

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

**MİKROSEFALİ ETİYOLOJİSİ: 5 YILLIK DENEYİM**

**Dr. Şule Selin AKYAN**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**

**2019**



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

**MİKROSEFALİ ETİYOLOJİSİ: 5 YILLIK DENEYİM**

**Dr. Şule Selin AKYAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE**

**ANKARA**

**2019**

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde değerli bilgilerini benimle paylaşan ve büyük bir ilgiyle uzmanlık tezimi yürütmeme yardımcı olan saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE' ye,

Tez çalışmamın yürütülmesinde sağladığı desteklerden dolayı Doç. Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER' e,

Uzmanlık eğitimim boyunca beni her konuda destekleyen, bilgi ve deneyimlerini paylaşan, iyi niyetini ve şefkatini her daim yanımda hissettiğim tüm hocalarıma,

Beni yetiştiren, bugüne gelmemde özveri ve sabırları ile her zaman yanımda olan sevgili annem Ayten AKYAN ve babam Ali AKYAN' a,

Manevi desteğini esirgemeyen kardeşim Serdar AKYAN' a,

Sınırsız sabrıyla hep destekçim olan, sevgili eşim, hayat arkadaşım Türker SOYDAŞ' a,

Pediatri yolculuğuna beraber adım attığımız ve her zaman kardeşten öte hissettiğim Ayşenur COŞKUN' a,

Beraber çalıştığım, güzel anılar biriktirdiğim, iyi ve kötü günde yanımda olan tüm çalışma arkadaşlarıma,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Şule Selin AKYAN

## ÖZET

**Akyan SS. Mikrocefali Etiyolojisi: 5 Yıllık Deneyim, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Genetik Tezi. Ankara, 2019.** Mikrocefali oksipitofrontal olarak ölçülen baş çevresinin yaş, cinsiyet ve etnik kökene göre 3.persantilin altında ya da ortalamanın en az 2 standart deviasyon (SD) altında olduğu gelişimsel bir bozukluktur. Uygulanacak standart başlangıç tanı yaklaşımı erken tanı ve tedavi imkanı sağlayarak ilişkili hastalıklar konusunda farkındalığı arttıracığı gibi, tanı ve tedavi yöntemlerinin kullanılmasını da arttırarak gelişmesini sağlayacaktır. Çalışmanın amacı çocuklukta mikrocefali tanısı yaklaşımını değerlendirmek ve çeşitli altta yatan neden/hastalık varlığının prevalansını saptamak, sonucunda hastalık sıklıklarına göre standart bir tanı yaklaşımı belirlemektir. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri polikliniklerinden herhangi birine Temmuz 2012-Temmuz 2017 tarihleri arasında prenatal 32. gebelik haftasından itibaren 18 yaşına kadar mikrocefali nedeni ile başvurmuş ve/veya prenatal 32. gebelik haftasından itibaren yapılan muayenelerde mikrocefali saptanmış olan 1474 hastadan oluşmuştur. Doğum baş çevresi kayıtlarına ulaşılan 125 hastanın %54'ünün (n=68) doğum baş çevresi 3 persentilin altında saptanmıştır. Hastaların baş çevresi dağılımları (SDS) -2/-3 olan hasta oranı %24,97 (n=368), -3/-4 olan hasta oranı %30,6 (n=451), -4/-5 olan hasta oranı %18,3 ve -5/-6 olan hasta oranı %11,87 bulunmuştur. Hastaların çoğunluk sıralamasına göre %68,72 genetik, %4,21'i kronik hastalık ilişkili, %3,73'ü metabolik hastalık ilişkili, %3,39'u perinatal/antenatal beyin hasarı ilişkili etiyojolojiye sahip oldukları saptanmıştır. Nöbet öyküsüne yönelik kayıtları olan 906 hastanın %39'unda epilepsi tanısı saptanmıştır ve bu hastaların %93,77'sinde klinik nöbet ve elektroensefalografi ile saptanmış nöbet olduğu belirlenmiştir. Gelişim değerlendirmesine ait bulguları olan hastaların %80,3'ünde (n=318) bulgular anormal olarak saptanmıştır. Gelişim değerlendirmesi anormal olan hastalarda DENVER II gelişimsel tarama testi (GTT) ile değerlendirilen hastalarda global gelişim geriliği oranı %88,6 olarak saptanmıştır. Gelişim değerlendirmesi anormal olan hastalarda WISC-R ile değerlendirilen hastalarda hafif zihinsel yetersizlik oranı %51,1 (n=24), orta zihinsel yetersizlik oranı

%44,7 (n=21) ve ağır zihinsel yetersizlik oranı %4,3 (n=2) saptanmıştır. Gelişme geriliği olan hastaların DENVER II GTT bulguları alana yönelik olarak değerlendirildiğinde hastaların %91,1'inde dil, %82,7'sinde kişisel ve sosyal, %89,3'ünde kaba motor ve %87,1'inde ince motor alanında gerilik saptanmıştır. Kranial MRG yapılan hastaların %29,72'sinde (n=438) anormal bulgu olduğu saptanmıştır. Anormal kranial MRG bulgusu olan hastaların %94,3'ünde (n=438) serebral anomali, %16,7'sinde (n=73) beyin sapı displazisi, %11,6'sında (n=51) serebellar anomaliler, %1,4'ünde (n=6) hipofiz bezi hipoplazisi ve %0,2'sinde (n=1) meningoensefalosel saptanmıştır. Etiyoloji grupları arasında baş çevresi SD'si ve gelişim geriliği oranları anlamlı farklılık göstermiştir. Sonuç olarak, mikrosefali, epilepsi, zihinsel yetersizlik ve global gelişme geriliği açısından önemli bir risk faktörüdür. Bu nedenle mikrosefalik hastalar olgular epilepsi, zihinsel yetersizlik ve global gelişme geriliği açısından yakın izlenmeli ve ailelerine danışmanlık imkanı sunulmalıdır. Mikrosefalik hastalarda rehabilitasyon programlarına erken başlanması prognozu olumlu yönde etkileyebilir. Bununla birlikte prognozda gelişme geriliği açısından etiyolojik faktörlerin önemli olduğu gösterilen çalışmamızda kranial MRG'nin bazı etiyolojilerin aydınlatılmasına önemli olduğu saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Mikrosefali, Genetik, Etiyoloji, Baş çevresi, Standart deviasyon, Gelişim geriliği

## ABSTRACT

**Akyan SS. Etiology of Microcephaly: 5 Years Experience, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Genetic Thesis. Ankara, 2019.**

Microcephaly is a developmental disorder in which the head circumference, measured as an occipitofrontal, is below the third circumferential, or at least 2 standard deviations (SD), relative to age, gender, and ethnic origin. A standard initial diagnosis approach will enable early diagnosis and treatment to increase awareness of related diseases, and increase the use of diagnostic and therapeutic methods. The aim of this study is to evaluate the diagnostic approach of microcephaly in childhood and to determine the prevalence of various underlying causes / diseases, and to determine a standard diagnostic approach according to disease frequency. 1474 patients who had microcephaly in prenatal examination after 32 weeks of gestation to 18 years of age was admitted to any of the outpatient clinics of Hacettepe University Hospitals between July 2012 and July 2017 due to microcephaly. Of the 125 patients who had access to birth head circumference, 54% (n = 68) had a head circumference below the 3rd percentile. Patients' head circumference distribution (SDS) was -2 / -3 patients with a rate of 24,97% (n = 368), -3 / -4 patients with a rate of 30,6% (n = 451), -4 / -5 patients the rate of 18,3% and -5 / -6 patients with a rate of 11,87%. According to the majority of patients, 68,72% were genetic, 4,21% were related with chronic disease, 3,73% were related to metabolic disease and 3,39% were found to have a perinatal / antenatal brain injury etiology. Of the 906 patients who had records for the seizure history, 39% were diagnosed with epilepsy and 93,77% of these patients had clinical seizures and an electroencephalography determined seizure. The findings were abnormal in 80,3% (n = 318) of the patients with the findings of developmental evaluation. The global development retardation rate was determined to be 88,6% in the patients with developmental evaluation abnormalities evaluated by DENVER II developmental screening test (GTT). The patients with WISC-R were found to have a mild intellectual disability rate of 51,1% (n = 24), a moderate mental disability rate of 44,7% (n = 21) and a severe mental deficiency rate of 4,3% (n = 2) determined. When the DENVER II findings of the patients with developmental retardation were evaluated, 91,1% of the patients had language,

82,7% had personal and social, 89,3% had gross motor and 87.1% had thin motor area regression. 29,72% (n = 438) of the patients who underwent cranial MRI showed abnormal findings. Cerebral anomaly in 94.3% (n = 438), brain stem dysplasia in 16.7% (n = 73), cerebellar anomalies in 11.6% (n = 51), pituitary gland hypoplasia in 1,4% (n = 6) and meningoencephalocele in 0.2% (n = 1) of the patients with abnormal cranial MRI findings, were detected. Head circumference SD and growth retardation rates were significantly different between the etiology groups. In conclusion, microcephaly is an important risk factor for epilepsy, mental insufficiency and global growth retardation. Therefore, microcephalic patients should be closely monitored in terms of epilepsy, mental insufficiency and global growth retardation, and counseling should be provided to their families. Early initiation of rehabilitation programs in microcephalic patients may positively affect prognosis. In addition, it was found that cranial MRI was important for the clarification of some etiologies.

**Keywords:** Microcephaly, Genetics, Etiology, Head circumference, Standard deviation, Growth retardation

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	xii
TABLOLAR DİZİNİ .....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Mikrosefali .....	3
2.2. Mikrosefali Sınıflandırması .....	4
2.3. Mikrosefali Epidemiyolojisi.....	4
2.4. Mikrosefali Etiyolojisi .....	5
2.4.1. Primer Mikrosefali Etiyolojisi .....	8
2.3.2. Sekonder (Postnatal başlangıçlı) Mikrosefali Etiyolojisi.....	17
2.5. Mikrosefali, Değerlendirme ve Tanı.....	23
2.6. Mikrosefali ve Komorbid Nörolojik Bozukluklar .....	27
2.6.1. Epilepsi .....	28
2.6.2. Serebral Palsi .....	29
2.6.3. Zihinsel Yetersizlik .....	30
2.6.4. Gelişme Geriliği.....	31
2.7. Mikrosefali ve Komorbid Oftalmolojik ve Odyolojik Bozukluklar .....	33
2.7.1 Oftalmotolojik Bozukluklar.....	33
2.7.2 Odiolojik Bozukluklar.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	34

3.2. Veri Toplanması .....	35
3.3. Baş Çevresinin Değerlendirilmesi .....	38
3.4. Tanı Grupları .....	40
3.5. İstatistiksel Analiz .....	41
3.6. Etik Kurul Onayı .....	41
4. BULGULAR .....	42
5. TARTIŞMA .....	91
6. KISITLILIKLAR .....	112
7. SONUÇ .....	113
KAYNAKLAR .....	116

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AGA	: Appropriate For Gestational Age
AGS	: Aicardi - Goutieres Sendromu
AS	: Angelman Sendromu
AT	: Ataksi-Telenjiyektazi
BAT	: Büyük Arterlerin Transpozisyonu
BH	: Beyin Hasarı
CDC	: Centers For Disease Control And Prevention
CdLS	: Cornelia De Lange Sendromu
CMV	: Rubella, Aitomegalovirüs
CS	: Cockayne Sendromu
ÇÇSV	: Çift Çıkımlı Sağ Ventrikül
DS	: Down Sendromu
EEG	: Elektroensefalografi
ES	: Edwards Sendromu
EUROCAT	: European Surveillance Of Congenital Anomalies
FAA	: Fankoni Aplastik Anemisi
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HİE	: Hipoksik İskemik Ensefalopati
HSV	: Herpes Simpleks Virüsü
ICRP	: Uluslararası Radyolojik Koruma Komisyonu
KH	: Kronik Hastalık
KSD	: Kromozom Sayısal Değişiklikler
LGA	: Large For Gestational Age
MDDS	: Mikrodelesyon, Delesyon Ve Dublikasyon Sendromu
MDS	: Miller-Dieker Sendromu
MH	: Mitokondriyal Hastalık
MOD	: Monogenik Mikrosefali Sendromları OD
MOR	: Monogenik Mikrosefali Sendromları OR
MRE	: Medikal Refrakter Epilepsi

MRG	: Manyetik Rezonans Görüntülemesi
Mx	: Monogenik Mikrosefali Sendromları X'e Bağlı
PS	: Patau Sendromu
PSZ	: Pulmoner Stenoz
RTS	: Rubinstein Taybi Sendromu
RTT	: Rett Sendromu
PWS	: Prader Willi Sendromu
SCKL	: Seckel Sendromu
SD	: Standart Deviasyon
SD	: Standart Deviasyon
SGA	: Small For Gestational Age
SLOS	: Smith-Lemli-Opitz Sendromu
SMT	: Sendromik Mikrosefali (Tanımlanmamış)
SP	: Serebral Palsi
SSS İM	: Santral Sinir Sistemi İzole Malformasyonu
UPD	: Uniparenteral disomi
USG	: Ultrasonografi
VSD	: Ventriküler Septal Defekt
WS	: Williams Sendromu

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Primer mikrosefali yönetimi .....	26
Şekil 2.2. Sekonder mikrosefali yönetimi .....	27
Şekil 4.1. Hastaların doğum baş çevresi ve anne/baba baş çevresi dağılımları .....	49
Şekil 4.2. Hastaların baş çevresi SD dağılımları.....	49
Şekil 4.3. Hastaların tanı grubu dağılımları.....	51
Şekil 4.4. Kranial MRG bulgularının dağılım diyagramı .....	71
Şekil 4.5. Baş çevresi SD'ye göre tanıların dağılımı .....	75
Şekil 4.6. Tanılara göre baş çevresi SD dağılımları.....	76

## TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Primer (konjenital) mikrosefali etiyolojisi .....	8
Tablo 2.2. TORCH grubu enfeksiyonların epidemiyolojisi .....	15
Tablo 2.3. TORCH grubu enfeksiyonların klinik bulguları .....	16
Tablo 2.4. Sekonder (postnatal başlangıçlı) mikrosefali etiyolojisi .....	17
Tablo 2.5. Epilepsi ve mikrosefali ilişkili sendromlar .....	29
Tablo 3.1. Türk çocuklarının ilk üç yaş baş çevresi persentil değerleri (cm) .....	38
Tablo 3.2. CDC'ye göre 18 yaşına kadar baş çevresi standart deviasyon değerleri .....	39
Tablo 4.1. Hastaların demografik bulguları .....	43
Tablo 4.2. Hastaların prenatal izlemleri .....	44
Tablo 4.3. Gebelikte annelerin kullandığı ilaçlar .....	45
Tablo 4.4. Hastaların görüntüleme bulguları .....	46
Tablo 4.5. Antenatal tetkikler .....	47
Tablo 4.6. Fetal karyotip analizi bulguları .....	48
Tablo 4.7. Baş çevresine ait bulgular .....	50
Tablo 4.8. Hastaların tanı grubu dağılımları .....	52
Tablo 4.9. Hastaların tanı ve tanı alt grubu dağılımları .....	54
Tablo 4.10. Baş çevresi 3. persentilin altında olanların tanı dağılımları .....	59
Tablo 4.11. Hastaların işitme değerlendirmesi ve göz muayenesi bulguları .....	60
Tablo 4.12. Hastalarda epilepsi ve gelişim değerlendirmesi bulguları .....	61
Tablo 4.13. Hastaların abdominal ultrasonografi bulguları .....	62
Tablo 4.14. Transtorasik ekokardiyografi bulguları .....	63
Tablo 4.15. Metabolik tetkik ilişkili bulgular .....	64
Tablo 4.16. İntrauterin enfeksiyon seroloji ve moleküler tetkikleri .....	65
Tablo 4.17. Genetik tetkikler .....	65
Tablo 4.18. Anormal karyotip analizi bulguları .....	66
Tablo 4.19. Anormal FISH bulguları .....	68
Tablo 4.20. Anormal mikrodizin analizi bulguları .....	68
Tablo 4.21. Anormal gen analizi .....	70
Tablo 4.22. Kranial manyetik rezonans görüntüleme bulguları .....	72
Tablo 4.23. Tanı gruplarına göre baş çevresi SD dağılımları .....	77
Tablo 4.25. Tanı gruplarına göre dismorfik bulgular ve epilepsi oranları .....	82
Tablo 4.26. Genetik alt gruplarına göre dismorfik bulgular ve epilepsi oranları .....	82
Tablo 4.27. Tanı gruplarına göre gelişim değerlendirmesi .....	84
Tablo 4.28. Genetik alt gruplarına göre gelişim değerlendirmesi .....	85
Tablo 4.29. Tanı gruplarına kıyasla kranial MRG bulgularının dağılımı .....	89
Tablo 4.30. Genetik alt gruplarda kranial MRG bulgularının dağılımı .....	90

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mikrosefali oksipitofrontal olarak ölçülen baş çevresinin yaş, cinsiyet ve etnik kökene göre 3.persentilin altında ya da ortalamanın en az 2 standart deviasyon (SD) altında olduğu gelişimsel bir bozukluktur. Mikrosefali bir hastalık tanımlanmasından daha çok klinik bulgu olarak değerlendirilmelidir. Mikrosefali altında yatan etiyolojiler kompleks ve multifaktörlüdür, birçok genetik nedene bağlı olabileceği gibi metabolik ve eksojenik nedenlere de bağlı olabilir. Mikrosefali prenatal (32. gebelik haftasından itibaren) ve/veya natal dönemde tespit edilmişse ‘Primer (Konjenital başlangıçlı) Mikrosefali’ olarak adlandırılır, postnatal dönemde tespit edilmişse ‘Sekonder (Postnatal başlangıçlı) Mikrosefali’ olarak adlandırılır.

Mikrosefali, hücre üretimi ile beyinde nöronal ve glial hücrelerin sayısının azalmasına neden olan hücre ölümü arasında bir dengesizlik sonucu ortaya çıkmakta ve sonucunda beyin büyümesinin azalmasına neden olmaktadır. Hücre üretimi ile hücre ölümü arasındaki dengesizliğin oluşmasına neden olan temel bozukluklar anormal mitotik mikrotübül iğ yapısı, sentrozomun sayısal ve yapısal anormallikleri, değişmiş siliyal fonksiyon, bozulmuş DNA onarımı (DNA çift ve / veya tek zincir kopma onarımında ve nükleotid eksizyon tamirinde bozulma), DNA hasar görme sinyalizasyonunda ve DNA replikasyonu ile hücre döngüsü kontrol noktası işlevinde bozukluklar gösterilebilir. Primer mikrosefali muhtemelen nöron üretiminin azalmasından kaynaklanırken, sekonder mikrosefali muhtemelen normal bir nöron sayısına karşın dendritik bağlantı / aktivitenin azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Klinik incelemelerle bazı etiyolojik nedenler intrauterin enfeksiyonlar, metabolik hastalıklar ve genetik nedenler birbirinden ayırt edilebilir. Kompleks ve multifaktöriyel etiyolojilerin içerisinde hastaların prognozlarını öngörmek ve genetik danışmanlık sunmak için kesin etiyolojik tanının saptanması önemlidir, bu nedenle mikrosefali için standart bir başlangıç tanı yaklaşımı uygulanmalıdır. Uygulanacak standart başlangıç tanı yaklaşımı erken tanı ve tedavi imkanı sağlayarak ilişkili hastalıklar konusunda farkındalığı arttıracak gibi, tanı ve tedavi yöntemlerinin

kullanılmasını arttıracak, gelişmesini sağlayacaktır. Çalışmanın amacı çocuklukta mikrosefali tanısal yaklaşımını değerlendirmek ve çeşitli alta yatan neden/hastalık varlığının prevalansını saptamak sonucunda hastalık sıklıklarına göre standart bir tanı yaklaşımı belirlemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Mikrosefali

Mikrosefali oksipitofrontal baş çevresinin yaş, cinsiyet ve etnik kökene göre 3.persentilin altında ya da ortalamanın en az 2 standart deviasyon (SD) altında olduğu gelişimsel bir bozukluktur [1, 2]. Baş çevresinin ortalamanın en az 3 SD altında olduğu durum “şiddetli mikrosefali” olarak tanımlanır [3].

