çözülememiştir.
33. Sotos sendromu OMIM#117550 NSD1 gen mutasyonu sonucu gelişen, doğum öncesi dönemden çocukluk dönemine kadar aşırı büyüme, ileri kemik yaşı, makrosefali ve sivri çeneye sahip alışılmadık bir yüz görünümü, zaman zaman

beyin anomalileri ve nöbet ve nörogelişimsel bozukluk ile karakterize bir hastalıktır. Sotos sendromu olan hastaların yaklaşık %60'ında OSB bildirilmiştir.[249]

34. Primrose sendromu (OMIM#259050) ZBTB20 gen mutasyonu sonucu oluşan dismorfik yüz özellikleri, makrosefali, zihinsel yetersizlik, genişlemiş ve kireçlenmiş dış kulaklar, seyrek vücut kılları ve distal kas zayıflığı görülen bir sendromdur. Bizim hastamızda da global gelişim geriliği, makrosefali ve işitme kaybı bulunmaktaydı. Literatürde Primrose sendromu tanımlı hastaların yaklaşık %40-60'ında OSB olduğu bildirilmiştir.[250]
35. Helsmoortel-van der Aa sendromu (OMIM#615873) ADNP geninde mutasyon sonucu gelişen zihinsel yetersizlik, motor gecikme, OSB, yüz dismorfizmi, hipotoni, doğuştan kalp hastalığı, görme güçlüğü ve gastrointestinal sorunlar ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur. Hastalığın ana bulguları arasında OSB vardır. [251] Bizim hastamızda da sendromun kardinal özelliklerinden GGG, konjenital kalp hastalığı, el parmak anomalileri ve boy kısalığı bulunmaktadır.
36. Serebral atrofi ve yüz dismorfizmi ile seyreden nörogelişimsel bozukluk OMIM#619244, doğumdan itibaren görülen global gelişimsel gecikme ile karakterize otozomal resesif bir bozukluktur. Etkilenen bireylerde yürüyememe, hipotoni, konuşma geriliği ve ağır zihinsel yetersizlik vardır. Hastaların çoğunda belirgin gözler, çıkıntılı ve düşük kulaklar, ince üst dudak gibi değişken dismorfik yüz özellikleri vardır. Beyin görüntülemesinde serebral atrofi ve korpus kallozum hipoplazisi görülür. TTC5 mutasyonu olan 7 hastayı inceleyen bir çalışmada bir hastada OSB bildirilmiştir. GGG, epilepsi ortak bulgular iken bizim hastamızda kriptoorşidizm ve skolyoz bulunmamaktadır. Hastamızda bulunan tiroid fonksiyon bozukluğu literatürdeki hastalarda bildirilmemiştir.[252]
37. Rett Sendromu OMIM#312750 neredeyse sadece kadınlarda görülen Xq28 bölgesindeki MECP2 genindeki mutasyonlar sonucu meydana gelen nörogelişimsel bir bozukluktur. Gelişimin 6 ila 18 ay arasında durması, edinilen becerilerde gerileme, konuşma kaybı, stereotipik hareketler (klasik olarak ellerde), mikrosefali, nöbet ve zihinsel yetersizlik ile karakterizedir. Rett sendromu ile uyumlu olduğu düşünülen hastalarda MECP2 mutasyonlarını göstermek açısından DNA dizi analizi yapılabilir. Multipleks ligasyon bağımlı prob amplifikasyon

(MLPA) yöntemi de kullanıldığında tanı koyma oranı %95'e yükselmektedir.[253] Kohortumuzda 1 hasta Rett sendromu nedeniyle izlemi sırasında OSB tanısı almışken 4 hasta OSB tanısı ile merkezimize başvurmuş ve Rett sendromu tanısı almıştır. Hastalarımızın 4'üne DNA dizi analizi ile MECP2 genindeki mutasyon gösterilerek tanı konmuş, 1 hastada MLPA analizinde MECP2 geni ekzon 3-4 delesyonu saptanarak tanı konmuştur. DNA dizi analizi ile vakaların çoğu tespit edilebilse de büyük delesyonlar bu yöntem ile gösterilememektedir. Bu amaçla kurgulanmış bir çalışma da ekzon 3 ve/veya 4'teki büyük delesyonlar, Atipik Rett sendromu tanılı hasta kohortundaki tüm patojenik mutasyonların %5,7'sini oluşturmuştur. MLPA kullanılarak mutasyon negatif olan hastalarda delesyonlar tespit edilmiştir.[254]

Rett sendromu DSM-IV kriterlerine göre OSB alt başlıklarından biriyken altta yatan genetik etiyolojinin aydınlatılması nedeniyle DSM-V kriterlerinde bu hastalık otizm spektrumundan çıkarılmıştır. 2013 yılı öncesinde Rett sendromu tanısı alan hastalar OSB kapsamında sayılabilecekken güncellemeler sonrasında, bu hastaların DSM-V tanı kriterlerine göre değerlendirilmesi ve OSB tanılarının objektif bir şekilde gözden geçirilmesi gerekmektedir. Bu çerçevede, çalışmamızda OSB nedeniyle başvuran/yönlendirilen ve yapılan değerlendirme/genetik analiz sonrasında Rett sendromu tanısı alan hastalara odaklanılmıştır. Böylece literatürde yaşanan ikilemin çalışmamıza yansıtılabileceği olumsuz etkisi en aza indirgenmeye çalışılmıştır.

5.7. Çalışmamızın Kısıtlılıkları

Kısıtlılıklar arasında, merkezimizde belirli dönemlerde genetik tetkiklerin malzeme eksikliği nedeniyle yapılamaması önemli bir yer tutmaktadır. Bu durum, ileri genetik tetkik planlanmış olan olası sendromik OSB hastalarının tanı almasının önünde engel oluşturmuştur. Aynı zamanda, bazı hastaların maddi yetersizlik nedeniyle bu genetik testlere erişim sağlayamamış olmaları, çalışmanın sonuçlarını etkileyebilecek önemli bir faktördür. Bazı hastalarımız merkezimiz dışında yapılmış genetik tetkik sonuçları ile başvurmuş ve bu nedenle yeterli veri elde edilemeyen hastalar olmuştur. Ek olarak, hastaların takiplerine devam edememesi, araştırmanın devamlılığı açısından bir diğer kısıtlılık olarak karşımıza çıkmaktadır. Her hastanın anne ve babasına segregasyon analizi yapamamış olmak da bir diğer kısıtlılığı oluşturmaktadır. Bu

durum, genetik etiyolojiye dair daha derinlemesine bir anlayış elde etme çabalarını sınırlayan bir faktördür.

Bu kısıtlılıkların yanı sıra, farklı yıllarda yapılmış genetik tetkikler, çalışma sürecinde yeniden değerlendirmeye tabi tutulmuş ve bu değerlendirme sonucunda patojenitesi değişen herhangi bir varyant tespit edilmemiştir. Bu bulgu çalışmamızın tutarlılığını ve güvenilirliğini destekleyen önemli bir bulgudur. Bu durum, çalışmanın bilimsel dayanağını güçlendiren bir unsur olarak öne çıkmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırmamız üçüncü basamak merkeze başvurmuş hastalar ile yapılmıştır. Hastanemizde OSB tanılı hastalar çocuk nöroloji, çocuk metabolizma, çocuk genetik polikliniklerinde değerlendirilir ve altta yatabilecek organik patolojiler açısından detaylı incelenmektedir. Bu çalışma, uygulanmış genetik tetkiklere odaklanarak OSB hastalarını retrospektif olarak incelemiş araştırmanın sonuçlarını sunmaktadır. Genetik tetkiklerle değerlendirilmiş 260 hasta üzerinden elde edilen bulgularla OSB'nin genetik temellerine dair önemli bir bilgi kaynağı sunmayı amaçlamıştır. Bu çalışma, OSB hastalarındaki genetik etiyojiye yönelik yapılan tetkikler, sonuçları ve hastaların klinik özelliklerine odaklanmaktadır.

1. Çalışmamızı 2016-2021 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniği'ne başvurmuş OSB tanısı olup genetik tetkik ile değerlendirilmiş 260 hasta oluşturuyordu. Hastaların %75,8'i (n=197) erkek, %24,2'si (n=63) kız idi.
2. OSB tanısı aldıkları yaş ortalaması $3,22 \pm 1,54$ yıl, genetik tanı aldıkları yaş ortalaması $5,78 \pm 3,68$ yıl idi. Başvuru ile tanı arasında geçen süre ortalama $1,78 \pm 2,43$ yıl idi.
3. Gestasyon anındaki anne yaşı ortalama $29,23 \pm 5,50$ iken ortalama baba yaşı $33,35 \pm 6,28$ idi. Anne ve babaların %75'i arasında akrabalık veya aynı köyden olma durumu yoktu.
4. Hastaların %91,2'sinde (n=237) en az bir minör dismorfik bulgu, %54,2'sinde (n=141) üç ve daha fazla minör dismorfik bulgu bulunmaktaydı. Hastaların %32,3'ünde yapısal anomali bulunmaktaydı.
5. Eşlik eden global gelişim geriliği hastaların %55,4'ünde (n=144), epilepsi %16,9'unda (n= 44) vardı.
6. Beyin MRG uygulanmış %51,9 (n=125) hasta bulunmaktaydı. En sık görülen değişiklikler anormal sinyal intensitesi (%15,5) , ventriküler genişleme ve asimetri (%14,8) , korpus kallozum anomalisi(%11,8) idi.
7. Hastaların %33,5'i (n=87) ekokardiyografi ile değerlendirilmiş ve %47'sinde yapısal anomali saptanmıştır. En sık görülen anomaliler patent foramen ovale (%39) ve mitral yetmezlik (%26) idi.