Baş çevresi ölçümü, kafa büyüklüğünün normalden büyük (makrosefali) ya da normalden küçük (mikrosefali) olduğunu belirlemek için hızlı ve girişimsel olmayan bir yöntemdir [4]. Baş çevresi esnek olmayan bir mezura ile protuberansiya oksipitalis eksternadan itibaren glabellaya kadar, kulakların ve kaşların üzerinden ölçülmelidir. Sağlıklı çocuk izleminde yapılan seri baş çevresi ölçümlerinin büyüme eğrileri ile karşılaştırılarak izlenmesi son derece önemlidir, uygulanan bu prosedür santral sinir sisteminin gelişimini değerlendirmek ve gelişimsel bozukluk riski olan çocukları tanımlamak için en basit, en ucuz ve en hızlı yöntem olarak tanımlanmıştır [5, 6]. Her ne kadar baş çevresinin risk altındaki çocuklarda (örneğin, düşük doğum ağırlıklı bebekler veya bilinen genetik hastalıkları olan çocuklar gibi) ölçülmesi hekimler tarafından alışkanlık haline getirilmiş olsa da, rutin çocuk kontrolleri içerisinde düzenli çocuk bakımının bir parçası olarak seri baş çevresi ölçümü yapılmalıdır [4]. Ayrıca rutin sağlıklı çocuk kontrollerinin yanı sıra, hastaneye büyüme kaygıları dışındaki nedenlerle başvuran çocuklarda da düzenli bakımın bir parçası olarak seri baş çevresi ölçümü (fırsatçı büyüme ölçümleri) yapılmalıdır [7].

Çocuklarda, baş çevresi ölçümü ile elde edilen kafa boyutu genellikle doğrudan beyin boyutunu yansıtır [8]. Bebeklik döneminde ve erken çocuklukta baş büyüklüğünün fizyolojik artışı (1) kafatasının sürekli büyüyen iskeletin bir bileşeni olması ve (2) daha önemlisi, beynin yaşamın ilk 3 yılı içindeki yoğun büyüme hızı olmak üzere temelde iki faktöre bağlıdır [8].

## 2.2. Mikrosefali Sınıflandırması

Mikrosefali sınıflandırması çeşitli şekillerde yapılabilir. Mikrosefali sıklıkla başlangıç zamanına göre sınıflandırılmakla birlikte, etiyolojisine veya eşlik eden yapısal bozukluk varlığına göre de sınıflandırılmaktadır.

### 1. Başlangıç zamanına göre mikrosefali sınıflaması [2]:

- Primer (Konjenital başlangıçlı) mikrosefali: Prenatal (32. gebelik haftasından sonra) ve/veya natal dönemde tespit edilen mikrosefali olarak tanımlanır. Sıklıkla otozomal resesif geçişlidir.
- Sekonder (Postnatal başlangıçlı) mikrosefali: Postnatal dönemde tespit edilen mikrosefali olarak tanımlanır; doğum baş çevresi normaldir.

### 2. Etiyolojisine göre mikrosefali sınıflaması [1]:

- Genetik nedenlere bağlı mikrosefali
- Çevresel nedenlere bağlı mikrosefali

### 3. Eşlik eden yapısal bozukluk varlığına göre mikrosefali sınıflaması[9]:

- Non-sendromik (İzole) mikrosefali: Eşlik eden herhangi bir yapısal bozukluğun bulunmadığı mikrosefali olarak tanımlanır.
- Sendromik (Kompleks) mikrosefali: Santral sinir sistemi dışındaki organlarda ve/veya sistemlerde eşlik eden yapısal bozukluk ve/veya intrauterin büyüme geriliğinin eşlik ettiği mikrosefali olarak tanımlanır.

## 2.3. Mikrosefali Epidemiyolojisi

Amerika Birleşik Devletleri'nde her 10.000 canlı doğumda 2 ila 12 arasında [10], European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) verilerine göre her 10.000 canlı doğumda 0,5 ila 10 arasında, Avustralya' da her 10.000 canlı doğumda 2 ila 6 arasında [11], Brezilya' da ise özellikle son yıllarda artan Zika virüs enfeksiyonları neticesinde her 100 canlı doğumda 4,2 ila 8,2 arasında [12] değişen yaygınlık tahminleri bulunmaktadır.

Spesifik mikrosefali etiyolojisine yönelik epidemiyolojik bilgilere ilgili başlıklarda yer verilmiştir.

#### **2.4. Mikrosefali Etiyolojisi**

Mikrosefali, hücre üretimi ile beyinde nöronal ve glial hücrelerin sayısının azalmasına neden olan hücre ölümü arasında bir dengesizlik sonucu ortaya çıkmaktadır [13]. Hücre üretimi ile hücre ölümü arasındaki dengesizliğin oluşmasına neden olan temel bozukluklar, anormal mitotik mikrotübül iğ yapısı, sentrozomun sayısal ve yapısal anormallikleri, değişmiş siliyer fonksiyon, bozulmuş DNA onarımı (DNA çift ve/veya tek zincir kırıklarının tamirinde ve nükleotid eksizyon tamirinde bozulma), DNA hasar görme sinyalizasyonunda ve DNA replikasyonu ile hücre döngüsü kontrol noktası işlevlerinde bozulma olarak sayılabilir [14].

Primer mikrosefalinin nöron üretiminin azalmasından kaynaklandığı, buna karşın sekonder mikrosefalinin normal bir nöron sayısına karşın dendritik bağlantı ve/veya aktivite azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir [15].

Mikrosefali bir hastalık olarak tanımlanmaktan çok klinik bir bulgu olarak değerlendirilmelidir. Mikrosefali altında yatan etiyolojiler oldukça heterojen, kompleks ve multifaktöriyeldir. Kromozomal veya genomik kopya sayısı değişiklikleri ve gelişimsel süreçte rol oynayan tek gen mutasyonları gibi birçok genetik nedene bağlı olabileceği gibi, metabolik hastalıklara ve teratojenik, enfeksiyöz, toksik ve benzeri eksojenik nedenlere de bağlı olabilir [1, 16, 17].

Mikrosefalinin kompleks etiyolojileri genetik ve çevresel nedenler olarak iki büyük grupta incelenebilir [8]. Genetik nedenler içerisinde tek gen mutasyonları, kromozomun yapısal ve/veya sayısal anormallikleri, delesyon/mikrodelesyon ve duplikasyonlar gibi genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimi ifade eden çok faktörlü çeşitli mekanizmalar sunulmuştur [18, 19].

Çevresel nedenler içerisinde ise prenatal, perinatal veya postnatal dönemdeki santral sinir sistemi enfeksiyonları, hipoksi ya da anoksi, santral sinir sistemi kanamaları, kafa travmaları, teratojenik ilaç veya toksin maruziyeti (alkol, kokain,

hidantoin), radyasyon, maternal hastalıklar (fetoplasental dolaşımın bozulması: maternal diyabetes mellitus, preeklampsi, trombofili, maternal fenilketonüri, maternal üremi) gibi santral sinir sistemi büyüme hızını olumsuz etkileyerek genellikle birden fazla malformasyona neden olan çeşitli mekanizmalar sorumlu tutulmuştur [20].

Tek gen mutasyonları sonucu oluşan mikrosefali sendromları içerisinde Aicardi-Goutieres sendromu, Cornelia de Lange sendromu, Rubinstein Taybi sendromu, Rett sendromu, Smith Lemli Opitz sendromu, Seckel sendromu, ataksi telenjiyektazi, Cohen sendromu, infantil spazm, Mowat Wilson sendromu, Nijmegen Breakage sendromu örnek gösterilebilir. Tek gen mutasyonları otozomal dominant, otozomal resesif, X' e bağlı olarak geçiş gösterebilir, ailesel veya izole mikrosefaliden sorumlu olabilir. Kromozomun yapısal ve/veya sayısal anormalliklerinin sonucu görülen mikrosefali sendromları içerisinde trizomi 21, trizomi 13 ve trizomi 18, delesyon/mikrodelesyon ve duplikasyon sendromları içerisinde Cri du Chat (5p delesyonu), Wolf Hirschhorn sendromu (4p delesyonu), Williams sendromu (7q11.3 delesyonu), velokardiyofasiyal sendrom (22q11.2 delesyonu), Prader Willi ve Angelman sendromları (15q11.2 delesyonu) gösterilebilir.

Prenatal, perinatal veya postnatal santral sinir sistemi enfeksiyonları içerisinde meningoensefalitler, TORCH grubu enfeksiyonlar [Toksoplazmozis, Treponema pallidum, Rubella, Sitomegalovirüs (CMV), Herpes simpleks virüsü (HSV)], hepatit virüsleri, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), varisella, parvovirüs B19 ve yenidoğan döneminde geçirilmiş sepsis [21] yer alır.

Hiroşima ve Nagazaki'deki atom bombalarından kurtulanlar arasında, 9-15 gebelik haftasında radyasyona maruz kalan kadınların bebeklerinde mikrosefali bildirilmiştir [22]. Uluslararası Radyolojik Koruma Komisyonu (ICRP), embriyo ve fetüs iyonize radyasyona karşı oldukça hassas olduğu için, hamile kadınların mesleki radyasyona maruz kalmasının sınırlandırılmasını önermektedir (ICRP60, 1990).

İntrauterin dönemde alkol ve/veya kokain kullanımı ile hipoksiye maruz kalınması, bebeklerde mikrosefali görülme sıklığını artırmaktadır [23, 24]. Fetal alkol sendromu alkolik kadınların çocuklarında etanolün santral sinir sisteminde meydana

getirdiği teratojenik etkiye bağlı olarak ortaya çıkan ve prenatal ve postnatal gelişme geriliği, mikrosefali, beyinde hücre migrasyon kusurları ve mental ve motor gerilik ile karakterize bir hastalıktır [25].

Hipoksik iskemik ensefalopatili bebekler kapsamında gerçekleştirilen bir araştırma doğrultusunda, 12. ayda bebeklerin %48'inde mikrosefali geliştiiği bildirilmiştir [24].

İntrauterin dönemde büyüme ve/veya gelişme geriliği bulunan hastalarda mikrosefali erken dönemde tespit edilmekteyken, intrauterin dönemde büyüme ve/veya gelişme geriliği bulunmayan hastalarda mikrosefali tanısının ileri dönemlere kaydığı görülmektedir. Buna yönelik olarak okul çağına gelmiş çok düşük doğum ağırlıklı bebekler kapsamında gerçekleştirilen bir çalışmada, hastaların %15'inde mikrosefali geliştiiği ve mikrosefalinin gestasyon yaşının 26 haftadan küçük olması ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir [26].

Doğuştan metabolizma hastalıkları sıklıkla sekonder mikrosefaliye neden olsalar da nadiren primer mikrosefali nedeni olabilirler [3, 27]. Toksik metabolitlerin birikmesi veya intrauterin metabolit eksikliği ile ilişkili bazı metabolik hastalıklar (maternal fenilketonüri, serin biyosentez defekti [28], mitokondriyal hastalıklar [29-31], steroid biyosentez defekti [32], konjenital glikolizasyon defekti [33-36]), intrauterin beyin hasarına ve ardından primer mikrosefaliye neden olabilir [3]. Primer mikrosefaliye neden olan metabolik hastalıklar, kaslarda hipotoni ve epilepsi gibi diğer nörolojik semptomlarla ilişkilidir.

Mikrosefali sınıflamasındaki heterojenite nedeniyle literatürde farklı sınıflamalar bulunmaktadır. Güncel pediatri literatüründe sınıflandırma başlıca başlangıç zamanına göre primer ve sekonder mikrosefali olarak yapıldığından spesifik etiyojiler bu sınıflama ile gösterilmiştir.

### 2.4.1. Primer Mikrosefali Etiyolojisi

Tablo 2.1. Primer (konjenital) mikrosefali etiyojisi [37]

Genetik	Edinsel
<b>İzole</b>	<b>Santral Sinir Sistemi Hasarı</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Otozomal Resesif Mikrosefaliler</li> <li>• Otozomal Dominant Mikrosefaliler</li> <li>• X'e Bağlı Mikrosefaliler</li> <li>• Kromozomal (Nadir Dengeli Düzenlenmeler ve Halka Kromozomlar)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monozigotik İkizin Ölümü</li> <li>• İskemik İnme</li> <li>• Hemorajik İnme</li> </ul>
<b>Sendromik</b>	<b>Enfeksiyonlar</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TORCHeS (Toksoplazmozis, Rubella, Sitomegalovirüs, Herpes Simpleks, Sifilis) ve HIV</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Kromozomal</b></li> <li>➤ Trizomi 21, 13, 18</li> <li>➤ Dengesiz Yeniden Düzenlenmeler</li> <li>➤ Delesyonlar</li> <li>➤ 4p delesyonu (Wolf – Hirschhorn Sendromu)</li> <li>➤ 5p delesyonu (Cri du Chat Sendromu)</li> <li>➤ 7q11.23 delesyonu (Williams Sendromu)</li> <li>➤ 22q11 delesyonu (Velokardiyofasiyal Sendrom)</li> </ul>	<b>Teratojenler</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alkol, Hidantoin, Radyasyon</li> <li>• Maternal Fenilketonüri</li> <li>• Kötü Kontrollü Maternal Diyabet</li> </ul>
	<b>Yoksunluk</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maternal Hipotiroidizm</li> <li>• Maternal Folat Eksikliği</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tek Gen Defektleri</b></li> <li>➤ Cornelia de Lange Sendromu</li> <li>➤ Holoprozensefali (İzole ya da Sendromik)</li> <li>➤ Smith – Lemli – Opitz Sendromu</li> <li>➤ Seckel Sendromu</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Santral Sinir Sistemi Gelişimsel Bozuklukları</b></li> <li>➤ Malformasyonlar</li> <li>➤ Holoprozensefali</li> <li>➤ Nöral tüp defektleri</li> <li>➤ Hidranensefali</li> <li>➤ Migrasyon bozuklukları</li> <li>➤ Lisensefali</li> <li>➤ Şizensefali</li> <li>➤ Pakigiri</li> <li>➤ Polimikrogiri</li> <li>➤ Korpus kallozum agenezisi</li> </ul>	

**İzole Otozomal Resesif Mikrosefali:** Primer sendromik olmayan mikrosefali, primer otozomal resesif mikrosefali veya daha sıklıkla 'Micro - Cephaly Primary Hereditary' MCPH olarak da literatürde adlandırılır. MCPH dünya çapında yaklaşık

100 ailede bildirilen nadir ve genetik olarak heterojen, 1:30.000 - 1:250.000 canlı doğum insidansına sahip bir mikrosefali etiyojisidir[38]. Bugüne kadar *MCPH1* (MCPH1), *WDR62* (MCPH2), *CDK5RAP2* (MCPH3), *CASC5* (MCPH4), *ASPM* (MCPH5) (en yaygın), *CENPJ* (MCPH6), *STIL* (MCPH7), *CEP135* (MCPH8), *CEP152* (MCPH9) ve *CEP63* olmak üzere on genin tanımlandığı 11 MCPH lokusu haritalaması yapılmıştır [39]. MCPH genleri, sentrozomla ilişkili proteinleri kodlar ve nöral progenitörlerde mitotik milin organizasyonu ve oryantasyonunda önemli rol oynarlar [15].

MCPH antenatal ultrasonografi ile 24. gebelik haftasından itibaren ve kranial manyetik rezonans görüntüleme ile 3. trimesterde tanımlanabilir [15].

MCPH tanı kriterleri:

1. Doğumda baş çevresinin  $<-2$  SD ve 1 yaşından önce  $<-3$  SD olması
2. Değişken derecelerde bilişsel yetersizlik, konuşma gecikmesi, hiperaktivite ve dikkat eksikliğinin olabilmesi, ancak büyük motor gecikmenin olmaması
3. Hafif nöbetler ve piramidal bulgular [40] dışında nörolojik belirtilerin olmaması
4. Dar ve eğimli alın dışında dismorfik bulgu ve yapısal bozukluk olmaması; boyun baş çevresi ile orantılı olarak kısa olabilmesi (özellikle *MCHPI* için spesifik [41])
5. Genellikle korteks ve beyaz maddeyi etkileyen beyin hacminde azalma olması, tipik olarak girus yapısında basitlik ile ilişkilidir [42]. Nadiren periventriküler heterotipi, kortikal displazi, polimikrogiri [43] veya hafif serebellar hipoplazi bulunması [44] olarak belirlenmiştir [15].

**Trizomi 21 (Down Sendromu):** Otozomal anöploidi sendromlarının en yaygın görüleni Down sendromu (DS) [*Online Mendelian Inheritance In Man* (OMIM #190685)] klinik olarak ilk kez 1866 yılında J.Langdon Down tarafından tanımlanmış, kromozomal temeli olduğu ise 1959 yılında Lejeune ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir [45]. DS, dünya genelinde 800 canlı doğumdan yaklaşık birinde görülür ve

zihinsel yetersizliğin en yaygın genetik nedenidir. Anne yaşındaki artışla birlikte görülme sıklığı artar [46]. Yüzde 1-2 oranında görülen mozaik tip DS postzigotik mitoz bölünme hatalarıyla oluşurken, hastaların %3-4'ünde görülen translokasyon tipi DS ise *de novo* taşıyıcılıklar sonucu ortaya çıkmaktadır [47]. DS hastalarında birçok dismorfik özellikler, büyüme geriliği, gelişimsel gecikme ve zihinsel yetersizlik görülür. Aynı zamanda DS'li çocuklarda sendroma eşlik eden konjenital anomaliler ve sistemik bozukluklar bulunmaktadır [48]. Görülme sıklıkları göz önüne alındığında sırasıyla kardiyovasküler sistem hastalıkları (atriyoventriküler, atriyal ve ventriküler septal defektler), görme problemleri, işitme problemleri, kronik rinit, solunum sistemi hastalıkları (obstrüktif uyku apne sendromu), gastrointestinal sistem sorunları (kalın barsakta konjenital defektlere bağlı problemler), hemato-onkolojik hastalıklar (sıklıkla lösemi), immün yetmezlik, endokrin sistem hastalıkları, ortopedik problemler ve üriner sistem hastalıkları görülebilir [48]. DS'nin en belirgin özelliklerinden biri mikrosefalidir [49-53]. İnsan DS fetüsleriyle yapılan çalışmalarda, nörogelişimsel değişikliklerin 15. gebelik haftasından itibaren görüldüğünü saptanmış [50, 52]. Bu değişiklikler arasında gecikmeli ve düzensiz kortikal formasyon [51], daha küçük serebellum [51, 54, 55] ve daha küçük hipokampus [56] bulunur. Ayrıca, beyin korteksinin histolojik analizleri DS' da nöronların sayısında ya da yoğunluğunda (% 20-50 daha az) önemli bir azalma [57], astrosit sayısında daha az belirgin azalma [58, 59] ve daha ilkel sinaptik ağ oluşumu olduğunu [59] göstermektedir. Tüm bulgular birlikte değerlendirildiğinde DS'de gözlenen mikrosefalinin zihinsel yetersizliğe katkıda bulunduğunu göstermektedir. DS olan 124 hastada yapılan bir çalışmada 37 hastada (%31) mikrosefali saptanmıştır [60].

**Trizomi 13 (Patau Sendromu):** Patau sendromu (PS), sitogenetik olarak ilk defa Patau ve arkadaşları tarafından [61], klinik fenotipi ise Smith tarafından tanımlanmıştır [62]. PS dünya genelinde 10.000-20.000 canlı doğumun yaklaşık birinde görülür [63]. Anne yaşındaki artışla birlikte görülme sıklığı artar. Trizomi 13 sıklıkla erken haftalarda veya 20. gebelik haftasına kadar spontan abortus ile sonuçlanır, erken doğum olabilir [64]. Trizomi 13'lü 200 canlı doğan infantın izlendiği bir çalışmada; %28'inin yaşamın ilk haftasında, %44'ünün ilk ayında, %73'ünün ilk 4 ay içerisinde öldükleri bildirilmiştir [65]. PS' da en belirgin yapısal bozukluklar beyne

ve yüze ait olanlardır. Holoprozensefalide beynin ön kısmı ve orta hat yüz yapılarının gelişimi bozulmuştur; en ileri şekli olan siklovide ise, orta hatta yalnız bir tane göz bulunur [66]. PS hastalarda yapılan değerlendirmede %75 oranda mikrosefali görüldüğü saptanmıştır [67]. PS'de kalp, sindirim sistemi ve diğer sistemlere ait yapısal bozukluklar yüksek oranda bulunur [66]. Abdominal malformasyonlardan en sık oranda omfalosel görülür [68].

**Trizomi 18 (Edwards Sendromu):** Edwards sendromu (ES), Down sendromundan sonra canlı doğumlar arasında en sık görülen otozomal kromozomal bozukluktur. Çalışmalarda her 3500-7000 canlı doğumda bir, kızlarda erkeklere göre 3 kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir [69-72]. Yüzde 5 kadarında mozaizm görülür, mozaizm görülen hastalarda bulgular daha hafif seyreder. ES bulunan hastalarda en dikkat çekici özellik belirgin şekilde düşük kilolu olmalarıdır, ayrıca mikrosefali, mikrognati, kulakların normalden daha aşağı konumda yer alması ve ekstremiteler anomalileri gibi yapısal bozukluklar gözlenebilir. ES bulunan hastaların %90'ından fazlasında kalp anomalileri ve önemli bir kısmında böbrek ve sindirim sistemi anomalileri bulunur [73, 74]. ES ağır bir kromozomal bozukluktur, hastaların %80'i doğumdan sonraki ilk hafta içerisinde sıklıkla ağır kardiyak patolojiler nedeniyle, geri kalanların çoğu ilk yılda kaybedilir [67]. Yaşayan hastalarda ağır zihinsel yetersizlik mevcuttur [67]. Canlı doğan 29 ES hastasında yapılan bir çalışmada 12 hastada (%41,37) mikrosefali saptanmıştır [75].

**4p delesyonu (Wolf – Hirschhorn Sendromu):** Wolf Hirschhorn Sendromu (WHS) (OMIM#194190)] ilk kez 1967 yılında Cooper ve Hirschhorn tarafından tanımlanmış olan ve 4. kromozomun kısa kolundaki parsiyel delesyon sonucunda gelişen bir sendromdur [76]. Her 20.000-50.000 doğumda bir, kızlarda erkeklere göre 2 kat daha fazla sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir [77]. Hastaların %85'inde *de novo* delesyon, %15'inde ise annede veya babada dengeli translokasyon taşıyıcılığının dengesiz segregasyonu vardır. Ailesel translokasyon durumunda delesyon %66 maternal kaynaklı iken *de novo* delesyon varlığında ise problem %80 paternal kromozomdan kaynaklanır [78]. Tipik klinik bulguları genellikle yaşamın ilk yıllarında gözlenir. Prenatal ve postnatal dönemde ağır büyüme ve gelişme geriliği,

beslenme zorlukları, epilepsi, kraniyofasiyal anomaliler (hipertelorizm, çıkık glabella, yüksek yerleşimli kaşlar, basık burun kökü, mikrognati), orta hat defektleri (yarık dudak ve/veya damak, hipospadias, kafa derisi anomalileri), konjenital kalp defektleri, renal ve oftalmik anomaliler (iris kolobomu, mikrooftalmi, strabismus) ile iskelet anomalileri bu sendromun başlıca bulguları arasındadır [78]. WHS' li hastaların olduğu bir çalışmada mikrosefali sıklığı %90 saptanmıştır [79].

**5p delesyonu (Cri du Chat Sendromu):** Cri du Chat sendromu (OMIM#123450), ilk olarak 1963 yılında tanımlanmış, 5 nolu kromozomun kısa kolundaki delesyon sonucunda gelişir [80]. Hastaların %85'inde kısa kolun *de novo* delesyonu, %15'i ise anne ya da babadaki dengeli translokasyon taşıyıcılığının dengesiz segregasyonuna bağlıdır [80-82]. Çalışmalarda her 15.000-50.000 canlı doğumda 1 görüldüğü bildirilmiştir [83, 84]. Hastaların %75' inde ilk ay, %90' ında ise ilk yıl içerisinde ölüm görülmektedir. Sendromun sık görülen klinik bulguları; yenidoğan döneminde kedi miyavlaması şeklinde tiz ve yüksek sesli ağlama, kraniyofasiyal dismorfizm (geniş yüz, strabismus, geniş nazal köprü, epikantus, mikrognati, mikrosefali), ağır psikomotor gerilik ve zihinsel yetersizliktir [83]. İtalya'da yapılan Cri du Chat sendromu hastaların değerlendirildiği bir çalışmada hastaların hepsinde mikrosefali saptanmış ancak hastalar doğum baş çevrelerine göre değerlendirildiğinde bazı hastalarda mikrosefali saptanmamış [85] ve bu durumun bir sonraki çalışmada delesyonun büyüklüğü ile korele olduğu gösterilmiştir [86].

**7q11.23 delesyonu (Williams Sendromu):** Williams sendromu (WS) (OMIM#194050), ilk olarak 1961 yılında Williams ve arkadaşları tarafından supravavüler aort darlığı, zeka geriliği ve kendine özgü yüz özellikleri ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanmıştır [87]. Beuren ve arkadaşları ise 1962 yılında benzer bir sendromu dental anomaliler ve periferik pulmoner arter stenozu ile birlikte tanımlamıştır [88]. Black ve Bonham-Carter 1963 yılında daha önceki yıllarda izole supravavüler aort darlığı [89] ve hiperkalseminin [90] Williams ve Beuren tarafından tanımlanan sendromlarla aynı durum olduğunu değerlendirerek sendromu tek başlık altında sunmuştur [91]. WS elastini kodlayan *ELN* geni de dahil olmak üzere, 7q11.23 bölgesindeki yaklaşık 28 genin *de novo* delesyonu sonucunda gelişir [92]. WS her

10.000 canlı doğumda bir görülür [93]. WS kardiyovasküler sistem, bağ dokusu ve merkezi sinir sistemi etkilenmesi ile karakterize konjenital, multisistemik bir hastalıktır [94]. WS hastalarda hafif/orta dereceli zihinsel yetersizlik ve somatik gelişme geriliği sıktır, davranış özellikleri yönünden genellikle konuşkan, neşeli ve iyi huyludurlar [87, 88]. WS’de tipik yüz görünümü olarak küçük çene, geniş ağız, dolgun dudaklar, uzun filtrum, geniş ve dolgun yanaklar, kısa yassı burun, hipertelorizm ve göz çevresinde dolgunluk dikkat çekicidir [95]. WS 34 hasta ile yapılan bir çalışmada 11 hastada (%32,3) mikrosefali saptanmıştır [96].

**22q11 delesyon sendromu:** İlk kez 1829 yılında timus yokluğu ile giden sendromik bir hastalık bildirilmiştir. Sedlackova [97] 1955’te Lobdell [98] 1959’da timik aplazi ve doğuştan hipoparatiroidizm birlikteliğini saptamış, Angelo DiGeorge 1965 yılında timus ve paratiroid bezleri olmayan bir grup hasta tanımlamış ve bu hastalık DiGeorge sendromu (DGS) olarak anılmıştır [99]. de la Chapelle [100] 1981’de bir ailenin etkilenen dört bireyinde 22. kromozom translokasyonunu göstererek bu sendromun genetik kaynağı için ilk ipuçlarını elde etmiştir. DiGeorge sendromu (OMIM#188400), otozomal dominant Opitz GBBB (OMIM#145410), Shprintzen sendromu (OMIM#192430), Sedlackova sendromu, Caylor velokardiyofasiyal sendromu, konotrunkal anomali ve yüz sendromunun 22.q11.2 delesyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [101-105]. 22q11.2 delesyonunun %93’ ü *de novo* oluşmaktayken %7’si otozomal dominant kalıtım ile oluşmaktadır [106]. Heterozigot bir delesyon sendromunun oluşması için yeterlidir ancak delesyonun büyüklüğü ile hastaların klinikleri korele değildir [107]. 22q11.2 delesyon sendromu en sık görülen mikrolelesyon sendromu olup 4000-6000 doğumda bir görülmekle beraber tanısı konmamış hastalar da göz önünde bulundurulduğunda prevalansının 1/2000 olabileceği düşünülmektedir [108]. 22q11.2 delesyon sendromunda gelişimsel gerilik, kardiyak anomaliler, immün yetmezlik ve damak anomalileri gözlenebilir [109, 110]. Klinik bulgular içerisinde mikrosefali görülmesi delesyonun bölgesi ve boyutuna göre ciddi oranda değişebilmekle beraber yapılan çalışmalarda %11-%83 arasında bulunmuştur [110-112].

**Cornelia de Lange Sendromu:** Cornelia de Lange sendromu (CdLS) (OMIM #122470) ilk olarak 1916 yılında W. Brachman tarafından tanımlanmış, 1933 yılında Cornelia de Lange tarafından da sendrom olarak tanımlanmıştır [113, 114]. Güncel veritabanlarında beş gen (*NIPBL*, *SMC1A*, *SMC3*, *RAD21* ve *HDAC8*) CdLS ile ilişkilendirilmiştir [115]. Prevalansı 0,5-10/100.000 olarak belirtilse de hafif vakalarda tanı güçlüğü nedeni ile kesin bir prevalans belirlenememiştir [116]. CdLS psikomotor gecikme ve zihinsel yetersizlik ile karakterize, kendine özgü yüz özellikleri (sinofris, uzun kirpikler, ensede düşük saç çizgisi, küçük burun, antevort nostriller, uzun filtrum, ince dudaklar), doğum öncesi ve sonrası büyüme geriliği, hirsutizm ve özellikle üst ekstremitelerin malformasyonları ile görülen klinik olarak değişken, nadir bir genetik hastalıktır[117]. Avrupa genelinde yapılan bir epidemiyoloji çalışmasında 106 CdLS hastasının 31'inde (%33,3) mikrosefali saptanmıştır [116].

**Smith – Lemli – Opitz Sendromu:** Smith-Lemli-Opitz sendromu (SLOS) (OMIM #270400) ilk 1964 yılında sendromik özellikleri ile DW Smith, L Lemli, JM Opitz [118] tarafından, 1993 yılında ise Irons ve arkadaşları tarafından kolesterol biyosentez defekti olarak tanımlanmıştır [119]. Kolesterol biyosentezindeki metabolik defekt 7-dehidrokolesterolü kolesterole dönüştüren enzim olan  $\Delta 7$ -dihidro kolesterol redüktaz aktivitesinde azalmaya bağlıdır ve belirgin derecede eksik plazma ve doku kolesterol seviyelerine ve 7-dehidrokolesterol (kolesterol öncülü) birikmesine neden olur[120]. *DHCR7* geni SLOS ile ilişkilendirilmiştir, otozomal resesif geçişlidir [121]. SLOS, Kuzey ve Orta Avrupa popülasyonlarında 1: 10000 - 1: 70000, ABD'de 1: 50000 olarak görülmektedir [122, 123]. SLOS mikrosefali ve hipogonadizm ile karakterize, kendine özgü yüz bulguları (bitemporal darlık, pitozis, kısa burun köprüsü, mikrognati, epikantal kıvrımlar) olan, nörogelişimsel gerilik, orta hat yapılarını etkileyen intrakraniyal anormallikler, 2 ve 3. ayak parmakları arasında sindaktili görülen bir sendromdur [118, 124]. SLOS hastalarının büyüme eğrilerini saptamak için yapılan 78 hastalık bir çalışmada yenidoğan dönemi dışında hastaların hepsi mikrosefali olarak değerlendirilmiş, yenidoğan döneminde mikrosefali olmayan hastaların ise izlemlerinde mikrosefali oldukları değerlendirilmiş. [125]

**Seckel Sendromu:** Seckel sendromu (OMIM #210600) ilk kez 1960 yılında Seckel tarafından tanımlanmıştır [126]. Seckel sendromu (SCKL), en sık karşılaşılan mikrosefatik osteodisplastik cüceliktir, 10000 canlı doğumda bir oranında görülür [127]. Seckel sendromu otozomal resesif geçişlidir, genetik heterojenite göstermektedir, bazı hastalarda 3q11.1-q24 lokusunda *ATR* geninde (Ataksi Telenjiyektazi ve RAD3 ilişkili protein), bazı hastalarda ise 3, 13 ve 18. kromozom üzerinde bulunan lokuslarda mutasyon saptanmıştır [128]. Seckel sendromu zihinsel yetersizlik, mikrosefali, kraniyosinostozis, tipik yüz görünümü (dar yüz, belirgin burun /gaga burun) ve mikrognati) ile karakterize, çeşitli kardiyovasküler, hematolojik (anemi, pansitopeni), immünolojik patolojilerin görülebildiği bir sendromdur [129].

**TORCH Enfeksiyonları:** TORCH enfeksiyonları klasik olarak toksoplazmozis, *Treponema pallidum*, kızamıkçık, sitomegalovirüs (CMV), herpes simpleks virüsü (HSV), hepatit virüsleri, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve varisella ve parvovirüs B19 gibi diğer enfeksiyonları içerir. Bu enfeksiyonların epidemiyolojisi değişkendir (Tablo 2.2) ve hastalık yükünün en fazla olduğu düşük geliri ve orta geliri ülkelerde, TORCH enfeksiyonları doğum öncesi ve bebek morbidite ve mortalitesine önemli katkı sağlar [130-135].

Tablo 2.2. TORCH grubu enfeksiyonların epidemiyolojisi [136]

	Prevalans		Doğurganlık çağındaki kadınlarda seropozitiflik	
	Dünya geneli	ABD	Düşük prevalans (%)	Yüksek prevalans (%)
Toksoplazmozis	201.000 <sup>B</sup>	10–33/100.000 canlı doğum	11 Avrupa	77 Güney Amerika
<i>Treponema Pallidum</i>	36.4 milyon	7.8/100.000 canlı doğum	0.67 Kuzey Amerika	10 Orta Afrika
CMV	-	800/1.000.000 canlı doğum	30–50 ABD	>90 (Güney Amerika)
Hepatit B	240 milyon	<0.1/1.000.000	1.3 Kuzey Amerika	8.7 Batı Afrika
Hepatit C	130–150 milyon	<0.1/100.000	1.2 Kuzey Amerika	>10 Orta Doğu, Doğu Asya
HIV	35.3 milyon	162 yenidoğan/yıl	0.1 Kuzey Amerika, Batı Avrupa	12 Güney Afrika

Patojenlerin bulaşması sırasıyla organizmaların transplasental geçişi yoluyla, kan ve vajinal sekresyonlarla temastan veya CMV, HIV ve HSV için anne sütüne maruz kalmasından dolayı prenatal, perinatal ve postnatal dönemlerde oluşabilir. Enfeksiyon bulguları doğumda, bebeklik döneminde, hatta yıllar sonra bile görülebilir veya yıllar sonra bile hiç görülemeyebilir, çünkü yetişkin hastalığının fetal etkileri artık giderek daha fazla tanınmakta ve teratojenite oluşturmadan tedavisi planlanmaktadır. Enfekte yenidoğan bebeklerde büyüme ve gelişimsel anomalileri, çoklu klinik ve laboratuvar anormallikleri saptanabilir, TORCH grubu enfeksiyonların klinik bulguları Tablo 2.3’de özetlenmiştir [137].