8. Üç ve daha fazla minör dismorfik bulgu saptanan hastalarda yapısal anomali bulunma durumu ve global gelişim geriliği eşlik etme durumu anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Epilepsi ile benzer ilişki kurulamadı.
9. Hastaların %49,2'sine (n=128) mikrodizin analizi, %39,6'sına (n=103) Frajil X analizi, %34,2'sine (n=89) kromozom analizi, %6,2'sine (n=16) FISH analizi, %5'ine (n=13) tüm ekzom analizi, %4,6'sına (n=12) DNA dizi analizi ve 2 hastaya MLPA analizi uygulandığı tespit edildi.
10. Hastalarımızın %19,6'unda (n=51) hastanın kliniğini açıklayan genetik değişiklik saptandığı tespit edildi.
11. Erkek hastalarda kız hastalara göre genetik tanı oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük belirlendi.
12. Genetik tanısı olan hastalarda yapısal anomali, global gelişim geriliği, epilepsi, mikrosefali bulunması genetik tanısı olmayan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi.
13. Genetik tanısı olan hastalarda beyin MRG'da patolojik bulgu, korpus kallozum anomalisi, atrofi/sulkuslarda genişleme, ventriküler genişleme ve asimetri, kortikal gelişim anomalisi genetik tanısı olmayan gruba kıyasla anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi.
14. ASD, PFO, MY, MVP, TY genetik tanısı olan hastalarda anlamlı oranda yüksek saptandı.
15. Genetik tanısı olan hastalarda intraabdominal patoloji ve üriner sistem patolojisi genetik tanısı olmayanlara oranla daha yüksek oranda saptandı.
16. Kromozom analizi uygulanmış 89 hastanın 4'ü (%4,4), Frajil X analizi yapılmış 103 hastanın 9'u(%8,7), mikrodizin analizi yapılmış 128 hastanın 19'una (%14,8), tüm ekzom analizi yapılmış 13 hastanın 8'i (%61,5), DNA dizi analizi yapılmış 12 hastanın 8'i (%66,6) ve FISH analizi yapılmış 16 hastanın 2'sinin (%12,5) tanı aldığı tespit edildi.
17. Genetik tanı almış hastalarımızın %39'2'sinde (n=20) kopya sayısı değişikliği, %35,29'unda (n=18) tek gen hastalığı, %17,6'sında (n=9) trinüklotid tekrarı hastalığı ve %7,8'inde (n=4) kromozom hastalığı saptandığı tespit edildi.
18. Tanınabilir sendromu olan 18 hastamız bulunmaktaydı. Dokuz hastamız Frajil X sendromu tanısı aldı ve kohortumuzun yaklaşık %4'ünü, Rett sendromu tanısı

alan beş hastamız kohortumuzun yaklaşık %2'sini oluşturuyordu. İki Down sendromu, bir Turner sendromu ve bir Angelman sendromu tanılı hasta mevcuttu.

19. Tanı alan hastalarımızın çoğunluğunu oluşturan grup, kopya sayısı değişikliklerini içermekteydi. Çalışmamızın sonuçları, OSB tanısı konan hastaların değerlendirilmesinde, kılavuzlarda önerilen yöntemlere uygun olarak, öncelikle mikrodizin analizi kullanılmasını desteklemektedir.
20. Mikrodizin analizi tanısı netleşmemiş dismorfik özellikleri ve eşlik eden nörolojik ve sistemik bulguları olan hastalara tüm ekzom analizi gibi ileri tetkikler yapılması önerilmektedir.
21. OSB, ZY ve karakteristik dismorfik bulguları olan erkek hastalara Frajil X analizi, OSB bulguları, regresyon, anormal hareketler gösteren kızlara Rett sendromu açısından DNA dizi analizi uygulanması önerilmektedir. Kılavuzlarda tanı alma oranının daha yüksek olması nedeniyle beraberinde MLPA analizi de önerilmektedir. Çalışmamızda MLPA uygulanmış hasta sayısı oldukça düşük saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

- [1] B. Evans, "How autism became autism: The radical transformation of a central concept of child development in Britain," *Hist Human Sci*, vol. 26, no. 3, p. 3, Jul. 2013, doi: 10.1177/0952695113484320.
- [2] Y. Kita and T. Hosokawa, "History of Autism Spectrum Disorders : Historical Controversy over the Diagnosis," 2011.
- [3] "'Autistic Disturbances of Affective Contact' (1943), by Leo Kanner | The Embryo Project Encyclopedia." Accessed: Jun. 27, 2023. [Online]. Available: <https://embryo.asu.edu/pages/autistic-disturbances-affective-contact-1943-leo-kanner>
- [4] H. Asperger, "'Autistic psychopathy' in childhood," *Autism and Asperger Syndrome*, pp. 37–92, Dec. 2009, doi: 10.1017/CBO9780511526770.002.
- [5] M. Rutter, "Diagnosis and definition of childhood autism," *J Autism Child Schizophr*, vol. 8, no. 2, pp. 139–161, Jun. 1978, doi: 10.1007/BF01537863.
- [6] American Psychiatric Association, "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders," *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Mar. 2022, doi: 10.1176/APPI.BOOKS.9780890425787.
- [7] R. E. KENDELL, "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd ed., revised (DSM-III-R)," <https://doi.org/10.1176/ajp.145.10.1301>, vol. 145, no. 10, pp. 1301–1302, Apr. 2006, doi: 10.1176/AJP.145.10.1301.
- [8] L. Tidmarsh and F. R. Volkmar, "Diagnosis and epidemiology of autism spectrum disorders," *Can J Psychiatry*, vol. 48, no. 8, pp. 517–525, 2003, doi: 10.1177/070674370304800803.
- [9] D. A. Regier, E. A. Kuhl, and D. J. Kupfer, "The DSM-5: Classification and criteria changes," *World Psychiatry*, vol. 12, no. 2, pp. 92–98, Jun. 2013, doi: 10.1002/WPS.20050.
- [10] V. Lotter, "Epidemiology of autistic conditions in young children - 1. Prevalence," *Social Psychiatry*, vol. 1, no. 3, pp. 124–135, Dec. 1966, doi: 10.1007/BF00584048/METRICS.
- [11] "Data & Statistics on Autism Spectrum Disorder | CDC." Accessed: Jul. 05, 2023. [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html>
- [12] M. Elsabbagh *et al.*, "Global Prevalence of Autism and Other Pervasive Developmental Disorders," *Autism Research*, vol. 5, no. 3, p. 160, Jun. 2012, doi: 10.1002/AUR.239.
- [13] J. Zeidan *et al.*, "Global prevalence of autism: A systematic review update," *Autism Research*, vol. 15, no. 5, p. 778, May 2022, doi: 10.1002/AUR.2696.
- [14] X. Sun and C. Allison, "A review of the prevalence of Autism Spectrum Disorder in Asia," *Res Autism Spectr Disord*, vol. 4, no. 2, pp. 156–167, Apr. 2010, doi: 10.1016/J.RASD.2009.10.003.
- [15] H. Honda, Y. Shimizu, and M. Rutter, "No effect of MMR withdrawal on the incidence of autism: a total population study," *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, vol. 46, no. 6, pp. 572–579, Jun. 2005, doi: 10.1111/J.1469-7610.2005.01425.X.

- [16] L. Smeeth *et al.*, "Rate of first recorded diagnosis of autism and other pervasive developmental disorders in United Kingdom general practice, 1988 to 2001," *BMC Med*, vol. 2, p. 39, Nov. 2004, doi: 10.1186/1741-7015-2-39.
- [17] "Otizm Otizm Dernekleri Federasyonu." Accessed: Jul. 05, 2023. [Online]. Available: <http://www.odfed.org/otizm/>
- [18] E. Giarelli *et al.*, "Sex differences in the evaluation and diagnosis of autism spectrum disorders among children," *Disabil Health J*, vol. 3, no. 2, pp. 107–116, Apr. 2010, doi: 10.1016/J.DHJO.2009.07.001.
- [19] E. Fombonne, "Prevalence of childhood disintegrative disorder," *Autism*, vol. 6, no. 2, pp. 149–157, 2002, doi: 10.1177/1362361302006002002.
- [20] Y. Sztainberg and H. Y. Zoghbi, "Lessons learned from studying syndromic autism spectrum disorders," *Nature Neuroscience 2016 19:11*, vol. 19, no. 11, pp. 1408–1417, Oct. 2016, doi: 10.1038/nn.4420.
- [21] A. M. Grabrucker, "Autism Spectrum Disorders," Aug. 2021, doi: 10.36255/EXONPUBLICATIONS.AUTISMSPECTRUMDISORDERS.2021.
- [22] A. Modabbernia, E. Velthorst, and A. Reichenberg, "Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses," *Mol Autism*, vol. 8, no. 1, Mar. 2017, doi: 10.1186/S13229-017-0121-4.
- [23] C. Lord *et al.*, "Autism spectrum disorder," *Nature Reviews Disease Primers 2020 6:1*, vol. 6, no. 1, pp. 1–23, Jan. 2020, doi: 10.1038/s41572-019-0138-4.
- [24] R. Sasanfar, S. Haddad, A. Tolouei, M. Ghadami, D. Yu, and S. Santangelo, "Paternal age increases the risk for autism in an Iranian population sample," *Mol Autism*, vol. 1, no. 1, pp. 1–10, Feb. 2010, doi: 10.1186/2040-2392-1-2/FIGURES/3.
- [25] P. Karimi, E. Kamali, S. M. Mousavi, and M. Karahmadi, "Environmental factors influencing the risk of autism," *J Res Med Sci*, vol. 22, no. 1, 2017, doi: 10.4103/1735-1995.200272.
- [26] P. Surén *et al.*, "Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children," *JAMA*, vol. 309, no. 6, pp. 570–577, Feb. 2013, doi: 10.1001/JAMA.2012.155925.
- [27] A. Ornoy, L. Weinstein-Fudim, and Z. Ergaz, "Prenatal factors associated with autism spectrum disorder (ASD)," *Reprod Toxicol*, vol. 56, pp. 155–169, Aug. 2015, doi: 10.1016/J.REPROTOX.2015.05.007.
- [28] A. Ornoy, L. Weinstein-Fudim, and Z. Ergaz, "Prenatal factors associated with autism spectrum disorder (ASD)," *Reprod Toxicol*, vol. 56, pp. 155–169, Aug. 2015, doi: 10.1016/J.REPROTOX.2015.05.007.
- [29] A. I. Eidelman and A. Samueloff, "The pathophysiology of the fetus of the diabetic mother," *Semin Perinatol*, vol. 26, no. 3, pp. 232–236, 2002, doi: 10.1053/SPER.2002.34215.
- [30] E. Y. Deykin and B. Macmahon, "Viral exposure and autism," *Am J Epidemiol*, vol. 109, no. 6, pp. 628–638, 1979, doi: 10.1093/OXFORDJOURNALS.AJE.A112726.