Tablo 2.3. TORCH grubu enfeksiyonların klinik bulguları [137]

	Toksoplazmozis	Treponema Pallidum	Rubella	CMV	HSV	Parvovirüs B19
<b>Hepatosplenomegali</b>	+	+	+	+	+	+
<b>Kardiyak lezyonlar</b>	-	-	Patent duktus arteriozus, pulmoner arter stenozu, myokardit	+	+	Myokardit
<b>Cilt lezyonları</b>	Peteşi / purpura, makülopapüler döküntü	Peteşi / purpura, makülopapüler döküntü	Peteşi / purpura	Peteşi / purpura	Peteşi / purpura, vezikül	Cilt altı ödem, peteşi
<b>Hidrocefali</b>	++	-	+	-	+	-
<b>Mikrocefali</b>	+	-	-	++	+	-
<b>İntrakraniyal kalsifikasyon</b>	Diffüz intrakraniyal kalsifikasyon	-	-	Periventriküler kalsifikasyon	-	-
<b>Göz bulgusu</b>	Koryoretinit	Koryoretinit, glokom	Koryoretinit, katarakt, mikroftalmi	Koryoretinit	Koryoretinit, katarakt	Mikroftalmi, retinal ve korneal anomaliler
<b>İşitme kaybı</b>	-	-	++	++	+	-

### 2.3.2. Sekonder (Postnatal başlangıçlı) Mikrocefali Etiyolojisi

Tablo 2.4. Sekonder (postnatal başlangıçlı) mikrocefali etiyolojisi[137]

Genetik	Edinsel
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Doğumsal metabolizma bozuklukları</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Konjenital glikozilasyon bozuklukları</li> <li>➤ Mitokondriyal bozukluklar</li> <li>➤ Peroksizomal bozukluklar</li> <li>➤ Menkes hastalığı</li> <li>➤ Amino asidopatiler ve organik asidüriler</li> <li>➤ Glukoz transport defektleri</li> </ul> </li> <li>• <b>Sendromik</b></li> <li>• <b>Ardışık gen silinmesi</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 17p13.3 delesyonu (Miller – Dieker sendromu)</li> </ul> </li> <li>• <b>Tek gen defektleri</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Rett sendromu</li> <li>➤ Nijmegen breakage sendromu</li> <li>➤ Ataksi – telenjiyektazi</li> <li>➤ Cockayne sendromu</li> <li>➤ Aicardi – Goutieres sendromu</li> <li>➤ XLAG sendromu</li> <li>➤ Cohen sendromu</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Santral sinir sistemi hasarı</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Travmatik beyin hasarı</li> <li>➤ Hipoksik – iskemik ensefalopati</li> <li>➤ Hemorajik ve iskemik inme</li> </ul> </li> <li>• <b>Enfeksiyonlar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Menenjit ve ensefalit</li> <li>➤ Konjenital HIV ensefalopatisi</li> </ul> </li> <li>• <b>Toksinler</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Kurşun zehirlenmesi</li> <li>➤ Kronik böbrek yetmezliği</li> </ul> </li> <li>• <b>Eksiklikler</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Hipotiroidizm</li> <li>➤ Anemi</li> <li>➤ Yetersiz beslenme</li> <li>➤ Konjenital kalp hastalığı</li> </ul> </li> </ul>

**17p13.3 Delesyonu (Miller – Dieker Sendromu):** Miller-Dieker Sendromu (MDS) (OMIM #247200) James S. Miller tarafından, 1963'te kendi kardeşinde beyin anomalileri ve dört anormal katmandan oluşan bir korteks bulunduğunun açıklanması ile gündeme gelmiş [138]; sonrasında 1969'da, Hans Jochen Dieker, benzer bir sendromdan etkilenmiş iki kardeş gözlemleyip “Lisensefali Sendromu” terimini benimseyerek sendromu tanımlamıştır [139]. MDS 17p13.3 bölgesinin *LIS1* lokusundaki *de novo* mutasyon veya mikrodelesyondan kaynaklanmaktadır [140]. MDS mikrocefali, nöbetler, zihinsel yetersizlik ile birlikte merkezi sinir sistemi anomalileri (serebral agiri/ pakigiri veya tip I lisensefali, korpus kallozum disgenezi/agenезisi, ventrikülomegali) ile karakterize edilen, kendine özgü yüz özellikleri (belirgin alın, bitemporal daralma, küçük burun, alçak kulaklar, belirgin dudak ve mikrognati) olan, genitoüriner, gastrointestinal ve kardiyak anomalilerin eşlik edebildiği bir sendromdur. MDS ayrıca polihidramniyos, omfalosel, nöral tüp

defektleri ve intrauterin büyüme geriliği ile ilişkili olabilir[140-143]. Hollanda’ da 21 MDS hastası ile yapılan bir çalışmada 17 hastada (%80) mikrosefali saptanmıştır [144].

**Rett Sendromu:** Rett Sendromu (RTT) (OMIM#312750) ilk olarak 1966 yılında Andreas Rett tarafından tanımlanmıştır [145]. RTT dünya genelinde 10.000-15.000 canlı kız doğumda bir görülmektedir [146]. Her ne kadar RTT hastalarının %95’inde *MECP2* geninde mutasyon saptanmış olsa da *CDKL5*, *FOXG1*, *MEF2C*, *TCF4* genlerindeki mutasyonlar da RTT ile ilişkili bulunmuştur [147-150]. RTT kızlarda ağır zihinsel yetersizliğin DS’den sonra en yaygın nedenidir. RTT normal gelişim döneminden sonra meydana gelen dil, iletişim, ince ve kaba motor becerilerinde gerileme, baş büyümesinde yavaşlama ve stereotipik el hareketlerinin gözlemlendiği, sıklıkla dirençli epilepsi ve otonomik disfonksiyonun eşlik ettiği, gastrointestinal ve solunum sistemi ilişkili sorunların görülebildiği, X’ e bağlı geçiş gösteren nörogelişimsel bir bozukluktur [151]. 1985 yılında Hanefeld, hastalığın ilerlemesini evre I’den evre IV’ e kadar sıralayarak tanımlamıştır [152]. Evre I erken başlangıçlı durgunluk dönemi, kızların beklenen gelişim basamaklarını kazanmadıkları, gelişim başmaklarında gecikme ve/veya durgunluk ile karakterize 6 ila 18 ay arasında görülen evredir. Evre I’i kızların iletişim, ince ve kaba motor becerilerini kaybettikleri, baş büyümesinin yavaşladığı, hızlı gelişimsel gerileme dönemi olan Evre II izler[153]. Evre III yalancı durgunluk dönemi, bulguların ilerlemediği, sosyal farkındalığın arttığı ve Evre II’ de kaybedilen bazı motor basamakların tekrar kazanılabildiği post-regresyon evresidir. Evre IV ise geç motor bozulma aşaması olarak bilinir ve yıllarca sürebilir. Evre IV’te hastaların yaşı ilerledikçe distoni, kas güçsüzlüğü, rijidite, spastisite ve yürüme dahil olmak üzere kazanılmış motor becerilerin kaybı gözlenir ancak iletişim ve sosyal becerileri azalmaz, hatta göz teması ile kurulan iletişimin arttığını bildiren yayınlar bulunmaktadır[154, 155]. RTT'nin en karakteristik özellikleri arasında, %80 hastada görülen, 6 ile 24 ay arasında baş büyümesinin yavaşlaması ile mikrosefali gelişimi bulunmaktadır [156].

**Ataksi – Telenjiyektazi:** Ataksi-telenjiyektazi (AT), ilk kez 1957'de Elena Boder ve Robert P. Sedgwick tarafından ilerleyici serebellar ataksi, okülokütanöz telenjiyektazi ve sık pulmoner enfeksiyon ile karakterize ailesel bir sendrom olarak tanımlanmıştır[157]. Genomik bir instabilite sendromu, kromozomal instabilite sendromu, DNA onarım bozukluğu, DNA hasar cevabı bozukluğu sendromu ve daha az yaygın olarak bir nörokutan sendromu olarak da adlandırılmıştır. Akraba toplulukları hariç, tüm ırklardan ve etnik kökenlerden bireylerde AT benzer şekilde her 100.000 canlı doğumda 1-9 sıklığında görülmektedir[158]. AT 1995 yılında tanımlanan *ATM* (ataksi telenjiyektazi, mutasyon) genindeki mutasyonlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [159]. *ATM* 11q22-q23 'da bulunur ve 150 kb genomik DNA'yı kapsayan 66 ekzondan (dört kodlanmayan ve 62 kodlama) oluşur ve ilgili gen bölgesinde 400' ün üzerinde mutasyon saptanmıştır [160]. AT, ilerleyici serebellar dejenerasyon, telenjiyektazi, immün yetmezlik, tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, radyasyon hassasiyeti, erken yaşlanma ve özellikle lenfoid kökenli kanser gelişimine yatkınlık ile karakterize, büyüme geriliği, hipogonadizm, insüline dirençli diyabetes mellitusun görülebildiği otozomal resesif kalıtmı bir sendromdur. [161-164]. İsrail' de 57 AT hastası ile yapılan bir çalışmada hastaların %17' sinde mikrosefali saptanmış [165].

**Cockayne Sendromu:** Cockayne sendromu (CS) (OMIM #216400) ilk kez 1936'da Edward Cockayne tarafından retina atrofisi ve sağırlığı olan cücelik olarak tanımlanmış [166] ve on yıl sonra aynı hastaların takip verileri ile klinik işitme kaybı, görsel işlev bozukluğu ve eklem kontraktürleri olarak sunulmuştur[166, 167]. 1950 yılında ise Mary M.Dingwall ve Catherine A.Neill tarafından sendromun intrakraniyal kalsifikasyon özelliğinin bildirilmesiyle Neill-Dingwall sendromu olarak da adlandırılmış [168]. CS akraba evliliğinin yaygın olduğu toplumlar haricinde 250.000 canlı doğumda bir görülür [169-172]. CS; 1) CSQ, 5q12-q31 bölgesindeki *ERCC8* gen mutasyonu; 2) CSB, 10q11 bölgesindeki *ERCC6* gen mutasyonu nedeniyle olmak üzere 2 ana grupta sınıflandırılmıştır ve otozomal resesif geçişli bir sendromdur [170, 173]. CS global gelişme geriliği, büyüme geriliği ve mikrosefali ile karakterize, fotosensitivite, pigmenter retinopati, ilerleyici sensorinöral işitme kaybı ve normal insan yaşlanmasının (bilişsel işlev bozukluğu, ateroskleroz ve vaskülopati ilişkili

inme, böbrek ve kalp fonksiyon bozukluğu, hipertansiyon ve katarakt[174-181]) birçok klinik özelliğinin çok daha erken yaşlarda görüldüğü bir sendromdur [173, 182]. CS' de doğum baş çevresi genellikle normaldir, doğum sonrasında baş büyüme hızı yavaştır, yaşla yavaşlar ve genellikle 1-2 yaş arasında tamamen durur, 2 yaşın üzerindeki hastaların hemen hemen hepsinde mikrosefali saptanır, mikrosefali yokluğunda alternatif bir tanı düşünülmelidir[181].

**Aicardi - Goutieres Sendromu:** Aicardi - Goutieres sendromu (AGS) (OMIM #225750) ilk defa 1984 yılında Jean Aicardi ve Françoise Goutières tarafından bazal gangliyon kalsifikasyonu, beyaz cevher anormallikleri ve beyin omurilik sıvısının kronik lenfositler enflamasyonu ile karakterize, erken başlangıçlı ensefalopati sendromu olarak tanımlanmıştır[183]. AGS, 2000 yılında 3p21 bölgesi AGS1 lokusundaki değişiklikle raporlanmış, birden fazla gendeki mutasyonların aynı klinik fenotipe neden olduğu öngörülmüş [184]. Genetik olarak heterojen olan AGS' de yıllar içerisinde 13q14-21 bölgesinde AGS2, AGS3 ve AGS4 lokuslarında değişiklik (*RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C* genlerinde mutasyon) [185], AGS1 lokusu *TREX1* geninde otozomal resesif kalıtmımlı mutasyon [186], AGS1 lokusu *TREX1* geninde otozomal dominant kalıtmımlı farklı bir mutasyon (*de novo*)[187] ve *SAMHD1* gen mutasyonu saptanmış [188]. AGS' nin görülme sıklığı tam olarak bilinmemektedir [189]. Klinik olarak AGS; 1) Erken başlangıçlı form, yenidoğan döneminde anormal nörolojik bulgular (*jitterness*, zayıf beslenme, epilepsi), hepatosplenomegali, anemi ve trombositopeni ile karakterize, *TREX1* mutasyonu ile ilişkili[190]; 2) Geç başlangıçlı form, nörogelişimsel olarak tamamen normal, yenidoğan dönemi tamamlandıktan sonra herhangi bir dönemde ortaya çıkan aşırı derecede sinirlilik, kazanılmış becerilerin kaybı, baş büyümesinin duraksaması ile karakterize, akut başlangıçlı şiddetli bir ensefalopati [191] olmak üzere 2 farklı grup olarak sınıflandırılmıştır. İngiltere' de 123 AGS hastası ile yapılan bir çalışmada hastaların doğum baş çevresinin normal olduğu, izlemlerinde baş büyümesinin yetersiz olması ile mikrosefalik oldukları ancak zeka düzeyi normal olan çocuklarda baş çevresinin de normal olduğu bildirilmiş[192].

**XLAG Sendromu:** X'e bağlı lissensefali ve anormal genitalya sendromu (XLAG) (OMIM #300215) ilk olarak 1999'da Dobyens ve arkadaşları tarafından korpus kallosum agenezisi, lissensefali, yenidoğan dönemi başlangıçlı epilepsi ve belirsiz genital organlar olarak tanımlanmıştır[193]. XLAG nadir bir genetik hastalıktır ve Xp22.13 bölgesinde bulunan *ARX homeobox* geninin mutasyonu ile oluşur *ARX* gen ekspresyonu neokorteks, hipokampus ventrikül kenarları, pankreas ve testislerde bulunur.[194]. XLAG' da lissensefali, anormal nöronal göç ile ilişkilidir ve displastik bazal ganglionlarla küçük ventrikül kistleri ile birlikte görülür [195]. Literatürde bugüne kadar yalnızca 16 hasta bildirilmiştir [193, 196-202].

**Cohen Sendromu:** Cohen sendromu (OMIM #216550) ilk olarak M. Michael Cohen Jr. tarafından etkilenen iki kardeşte ve bir izole vakada tanımlanmış [203] ve daha sonra Carey ve ark. tarafından, Cohen tarafından tarif edilenlere benzer özelliklere sahip dört hastada tanımlanmıştır [204]. Nötropeni, Norio ve arkadaşları tarafından Cohen sendromu ile ilişkili bir özellik olarak tanımlanmıştır [205]. Cohen sendromu kromozom 8q22.2'de yerleşik *VPS13B* (COH1) genindeki otozomal resesif geçişli mutasyonlardan kaynaklanır. *VPS13B* geninin göz, hematolojik sistem ve merkezi sinir sisteminin gelişimi ve işlevinde rol oynayan transmembran proteini kodladığı düşünülmektedir[206]. Cohen sendromu obezite, hipotoni, zihinsel yetersizlik, nötropeni, kraniyofasiyal, oküler ve ekstremitte anormallikleri ile karakterize, kendine özgü yüz bulguları (aşağı eğilimli palpebral fissürler, hipertelorizm, kalın kaşlar, kalın gür saçlar, düşük saç çizgisi, uzun ve kalın kirpikler) olan, global gelişme geriliği, hiperlipidemi, metabolik sendrom ve pubertede gecikmenin görülebildiği bir sendromdur. [207] Çalışmalarda hastaların tamamında mikrosefali saptanmıştır [205, 207].

**Angelman Sendromu:** Angelman sendromu (AS) (OMIM #105830) ilk olarak 1965 yılında Dr. Harry Angelman tarafından, öğrenme güçlüğü, konuşma yetersizliği, ataksik ve sıçrayıcı hareketleri ve ağır zihinsel yetersizliği olan ve kolaylıkla kahkaha atabilen 3 çocukta tanımlanmıştır[208]. AS tüm dünya genelinde her 10.000 doğumda bir ila her 20.000 doğumda bir sıklığında görülmektedir [209].15q11.2q13 bölgesinde (%60-75) maternal kalıtsal delesyon, paternal uniparental disomi (UPD) (%2-5),

*imprinting* bölgesinde mutasyonlar (%2-5) ve *UBE3A* geninde mutasyon gibi farklı genetik mekanizmalar AS'ye neden olabilir. Klinik olarak AS tanısından şüphe duyulmayan %5-26 hasta grubunda genetik bir neden bulunamamıştır ve tekrarlama riski %50'ye kadar çıkabilmektedir. Hastalar klinik olarak mutlu ve heyecanlı bir kişiliğe sahiptir, hiperaktivite gibi davranış problemleri, kısa dikkat süresi, uyku sorunları, hipotoni, global gelişme geriliği ve epilepsi sıklıkla gözlenir, ilerleyen yaşla birlikte, torasik skolyoz ve ataksik ve sıçrayıcı hareketlerin belirginleşmesi ile mobilite problemleri gelişir, epilepsileri devam eder ancak hiperaktivite, kısa dikkat süresi ve uyku sorunları düzelir [210-213]. AS'nin klinik özellikleri ile tanı kriterlerinin belirlendiği bir çalışmada %80'den fazla hastada mikrosefali görüldüğü saptanmıştır ve tanı kriteri olarak değerlendirilmiştir ancak ilerleyen yıllarda genotip-fenotip korelasyon çalışmalarında 15q11.2q13 delesyonu saptanan hastalarda mikrosefalinin çok daha yaygın (%55' den fazla) olduğu saptanmıştır [214, 215]

**Prader-Willi sendromu:** Prader-Willi sendromu (PWS) (OMIM #176270) ilk olarak 1965 yılında Prader ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır [216]. Bir genomik *imprinting* sendromu olan PWS' de hem erkek hem de dişi gametogenezi sırasında meydana gelen genomik *imprinting* hataları PWS'ye neden olur ve normal olarak aktif olan ve 15q11q13 yer alan yer alan paternal genlerin ekspresyon kaybını içerir[217-220]. Buna karşılık, bu bölgedeki tercihen maternal olarak eksprese edilen *UBE3A* geninin ekspresyonunun kaybı, tamamen farklı bir klinik hastalık olan Angelman sendromuna yol açmaktadır [221, 222]. 15q11q13 bölgesinde paternal kalıtsal delesyon (%66), maternal UPD 15 (%25), mikrodelsyonlar (%11) veya nadiren kromozomal translokasyonlar ve 15q11q13 bölgesinin yeniden düzenlenmesi gibi farklı genetik mekanizmalar PWS'ye neden olabilir PWS tüm dünya genelinde 1/10.000 - 1/30.000 sıklığında görülmekte ve yaşamı tehdit eden sendromik obezitenin en sık görülen nedenidir [223]. PWS hastalarında klinik olarak erken çocukluk döneminde hipotoni, beslenme güçlüğü, gelişme geriliği ile seyredirken ilerleyen dönemlerde obezite, büyüme geriliği, zihinsel yetersizlik ve davranış problemleri görülmeye başlar [217, 224]. Hastalarda gelişen obezite başta olmak üzere hiperfaji, sıcaklık instabilitesi, yüksek ağrı eşiği, uyku bozukluğu gibi bulgular hipotalamus disfonksiyonu ile ilişkilidir [219, 220, 224]. PWS'nin delesyon ve diğer tipleri

arasında yapılan bir genotip-fenotip korelasyon çalışmasında 167 hastanın tamamının baş çevresi doğumda normal olarak değerlendirilmiş ve delesyon dışı tiplerinde baş çevresinin delesyon tipiyle karşılaştırıldığında daha küçük olduğu bulunmuş, ancak istatistiksel bir anlam saptanamamıştır [225].

**1p 36 delesyonu:** 1p36 delesyonu (OMIM #607872) ilk olarak 1980'de Hain et ve arkadaşları tarafından 1p36 parsiyel monozomisi [226], 1987 yılında Magenis ve arkadaşları tarafından 1p36 delesyonu[227] olarak tanımlanmıştır. 1p36 delesyonu tüm dünya genelinde 5.000 canlı doğumda bir görülür ve insanlarda en sık görülen terminal kromozomal delesyondur[228, 229]. 1p delesyonu beyin anormallikleri, yarık damak/dudak, konjenital kalp hastalıkları, böbrek anomalileri ve ayırt edici yüz özellikleri (düz kaşlar, derinlemesine gözler, orta yüz basıklığı, geniş ve depresif burun köprüsü, uzun filtrum, sivri çene, geniş ve geç kapanmış ön fontanel, mikrobrakisefali, epikantus, anormal kulaklar) ile karakterize, gelişme geriliği, zihinsel yetersizlik, epilepsi, boy kısalığı, görme ve işitme problemlerinin görüldüğü bir sendromdur[230].