- [31] P. Moss, "The Biology of the Autistic Syndromes, 3rd Edition.," *The Canadian child and adolescent psychiatry review*, vol. 12, no. 3, p. 97, 2003, Accessed: Jun. 10, 2023. [Online]. Available: [/pmc/articles/PMC2582749/](#)
- [32] Y. C. Kaplan, E. Keskin-Arslan, S. Acar, and K. Sozmen, "Prenatal selective serotonin reuptake inhibitor use and the risk of autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis," *Reprod Toxicol*, vol. 66, pp. 31–43, Dec. 2016, doi: 10.1016/J.REPROTOX.2016.09.013.
- [33] P. J. Landrigan, L. Lambertini, and L. S. Birnbaum, "A Research Strategy to Discover the Environmental Causes of Autism and Neurodevelopmental Disabilities," *Environ Health Perspect*, vol. 120, no. 7, p. a258, Jun. 2012, doi: 10.1289/EHP.1104285.
- [34] E. Davis, I. Fennoy, D. Laraque, N. Kanem, G. Brown, and J. Mitchell, "Autism and developmental abnormalities in children with perinatal cocaine exposure.," *J Natl Med Assoc*, vol. 84, no. 4, p. 315, 1992, Accessed: Jun. 13, 2023. [Online]. Available: [/pmc/articles/PMC2637680/?report=abstract](#)
- [35] J. Christensen *et al.*, "Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism," *JAMA*, vol. 309, no. 16, pp. 1696–1703, Apr. 2013, doi: 10.1001/JAMA.2013.2270.
- [36] C. Wang, H. Geng, W. Liu, and G. Zhang, "Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis," *Medicine*, vol. 96, no. 18, May 2017, doi: 10.1097/MD.0000000000006696.
- [37] H. Gardener, D. Spiegelman, and S. L. Buka, "Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis," *Br J Psychiatry*, vol. 195, no. 1, pp. 7–14, Jul. 2009, doi: 10.1192/BJP.BP.108.051672.
- [38] H. Gardener, D. Spiegelman, and S. L. Buka, "Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis," *Pediatrics*, vol. 128, no. 2, pp. 344–355, Aug. 2011, doi: 10.1542/PEDS.2010-1036.
- [39] L. Pagalan *et al.*, "Association of Prenatal Exposure to Air Pollution With Autism Spectrum Disorder," *JAMA Pediatr*, vol. 173, no. 1, p. 86, Jan. 2019, doi: 10.1001/JAMAPEDIATRICS.2018.3101.
- [40] "SciELO - Brazil - AUTISM SPECTRUM DISORDER AND POSTNATAL FACTORS: A CASE-CONTROL STUDY IN BRAZIL AUTISM SPECTRUM DISORDER AND POSTNATAL FACTORS: A CASE-CONTROL STUDY IN BRAZIL." Accessed: Jun. 13, 2023. [Online]. Available: <https://www.scielo.br/j/rpp/a/YkM7rSJPY5TzpmQT3HzDbNx/?lang=en>
- [41] H. J. Larsson *et al.*, "Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status," *Am J Epidemiol*, vol. 161, no. 10, pp. 916–925, May 2005, doi: 10.1093/AJE/KWI123.
- [42] M. D. King and P. S. Bearman, "Socioeconomic Status and the Increased Prevalence of Autism in California," *Am Sociol Rev*, vol. 76, no. 2, p. 320, Apr. 2011, doi: 10.1177/0003122411399389.
- [43] B. Kelly *et al.*, "The association between socioeconomic status and autism diagnosis in the United Kingdom for children aged 5-8 years of age: Findings from the Born in

- Bradford cohort," *Autism*, vol. 23, no. 1, pp. 131–140, Jan. 2019, doi: 10.1177/1362361317733182.
- [44] C. S. Leblond *et al.*, "Meta-analysis of SHANK Mutations in Autism Spectrum Disorders: a gradient of severity in cognitive impairments," *PLoS Genet*, vol. 10, no. 9, Sep. 2014, doi: 10.1371/JOURNAL.PGEN.1004580.
- [45] T. Bourgeron, "A synaptic trek to autism," *Curr Opin Neurobiol*, vol. 19, no. 2, pp. 231–234, Apr. 2009, doi: 10.1016/J.CONB.2009.06.003.
- [46] S. Haar, S. Berman, M. Behrmann, and I. Dinstein, "Anatomical Abnormalities in Autism?," *Cereb Cortex*, vol. 26, no. 4, pp. 1440–1452, Apr. 2016, doi: 10.1093/CERCOR/BHU242.
- [47] T. Nickl-Jockschat *et al.*, "Brain structure anomalies in autism spectrum disorder--a meta-analysis of VBM studies using anatomic likelihood estimation," *Hum Brain Mapp*, vol. 33, no. 6, pp. 1470–1489, Jun. 2012, doi: 10.1002/HBM.21299.
- [48] D. Sussman *et al.*, "The autism puzzle: Diffuse but not pervasive neuroanatomical abnormalities in children with ASD," *Neuroimage Clin*, vol. 8, pp. 170–179, 2015, doi: 10.1016/J.NICL.2015.04.008.
- [49] E. Courchesne, K. Campbell, and S. Solso, "Brain growth across the life span in autism: age-specific changes in anatomical pathology," *Brain Res*, vol. 1380, pp. 138–145, Mar. 2011, doi: 10.1016/J.BRAINRES.2010.09.101.
- [50] A. P. A. Donovan and M. A. Basson, "The neuroanatomy of autism – a developmental perspective," *J Anat*, vol. 230, no. 1, p. 4, Jan. 2017, doi: 10.1111/JOA.12542.
- [51] D. L. Vargas, C. Nascimbene, C. Krishnan, A. W. Zimmerman, and C. A. Pardo, "Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism," *Ann Neurol*, vol. 57, no. 1, pp. 67–81, Jan. 2005, doi: 10.1002/ANA.20315.
- [52] C. M. Schumann, C. C. Barnes, C. Lord, and E. Courchesne, "Amygdala Enlargement in Toddlers with Autism Related to Severity of Social and Communication Impairments," *Biol Psychiatry*, vol. 66, no. 10, p. 942, Nov. 2009, doi: 10.1016/J.BIOPSYCH.2009.07.007.
- [53] E. J. Marco, L. B. N. Hinkley, S. S. Hill, and S. S. Nagarajan, "Sensory Processing in Autism: A Review of Neurophysiologic Findings," *Pediatric Research 2011 69:8*, vol. 69, no. 8, pp. 48–54, May 2011, doi: 10.1203/pdr.0b013e3182130c54.
- [54] B. Güçlü, C. Tanidir, N. M. Mukaddes, and F. Ünal, "Tactile sensitivity of normal and autistic children," *Somatosens Mot Res*, vol. 24, no. 1–2, pp. 21–33, Mar. 2007, doi: 10.1080/08990220601179418.
- [55] J. Horder *et al.*, "Glutamate and GABA in autism spectrum disorder—a translational magnetic resonance spectroscopy study in man and rodent models," *Transl Psychiatry*, vol. 8, no. 1, p. 106, Dec. 2018, doi: 10.1038/S41398-018-0155-1.
- [56] R. Marotta *et al.*, "The Neurochemistry of Autism," *Brain Sci*, vol. 10, no. 3, Mar. 2020, doi: 10.3390/BRAINSCI10030163.
- [57] M. Lee *et al.*, "Nicotinic receptor abnormalities in the cerebellar cortex in autism," *Brain*, vol. 125, no. Pt 7, pp. 1483–1495, 2002, doi: 10.1093/BRAIN/AWF160.

- [58] S. H. Fatemi *et al.*, "Consensus Paper: Pathological Role of the Cerebellum in Autism," *Cerebellum*, vol. 11, no. 3, p. 777, Sep. 2012, doi: 10.1007/S12311-012-0355-9.
- [59] S. I. Deutsch, M. R. Urbano, S. A. Neumann, J. A. Burket, and E. Katz, "Cholinergic abnormalities in autism: is there a rationale for selective nicotinic agonist interventions?," *Clin Neuropharmacol*, vol. 33, no. 3, pp. 114–120, May 2010, doi: 10.1097/WNF.0B013E3181D6F7AD.
- [60] V. M. Husarova *et al.*, "Plasma Oxytocin in Children with Autism and Its Correlations with Behavioral Parameters in Children and Parents," *Psychiatry Investig*, vol. 13, no. 2, p. 174, Mar. 2016, doi: 10.4306/PI.2016.13.2.174.
- [61] S. Jacob, C. W. Brune, C. S. Carter, B. L. Leventhal, C. Lord, and E. H. Cook, "Association of the Oxytocin Receptor Gene (OXTR) in Caucasian Children and Adolescents with Autism," *Neurosci Lett*, vol. 417, no. 1, p. 6, Apr. 2007, doi: 10.1016/J.NEULET.2007.02.001.
- [62] L. Boccuto *et al.*, "Prevalence of SHANK3 variants in patients with different subtypes of autism spectrum disorders," *Eur J Hum Genet*, vol. 21, no. 3, pp. 310–316, Mar. 2013, doi: 10.1038/EJHG.2012.175.
- [63] Y. Phaik Ooi, S. J. Weng, J. Kossowsky, H. Gerger, and M. Sung, "Oxytocin and Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials," *Pharmacopsychiatry*, vol. 50, no. 1, pp. 5–13, Jan. 2017, doi: 10.1055/S-0042-109400.
- [64] E. Kočovská, E. Fernell, E. Billstedt, H. Minnis, and C. Gillberg, "Vitamin D and autism: clinical review," *Res Dev Disabil*, vol. 33, no. 5, pp. 1541–1550, Sep. 2012, doi: 10.1016/J.RIDD.2012.02.015.
- [65] A. Ali, X. Cui, and D. Eyles, "Developmental vitamin D deficiency and autism: Putative pathogenic mechanisms," *J Steroid Biochem Mol Biol*, vol. 175, pp. 108–118, Jan. 2018, doi: 10.1016/J.JSBMB.2016.12.018.
- [66] A. A. E. Vinkhuyzen *et al.*, "Gestational vitamin D deficiency and autism-related traits: the Generation R Study," *Mol Psychiatry*, vol. 23, no. 2, pp. 240–246, Feb. 2018, doi: 10.1038/MP.2016.213.
- [67] J. Feng *et al.*, "Clinical improvement following vitamin D3 supplementation in Autism Spectrum Disorder," *Nutr Neurosci*, vol. 20, no. 5, pp. 284–290, May 2017, doi: 10.1080/1028415X.2015.1123847.
- [68] J. Kohyama, "Possible neuronal mechanisms of sleep disturbances in patients with autism spectrum disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder," *Med Hypotheses*, vol. 97, pp. 131–133, Dec. 2016, doi: 10.1016/J.MEHY.2016.11.001.
- [69] M. Infante *et al.*, "Omega-3 PUFAs and vitamin D co-supplementation as a safe-effective therapeutic approach for core symptoms of autism spectrum disorder: case report and literature review," *Nutr Neurosci*, vol. 23, no. 10, pp. 779–790, Oct. 2020, doi: 10.1080/1028415X.2018.1557385.
- [70] L. Kobylińska *et al.*, "PLASMATIC LEVELS OF NEUROPEPTIDES, INCLUDING OXYTOCIN, IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER, CORRELATE WITH THE DISORDER