## 2.5. Mikrosefali, Değerlendirme ve Tanı

Sağlıklı çocuk izlemi sırasında veya herhangi bir nedenle hastane başvurusunda bulunan çocuklarda yapılan baş çevresi ölçümleri ile mikrosefalik çocuklar kolaylıkla tespit edilebilir. Mikrosefalik olan bir çocuğu değerlendirmek için ilk tanısal adım kapsamlı bir tıbbi öykü ve aile öyküsü almak sonrasında ayrıntılı klinik muayene yapmaktır

Standardizasyon amacıyla, tıbbi öykü içerisinde ayrıntılı olarak; 1) Prenatal dönemde annenin gebelik seyrini etkileyecek bir hastalığı (ör. fenilketonüri, maternal/gestasyonel diyabetes mellitus, maternal/gestasyonel hipertansiyon, maternal/gestasyonel hipotiroidi) olup olmadığı, gebelik döneminde annenin enfeksiyon öyküsü varsa serolojik değerlendirmelerin yapıp yapılmadığı, gebelik takiplerinin düzenli olup olmadığı, gebelik takiplerinde tarama testlerinin yapıp yapılmadığı ve yapıldıysa normal olup olmadığı, anormal durumlar için önerilen fetal ekokardiyografi, fetal manyetik rezonans görüntüleme, fetal karyotip analizi gibi ileri tetkiklerin olup olmadığı, gebelik döneminde kullanılan ilaç, sigara, alkol gibi

teratojen maddelerin olup olmadığı; 2) Natal dönemde bebeğin doğumundaki anne yaşı, annenin obstetrik öyküsü, doğum şekli, bebeğin doğum haftası, doğum ağırlığı, doğum baş çevresi ve doğum sonrası küvöz bakımı alıp almadığı, aldıysa küvöz bakımının gerekçeleri ve izlemde karşılaşılan sorunları; 3) Postnatal dönemde gelişim basamakları, davranış kalıpları, uyku düzeni, beslenme özellikleri, aşılama durumu, geçirilmiş hastalıkları, nöbet geçmişi, geçirilmiş majör operasyonlar ve hastaneye yatırılmış olması durumunda hastanede geçirmiş olduğu tahmini süre ve izlemde karşılaşılan sorunları ayrıntılı olarak sorgulanmalı, yine standardizasyon amacıyla bu sorgulama tercihen hastane protokolüne uygun olarak oluşturulmuş bir form üzerinden yapılmalıdır. Aile öyküsü içerisinde ise anne, baba ve varsa kardeşlerinin mevcut yaşı, baş çevreleri ve tıbbi öyküleri ayrıntılı olarak sorgulanmalı, mutlaka soy ağacı çizilmelidir.

Hastanın klinik muayenesinde ise antropometrik ölçümleri ve ülke standartlarına uygun olarak oluşturulmuş büyüme eğrileri üzerinden persentil veya standart sapma skoru ile değerlendirmesi, baş boyun, solunum sistemi, kardiyak, abdominal, genitoüriner, dermatolojik ve nörolojik muayene ile gelişim basamaklarının değerlendirmesi sistematik olarak yapılmalıdır. Değerlendirme tamamlandıktan sonra hastalarda mikrosefali sınıflamasında hangi gruba gireceği tahmini olarak belirlenmelidir.

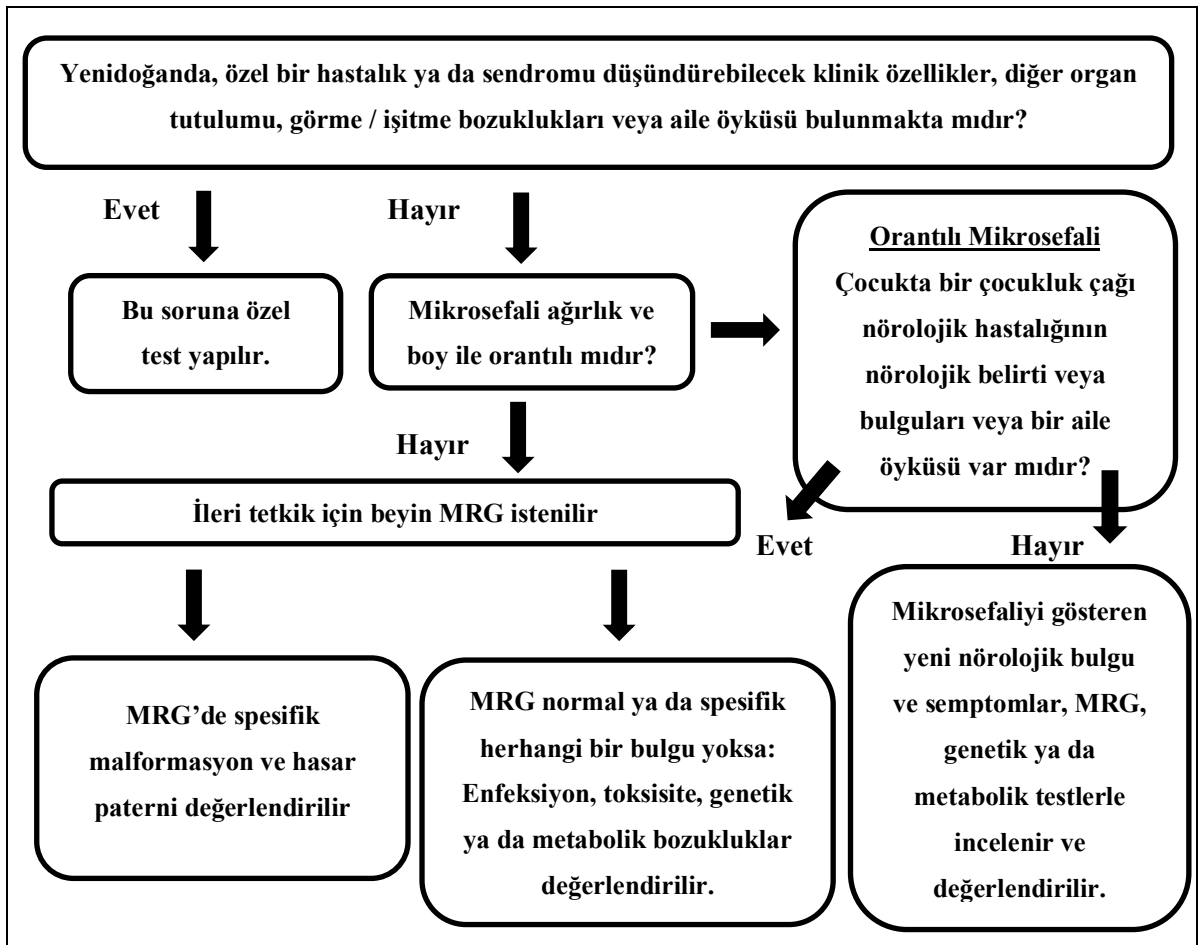
Ülkedeki mevcut hastalık prevalansları, hastadan alınan ayrıntılı tıbbi ve aile öyküsü, yapılan detaylı klinik muayene ile elde edilen bilgilerin birleştirilmesi hekimi spesifik bir tanıya ve/veya doğrudan tanı testine yönlendirebilir [3].

Kapsamlı bir tıbbi öykü ve klinik muayenenin ardından tanının belirsiz kaldığı çocuklarda, beyin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) bir sonraki adım olarak önerilebilir [3]. Radyolojik bulgular mikrosefali etiyojisine yönelik genellikle spesifik bir tanı koydurmasa da ileri tanı yöntemlerine doğru yönelme sağladığı için etiyojiye yönelik spesifik tanı konma oranını artırır [3, 231]. Örneğin, MRG'de lökodistrofiyi gösteren beyaz madde hastalığı olması hekimi metabolik incelemelere yönlendirirken, lisensefali gibi bazı kortikal anomaliler genetik testlere yönlendirir.

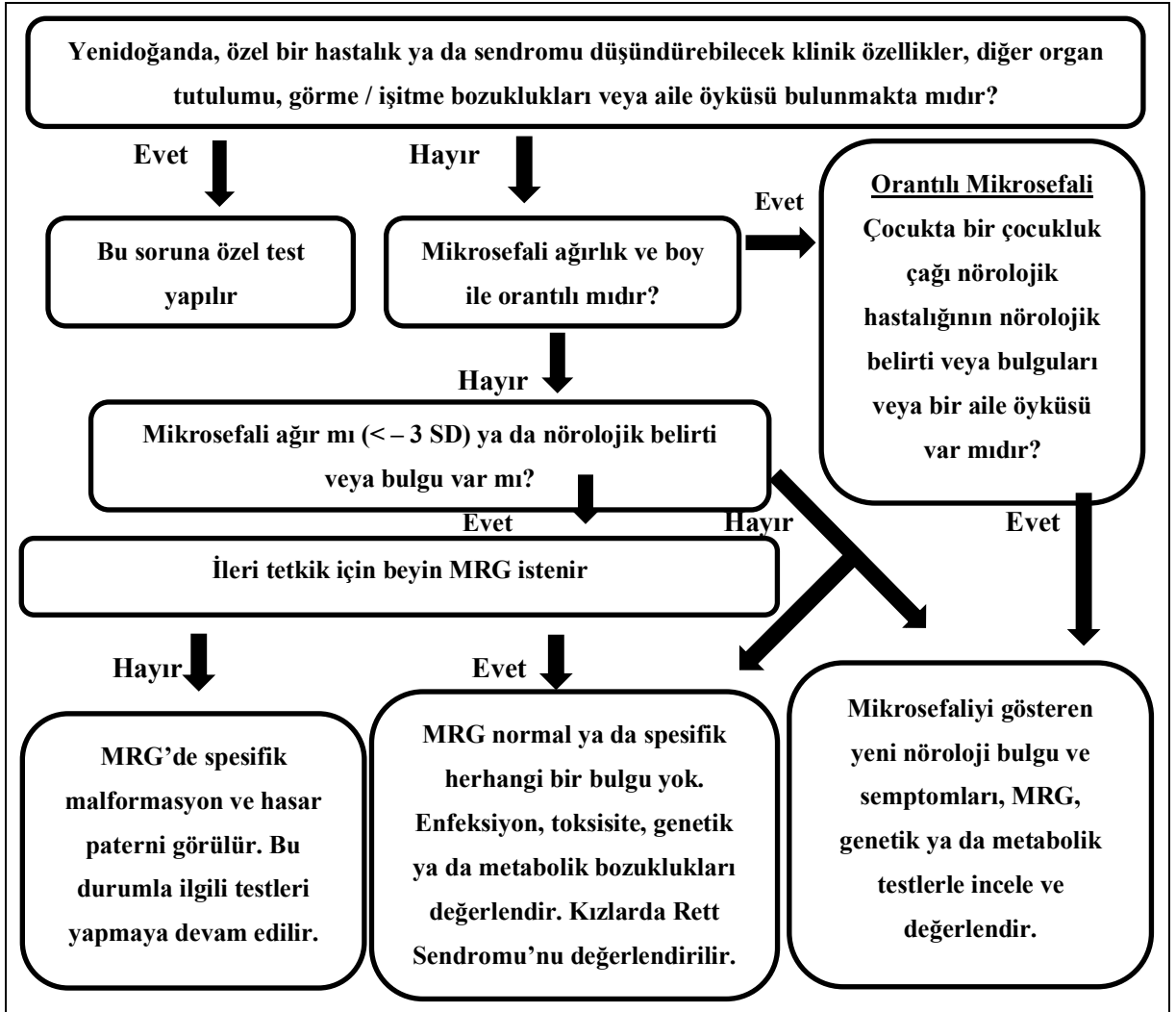
Mikrosefali olan tüm hastaların rutin metabolik taraması gerekli değildir, ancak hastanın tıbbi ve aile öyküsü ile klinik muayenesindeki bulgulara dayanarak hedefe yönelik metabolik çalışmalar yapılmalı, nörogörüntüleme sonuçlarına göre ileri metabolik incelemeler yönlendirilmelidir [3]. Özellikle lökodistrofi durumunda, kapsamlı metabolik ve enzimatik tetkikler yapılmalıdır.

Eğer beyin MRG sonucu normal ise veya değişiklikler etiyojolojiye spesifik değilse, yani herhangi bir metabolik veya genetik hastalığa işaret etmiyorsa hastalar zihinsel yetersizlik yönünden araştırılmalıdır ve zihinsel yetersizliğin eşlik etmesi durumunda kromozomal mikrodizin analizi planlanmalıdır [232]. Çalışmalarda kromozomal mikrodizin analizleriyle, zihinsel yetersizliği olan hastalarda %15 ila %20 arasında değişen etiyojolojik tanıya ulaşma oranı saptanmıştır [233-235]. Otozomal resesif geçişli primer mikrosefali yani sendromik olmayan primer mikrosefali bulunan hastalarda *WDR62* ve *ASPM* gibi en yaygın otozomal resesif primer mikrosefali genlerinin analizi, Sanger dizileme veya yeni nesil dizileme yöntemlerine dayalı paneller kullanılarak yapılabilir [39].

Sendromik mikrosefalide ise uygun tanıya yönelik genetik analizlerin etkin bir şekilde seçilebilmesi için hastalar dismorfoloji uzmanlarına danışılmalıdır [3]. Genetik etiyojinin kuvvetle kabul edildiği hastalarda genetik bozukluğu tanımlayabilmek için karyotip analizi, seçilen genlere yönelik moleküler analizler, kromozomal mikrodizin analizi, Sanger dizilemesi, yeni nesil dizileme panelleri kullanılabilir, yine de tanı konulamayan durumlarda ise tüm ekzom/genom dizilemesine başvurulabilir [3, 207]



Şekil 2.1. Primer mikrosefali yönetimi [231]



Şekil 2.2. Sekonder mikrosefali yönetimi [231]

## 2.6. Mikrosefali ve Komorbid Nörolojik Bozukluklar

Mikrosefali ile birlikte konvülsiyonlar, hipotoni, hipertoni, ekstrapiramidal ve serebellar bulgular, zihinsel yetersizlik, gelişme geriliği, kardiyomiyopati ve beslenme problemleri görülebilmektedir [231].

### 2.6.1. Epilepsi

Epilepsi kortikal nöronlardaki anormal ve aşırı elektriksel deşarj sonucu ortaya çıkan, ani, tekrarlayıcı, tanımlanabilen bir olayla tetiklenmemiş, nöbetler ile karakterize bir durumdur [236]. Epilepsinin insidansı toplumdan topluma değişmekle birlikte genellikle yılda 20-50/100.000, aktif epilepsi prevalansı 4-10/1000, yaşam boyu birikmiş insidans ise yaklaşık %3 olarak verilmektedir [237]. Epilepsi insidansının en yüksek olduğu dönem yaşamın ilk yılıdır ve çocukluk ve ergenlik çağında en sık rastlanan nörolojik hastalık olarak belirtilmektedir [238]. Epilepsi etiyojisi oldukça heterojen olduğu için, mikrosefalik hastalarda eşlik eden epilepsi bulgularına yönelik çalışmalar çoğunlukla sınıflandırmalar üzerinden (primer veya sekonder, sendromik veya nonsendromik, genetik veya çevresel gibi) yapılmıştır. Altmışaltı mikrosefalik çocuğun yer aldığı bir çalışmada toplam epilepsi prevalansı %40,9 bulunmuştur, çalışma kapsamında ayrıca epilepsinin, sekonder mikrosefalide primer mikrosefaliye göre 4 kat daha sık olduğu bulunmuştur[239]. Kırk dokuz mikrosefalik çocuğun yer aldığı başka bir çalışmada da sekonder mikrosefalisi olan çocukların %50'sinde, primer mikrosefalisi olan çocukların %35,7'sinde epilepsi saptanmıştır [240].

Mikrosefali, medikal refrakter epilepsi (MRE) için önemli bir risk faktörüdür [241-243]. MRE bulunan 30 çocukta yapılan bir çalışmada, çocukların %58'inde mikrosefali saptanmış, mikrosefali saptanan çocukların sadece %2'si ilaç tedavisi ile nöbetler kontrol altına alınabilmiştir [242].

Çalışmalarda mikrosefalik çocuklarda rutin elektroensefalografi çekilmesinin rolü incelenmemiştir. Nöbet geçirmeyen veya aralıklı olarak febril konvülzyon geçiren 39 mikrosefalik çocuk üzerinde yapılan çalışmada çocukların %51'inde EEG anormallikleri saptanmıştır [239].

Epilepsi bazı sendromik mikrosefalilerin de belirgin bir özelliğidir, epilepsi ilişkili sendromik mikrosefaliler Tablo-3' de özetlenmiştir.

Tablo 2.5. Epilepsi ve mikrosefali ilişkili sendromlar[37]

Bozukluk	Gen(ler)
<b>Yapısal malformasyon</b>	
• Klasik Lisensefali (İzole LIS Sekansı)	<i>LIS1, DCX, TUBA1A</i>
• <b>Lisensefali:</b> X'e Bağlı Lisensefali ve Anormal Genitalya	<i>ARX</i>
• <b>Lisensefali:</b> Otozomal Resesif Lisensefali ve Serebellar Hipoplazi	<i>RELN</i>
• Bilateral Frontopariyetal Polimikrogiri (COB)	<i>GPR56</i>
• Periventriküler Heterotopi ve Mikrosefali	<i>ARFGGF2</i>
• Şizensefali	<i>EMX2 (Nadir)</i>
	HPE1 21q22.3
	HPE6 2q37.1
	HPE2 2p21
	HPE7 9q22.3
	HPE3 7q36
	HPE8 14q13
	HPE4 18p11.3
	HPE9 2q14
	HPE5 13q32
• Holoprosensefali	
<b>Sendromlar</b>	
• Wolf – Hirschhorn sendromu	4p –
• Angelman Sendromu	<i>UBE3A, 15q11q13</i>
• Rett Sendromu	Xp22, Xq28
• MEHMO (Mental Retardasyon, Epilepsi, Hipogonadizm, Mikrosefali, Obezite)	Xp22.13 p21.1
• Mowat – Wilson Sendromu	<i>ZFX1B, 2q22</i>

### 2.6.2. Serebral Palsi

Serebral palsi (SP), gelişmekte olan beyinde ortaya çıkan ve ilerleyici olmayan biçimde aktivite kısıtlanmasına neden olan bir grup kalıcı hareket ve postür bozukluğudur [244]. SP tablosu doğum öncesinde, doğum sırasında ve doğum sonrasında erken dönemde oluşan beyin lezyonlarında görülür. Son yıllarda gelişmiş ülkelerde neonatal bakımdaki yenilik ve ilerlemeler neonatal mortalitenin düşmesini sağlarken, prematüre ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşatılabilirliği SP açısından yüksek riskli bebeklerin artmasına neden olmuştur [245-247]. Bu nedenle doğum komplikasyonları ve yenidoğan sorunları azalmakta, doğum öncesi nedenler (intrauterin kanama, toksinler, enfeksiyonlar, Rh uyumsuzluğu vb.) ağırlık kazanmaktadır [246]. Buna karşın perinatal/postnatal bakımı henüz yeterli olmayan gelişmekte olan ülkelerde prematürel ve düşük doğum ağırlığı daha fazla önem kazanmaktadır [248].

SP çocukları etkileyen en yaygın görülen nörolojik hastalıklardan biridir. SP prevalansı, pek çok toplumda ortalama olarak 1000 canlı doğumda 2-3 olarak bildirilmiştir [249-251]. Türkiye’de SP prevalansının 1000 canlı doğumda 4,4 olduğunu bildiren çalışmalar yapılmıştır [245].

Gelişimsel yetersizliği olan çocuklarla yapılan bir çalışmada; 216 mikrosefalik çocuğun %21,4’ünde ve 1159 normosefalik olan çocuğun %8,8’inde SP saptanmıştır [252]. SP’li çocuklarla yapılan üç farklı çalışmada (ilk iki çalışmada n = 2445 ve üçüncü çalışmada n = 540) çalışmada ortalama primer mikrosefali oranı %1,8 olarak saptanmıştır [253-255]. SP’li çocuklarla yapılan üç farklı çalışmada (ilk iki çalışmada n = 2445 ve üçüncü çalışmada n = 540) ortalama primer mikrosefali oranı %1,8 olarak saptanmıştır [256-258]. Konu ile ilgili farklı çalışmalarda, primer ve sekonder mikrosefali kombine prevalansı %32,5 ile %81 arasında ve ortalama %47,9 saptanmıştır [256-258]. Çalışmalardan birinde (n = 96) çocukların %68’ine sekonder mikrosefali ve %13’üne de primer mikrosefali saptanmıştır. [256] Diğer iki çalışmada ise, mikrosefali varlığında SP etiyojisini belirleme veriminin daha yüksek olduğu saptanmıştır[259].

SP’de motor fonksiyon bozukluğu ile birlikte mental gerilik, epilepsi, görme, işitme, konuşma ve beslenme bozuklukları da görülmektedir [260].

### **2.6.3. Zihinsel Yetersizlik**

Zihinsel yetersizlik gelişim döneminde başlayan, bilişsel gerilik ve uyum işlevlerinde eksiklikler ile karakterize nörogelişimsel bozukluktur [261]. Zihinsel yetersizlik toplumda %1-3 sıklığında görülmekte olup, erkek / kadın oranı 1.6:1’dir [262]. Zihinsel yetersizlik nedenleri arasında genetik anormallikler, prenatal, perinatal ve postnatal çevresel faktörler bulunur [263].

Zihinsel yetersizlik ile ilgili olarak hastanede yatmakta olan hastalarla yapılan farklı çalışmalarda mikrosefali prevalansı %6,5-53 arasında değişkenlik göstermektedir [27, 258]. Nörogelişimsel kliniklerde değerlendirilen çocuklarla yapılan çalışmalarda ortalama olarak %24,7 (%6 ila %40,4) aralığında mikrosefali

prevalansı bulmuştur [264-266]. Zihinsel yetersizlik ile ilgili olarak hastanede yatmakta olan hastalarla yapılan farklı çalışmalarda mikrosefali prevalansı %6,5-53 arasında değişkenlik göstermektedir [267]. Normal zekâ düzeyine sahip 1006 çocukta yapılan bir çalışmada ise %1,9 oranında -2SD/-3SD arasında mikosefali saptanmış, -3SD altında baş çevresi olan çocuk saptanmamış ve mikrosefalisi olan çocukların diğer çocuklara göre zekâ düzeyleri (mikrosefalik çocuklar: 99,5/160; normosefalik çocuklar: 105/160) benzer olmasına karşın akademik başarı puanları (mikrosefalik çocuklar: 49/100; normosefalik çocuklar: 70/100) belirgin düşük saptanmış [268]. Normal zekâ düzeyine sahip 1.775 ergende pediatri hekimlerinin kayıtlarına göre yapılan bir çalışmada ise 11 ergende şiddetli mikrosefali saptanmıştır [269].

Amerikan Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü iş birliği ile gerçekleştirilen çalışmaya katılan 9.379 mikrosefalik (erkeklerde: 2.3 SD, kızlarda: 2.4 SD) hastanın %50 sinde 4 yaşında değerlendirilen zeka düzeyinin 1 yaş ile uyumlu olduğu bildirilmiş [270]. 35.704 çocukla yapılan popülasyon temelli bir çalışmada ise primer mikrosefali oranı %1,3 olarak bildirilmiş ve mikrosefalik çocukların normosefalik çocuklara göre zihinsel yetersizlik riskinin yüksek olduğu saptanmıştır [271].

#### **2.6.4. Gelişme Geriliği**

Gelişme geriliği konuşma ve dil gelişimi, motor gelişim, sosyal gelişim ve bilişsel gelişim alanlarındaki gerilik olarak tanımlanır [272]. Çocukluk yaş grubunda, %12-16 oranında gelişme geriliği görülmektedir [273]. Dil ve konuşma alanındaki gerilikler de özgün gelişim durumları için birer parametredir. Erken çocukluk döneminde %5-10 oranında dil gelişim sorunu, %8 öğrenme güçlüğü, %1-1,5 bilişsel disfonksiyon görülür. Çoğu çocukta birden fazla gelişim alanında gerilik görülür. Gelişme geriliği için riski artıran faktörler arasında annenin eğitim düzeyinin düşük olması, maternal depresyon veya mental hastalık, kurşun zehirlenmesi, prematür doğum, yetersiz beslenme (büyüme geriliği ve anemi), erkek cinsiyet yer almaktadır [273].

Gelişme geriliği yalnızca tek bir alanda sınırlı olabileceği gibi, iki veya daha fazla alanda da olabilir (global gelişme geriliği) [274].

Gelişim alanları dört ana grupta sınıflandırılır:

1. Motor gelişim: Yürürken, otururken veya pozisyon değiştirirken büyük kas gruplarının kullanılması ve ince motor kabiliyetler (yemek, resim yapmak, oyun oynamak sırasında ellerin kullanımı gibi). Çocuklar bu gelişim basamaklarında sırasıyla düzenli olarak ilerler. Motor gecikme, başka alanlarda gerilik olmadan yalnızca motor kabiliyetlerde anlamlı bir gecikme olarak tanımlanır.

2. Dil gelişimi (Artikülasyon, dil yetenekleri, sözel olmayan sembol kullanımı), yalnızca dil veya konuşmada gecikme, dil gelişim bozukluğu, gelişimsel disfazi veya özgün dil bozukluğu olarak tanımlanır.

3. Adaptif veya bilişsel gelişim: Sezgiler, bakış açısı, sözel ve sözel olmayan nedenlerle problem çözme olarak tanımlanır. Yalnızca öğrenmeyi ve anlamayı değil bu bilgileri gerektiğinde kullanmayı da kapsar.

4. Kişisel veya sosyal gelişim: Psikososyal gelişme geriliği, ilerleyen zamanda davranış sorunları olarak ortaya çıkabilir. Kişisel gelişim, günlük hayattaki çeşitli aktivitelerde örneğin beslenme, giyinme, tuvalet gibi öz bakım yeteneklerini içerir [274].

Mikrosefalik çocuklar, normosefalik olan akranlarına göre daha yüksek bir gelişme geriliği riski taşıdığından özellikle izlenmelidir [231, 275, 276]. Ancak orantılı (baş çevresi ile benzer ağırlık ve boy yüzdeler oranlarına sahip) mikrosefalisi olan çocukların gelişme geriliğine yönelik klinik faktörlerin incelendiği çalışmalarda çelişkili veriler vardır. Her ne kadar mikrosefali gelişme geriliği açısından risk faktörü olsa da gelişmekte olan ülkelerde çocukların gelişme geriliği yetersiz beslenme, yoksulluk veya uyaran eksikliği ile daha yüksek oranlarda ilişkili olabilir ve rehabilitasyon programları ile ciddi düzelmeler sağlanabilir [277].

## **2.7. Mikrosefali ve Komorbid Oftalmolojik ve Odyolojik Bozukluklar**

### **2.7.1 Oftalmolojik Bozukluklar**

OMIM veritabanında yapılan taramada mikrosefalinin eşlik ettiği 1387 genetik sendromun 582' sinde (%42) oftalmik anormalliklere yer verildiği görülmüştür. Bu çerçevede OMIM verileri aracılığıyla, oftalmik anormalliklerin sendromik mikrosefali hastalarda bulunabilme sıklığı tahmini olarak gösterilebilmektedir. Şiddetli mikrosefalisi olan 360 çocukla yapılan bir çalışmada %6,4, benzer yaş grubu içerisinde 3600 normosefalik çocukta yapılan çalışmada ise %0,2 oranında göz anormallikleri saptanmış [278]. 212.479 sıralı doğumda 145 yenidoğanda göz malformasyonu, göz malformasyonu saptanan hastaların %56'sında mikrosefali saptanmış [23].

### **2.7.2 Odyolojik Bozukluklar**

OMIM veritabanında yapılan taramada mikrosefalinin eşlik ettiği 1387 genetik sendromun 360' unda (%26) odyolojik bozukluklara yer verildiği görülmüştür. Bu çerçevede OMIM verileri aracılığıyla, odyolojik bozuklukların sendromik mikrosefali hastalarda bulunabilme sıklığı tahmini olarak gösterilebilmektedir. Karmaşık kulak anomalisi olan 100 çocuktan oluşan bir çalışmada, çocukların 85'inde nörolojik tutulum ve 13'ünde mikrosefali saptanmıştır [279]. Mikrosefalik çocuklarda odyolojik bozuklukların sıklığı ile ilgili yayınlanmış bir çalışma yoktur.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Temmuz 2012 ile Temmuz 2017 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri polikliniklerinden herhangi birine, mikrosefali nedeni ile ilk kez başvurmuş olan ve/veya fizik muayenesinde mikrosefali saptanmış olan, yaşları 32. gebelik haftası ile 18 yıl arasında bulunan hastalarda mikrosefalinin etiyolojik dağılımının incelenmesi amaçlanmıştır. Bu 5 yıllık süre içerisinde hastaneye başvuran ve tıbbi kayıtlarına ulaşılabilen tüm hastaları içeren bu çalışma ulusal tek merkezli retrospektif kohort çalışması olarak planlanmıştır.

#### 3.1. Araştırma Popülasyonu

Hastalar Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğine ait hasta arşivinden ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri hastane kayıtları üzerinden retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı hasta arşivinde Temmuz 2012 ile Temmuz 2017 tarihleri arasında ilk kez değerlendirilen 12.565 hasta dosyası incelenmiştir. Dosya notlarına göre 84 hasta baş çevresi ölçümleri hatalı ölçüm olarak değerlendirilmesi nedeniyle, 357 hasta ise yaşları gebelik haftasına göre düzeltildiğinde baş çevresi ölçümlerinin normal aralıkta bulunması nedeniyle çalışma dışı bırakılmış ve baş çevresi yaşa ve cinsiyete göre 3. persentilin altında olan 1210 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastanenin elektronik ortam ve arşiv kayıtları üzerinden Temmuz 2012-2017 arasındaki kayıtlara ulaşılmış, mikrosefali tanısı olan veya hasta anamnez, antropometrik ölçümler ve fizik muayene notları ile tetkik istem formları içerisinde “baş çevresi <3p”, “BÇ<3p”, “mikrosefali”, “baş çevresi küçük” ifadeleri not edilen hastalar taranarak 2522 hastanın dosyası çalışma amacı ile incelenmiştir. Dosyası incelenen hastaların 1567’si Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı arşivinden ulaşılan hastalar ile aynı olmaları, 96’sı baş çevresi ölçümünün normal aralıkta olması, 256’sı anamnez ve tetkik istek bilgileri içerisinde mikrosefalik veya baş

çevresi küçük ifadesi yer almasına rağmen dosyada bir baş çevresi ölçümü bulunmaması, 287'si anamnez bilgileri bulunmaması ve 43'ü de ilk hastane başvurusunun Temmuz 2012 tarihi öncesinde olması nedeni ile çalışmadan çıkarılarak, hastane kayıtları üzerinden toplam 264 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Toplam olarak araştırma popülasyonu 1474 hastadan oluşmuştur.

### 3.2. Veri Toplanması

Hastalardan onam alınmasını takiben hasta dosyaları üzerinden şu bilgiler retrospektif olarak değerlendirilmiştir: Hastaların demografik bilgileri (etnik köken, cinsiyet, başvuru anındaki yaş, anne ve baba arasında akrabalık durumu), doğum baş çevresi, başvuru anındaki baş çevresi, anne ve baba baş çevreleri, dismorfik bulgular, antenatal öyküdeki özellikler [gestasyonel diyabetes mellitus, gestasyonel hipertansiyon, gestasyonel hipotiroidi, oral glukoz tolerans testi, radyasyon maruziyeti, maternal sigara, alkol ve ilaç kullanımı, annenin gebelik sırasındaki enfeksiyon öyküsü (ateşli ve/veya döküntülü hastalık, idrar yolu enfeksiyonu, erken membran rüptürü), anöploidi tarama testleri (2'li ve 3'lü test sonuçları), fetal ultrasonografi, fetal karyotip analizi (amniyosentez, koryon villus biyopsisi), fetal ekokardiyografi, fetal kraniyal manyetik rezonans görüntüleme, polihidramniyos veya oligohidramniyos varlığı], natal öyküdeki özellikler (doğumdaki gebelik haftası, doğum ağırlığı, küvöz bakımı alma durumu), postnatal dönemde hastalık öyküsü, nöbet öyküsü, gelişim değerlendirmesi, işitme değerlendirmesi ve göz muayenesi bulguları, abdominal ultrasonografi bulguları, ekokardiyografi bulguları, metabolik test sonuçları (idrar ve kan aminoasit analizi, ardışık kütle spektrometrisi, idrar organik analizi), tiroid fonksiyon testleri sonuçları, intrauterin enfeksiyon açısından bakılan serolojik ve moleküler tetkikler ile genetik analizler (kromozom analizi, FISH analizi, mikrodizin analizi, gen analizi).

- Demografik bilgiler
  - Etnik köken
  - Cinsiyet

- Başvuru anındaki yaş (24 ay altındaki hastalar ay, 24 ay üstündeki hastalar ay ve yıl olarak)
- Anne ve baba arasında akrabalık durumu
- Doğum baş çevresi: Doğum haftasına göre Türk çocukları için oluşturulan baş çevresi persentil cetveli üzerinden değerlendirilmiştir.
- Anne ve baba baş çevresi: CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) tarafından oluşturulan baş çevresi persentil cetveli üzerinden değerlendirilmiştir.
- Dismorfik bulgular
- Gebelik izlemi
  - Gestasyonel diyabetes mellitus
  - Gestasyonel hipertansiyon
  - Gestasyonel hipotiroidi
  - Oral glukoz tolerans testi
  - Radyasyon maruziyeti
  - Maternal sigara, alkol ve ilaç kullanımı
  - Annenin gebelik sırasındaki enfeksiyon öyküsü (ateşli ve/veya döküntülü hastalık, idrar yolu enfeksiyonu, erken membran rüptürü)
  - Tarama testleri (2'li ve 3'lü testler)
  - Fetal ultrasonografi
  - Fetal karyotip analizi (amniyosentez, koryon villus biyopsisi)
  - Fetal ekokardiyografi
  - Fetal kraniyal manyetik rezonans görüntüleme

- Polihidramniyos veya oligohidramniyos varlığı
- Doğum öyküsü
  - Doğum gebelik haftası
  - Doğum ağırlığı
  - Küvöz bakımı alma durumu
- Hastalık öyküsü
- Nöbet öyküsü
- İşitme değerlendirmesi
- Göz muayenesi bulguları
- Gelişim değerlendirmesi (DENVER II Gelişimsel Tarama Testi (GTT), WISC-R)
- Abdominal ultrasonografi bulguları
- Ekokardiyografi bulguları
- Metabolik testler
  - İdrar ve kan aminoasit analizi
  - Ardışık kütle spektrometrisi
  - İdrar organik analizi
- Tiroid fonksiyon testleri
- İntrauterin enfeksiyon açısından bakılan serolojik ve moleküler tetkikler
- Kraniyal MRG Bulguları

- Genetik analizler
  - Kromozom analizi
  - FISH (fluoresan *in situ* hibridizasyon) analizi
  - Mikrodizin analizi
  - Gen analizi

### 3.3. Baş Çevresinin Değerlendirilmesi

Baş çevresi ölçümünün değerlendirilmesinde 24 aydan küçük hastalar için, gebelik haftalarına göre düzeltilmiş yaşa uygun olarak, Türk çocuklarına ait baş çevresi persentil çizelgesi kullanılmıştır (Tablo 3.1). Yirmidört ay sonrasındaki çocuklarda baş çevresi ölçümünün değerlendirilmesinde CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) tarafından belirlenen çizelge kullanılmıştır. Standart deviasyonlar CDC önerilerine göre değerlendirilmiştir (Tablo 3.2).