- SEVERITY," *Acta Endocrinol (Buchar)*, vol. 5, no. 1, pp. 16–24, Jan. 2019, doi: 10.4183/AEB.2019.16.
- [71] P. H. Patterson, "Immune involvement in schizophrenia and autism: etiology, pathology and animal models," *Behavioural brain research*, vol. 204, no. 2, pp. 313–321, Dec. 2009, doi: 10.1016/J.BBR.2008.12.016.
- [72] H. Ó. Atladóttir *et al.*, "Maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and autism spectrum disorders," *J Autism Dev Disord*, vol. 40, no. 12, pp. 1423–1430, Dec. 2010, doi: 10.1007/S10803-010-1006-Y.
- [73] D. Braunschweig *et al.*, "Autism: maternally derived antibodies specific for fetal brain proteins," *Neurotoxicology*, vol. 29, no. 2, pp. 226–231, Mar. 2008, doi: 10.1016/J.NEURO.2007.10.010.
- [74] L. A. Croen, J. K. Grether, C. K. Yoshida, R. Odouli, and J. Van De Water, "Maternal autoimmune diseases, asthma and allergies, and childhood autism spectrum disorders: a case-control study," *Arch Pediatr Adolesc Med*, vol. 159, no. 2, pp. 151–157, Feb. 2005, doi: 10.1001/ARCHPEDI.159.2.151.
- [75] L. A. Martin, P. Ashwood, D. Braunschweig, M. Cabanlit, J. Van de Water, and D. G. Amaral, "Stereotypies and hyperactivity in rhesus monkeys exposed to IgG from mothers of children with autism," *Brain Behav Immun*, vol. 22, no. 6, p. 806, Aug. 2008, doi: 10.1016/J.BBI.2007.12.007.
- [76] X. Li *et al.*, "Elevated immune response in the brain of autistic patients," *J Neuroimmunol*, vol. 207, no. 1–2, pp. 111–116, Feb. 2009, doi: 10.1016/J.JNEUROIM.2008.12.002.
- [77] J. T. Morgan *et al.*, "Microglial activation and increased microglial density observed in the dorsolateral prefrontal cortex in autism," *Biol Psychiatry*, vol. 68, no. 4, pp. 368–376, Aug. 2010, doi: 10.1016/J.BIOPSYCH.2010.05.024.
- [78] C. Onore, M. Careaga, and P. Ashwood, "The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism," *Brain Behav Immun*, vol. 26, no. 3, pp. 383–392, Mar. 2012, doi: 10.1016/J.BBI.2011.08.007.
- [79] P. Ashwood, P. Krakowiak, I. Hertz-Picciotto, R. Hansen, I. N. Pessah, and J. Van de Water, "Associations of impaired behaviors with elevated plasma chemokines in autism spectrum disorders," *J Neuroimmunol*, vol. 232, no. 1–2, p. 196, Mar. 2011, doi: 10.1016/J.JNEUROIM.2010.10.025.
- [80] L. Heuer *et al.*, "Reduced Levels of Immunoglobulin in Children With Autism Correlates With Behavioral Symptoms," *Autism Res*, vol. 1, no. 5, p. 275, Oct. 2008, doi: 10.1002/AUR.42.
- [81] L. C. Lee *et al.*, "HLA-DR4 in families with autism," *Pediatr Neurol*, vol. 35, no. 5, pp. 303–307, Nov. 2006, doi: 10.1016/J.PEDIATRNEUROL.2006.06.006.
- [82] D. Odell *et al.*, "Confirmation of the association of the C4B null allele in autism," *Hum Immunol*, vol. 66, no. 2, pp. 140–145, 2005, doi: 10.1016/J.HUMIMM.2004.11.002.
- [83] E. L. Grigorenko *et al.*, "Macrophage migration inhibitory factor and autism spectrum disorders," *Pediatrics*, vol. 122, no. 2, Aug. 2008, doi: 10.1542/PEDS.2007-3604.

- [84] M. Spilioti *et al.*, "Evidence for treatable inborn errors of metabolism in a cohort of 187 Greek patients with autism spectrum disorder (ASD)," *Front Hum Neurosci*, vol. 7, no. DEC, Dec. 2013, doi: 10.3389/FNHUM.2013.00858.
- [85] A. İnci *et al.*, "Autism: Screening of inborn errors of metabolism and unexpected results," *Autism Res*, vol. 14, no. 5, pp. 887–896, May 2021, doi: 10.1002/AUR.2486.
- [86] N. E. Cakar and P. Yilmazbas, "Cases of inborn errors of metabolism diagnosed in children with autism," *İdegyogy Sz*, vol. 74, no. 1–2, pp. 67–72, Jan. 2021, doi: 10.18071/ISZ.74.0067.
- [87] H. I. Aydin, "Creatine Transporter Deficiency in Two Brothers with Autism Spectrum Disorder," *Indian Pediatr*, vol. 55, no. 1, pp. 67–68, Jan. 2018, doi: 10.1007/S13312-018-1232-5.
- [88] Y. Yıldız, R. Göçmen, A. Yaramış, T. Coşkun, and G. Haliloglu, "Creatine transporter deficiency presenting as autism spectrum disorder," *Pediatrics*, vol. 146, no. 5, Nov. 2020, doi: 10.1542/PEDS.2019-3460/75337.
- [89] M. E. Márquez-Caraveo *et al.*, "Brief Report: Delayed Diagnosis of Treatable Inborn Errors of Metabolism in Children with Autism and Other Neurodevelopmental Disorders," *J Autism Dev Disord*, vol. 51, no. 6, pp. 2124–2131, Jun. 2021, doi: 10.1007/S10803-020-04682-2.
- [90] T. Žigman, D. Petković Ramadža, G. Šimić, and I. Barić, "Inborn Errors of Metabolism Associated With Autism Spectrum Disorders: Approaches to Intervention," *Front Neurosci*, vol. 15, May 2021, doi: 10.3389/FNINS.2021.673600.
- [91] B. Wiśniowiecka-Kowalnik and B. A. Nowakowska, "Genetics and epigenetics of autism spectrum disorder-current evidence in the field," *J Appl Genet*, vol. 60, no. 1, pp. 37–47, Feb. 2019, doi: 10.1007/S13353-018-00480-W.
- [92] C. Betancur, "Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: More than 100 genetic and genomic disorders and still counting," *Brain Res*, vol. 1380, pp. 42–77, Mar. 2011, doi: 10.1016/J.BRAINRES.2010.11.078.
- [93] B. A. Fernandez and S. W. Scherer, "Syndromic autism spectrum disorders: moving from a clinically defined to a molecularly defined approach," *Dialogues Clin Neurosci*, vol. 19, no. 4, p. 353, Dec. 2017, doi: 10.31887/DCNS.2017.19.4/SSCHERER.
- [94] C. Reilly, "Autism spectrum disorders in Down syndrome: A review," *Res Autism Spectr Disord*, vol. 3, no. 4, pp. 829–839, Oct. 2009, doi: 10.1016/J.RASD.2009.01.012.
- [95] A. L. Rachubinski, S. Hepburn, E. R. Elias, K. Gardiner, and T. H. Shaikh, "The co-occurrence of Down syndrome and autism spectrum disorder: is it because of additional genetic variations?," *Prenat Diagn*, vol. 37, no. 1, pp. 31–36, Jan. 2017, doi: 10.1002/PD.4957.
- [96] T. Bourgeron, "From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder," *Nat Rev Neurosci*, vol. 16, no. 9, pp. 551–563, Aug. 2015, doi: 10.1038/NRN3992.
- [97] M. Woodbury-Smith and S. W. Scherer, "Progress in the genetics of autism spectrum disorder," *Dev Med Child Neurol*, vol. 60, no. 5, pp. 445–451, May 2018, doi: 10.1111/DMCN.13717.

- [98] J. A. Rosenfeld and A. Patel, "Chromosomal Microarrays: Understanding Genetics of Neurodevelopmental Disorders and Congenital Anomalies," *J Pediatr Genet*, vol. 06, no. 01, pp. 042–050, May 2017, doi: 10.1055/S-0036-1584306.
- [99] G. B. Schaefer and N. J. Mendelsohn, "Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions," *Genet Med*, vol. 15, no. 5, pp. 399–407, 2013, doi: 10.1038/GIM.2013.32.
- [100] A. Bergbaum and C. M. Ogilvie, "Autism and chromosome abnormalities—A review," *Clinical Anatomy*, vol. 29, no. 5, pp. 620–627, Jul. 2016, doi: 10.1002/CA.22719.
- [101] D. F. Conrad *et al.*, "Variation in genome-wide mutation rates within and between human families," *Nat Genet*, vol. 43, no. 7, pp. 712–714, Jul. 2011, doi: 10.1038/NG.862.
- [102] J. Sebat *et al.*, "Strong association of de novo copy number mutations with autism," *Science*, vol. 316, no. 5823, pp. 445–449, Apr. 2007, doi: 10.1126/SCIENCE.1138659.
- [103] S. J. Sanders *et al.*, "Multiple recurrent de novo CNVs, including duplications of the 7q11.23 Williams syndrome region, are strongly associated with autism," *Neuron*, vol. 70, no. 5, pp. 863–885, Jun. 2011, doi: 10.1016/J.NEURON.2011.05.002.
- [104] D. Levy *et al.*, "Rare de novo and transmitted copy-number variation in autistic spectrum disorders," *Neuron*, vol. 70, no. 5, pp. 886–897, Jun. 2011, doi: 10.1016/J.NEURON.2011.05.015.
- [105] C. R. Marshall *et al.*, "Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder," *Am J Hum Genet*, vol. 82, no. 2, pp. 477–488, Feb. 2008, doi: 10.1016/J.AJHG.2007.12.009.
- [106] D. Pinto *et al.*, "Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders," *Nature*, vol. 466, no. 7304, pp. 368–372, Jul. 2010, doi: 10.1038/NATURE09146.
- [107] S. Berkel *et al.*, "Mutations in the SHANK2 synaptic scaffolding gene in autism spectrum disorder and mental retardation," *Nat Genet*, vol. 42, no. 6, pp. 489–491, Jun. 2010, doi: 10.1038/NG.589.
- [108] P. Szatmari *et al.*, "Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements," *Nat Genet*, vol. 39, no. 3, pp. 319–328, Mar. 2007, doi: 10.1038/NG1985.
- [109] J. Christodoulou, G. H.-R. (Internet)(ed. P. RA, undefined et, and undefined 1993, "MECP2-related disorders," *corpora.tika.apache.org*, Accessed: Jul. 10, 2023. [Online]. Available: <https://corpora.tika.apache.org/base/docs/govdocs1/051/051791.pdf>
- [110] "MECP2 Duplication Syndrome - Symptoms, Causes, Treatment | NORD." Accessed: Jul. 10, 2023. [Online]. Available: <https://rarediseases.org/rare-diseases/mecp2-duplication-syndrome/>
- [111] F. Ariani *et al.*, "Real-time quantitative PCR as a routine method for screening large rearrangements in Rett syndrome: Report of one case of MECP2 deletion and one case of MECP2 duplication," *Hum Mutat*, vol. 24, no. 2, pp. 172–177, Aug. 2004, doi: 10.1002/HUMU.20065.