Tablo 3.1. Türk çocuklarının ilk üç yaş baş çevresi persentil değerleri (cm)

Erkek							Kız							
3	10	25	50	75	90	97	Yaş	3	10	25	50	75	90	97
32.3	33.2	34.0	34.9	35.9	36.7	37.5	Doğum	31.9	32.7	33.6	34.5	35.5	36.3	37.1
35.3	36.1	37.0	37.9	38.9	39.7	40.5	1 ay	34.8	35.5	36.3	37.1	38.0	38.7	39.5
37.1	37.9	38.8	39.7	40.6	41.5	42.3	2 ay	36.5	37.2	38.0	38.8	39.6	40.3	41.0
38.5	39.3	40.2	41.1	42.0	42.8	43.7	3 ay	37.7	38.4	39.1	40.0	40.8	41.6	42.3
41.3	42.2	43.1	44.0	45.0	45.9	46.7	6 ay	40.4	41.2	42.0	42.9	43.8	44.6	45.3
43.1	44.0	44.9	45.8	46.8	47.7	48.6	9 ay	42.1	42.9	43.7	44.6	45.5	46.3	47.1
44.3	45.2	46.1	47.1	48.0	48.9	49.8	12 ay	43.4	44.1	44.9	45.8	46.7	47.5	48.3
45.0	45.9	46.8	47.8	48.8	49.7	50.6	15 ay	44.2	45.0	45.8	46.6	47.5	48.3	49.0
45.6	46.5	47.4	48.4	49.4	50.3	51.2	18 ay	44.8	45.5	46.3	47.2	48.1	48.9	49.7
46.1	47.0	47.9	48.9	49.9	50.8	51.7	21 ay	45.1	45.9	46.7	47.6	48.6	49.4	50.2
46.4	47.3	48.3	49.3	50.3	51.2	52.1	24 ay	45.4	46.2	47.1	48.0	49.0	49.8	50.7
46.7	47.6	48.6	49.6	50.6	51.6	52.5	27 ay	45.5	46.4	47.3	48.2	49.2	50.1	51.0
46.9	47.8	48.8	49.8	50.8	51.8	52.7	30 ay	45.6	46.5	47.4	48.4	49.4	50.3	51.2
47.0	48.0	48.9	49.9	51.0	51.9	52.9	33 ay	45.7	46.6	47.5	48.5	49.5	50.4	51.3
47.1	48.0	49.0	50.0	51.1	52.0	52.9	36 ay	45.8	46.7	47.6	48.7	49.7	50.6	51.5

Tablo 3.2. CDC'ye göre 18 yaşına kadar baş çevresi standart deviasyon değerleri

Yaş	Baş çevresi (ort)	Baş çevresi SDS														
		-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15
	34.6	33.0	31.4	29.7	28.1	26.5	24.9	23.3	21.6	20.0	18.4	16.8	15.2	13.5	11.9	10.3
Erkek																
1 ay	37.3	35.8	34.4	32.9	31.4	30.0	28.5	27.0	25.5	24.1	22.6	21.1	19.7	18.2	16.7	15.3
3 ay	40.3	38.9	37.5	36.0	34.6	33.2	31.8	30.4	28.9	27.5	26.1	24.7	23.3	21.8	20.4	19.0
6 ay	43.5	42.2	40.8	39.5	38.1	36.8	35.5	34.1	32.8	31.4	30.1	28.8	27.4	26.1	24.7	23.4
9 ay	45.5	44.2	42.9	41.5	40.2	38.9	37.6	36.3	34.9	33.6	32.3	31.0	29.7	28.3	27.0	25.7
1 yıl	46.9	45.6	44.3	42.9	41.6	40.3	39.0	37.7	36.3	35.0	33.7	32.4	31.1	29.7	28.4	27.1
1.5 yıl	48.2	46.9	45.5	44.2	42.8	41.5	40.1	38.8	37.4	36.1	34.7	33.4	32.0	30.7	29.3	28.0
2 yıl	49.2	47.8	46.5	45.1	43.8	42.4	41.0	39.7	38.3	37.0	35.6	34.2	32.9	31.5	30.2	28.8
2.5 yıl	50.0	48.6	47.3	45.9	44.6	43.2	41.8	40.5	39.1	37.8	36.4	35.0	33.7	32.3	31.0	29.6
3 yıl	50.5	49.1	47.8	46.4	45.0	43.7	42.3	40.9	39.5	38.2	36.8	35.4	34.1	32.7	31.3	30.0
3.5 yıl	51.0	49.6	48.2	46.8	45.4	44.1	42.7	41.3	39.9	38.5	37.1	35.7	34.3	32.9	31.5	30.2
4 yıl	51.2	49.8	48.4	47.0	45.6	44.2	42.8	41.4	40.0	38.6	37.2	35.8	34.4	33.0	31.6	30.2
4.5 yıl	51.5	50.1	48.6	47.2	45.7	44.3	42.9	41.4	40.0	38.5	37.1	35.7	34.2	32.8	31.3	29.9
5 yıl	51.8	50.3	48.9	47.4	46.0	44.5	43.0	41.6	40.1	38.7	37.2	35.7	34.3	32.8	31.4	29.9
5.5 yıl	52.0	50.5	49.0	47.5	46.0	44.6	43.1	41.6	40.1	38.6	37.1	35.6	34.1	32.6	31.1	29.7
6 yıl	52.2	50.8	49.3	47.9	46.4	45.0	43.5	42.1	40.6	39.2	37.7	36.3	34.8	33.4	31.9	30.5
7 yıl	52.5	51.1	49.7	48.3	46.9	45.6	44.2	42.8	41.4	40.0	38.6	37.2	35.8	34.4	33.0	31.7
8 yıl	52.9	51.5	50.1	48.7	47.3	46.0	44.6	43.2	41.8	40.4	39.0	37.6	36.2	34.8	33.4	32.1
9 yıl	52.2	50.8	49.3	47.9	46.5	45.1	43.6	42.2	40.8	39.3	37.9	36.5	35.0	33.6	32.2	30.8
10 yıl	53.6	52.1	50.6	49.1	47.6	46.1	44.6	43.1	41.6	40.1	38.6	37.1	35.6	34.1	32.6	31.1
11 yıl	53.9	52.4	50.8	49.3	47.7	46.2	44.7	43.1	41.6	40.0	38.5	37.0	35.4	33.9	32.3	30.8
12 yıl	54.1	52.7	51.2	49.8	48.3	46.9	45.4	44.0	42.5	41.1	39.6	38.2	36.7	35.3	33.8	32.4
13 yıl	54.4	52.8	51.3	49.7	48.2	46.6	45.0	43.5	41.9	40.4	38.8	37.2	35.7	34.1	32.6	31.0
14 yıl	55.0	53.4	51.8	50.2	48.6	47.0	45.4	43.8	42.2	40.6	39.0	37.4	35.8	34.2	32.6	31.0
15 yıl	55.5	53.9	52.3	50.8	49.2	47.6	46.0	44.4	42.9	41.3	39.7	38.1	36.5	35.0	33.4	31.8
16 yıl	56.0	54.4	52.8	51.2	49.6	48.1	46.5	44.9	43.3	41.7	40.1	38.5	36.9	35.3	33.7	32.1
17 yıl	56.4	54.8	53.3	51.7	50.2	48.6	47.0	45.5	43.9	42.4	40.8	39.2	37.7	36.1	34.6	33.0
18 yıl	56.7	55.0	53.2	51.4	49.7	47.9	46.1	44.4	42.6	40.8	39.0	37.3	35.5	33.7	32.0	30.2
Kız																
1 ay	37.3	35.8	34.4	32.9	31.4	30.0	28.5	27.0	25.5	24.1	22.6	21.1	19.7	18.2	16.7	15.3
3 ay	40.3	38.9	37.5	36.0	34.6	33.2	31.8	30.4	28.9	27.5	26.1	24.7	23.3	21.8	20.4	19.0
6 ay	43.5	42.2	40.8	39.5	38.1	36.8	35.5	34.1	32.8	31.4	30.1	28.8	27.4	26.1	24.7	23.4
9 ay	45.5	44.2	42.9	41.5	40.2	38.9	37.6	36.3	34.9	33.6	32.3	31.0	29.7	28.3	27.0	25.7
1 yıl	46.9	45.6	44.3	42.9	41.6	40.3	39.0	37.7	36.3	35.0	33.7	32.4	31.1	29.7	28.4	27.1
1.5 yıl	48.2	46.9	45.5	44.2	42.8	41.5	40.1	38.8	37.4	36.1	34.7	33.4	32.0	30.7	29.3	28.0
2 yıl	49.2	47.8	46.5	45.1	43.8	42.4	41.0	39.7	38.3	37.0	35.6	34.2	32.9	31.5	30.2	28.8
2.5 yıl	50.0	48.6	47.3	45.9	44.6	43.2	41.8	40.5	39.1	37.8	36.4	35.0	33.7	32.3	31.0	29.6
3 yıl	50.5	49.1	47.8	46.4	45.0	43.7	42.3	40.9	39.5	38.2	36.8	35.4	34.1	32.7	31.3	30.0
3.5 yıl	51.0	49.6	48.2	46.8	45.4	44.1	42.7	41.3	39.9	38.5	37.1	35.7	34.3	32.9	31.5	30.2
4 yıl	51.2	49.8	48.4	47.0	45.6	44.2	42.8	41.4	40.0	38.6	37.2	35.8	34.4	33.0	31.6	30.2
4.5 yıl	51.5	50.1	48.6	47.2	45.7	44.3	42.9	41.4	40.0	38.5	37.1	35.7	34.2	32.8	31.3	29.9
5 yıl	51.8	50.3	48.9	47.4	46.0	44.5	43.0	41.6	40.1	38.7	37.2	35.7	34.3	32.8	31.4	29.9
5.5 yıl	52.0	50.5	49.0	47.5	46.0	44.6	43.1	41.6	40.1	38.6	37.1	35.6	34.1	32.6	31.1	29.7
6 yıl	52.2	50.8	49.3	47.9	46.4	45.0	43.5	42.1	40.6	39.2	37.7	36.3	34.8	33.4	31.9	30.5
7 yıl	52.5	51.1	49.7	48.3	46.9	45.6	44.2	42.8	41.4	40.0	38.6	37.2	35.8	34.4	33.0	31.7
8 yıl	52.9	51.5	50.1	48.7	47.3	46.0	44.6	43.2	41.8	40.4	39.0	37.6	36.2	34.8	33.4	32.1
9 yıl	52.2	50.8	49.3	47.9	46.5	45.1	43.6	42.2	40.8	39.3	37.9	36.5	35.0	33.6	32.2	30.8
10 yıl	53.6	52.1	50.6	49.1	47.6	46.1	44.6	43.1	41.6	40.1	38.6	37.1	35.6	34.1	32.6	31.1
11 yıl	53.9	52.4	50.8	49.3	47.7	46.2	44.7	43.1	41.6	40.0	38.5	37.0	35.4	33.9	32.3	30.8
12 yıl	54.1	52.7	51.2	49.8	48.3	46.9	45.4	44.0	42.5	41.1	39.6	38.2	36.7	35.3	33.8	32.4
13 yıl	54.4	52.8	51.3	49.7	48.2	46.6	45.0	43.5	41.9	40.4	38.8	37.2	35.7	34.1	32.6	31.0
14 yıl	55.0	53.4	51.8	50.2	48.6	47.0	45.4	43.8	42.2	40.6	39.0	37.4	35.8	34.2	32.6	31.0
15 yıl	55.5	53.9	52.3	50.8	49.2	47.6	46.0	44.4	42.9	41.3	39.7	38.1	36.5	35.0	33.4	31.8
16 yıl	56.0	54.4	52.8	51.2	49.6	48.1	46.5	44.9	43.3	41.7	40.1	38.5	36.9	35.3	33.7	32.1
17 yıl	56.4	54.8	53.3	51.7	50.2	48.6	47.0	45.5	43.9	42.4	40.8	39.2	37.7	36.1	34.6	33.0
18 yıl	56.7	55.0	53.2	51.4	49.7	47.9	46.1	44.4	42.6	40.8	39.0	37.3	35.5	33.7	32.0	30.2

### 3.4. Tanı Grupları

Hastaların dosyalarından öğrenilen tanıları elde edilen bilgiler üzerinden tekrar değerlendirilmiştir. Doğum baş çevresi bilinen hasta sayısının azlığı nedeni ile hastaların tanıları yalnızca saptanabilen etiyolojik nedenlere göre sınıflandırılmıştır. Hastaların tanıları:

1. Genetik mikrosefali
  - a. Sendromik mikrosefali (tanımlanmamış)
  - b. Kromozom sayısal değişiklikleri
  - c. Mikrodelesyon, delesyon ve duplikasyon sendromları
  - d. Monogenik mikrosefali sendromları, otozomal dominant geçişli (OD)
  - e. Monogenik mikrosefali sendromları, otozomal resesif geçişli (OR)
  - f. Monogenik mikrosefali sendromları, X' e bağlı geçişli
  - g. Diğer, genetik
2. Kronik hastalık ilişkili mikrosefali
3. Metabolik hastalık ilişkili mikrosefali
4. Enfeksiyon ilişkili mikrosefali
5. Perinatal/antenatal beyin hasarı
6. Postnatal beyin hasarı
7. İzole kraniyosinostozis
8. Santral sinir sistemi izole malformasyonları
9. Bilinmeyen olarak tanı gruplarına ve tanı alt gruplarına sınıflanmıştır.

Genetik tanı grubu içerisindeki sendromik mikrosefali (tanımlanmamış) tanı alt grubu içerisinde dismorfik bulgusu ve/veya yapısal bozukluğu olan ancak spesifik sendrom tanısı olmayan hastalar; diğer, genetik tanı alt grubu içerisine ise kalıtım şekli tam olarak sınıflandırılmayan veya sendromik olmayıp genetik geçişi olan hastalar alınmıştır.

Kronik hastalık ilişkili tanı grubuna hastaların mevcut hastalıklarına sekonder malnutrisyon, hipoproteinemi veya sık enfeksiyon geçirme gibi büyümeyi etkileyen durumlardan etkilenmiş hastalar alınmıştır.

İzole kraniyosinostozis tanı grubuna sendromik özellikleri olmadan kraniyosinostozis bulunan hastalar alınmıştır.

Santral sinir sistemi izole malformasyonları tanı grubuna sendromik özellikleri olmadan santral sinir sistemi malformasyon bulgusu olan hastalar alınmıştır.

Herhangi bir yapısal bozukluğu, dismorfik bulguları, metabolik tetkiklerinde veya enfeksiyon tetkiklerinde anormal sonuçları ve santral sinir sistemi etkilenme bulguları bulunmadığı halde mikrosefalik olan hastalar “Bilinmeyen” tanı grubuna dahil edilmiştir.

### **3.5. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (minimum - maksimum) olarak gösterilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtilmiştir. Kategorik verilerin kıyaslanmasında Ki-Kare ve Fisher’in Kesin Ki-Kare testi kullanılmıştır.

İstatistiksel analizlerde  $p < 0,05$  değeri istatistiksel anlamlılık kabul edilmiştir.

### **3.6. Etik Kurul Onayı**

Çalışma için, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Karar No: GO 18/246 / Tarih:06.03.2018).

## 4. BULGULAR

Araştırma popülasyonu ilk kez Temmuz 2012 ile Temmuz 2017 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi polikliniklerinden herhangi birine mikrosefali nedeni ile başvurmuş ve/veya muayenesinde mikrosefali saptanmış olan 1474 hastadan oluşmuştur (Tablo 4.1). Hastaların yaş aralığı 1 gün ile 18 yıl aralığında olup, ortalama yaş  $3,6 \pm 3,4$  yıl olarak saptanmıştır. Tüm popülasyonda 800 hastanın (%54,3) kız, 674 hastanın (%45,7) erkek ve büyük çoğunluğun (%98,6) etnik kökeninin Türk olduğu saptanmıştır. Hastaların %46,27'sinin (n=682) anne ve babası arasında akrabalık ve %75,1'inde (n=1107) dismorfik bulgular bulunduğu saptanmıştır. Hastaların %23,88'inin (n=352) doğum ağırlığının gebelik haftasına göre düşük (*Small for Gestational Age*, SGA), %73'ünün (n=1076) doğum ağırlığının gebelik haftasına göre normal (*Appropriate for Gestational Age*, AGA) ve %1,83'ünün (n=27) doğum ağırlığının gebelik haftasına göre yüksek (*Large for Gestational Age*: LGA) olduğu saptanmıştır. Hastaların %2,31'inin (n=34) 29. gebelik haftasından önce, %6,85'inin (n=101) 29-34. gebelik haftaları arasında, %19'unun (n=280) 34-38. gebelik haftaları arasında, %74,13'ünün (n=1059) 37. gebelik haftasından sonra doğduğu görülmüştür (Tablo 4.1).

Hastaların %91,25'inin (n=1345) takipli gebelikten doğduğu saptanmıştır. Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) kayıtlarına ulaşılan 683 hastanın %6,6'sının (n=45) annesinin GDM, gestasyonel hipertansiyon (GHT) kayıtlarına ulaşılan 675 hastanın %5,93'ünün (n=40) annesinin gebelik izleminde GHT, gestasyonel hipotiroidi kayıtlarına ulaşılan 505 hastanın %7,13'ünün (n=36) annesinin gestasyonel hipotiroidi nedeni ile izlendiği gözlenmiştir. Oral glukoz tolerans testi (OGTT) kayıtlarına ulaşılan 68 hastanın 32'sinin annesine gebelik sırasında OGTT yapıldığı ve OGTT yapılan annelerin %28,1'inde (n=9) OGTT bulgularının anormal olduğu saptandı. Prenatal izlemleri sırasında radyasyon maruziyeti kayıtlarına ulaşılan 327 hastanın %1,83'ünde (n=6) radyasyon maruziyeti, maternal sigara kullanımı kayıtlarına ulaşılan 304 hastanın %3,29'unda (n=10) maternal sigara kullanımı, maternal alkol kullanımı kayıtlarına ulaşılan 285 hastanın %0,7'sinde (n=2) maternal alkol kullanımı öyküsü saptanmıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4.1. Hastaların demografik bulguları

Demografik bulgular	n=1474	%
<b>Yaş, ortalama±Standart Sapma</b>	3,6±3,4 yıl	-
<b>Cinsiyet</b>		
Kız	800	54,30
Erkek	674	45,70
<b>Etnik köken</b>		
Türk	1454	98,60
Azeri	6	0,41
Irak	10	0,67
İran	1	0,67
Somali	1	0,67
Suriye	2	0,14
<b>Akrabalık durumu</b>		
Yok	792	53,73
Var	682	46,27
<b>Dismorfik bulgu</b>		
Yok	367	24,90
Var	1107	75,10
<b>Doğum ağırlığı</b>		
SGA	352	23,90
AGA	1095	74,30
LGA	27	1,80
<b>Doğum haftası</b>		
<29 hafta	34	2,30
29-33 hafta	101	6,85
34-37 hafta	280	19,00
>37 hafta	1059	71,85

SGA:Small for Gestational Age, AGA:Appropriate for Gestational Age, LGA:Large for Gestational Age

Tablo 4.2. Hastaların prenatal izlemleri

	n=1474	%
<b>Takipli gebelik</b>		
Takipsiz	129	8,75
Takipli	1345	91,25
<b>Gestasyonel diyabetes mellitus</b>	n=683	
Yok	638	93,40
Var	45	6,60
<b>Gestasyonel hipertansiyon</b>	n=675	
Yok	635	94,07
Var	40	5,93
<b>Hipotiroidi</b>	n=505	
Yok	469	92,87
Var	36	7,13
<b>Oral Glukoz Tolerans Testi</b>	n=68	
Yok	36	52,94
Var	32	47,06
Normal	23	71,88
Anormal	9	28,13
<b>Radyasyon maruziyeti</b>	n=327	
Yok	321	98,17
Var	6	1,83
<b>Maternal sigara kullanımı</b>	n=304	
Yok	294	96,71
Var	10	3,29
<b>Maternal alkol kullanımı</b>	n=285	
Yok	283	99,30
Var	2	0,70

Prenatal izlem sırasında maternal ilaç kullanımı kayıtlarına ulaşılan 563 hastanın %21,31'inde (n=120) maternal ilaç kullanımı saptanmıştır, ilaç kullandığı saptanan annelerin sıklıkla %22,5'sinin (n=27) antibiyotik ve %21,67'sinin (n=26) Na-L-Tiroksin kullandığı belirlenmiştir.

Prenatal izlem sırasında geçirilmiş ateşli hastalık kayıtlarına ulaşılan 400 annenin %4,75'inin (n=19) ateşli hastalık, döküntülü hastalık kayıtlarına ulaşılan 396 annenin %2,02'sinin (n=8) döküntülü hastalık, idrar yolu enfeksiyonu kayıtlarına ulaşılan 384 annenin %6'sının idrar yolu enfeksiyonu geçirdiği saptanmıştır.