- [112] M. Lalonde and M. A. Calciano, "Molecular epigenetics of Angelman syndrome," *Cellular and Molecular Life Sciences*, vol. 64, no. 7–8, pp. 947–960, Apr. 2007, doi: 10.1007/S00018-007-6460-0.
- [113] A. M. Mabb, M. C. Judson, M. J. Zylka, and B. D. Philpot, "Angelman Syndrome: Insights into Genomic Imprinting and Neurodevelopmental Phenotypes," *Trends Neurosci*, vol. 34, no. 6, p. 293, Jun. 2011, doi: 10.1016/J.TINS.2011.04.001.
- [114] K. Pelc, G. Cheron, and B. Dan, "Behavior and neuropsychiatric manifestations in Angelman syndrome," *Neuropsychiatr Dis Treat*, vol. 4, no. 3, pp. 577–584, 2008, doi: 10.2147/NDT.S2749.
- [115] A. I. Dagli, J. Mathews, and C. A. Williams, "Angelman Syndrome," *Scielo*, vol. 2, pp. 2–5, Apr. 2021, Accessed: Jul. 10, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1144/>
- [116] K. Phelan and H. E. McDermid, "The 22q13.3 Deletion Syndrome (Phelan-McDermid Syndrome)," *Mol Syndromol*, vol. 2, no. 3–5, p. 186, Apr. 2012, doi: 10.1159/000334260.
- [117] S. M. Sarasua *et al.*, "22q13.2q13.32 genomic regions associated with severity of speech delay, developmental delay, and physical features in Phelan-McDermid syndrome," *Genetics in Medicine*, vol. 16, no. 4, pp. 318–328, Apr. 2014, doi: 10.1038/GIM.2013.144/ATTACHMENT/64C63A51-CB47-4799-89F0-EFF7B08DF387/MMC1.PDF.
- [118] M. C. Bonaglia, R. Giorda, R. Ciccone, and O. Zuffardi, "Chromosome 22q13 rearrangements causing global developmental delay and autistic spectrum disorder," *Monogr Hum Genet*, vol. 18, pp. 137–150, 2010, doi: 10.1159/000287603.
- [119] O. Cregenzán-Royo, C. Brun-Gasca, and A. Fornieles-Deu, "Behavior Problems and Social Competence in Fragile X Syndrome: A Systematic Review," *Genes (Basel)*, vol. 13, no. 2, Feb. 2022, doi: 10.3390/genes13020280.
- [120] S. J. Rogers, E. A. Wehner, and R. Hagerman, "The behavioral phenotype in fragile X: symptoms of autism in very young children with fragile X syndrome, idiopathic autism, and other developmental disorders," *J Dev Behav Pediatr*, vol. 22, no. 6, pp. 409–417, 2001, doi: 10.1097/00004703-200112000-00008.
- [121] M. Marlborough, A. Welham, C. Jones, S. Reckless, and J. Moss, "Autism spectrum disorder in females with fragile X syndrome: a systematic review and meta-analysis of prevalence," *J Neurodev Disord*, vol. 13, no. 1, Dec. 2021, doi: 10.1186/S11689-021-09362-5.
- [122] S. W. Harris *et al.*, "Autism Profiles of Males With Fragile X Syndrome," *American Journal on Mental Retardation*, vol. 113, no. 6, pp. 427–438, Nov. 2008, doi: 10.1352/2008.113:427-438.
- [123] N. Krumm, B. J. O’Roak, J. Shendure, and E. E. Eichler, "A de novo convergence of autism genetics and molecular neuroscience," *Trends Neurosci*, vol. 37, no. 2, pp. 95–105, Feb. 2014, doi: 10.1016/J.TINS.2013.11.005.
- [124] A. Kong *et al.*, "Rate of de novo mutations and the importance of father’s age to disease risk," *Nature*, vol. 488, no. 7412, pp. 471–475, Aug. 2012, doi: 10.1038/NATURE11396.

- [125] L. Choi and J. Y. An, "Genetic architecture of autism spectrum disorder: Lessons from large-scale genomic studies," *Neurosci Biobehav Rev*, vol. 128, pp. 244–257, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.06.028.
- [126] B. J. O’Roak *et al.*, "Multiplex targeted sequencing identifies recurrently mutated genes in autism spectrum disorders," *Science*, vol. 338, no. 6114, pp. 1619–1622, Dec. 2012, doi: 10.1126/SCIENCE.1227764.
- [127] E. T. Lim *et al.*, "Rare complete knockouts in humans: population distribution and significant role in autism spectrum disorders," *Neuron*, vol. 77, no. 2, pp. 235–242, Jan. 2013, doi: 10.1016/J.NEURON.2012.12.029.
- [128] T. W. Yu *et al.*, "Using whole-exome sequencing to identify inherited causes of autism," *Neuron*, vol. 77, no. 2, pp. 259–273, Jan. 2013, doi: 10.1016/J.NEURON.2012.11.002.
- [129] G. Ramaswami and D. H. Geschwind, "Genetics of autism spectrum disorder," *Handb Clin Neurol*, vol. 147, pp. 321–329, 2018, doi: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00021-X.
- [130] F. Ehrhart, S. L. M. Coort, E. Cirillo, E. Smeets, C. T. Evelo, and L. M. G. Curfs, "Rett syndrome - biological pathways leading from MECP2 to disorder phenotypes," *Orphanet J Rare Dis*, vol. 11, no. 1, Nov. 2016, doi: 10.1186/S13023-016-0545-5.
- [131] J. L. Neul *et al.*, "Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature," *Ann Neurol*, vol. 68, no. 6, pp. 944–950, Dec. 2010, doi: 10.1002/ANA.22124.
- [132] R. M. Carney *et al.*, "Identification of MeCP2 mutations in a series of females with autistic disorder," *Pediatr Neurol*, vol. 28, no. 3, pp. 205–211, 2003, doi: 10.1016/S0887-8994(02)00624-0.
- [133] J. Ngeow, K. Sesock, and C. Eng, "Clinical Implications for Germline PTEN Spectrum Disorders," *Endocrinol Metab Clin North Am*, vol. 46, no. 2, pp. 503–517, Jun. 2017, doi: 10.1016/J.ECL.2017.01.013.
- [134] A. Goffin, L. H. Hoefsloot, E. Bosgoed, A. Swillen, and J. P. Fryns, "PTEN mutation in a family with Cowden syndrome and autism," *Am J Med Genet*, vol. 105, no. 6, pp. 521–524, Aug. 2001, doi: 10.1002/AJMG.1477.
- [135] J. H. Miles *et al.*, "Essential versus complex autism: definition of fundamental prognostic subtypes," *Am J Med Genet A*, vol. 135, no. 2, pp. 171–180, Jun. 2005, doi: 10.1002/AJMG.A.30590.
- [136] M. Wiznitzer, "Autism and Tuberous Sclerosis," <http://dx.doi.org/10.1177/08830738040190090701>, vol. 19, no. 9, pp. 675–679, Sep. 2004, doi: 10.1177/08830738040190090701.
- [137] P. Curatolo, V. Napolioni, and R. Moavero, "Autism Spectrum Disorders in Tuberous Sclerosis: Pathogenetic Pathways and Implications for Treatment," <http://dx.doi.org/10.1177/0883073810361789>, vol. 25, no. 7, pp. 873–880, Mar. 2010, doi: 10.1177/0883073810361789.
- [138] K. S. Walsh *et al.*, "Symptomatology of autism spectrum disorder in a population with neurofibromatosis type 1," *Dev Med Child Neurol*, vol. 55, no. 2, pp. 131–138, Feb. 2013, doi: 10.1111/DMCN.12038.

- [139] D. A. Bilder *et al.*, "Brief Report: The Prevalence of Neurofibromatosis Type 1 among Children with Autism Spectrum Disorder Identified by the Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network," *J Autism Dev Disord*, vol. 46, no. 10, p. 3369, Oct. 2016, doi: 10.1007/S10803-016-2877-3.
- [140] K. M. Haebich *et al.*, "Understanding autism spectrum disorder and social functioning in children with neurofibromatosis type 1: protocol for a cross-sectional multimodal study," *BMJ Open*, vol. 9, no. 9, p. e030601, Sep. 2019, doi: 10.1136/BMJOPEN-2019-030601.
- [141] J. Moss, P. Howlin, I. Magiati, and C. Oliver, "Characteristics of autism spectrum disorder in Cornelia de Lange syndrome," *J Child Psychol Psychiatry*, vol. 53, no. 8, pp. 883–891, Aug. 2012, doi: 10.1111/J.1469-7610.2012.02540.X.
- [142] L. Parisi, T. Di Filippo, and M. Roccella, "Behavioral Phenotype and Autism Spectrum Disorders in Cornelia de Lange Syndrome," *Ment Illn*, vol. 7, no. 2, pp. 32–35, Sep. 2015, doi: 10.4081/MI.2015.5988.
- [143] B. T. ÖZKAYA, "Yaygın Gelişimsel Bozukluklardan Otizm Spektrum Bozukluğuna Geçiş: DSM-V'de Karşımıza Çıkacak Değişiklikler," *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, vol. 5, no. 2, pp. 127–139, Jun. 2013, doi: 10.5455/CAP.20130509.
- [144] "Nelson Textbook of Pediatrics - ClinicalKey." Accessed: Jul. 11, 2023. [Online]. Available: <https://www.clinicalkey.com/#!/browse/book/3-s2.0-C20161017121>
- [145] R. Tuchman and I. Rapin, "Epilepsy in autism," *Lancet Neurol*, vol. 1, no. 6, pp. 352–358, Oct. 2002, doi: 10.1016/S1474-4422(02)00160-6.
- [146] S. Lukmanji *et al.*, "The co-occurrence of epilepsy and autism: A systematic review," *Epilepsy & Behavior*, vol. 98, pp. 238–248, Sep. 2019, doi: 10.1016/J.YEBEH.2019.07.037.
- [147] F. M. C. Besag, "Epilepsy in patients with autism: links, risks and treatment challenges," *Neuropsychiatr Dis Treat*, vol. 14, pp. 1–10, 2017, doi: 10.2147/NDT.S120509.
- [148] A. Brooks-Kayal, "Epilepsy and autism spectrum disorders: are there common developmental mechanisms?," *Brain Dev*, vol. 32, no. 9, pp. 731–738, Oct. 2010, doi: 10.1016/J.BRAINDEV.2010.04.010.
- [149] L. Margari *et al.*, "Clinical manifestations in children and adolescents with corpus callosum abnormalities," *J Neurol*, vol. 263, no. 10, pp. 1939–1945, Oct. 2016, doi: 10.1007/S00415-016-8225-X.
- [150] K. C. K. Kuban *et al.*, "Girls and Boys Born before 28 Weeks Gestation: Risks of Cognitive, Behavioral, and Neurologic Outcomes at Age 10 Years," *J Pediatr*, vol. 173, pp. 69-75.e1, Jun. 2016, doi: 10.1016/J.JPEDI.2016.02.048.
- [151] F. Precenzano *et al.*, "Electroencephalographic Abnormalities in Autism Spectrum Disorder: Characteristics and Therapeutic Implications," *Medicina (B Aires)*, vol. 56, no. 9, pp. 1–13, Sep. 2020, doi: 10.3390/MEDICINA56090419.
- [152] J. L. Matson and M. Shoemaker, "Intellectual disability and its relationship to autism spectrum disorders," *Res Dev Disabil*, vol. 30, no. 6, pp. 1107–1114, Nov. 2009, doi: 10.1016/J.RIDD.2009.06.003.

- [153] T. Charman, A. Pickles, E. Simonoff, S. Chandler, T. Loucas, and G. Baird, "IQ in children with autism spectrum disorders: data from the Special Needs and Autism Project (SNAP)," *Psychol Med*, vol. 41, no. 3, pp. 619–627, Mar. 2011, doi: 10.1017/S0033291710000991.
- [154] C. Amiet *et al.*, "Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis," *Biol Psychiatry*, vol. 64, no. 7, pp. 577–582, Oct. 2008, doi: 10.1016/J.BIOPSYCH.2008.04.030.
- [155] A. T. Berg, S. Plioplys, and R. Tuchman, "Risk and correlates of autism spectrum disorder in children with epilepsy: a community-based study," *J Child Neurol*, vol. 26, no. 5, pp. 540–547, May 2011, doi: 10.1177/0883073810384869.
- [156] E. R. Sigmon, M. Kelleman, A. Susi, C. M. Nylund, and M. E. Oster, "Congenital Heart Disease and Autism: A Case-Control Study," *Pediatrics*, vol. 144, no. 5, Nov. 2019, doi: 10.1542/PEDS.2018-4114.
- [157] P. C. Tsao *et al.*, "Additive effect of congenital heart disease and early developmental disorders on attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder: a nationwide population-based longitudinal study," *Eur Child Adolesc Psychiatry*, vol. 26, no. 11, pp. 1351–1359, Nov. 2017, doi: 10.1007/S00787-017-0989-8.
- [158] S. E. Fine *et al.*, "Autism spectrum disorders and symptoms in children with molecularly confirmed 22q11.2 deletion syndrome," *J Autism Dev Disord*, vol. 35, no. 4, pp. 461–470, Aug. 2005, doi: 10.1007/S10803-005-5036-9.
- [159] L. Niklasson, P. Rasmussen, S. Óskarsdóttir, and C. Gillberg, "Autism, ADHD, mental retardation and behavior problems in 100 individuals with 22q11 deletion syndrome," *Res Dev Disabil*, vol. 30, no. 4, pp. 763–773, Jul. 2009, doi: 10.1016/J.RIDD.2008.10.007.
- [160] M. C. J. Jongmans *et al.*, "CHARGE syndrome: the phenotypic spectrum of mutations in the CHD7 gene," *J Med Genet*, vol. 43, no. 4, pp. 306–314, Apr. 2006, doi: 10.1136/JMG.2005.036061.
- [161] J. Calderon, D. C. Bellinger, and J. W. Newburger, "Autism and congenital heart disease: Evidence and unresolved questions," *Pediatrics*, vol. 144, no. 5, Nov. 2019, doi: 10.1542/PEDS.2019-2752/38268.
- [162] M. C. Souders *et al.*, "Sleep behaviors and sleep quality in children with autism spectrum disorders," *Sleep*, vol. 32, no. 12, pp. 1566–1578, Dec. 2009, doi: 10.1093/SLEEP/32.12.1566.
- [163] M. C. Souders *et al.*, "Sleep behaviors and sleep quality in children with autism spectrum disorders," *Sleep*, vol. 32, no. 12, pp. 1566–1578, Dec. 2009, doi: 10.1093/SLEEP/32.12.1566.
- [164] P. A. Devnani and A. U. Hegde, "Autism and sleep disorders," *J Pediatr Neurosci*, vol. 10, no. 4, p. 304, Oct. 2015, doi: 10.4103/1817-1745.174438.
- [165] G. Xu, L. G. Snetselaar, J. Jing, B. Liu, L. Strathearn, and W. Bao, "Association of Food Allergy and Other Allergic Conditions With Autism Spectrum Disorder in Children," *JAMA Netw Open*, vol. 1, no. 2, Jun. 2018, doi: 10.1001/JAMANETWORKOPEN.2018.0279.

- [166] F. Fulceri *et al.*, "Gastrointestinal symptoms and behavioral problems in preschoolers with Autism Spectrum Disorder," *Dig Liver Dis*, vol. 48, no. 3, pp. 248–254, Mar. 2016, doi: 10.1016/J.DLD.2015.11.026.
- [167] J. Jolanta Wasilewska and M. Klukowski, "Gastrointestinal symptoms and autism spectrum disorder: links and risks - a possible new overlap syndrome," *Pediatric Health Med Ther*, vol. 6, p. 153, Sep. 2015, doi: 10.2147/PHMT.S85717.
- [168] D. Gładysz, A. Krzywdzińska, and K. K. Hozyasz, "Immune Abnormalities in Autism Spectrum Disorder-Could They Hold Promise for Causative Treatment?," *Mol Neurobiol*, vol. 55, no. 8, pp. 6387–6435, Aug. 2018, doi: 10.1007/S12035-017-0822-X.
- [169] K. Connery *et al.*, "Intravenous immunoglobulin for the treatment of autoimmune encephalopathy in children with autism," *Transl Psychiatry*, vol. 8, no. 1, Dec. 2018, doi: 10.1038/S41398-018-0214-7.
- [170] A. Meltzer and J. Van De Water, "The Role of the Immune System in Autism Spectrum Disorder," *Neuropsychopharmacology*, vol. 42, no. 1, p. 284, Jan. 2017, doi: 10.1038/NPP.2016.158.
- [171] H. Jyonouchi, "Autism spectrum disorders and allergy: observation from a pediatric allergy/immunology clinic," *Expert Rev Clin Immunol*, vol. 6, no. 3, pp. 397–411, May 2010, doi: 10.1586/ECI.10.18.
- [172] H. Fujino *et al.*, "Autism spectrum disorders are prevalent among patients with dystrophinopathies," *Neurol Sci*, vol. 39, no. 7, pp. 1279–1282, Jul. 2018, doi: 10.1007/S10072-018-3341-2.
- [173] X. Ming, R. Patel, V. Kang, S. Chokroverty, and P. O. Julu, "Respiratory and autonomic dysfunction in children with autism spectrum disorders," *Brain Dev*, vol. 38, no. 2, pp. 225–232, Feb. 2016, doi: 10.1016/J.BRAINDEV.2015.07.003.
- [174] K. Kroeger and R. Sorensen, "A parent training model for toilet training children with autism," *J Intellect Disabil Res*, vol. 54, no. 6, pp. 556–567, Jun. 2010, doi: 10.1111/J.1365-2788.2010.01286.X.
- [175] R. L. Hansen, N. J. Blum, A. Gaham, and J. Shults, "Diagnosis of Autism Spectrum Disorder by Developmental-Behavioral Pediatricians in Academic Centers: A DBPNet Study," *Pediatrics*, vol. 137 Suppl 2, pp. S79–S89, Feb. 2016, doi: 10.1542/PEDS.2015-2851F.
- [176] I. W. Green, C. L. Kidd, and R. E. Accordino, "Differential Diagnosis of Autism Spectrum Disorder Across the Lifespan," *Autism Spectrum Disorder*, pp. 47–66, Dec. 2015, doi: 10.1093/MED/9780199349722.003.0004.
- [177] "Screening and Diagnosis of Autism Spectrum Disorder | CDC." Accessed: Jul. 13, 2023. [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/screening.html>
- [178] S. L. Hyman *et al.*, "Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder," *Pediatrics*, vol. 145, no. 1, Jan. 2020, doi: 10.1542/PEDS.2019-3447.
- [179] "What are the treatments for autism? | NICHD - Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development." Accessed: Jul. 14, 2023. [Online]. Available: <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/autism/conditioninfo/treatments>

- [180] L. West, S. H. Brunssen, and J. Waldrop, "Review of the Evidence for Treatment of Children with Autism with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors," *Journal for Specialists in Pediatric Nursing*, vol. 14, no. 3, pp. 183–191, Jul. 2009, doi: 10.1111/J.1744-6155.2009.00196.X.
- [181] R. E. Rosenberg, D. S. Mandell, J. E. Farmer, J. K. Law, A. R. Marvin, and P. A. Law, "Psychotropic medication use among children with autism spectrum disorders enrolled in a national registry, 2007-2008," *J Autism Dev Disord*, vol. 40, no. 3, pp. 342–351, Mar. 2010, doi: 10.1007/S10803-009-0878-1/METRICS.
- [182] M. J. Rochat *et al.*, "Brain Magnetic Resonance Findings in 117 Children with Autism Spectrum Disorder under 5 Years Old," *Brain Sciences 2020, Vol. 10, Page 741*, vol. 10, no. 10, p. 741, Oct. 2020, doi: 10.3390/BRAINSCI10100741.
- [183] N. Boddaert *et al.*, "MRI Findings in 77 Children with Non-Syndromic Autistic Disorder," *PLoS One*, vol. 4, no. 2, p. e4415, Feb. 2009, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0004415.
- [184] G. B. Schaefer and N. J. Mendelsohn, "Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions," *Genet Med*, vol. 15, no. 5, pp. 399–407, 2013, doi: 10.1038/GIM.2013.32.
- [185] B. Chamak, B. Bonniau, L. Oudaya, and A. Ehrenberg, "The autism diagnostic experiences of French parents," *Autism*, vol. 15, no. 1, pp. 83–97, Jan. 2011, doi: 10.1177/1362361309354756.
- [186] W. X. Chen *et al.*, "Autistic clinical profiles, age at first concern, and diagnosis among children with autism spectrum disorder," *Front Psychiatry*, vol. 14, 2023, doi: 10.3389/FPSYT.2023.1211684.
- [187] D. Janeczko, M. Hołowczuk, A. Orzeł, B. Klatka, and A. Semczuk, "Paternal age is affected by genetic abnormalities, perinatal complications and mental health of the offspring," *Biomed Rep*, vol. 12, no. 3, p. 83, Mar. 2020, doi: 10.3892/BR.2019.1266.
- [188] S. Wu, F. Wu, Y. Ding, J. Hou, J. Bi, and Z. Zhang, "Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis," *Acta Psychiatr Scand*, vol. 135, no. 1, pp. 29–41, Jan. 2017, doi: 10.1111/ACPS.12666.
- [189] N. Roy, M. Ghaziuddin, and S. Mohiuddin, "Consanguinity and Autism," *Curr Psychiatry Rep*, vol. 22, no. 1, Jan. 2020, doi: 10.1007/S11920-019-1124-Y.
- [190] J. E. Lainhart *et al.*, "Head Circumference and Height in Autism: A Study by the Collaborative Program of Excellence in Autism," *Am J Med Genet A*, vol. 140, no. 21, p. 2257, Nov. 2006, doi: 10.1002/AJMG.A.31465.
- [191] G. Dawson, J. Munson, S. J. Webb, T. Nalty, R. Abbott, and K. Toth, "Rate of head growth decelerates and symptoms worsen in the second year of life in autism," *Biol Psychiatry*, vol. 61, no. 4, pp. 458–464, Feb. 2007, doi: 10.1016/J.BIOPSYCH.2006.07.016.
- [192] A. K. Tilot, T. W. Frazier, and C. Eng, "Balancing Proliferation and Connectivity in PTEN-associated Autism Spectrum Disorder," *Neurotherapeutics*, vol. 12, no. 3, pp. 609–619, Jul. 2015, doi: 10.1007/S13311-015-0356-8.
- [193] R. M. Busch *et al.*, "Neurobehavioral phenotype of autism spectrum disorder associated with germline heterozygous mutations in PTEN," *Translational Psychiatry 2019 9:1*, vol. 9, no. 1, pp. 1–9, Oct. 2019, doi: 10.1038/s41398-019-0588-1.

- [194] S. Chen *et al.*, "Autism spectrum disorder and comorbid neurodevelopmental disorders (ASD-NDDs): Clinical and genetic profile of a pediatric cohort," *Clin Chim Acta*, vol. 524, pp. 179–186, Jan. 2022, doi: 10.1016/J.CCA.2021.11.014.
- [195] D. Byrne, A. Fisher, L. Baker, E. Twomey, and K. M. Gorman, "Yield of brain MRI in children with autism spectrum disorder," *Eur J Pediatr*, vol. 182, no. 8, pp. 3603–3609, Aug. 2023, doi: 10.1007/S00431-023-05011-2/FIGURES/2.
- [196] J. C. Monterrey *et al.*, "Incidental brain MRI findings in an autism twin study," *Autism Res*, vol. 10, no. 1, pp. 113–120, Jan. 2017, doi: 10.1002/AUR.1720.
- [197] K. H. Taber, J. B. Shaw, K. A. Loveland, D. A. Pearson, D. M. Lane, and L. A. Hayman, "Accentuated Virchow-Robin spaces in the centrum semiovale in children with autistic disorder," *J Comput Assist Tomogr*, vol. 28, no. 2, pp. 263–268, 2004, doi: 10.1097/00004728-200403000-00017.
- [198] E. R. Sigmon, M. Kelleman, A. Susi, C. M. Nylund, and M. E. Oster, "Congenital heart disease and autism: A case-control study," *Pediatrics*, vol. 144, no. 5, p. 20184114, Nov. 2019, doi: 10.1542/PEDS.2018-4114/38231.
- [199] E. R. Sigmon, M. Kelleman, A. Susi, C. M. Nylund, and M. E. Oster, "Congenital heart disease and autism: A case-control study," *Pediatrics*, vol. 144, no. 5, p. 20184114, Nov. 2019, doi: 10.1542/PEDS.2018-4114/38231.
- [200] A. AKALIN and P. Ö. Ş. KİPER, "Otizm Spektrum Bozukluğunda Klinik Genetik Yaklaşım," *Türkiye Klinikleri Çocuk Genetik Hastalıkları - Özel Konular*, vol. 3, no. 1, pp. 1–9, 2022, Accessed: Dec. 07, 2023. [Online]. Available: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-otizm-spektrum-bozuklugunda-klinik-genetik-yaklasim-98817.html>
- [201] G. B. Schaefer, L. Starr, D. Pickering, G. Skar, K. Dehaai, and W. G. Sanger, "Array comparative genomic hybridization findings in a cohort referred for an autism evaluation," *J Child Neurol*, vol. 25, no. 12, pp. 1498–1503, Dec. 2010, doi: 10.1177/0883073810370479.
- [202] D. T. Miller *et al.*, "Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies," *Am J Hum Genet*, vol. 86, no. 5, pp. 749–764, May 2010, doi: 10.1016/J.AJHG.2010.04.006.
- [203] M. Manning and L. Hudgins, "Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities," *Genet Med*, vol. 12, no. 11, pp. 742–745, Nov. 2010, doi: 10.1097/GIM.0B013E3181F8BAAD.
- [204] Y. Yang *et al.*, "Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of mendelian disorders," *N Engl J Med*, vol. 369, no. 16, pp. 1502–1511, Oct. 2013, doi: 10.1056/NEJMOA1306555.
- [205] K. Tammimies *et al.*, "Molecular Diagnostic Yield of Chromosomal Microarray Analysis and Whole-Exome Sequencing in Children With Autism Spectrum Disorder," *JAMA*, vol. 314, no. 9, pp. 595–903, Sep. 2015, doi: 10.1001/JAMA.2015.10078.

- [206] X. Du *et al.*, "Genetic Diagnostic Evaluation of Trio-Based Whole Exome Sequencing Among Children With Diagnosed or Suspected Autism Spectrum Disorder," *Front Genet*, vol. 9, p. 411699, Nov. 2018, doi: 10.3389/FGENE.2018.00594/BIBTEX.
- [207] S. L. Ferri, T. Abel, and E. S. Brodtkin, "Sex Differences in Autism Spectrum Disorder: A Review," *Curr Psychiatry Rep*, vol. 20, no. 2, p. 9, Mar. 2018, doi: 10.1007/S11920-018-0874-2.
- [208] Z. Capkova *et al.*, "Differences in the importance of microcephaly, dysmorphism, and epilepsy in the detection of pathogenic CNVs in ID and ASD patients," *PeerJ*, vol. 2019, no. 11, 2019, doi: 10.7717/PEERJ.7979/SUPP-3.
- [209] P. Y. T. Chan, H. M. Luk, F. M. Y. Lee, and I. F. M. Lo, "Genetic profile and clinical application of chromosomal microarray in children with intellectual disability in Hong Kong," *Hong Kong Med J*, vol. 24, no. 5, pp. 451–459, Oct. 2018, doi: 10.12809/HKMJ187260.
- [210] V. Frewer *et al.*, "A systematic review of brain MRI findings in monogenic disorders strongly associated with autism spectrum disorder," *J Child Psychol Psychiatry*, vol. 62, no. 11, pp. 1339–1352, Nov. 2021, doi: 10.1111/JCPP.13510.
- [211] L. Margari, A. L. Lamanna, F. Craig, M. Simone, and M. Gentile, "Autism spectrum disorders in XYY syndrome: Two new cases and systematic review of the literature," *Eur J Pediatr*, vol. 173, no. 3, pp. 277–283, Mar. 2014, doi: 10.1007/S00431-014-2267-9/FIGURES/1.
- [212] J. L. Ross, N. Tartaglia, D. E. Merry, M. Dalva, and A. R. Zinn, "Behavioral phenotypes in males with XYY and possible role of increased NLGN4Y expression in autism features," *Genes Brain Behav*, vol. 14, no. 2, p. 137, Feb. 2015, doi: 10.1111/GBB.12200.
- [213] J. Wolstencroft, W. Mandy, and D. Skuse, "Mental health and neurodevelopment in children and adolescents with Turner syndrome," *Women's Health*, vol. 18, Jan. 2022, doi: 10.1177/17455057221133635/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_17455057221133635-FIG1.JPEG.
- [214] W. E. Kaufmann *et al.*, "Autism Spectrum Disorder in Fragile X Syndrome: Cooccurring Conditions and Current Treatment," *Pediatrics*, vol. 139, no. Suppl 3, p. S194, Jun. 2017, doi: 10.1542/PEDS.2016-1159F.
- [215] M. Marlborough, A. Welham, C. Jones, S. Reckless, and J. Moss, "Autism spectrum disorder in females with fragile X syndrome: a systematic review and meta-analysis of prevalence," *J Neurodev Disord*, vol. 13, no. 1, Dec. 2021, doi: 10.1186/S11689-021-09362-5.
- [216] V. Oikonomakis *et al.*, "Recurrent copy number variations as risk factors for autism spectrum disorders: analysis of the clinical implications," *Clin Genet*, vol. 89, no. 6, pp. 708–718, Jun. 2016, doi: 10.1111/CGE.12740.
- [217] C. C. Hu *et al.*, "NSDHL-containing duplication at Xq28 in a male patient with autism spectrum disorder: a case report," *BMC Med Genet*, vol. 19, no. 1, Oct. 2018, doi: 10.1186/S12881-018-0705-7.

- [218] T. Yamamoto *et al.*, "Clinical impacts of genomic copy number gains at Xq28," *Hum Genome Var*, vol. 1, p. 14001, 2014, doi: 10.1038/HGV.2014.1.
- [219] E. Moretto, M. Passafaro, and S. Bassani, "X-Linked ASDs and ID Gene Mutations," *Neuronal and Synaptic Dysfunction in Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability*, pp. 129–150, Jan. 2016, doi: 10.1016/B978-0-12-800109-7.00009-1.
- [220] M. D. Speevak and S. A. Farrell, "Non-syndromic language delay in a child with disruption in the Protocadherin11X/Y gene pair," *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, vol. 156B, no. 4, pp. 484–489, Jun. 2011, doi: 10.1002/AJMG.B.31186.
- [221] A. Ayaz *et al.*, "Diagnostic Value of Microarray Method in Autism Spectrum Disorder, Intellectual Disability, and Multiple Congenital Anomalies and Some Candidate Genes for Autism: Experience of Two Centers," *Medeni Med J*, vol. 37, no. 2, pp. 180–193, 2022, doi: 10.4274/MMJ.GALENOS.2022.70962.
- [222] S. C. Linden *et al.*, "The psychiatric phenotypes of 1q21 distal deletion and duplication," *Translational Psychiatry 2021 11:1*, vol. 11, no. 1, pp. 1–10, Feb. 2021, doi: 10.1038/s41398-021-01226-9.
- [223] W. Briegel, "Psychiatric Comorbidities in 1p36 Deletion Syndrome and Their Treatment—A Case Report," *Int J Environ Res Public Health*, vol. 18, no. 22, p. 12064, Nov. 2021, doi: 10.3390/IJERPH182212064.
- [224] M. Cassina, C. Rigon, A. Casarin, V. Vicenzi, L. Salviati, and M. Clementi, "FBXO28 is a critical gene of the 1q41q42 microdeletion syndrome," *Am J Med Genet A*, vol. 167, no. 6, pp. 1418–1420, Jun. 2015, doi: 10.1002/AJMG.A.37033.
- [225] C. P. Chen, S. R. Chern, P. S. Wu, S. W. Chen, F. T. Wu, and W. Wang, "Molecular cytogenetic characterization of a de novo chromosome 1q41-q42.11 microdeletion of paternal origin in a 15-year-old boy with mental retardation, developmental delay, autism and congenital heart defects," *Taiwan J Obstet Gynecol*, vol. 60, no. 2, pp. 341–344, Mar. 2021, doi: 10.1016/J.TJOG.2021.01.013.
- [226] T. Fernandez *et al.*, "Disruption of Contactin 4 (CNTN4) Results in Developmental Delay and Other Features of 3p Deletion Syndrome," *The American Journal of Human Genetics*, vol. 74, no. 6, pp. 1286–1293, Jun. 2004, doi: 10.1086/421474.
- [227] P. A. Lennon *et al.*, "Deletion of 7q31.1 supports involvement of FOXP2 in language impairment: Clinical report and review," *Am J Med Genet A*, vol. 143A, no. 8, pp. 791–798, Apr. 2007, doi: 10.1002/AJMG.A.31632.
- [228] H. Nishizawa *et al.*, "Neuropsychological and neurophysiological features of WAGR syndrome: Detailed comprehensive evaluation of a patient with severe intellectual disability and autism spectrum disorder," *Brain Dev*, vol. 44, no. 3, pp. 229–233, Mar. 2022, doi: 10.1016/J.BRAINDEV.2021.11.006.
- [229] J. Han and J. Park, "A recurrent de novo terminal duplication of 14q32 in Korean siblings associated with developmental delay and intellectual disability, growth retardation, facial dysmorphism, and cerebral infarction: A case report and literature review," *Genes (Basel)*, vol. 12, no. 9, Sep. 2021, doi: 10.3390/GENES12091388/S1.

- [230] C. C. Clements *et al.*, "Critical region within 22q11.2 linked to higher rate of autism spectrum disorder," *Mol Autism*, vol. 8, no. 1, pp. 1–17, Oct. 2017, doi: 10.1186/S13229-017-0171-7/TABLES/6.
- [231] A. Hogart, D. Wu, J. M. LaSalle, and N. C. Schanen, "The comorbidity of autism with the genomic disorders of chromosome 15q11.2-q13," *Neurobiol Dis*, vol. 38, no. 2, pp. 181–191, May 2010, doi: 10.1016/J.NBD.2008.08.011.
- [232] D. M. Cox and M. G. Butler, "The 15q11.2 BP1–BP2 Microdeletion Syndrome: A Review," *International Journal of Molecular Sciences 2015, Vol. 16, Pages 4068-4082*, vol. 16, no. 2, pp. 4068–4082, Feb. 2015, doi: 10.3390/IJMS16024068.
- [233] S. U. Peters, A. L. Beaudet, N. Madduri, and C. A. Bacino, "Autism in Angelman syndrome: implications for autism research," *Clin Genet*, vol. 66, no. 6, pp. 530–536, Dec. 2004, doi: 10.1111/J.1399-0004.2004.00362.X.
- [234] N. Urraca *et al.*, "The interstitial duplication 15q11.2-q13 syndrome includes autism, mild facial anomalies and a characteristic EEG signature," *Autism Res*, vol. 6, no. 4, pp. 268–279, Aug. 2013, doi: 10.1002/AUR.1284.
- [235] D. T. Miller *et al.*, "Microdeletion/duplication at 15q13.2q13.3 among individuals with features of autism and other neuropsychiatric disorders," *J Med Genet*, vol. 46, no. 4, p. 242, Apr. 2009, doi: 10.1136/JMG.2008.059907.
- [236] A. Posar and P. Visconti, "Neuro-Behavioral Phenotype in 16p11.2 Duplication: A Case Series," *Children*, vol. 7, no. 10, Oct. 2020, doi: 10.3390/CHILDREN7100190.
- [237] A. Ramalingam *et al.*, "16p13.11 duplication is a risk factor for a wide spectrum of neuropsychiatric disorders," *Journal of Human Genetics 2011 56:7*, vol. 56, no. 7, pp. 541–544, May 2011, doi: 10.1038/jhg.2011.42.
- [238] R. Anney *et al.*, "Individual common variants exert weak effects on the risk for autism spectrum disorders," *Hum Mol Genet*, vol. 21, no. 21, p. 4781, Nov. 2012, doi: 10.1093/HMG/DDS301.
- [239] R. Jones, G. Cadby, J. Blangero, L. Abraham, A. Whitehouse, and E. Moses, "MACROD2 gene associated with autistic-like traits in a general population sample," *Psychiatr Genet*, vol. 24, no. 6, p. 241, Dec. 2014, doi: 10.1097/YPG.0000000000000052.
- [240] H. H. Fang, S. Y. Liu, Y. F. Wang, C. M. Chiang, C. C. Liu, and C. M. Lin, "Phenotypic features of a microdeletion in chromosome band 20p13: A case report and review of the literature," *Mol Genet Genomic Med*, vol. 7, no. 7, Jul. 2019, doi: 10.1002/MGG3.739.
- [241] R. Kiani, S. K. Gangadharan, and H. Miller, "Case report: Association of Waardenburg syndrome with intellectual disability, autistic spectrum disorder and unprovoked aggressive outbursts: A new behavioural phenotype?," *British Journal of Developmental Disabilities*, vol. 53, no. 1, pp. 53–62, 2007, doi: 10.1179/096979507799103478/ASSET//CMS/ASSET/FE04FE8A-7C7F-4EBB-9EAD-4486F5369BDF/096979507799103478.FP.PNG.
- [242] Y. Baruch, S. Horn-Saban, Y. Plotsky, D. Bercovich, and R. Gershoni-Baruch, "A case of Ververi-Brady syndrome due to QRI1 loss of function and the literature review," *Am J Med Genet A*, vol. 185, no. 6, pp. 1913–1917, Jun. 2021, doi: 10.1002/AJMG.A.62184.

- [243] M. Yan, D. Li, S. Aknai, H. Zhu, and M. Abudureyim, "Mutation analysis of the TNFAIP3 in A20 haploinsufficiency: A case report," *Medicine*, vol. 100, no. 20, p. E25954, May 2021, doi: 10.1097/MD.00000000000025954.
- [244] H. Y. Luo *et al.*, "The Genotype and Phenotype of Proline-Rich Transmembrane Protein 2 Associated Disorders in Chinese Children," *Front Pediatr*, vol. 9, p. 676616, May 2021, doi: 10.3389/FPED.2021.676616/BIBTEX.
- [245] Y. Zhang *et al.*, "Clinical and genetic features of luscan-lumish syndrome associated with a novel de novo variant of SETD2 gene: Case report and literature review," *Front Genet*, vol. 14, p. 1081391, Jan. 2023, doi: 10.3389/FGENE.2023.1081391/BIBTEX.
- [246] M. Topcu, I. Saatci, G. Haliloglu, M. Kesimer, and T. Coskun, "D-glyceric aciduria in a six-month-old boy presenting with West syndrome and autistic behaviour," *Neuropediatrics*, vol. 33, no. 1, pp. 47–50, 2002, doi: 10.1055/S-2002-23600/ID/12/BIB.
- [247] S. Khemir *et al.*, "Autism in Phenylketonuria Patients," <http://dx.doi.org/10.1177/0883073815623636>, vol. 31, no. 7, pp. 843–849, Jan. 2016, doi: 10.1177/0883073815623636.
- [248] G. E. Utine *et al.*, "HERC1 mutations in idiopathic intellectual disability," *Eur J Med Genet*, vol. 60, no. 5, pp. 279–283, May 2017, doi: 10.1016/J.EJMG.2017.03.007.
- [249] C. Lane, E. Milne, and M. Freeth, "Characteristics of Autism Spectrum Disorder in Sotos Syndrome," *J Autism Dev Disord*, vol. 47, no. 1, p. 135, Jan. 2017, doi: 10.1007/S10803-016-2941-Z.
- [250] D. Melis *et al.*, "Primrose syndrome: Characterization of the phenotype in 42 patients," *Clin Genet*, vol. 97, no. 6, p. 890, Jun. 2020, doi: 10.1111/CGE.13749.
- [251] M. S. Breen *et al.*, "Episignatures Stratifying Helsmoortel-Van Der Aa Syndrome Show Modest Correlation with Phenotype," *Am J Hum Genet*, vol. 107, no. 3, pp. 555–563, Sep. 2020, doi: 10.1016/J.AJHG.2020.07.003.
- [252] L. Musante *et al.*, "TTC5 syndrome: Clinical and molecular spectrum of a severe and recognizable condition," *Am J Med Genet A*, vol. 188, no. 9, p. 2652, Sep. 2022, doi: 10.1002/AJMG.A.62852.
- [253] P. Zengin Akkuş, G. Eda Utine, H. Üniversitesi Tıp Fakültesi, P. Uzmani, P. Profesörü, and Z. P. Akkuş, "Rett sendromu," *cshd.org.tr*, Accessed: Dec. 24, 2023. [Online]. Available: <https://www.cshd.org.tr/pdf.php?&id=1537>
- [254] S. A. Hardwick *et al.*, "Delineation of large deletions of the MECP2 gene in Rett syndrome patients, including a familial case with a male proband," *European Journal of Human Genetics* 2007 15:12, vol. 15, no. 12, pp. 1218–1229, Aug. 2007, doi: 10.1038/sj.ejhg.5201911.

EKLER

EK 1. Veri Elde Etme Formu

Veri elde edilmesi sırasında hastaların güncel yaşları

Cinsiyeti

Otizm Spektrum Bozukluğu Tanısı Aldığı Yaş

Çocuk Genetik Hastalıkları Polikliniği Başvuru Yaşı

Genetik Tanı Aldığı Yaş

Anne ve Babanın Gestasyon Anındaki Yaşları

Anne ve baba arasında akrabalık/aynı köyden olma durumu

Baş çevresi (cm, persentil/Standart Sapma Skoru)

Minör Dismorfik bulgular

Yapısal anomaliler

Beyin MRG sonuçları

EKO sonuçları

Abdomen USG sonuçları

Global gelişim geriliği

Epilepsi

Genetik Tetkik Sonuçları