Tablo 4.3. Gebelikte annelerin kullandığı ilaçlar

	n=1474	%
<b>İlaç</b>	n=563	
Yok	443	78,70
Var	120	21,30
Antibiyotik	27	22,50
Na-L-Tiroksin	26	21,67
Enoksoparin sodyum	21	17,50
İnsülin	13	10,83
Progesteron	13	10,83
Alfametildopa	8	6,67
Asetil sistein	6	5,00
Antidepresan	6	5,00
Sodyum valproat	2	1,67
Nifedipin	2	1,67
Antiemetik	1	0,83
Prednizolon	1	0,83
Progensteron	1	0,83
Lamotrigin	1	0,83
Levatirasetam	1	0,83
Karbamazepin	1	0,83
Okskarbazepin	1	0,83
Betametazon	1	0,83
Puropiltiyourasil	1	0,83
<b>Ateşli hastalık</b>	n=400	
Yok	381	95,25
Var	19	4,75
<b>Döküntülü hastalık</b>	n=396	
Yok	388	97,98
Var	8	2,02
<b>İdrar yolu enfeksiyonu</b>	n=384	
Yok	361	94,00
Var	23	6,00

Prenatal izlem sırasında gelişen erken membran rüptürü kaydına ulaşılan 43 hastanın %9,3'ünün (n=4) annesinde erken membran rüptürü olduğu saptanmıştır. Fetal ekokardiyografi kaydına ulaşılan 4 hasta olup, tümünde anormal bulgu saptanmıştır. Fetal MRG kaydına ulaşılan 3 hastanın 2'sinde (%66,7) anormal bulgu saptanmıştır. Polihidramniyos ve oligohidramniyos kayıtlarına ulaşılan 135 hastanın %46,67'sinde (n=63) oligohidramniyos ve %28,15'inde (n=38) polihidramniyos saptanmıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastaların görüntüleme bulguları

	n=1474	%
<b>Erken Membran Rüptürü</b>	n=43	
Yok	39	90,70
Var	4	9,30
<b>Fetal Ekokardiyografi</b>	n=4	
Yok	-	-
Var	4	100,00
Anormal	4	100,00
ÇÇSV, Trunkus Arteriozus	1	25,00
ÇÇSV	1	25,00
VSD, ÇÇSV, PS, BAT	1	25,00
VSD	1	25,00
<b>Fetal Manyetik Rezonans Görüntüleme</b>	n=3	
Yok	1	33,30
Var	2	66,70
Anormal	2	100,00
Beyinde gelişimsel bozukluk	1	50,00
Lisensefali	1	50,00
<b>Polihidramniyos / Oligohidramniyos</b>	n=135	
Yok	34	25,19
Oligohidramniyos	63	46,67
Polihidramniyos	38	28,15

ÇÇSV: Çift çıkımlı sağ ventrikül, VSD: Ventriküler septal defekt, PSZ: Pulmoner stenoz, BAT: Büyük arterlerin transpozisyonu

Prenatal izlem sırasında yapılan tarama testi kayıtlarına ulaşılan 549 hastanın %88,19'una (n=484) tarama testi yapıldığı, hastaların %19,21'inde (n=93) anormal bulgu olduğu saptanmıştır (Tablo 4.5).

Prenatal izlem sırasında yapılan fetal ultrasonografi (USG) kayıtlarına ulaşılan 583 hastanın %94,51'ine (n=551) fetal USG uygulandığı, fetal USG uygulanan hastaların %39,20'sinin (n=216) bulgularının anormal olduğu bulunmuştur. Fetal USG bulguları anormal olan hastalarda (n=216) sıklıkla intrauterin büyüme geriliği (n=76, %35,19), sinir sistemi anomalileri ve ekstremitte anomalisi (n=23, %10,65); sinir sistemi anomalileri içerisinde ise sıklıkla mikrosefali (n=45, %20,83) görüldüğü saptanmıştır. (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Antenatal tetkikler

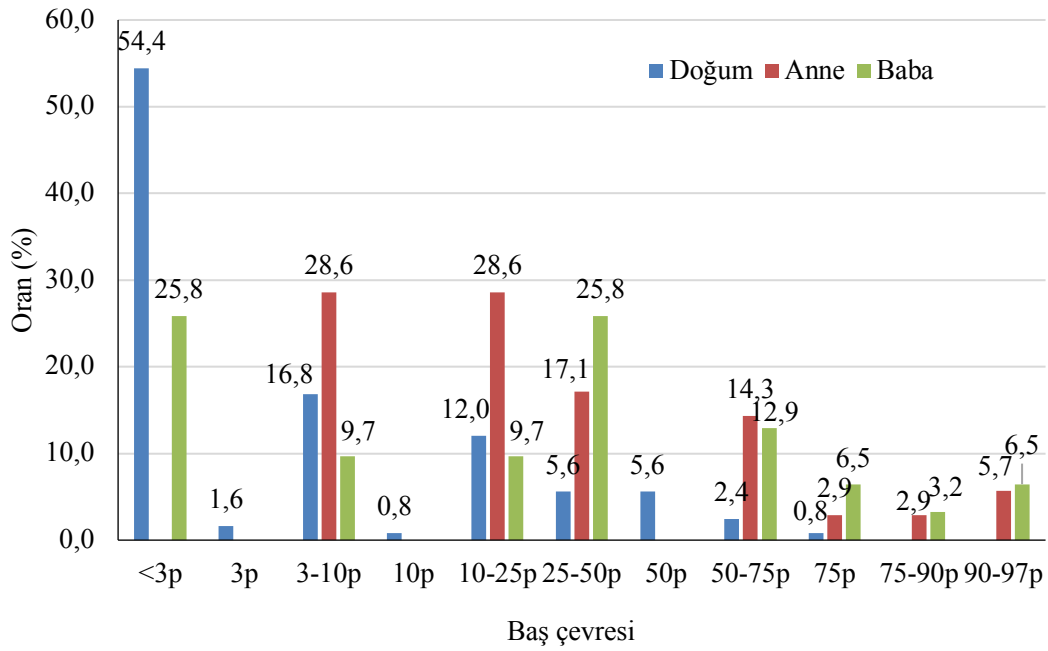
	n=1474	%
<b>Tarama Testi</b>	n=549	
Yok	65	11,84
Var	484	88,16
Normal	391	80,79
Anormal	93	19,21
Yaş riski	4	4,3
İleri anne yaşı	1	1,08
İntrauterin büyüme geriliği	1	1,08
<b>Ultrasonografi</b>	n=583	
Yok	32	5,49
Var	551	94,51
Normal	335	60,8
Anormal	216	39,2
<b>Sinir sistemi anomalileri</b>		
Mikrosefali	45	20,83
Ventrikülomegali	6	2,78
İntrakraniyal kist	5	2,31
Hidrocefali	4	1,85
Nöral tüp defekti	4	1,85
Serebellar hipoplazi	2	0,93
4. ventrikülde genişleme	1	0,46
Ensefalosel	1	0,46
Korpus kallozum agenezisi	1	0,46
Anensefali	1	0,46
Santral sinir sistemi gelişim anomalisi	1	0,46
<b>İntrauterin büyüme geriliği</b>	76	35,19
<b>Ekstremitte anomalisi</b>	23	10,65
<b>Kardiyak anomaliler</b>	16	7,41
<b>Abdominal anomaliler</b>	13	6,02
<b>Ürogenital sistem anomalileri</b>	10	4,63
<b>Yarık damak dudak</b>	6	2,78
<b>Tek umbilikal arter</b>	4	1,85
<b>Arnold Chiari malformasyonu</b>	1	0,46
<b>Göz anomalisi</b>	1	0,46
<b>Amniyotik bant</b>	1	0,46
<b>Situs inversus</b>	1	0,46

Fetal karyotip analizi kayıtlarına ulaşılan 61 hastanın %21,31'inde (n=13) anormal bulgu saptandığı, bu hastaların %23,07'sinde (n=3) trizomi 21 ve %15,38'inde (n=2) trizomi 18 saptandığı görülmüştür (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Fetal karyotip analizi bulguları

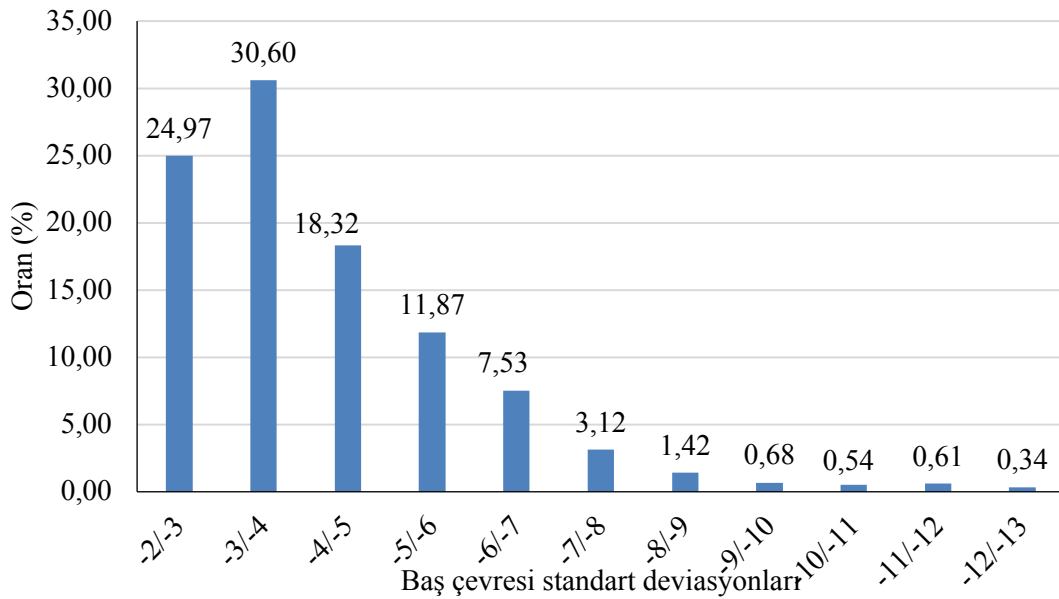
	n=1474	%
<b>Fetal karyotip analizi</b>	<b>n=61</b>	
Normal	48	78,68
Anormal	13	21,31
Trizomi 21	3	23,07
Trizomi 18	2	15,38
Trizomi 13	1	7,69
inv(15)(q15q24)	1	7,69
8. kromozomda inversiyon	1	7,69
16. kromozomda bozukluk	1	7,69
46,X, inv(4)(p14;p33)	1	7,69
46,XX, r(5)(p15.2q35)	1	7,69
46,XY, ins(3;?)(p25;?)	1	7,69
46,XY, der(14;21)(q10;q10),+21	1	7,69

Doğum baş çevresi kayıtlarına ulaşılan 125 hastanın %54'ünün (n=68) doğum baş çevresinin 3. persentilin altında olduğu görülmüştür. Baba baş çevresi kayıtlarına ulaşılan 31 hastanın %25,81'inin (n=8) baba baş çevresinin 3. persentilin altında olduğu saptanmıştır. Anne baş çevresi kayıtlarına ulaşılan 35 hastada ise anne baş çevresi 3. persentilin altında olan hasta bulunmadığı saptanmıştır (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Hastaların doğum baş çevresi ve anne/baba baş çevresi dağılımları

Hastaların baş çevresi standart deviasyon dağılımları (SDS) Şekil 4.2’de gösterilmiştir. Buna göre baş çevresi SDS -2/-3 aralığında olan hasta oranı %24,97 (n=368), -3/-4 aralığında olan hasta oranı %30,6 (n=451), -4/-5 aralığında olan hasta oranı %18,3 ve -5/-6 aralığında olan hasta oranı %11,87 bulunmuştur.

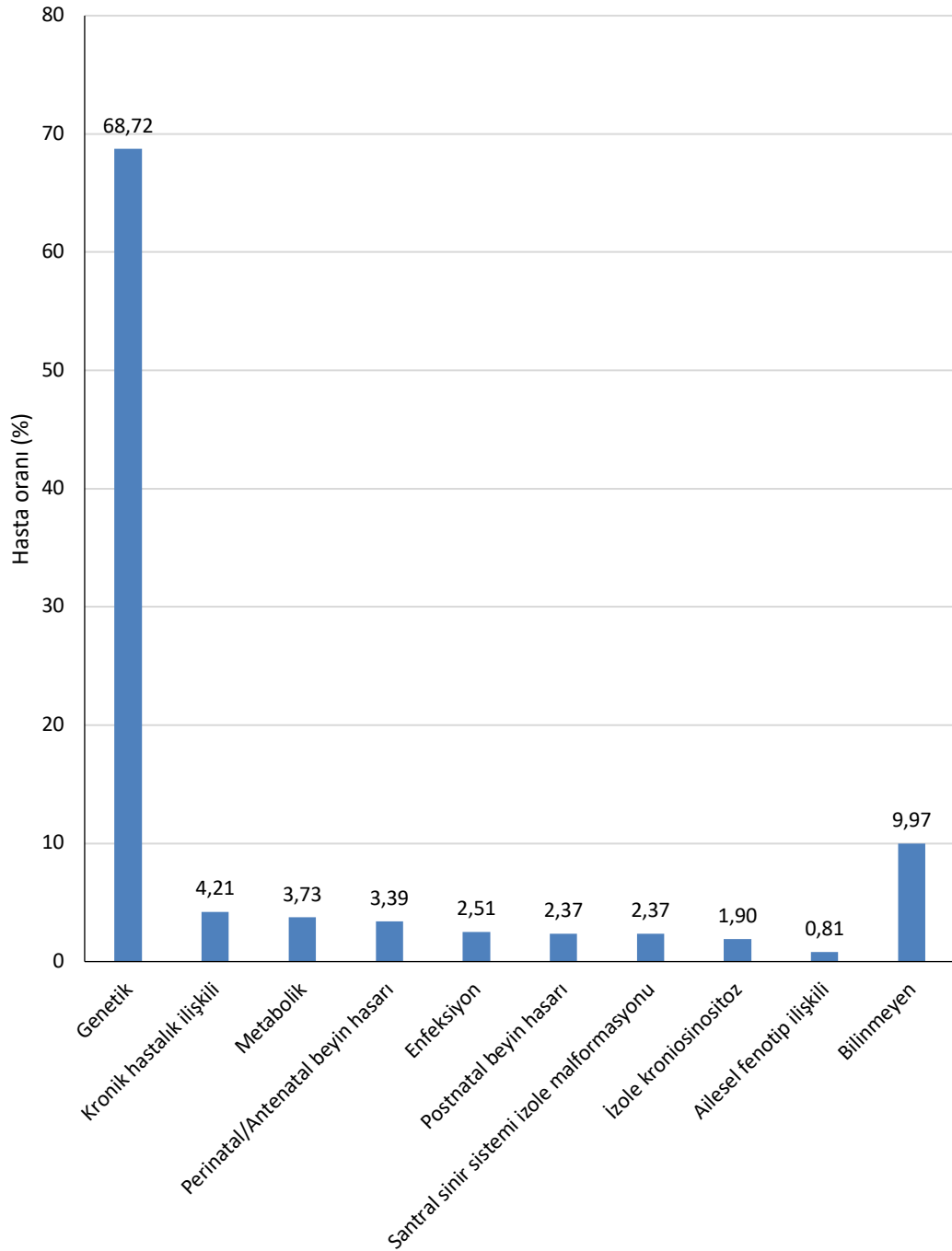


Şekil 4.2. Hastaların baş çevresi SD dağılımları

Tablo 4.7. Baş çevresine ait bulgular

	n=1474	%
<b>Doğum baş çevresi</b>	n=125	
<3p	68	54,40
3p	2	1,60
3-10p	21	16,80
10p	1	0,80
10-25p	15	12,00
25-50p	7	5,60
50p	7	5,60
50-75p	3	2,40
75p	1	0,80
75-90p	-	-
90p	-	-
90-97p	-	-
<b>Anne baş çevresi</b>	n=35	
<3p	-	-
3p	-	-
3-10p	10	28,57
10p	-	-
10-25p	10	28,57
25-50p	6	17,14
50p	-	-
50-75p	5	14,29
75p	-	-
75-90p	1	2,86
90p	1	2,86
90-97p	2	5,71
<b>Baba baş çevresi</b>	n=31	
<3p	8	25,81
3p	-	-
3-10p	3	9,68
10p	-	-
10-25p	3	9,68
25-50p	8	25,81
50p	-	-
50-75p	4	12,90
75p	2	6,45
75-90p	1	3,23
90p	-	-
90-97p	2	6,45
<b>Baş çevresi SD</b>		
-2/-3	368	24,97
-3/-4	451	30,60
-4/-5	270	18,32
-5/-6	175	11,87
-6/-7	111	7,53
-7/-8	46	3,12
-8/-9	21	1,42
-9/-10	10	0,68
-10/-11	8	0,54
-11/-12	9	0,61
-12/-13	5	0,34

Hastaların çoğunluk sıralamasına göre tanı grupları sırasıyla %68,72'si genetik, %4,21'i kronik hastalık ilişkili, %3,73'ü metabolik hastalık ilişkili, %3,39'u perinatal/antenatal beyin hasarı ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Hastaların tanı dağılımları Şekil 4.3 ve Tablo 4.8'de gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Hastaların tanı grubu dağılımları

Tablo 4.8. Hastaların tanı grubu dağılımları

	n=1474	%
<b>Genetik</b>	1013	68,72
Sendromik mikrosefali (tanımlanmamış)	667	65,84
Mikrodelesyon, delesyon ve duplikasyon sendromları	103	10,17
Monogenik mikrosefali sendromları, OR	93	9,18
Kromozom sayısal değişiklikler	78	7,70
Monogenik mikrosefali sendromları, OD	49	4,84
Monogenik mikrosefali sendromları, X'e bağlı	1	0,10
Diğer, genetik	22	2,17
<b>Kronik hastalık ilişkili</b>	62	4,21
<b>Metabolik</b>	55	3,73
<b>Perinatal/Antenatal beyin hasarı</b>	50	3,39
<b>Enfeksiyon</b>	37	2,51
<b>Postnatal beyin hasarı</b>	35	2,37
<b>Santral sinir sistemi izole malformasyonu</b>	35	2,37
<b>İzole kraniyosinostozis</b>	28	1,90
<b>Ailesel fenotip ilişkili</b>	12	0,81
<b>Bilinmeyen</b>	147	9,97

OR: Otozomal resesif, OD: Otozomal dominant

Hastaların tanı grubu ve tanı dağılımları Tablo 4.9'da gösterilmiştir. Buna göre; genetik tanı grubundaki hastaların %65,84'ü (n=667) sendromik mikrosefali (tanımlanmamış) alt grubunda değerlendirilmiştir. Genetik tanı grubundaki hastaların ikinci en yüksek sıklıkta mikrodelesyon, delesyon ve duplikasyon (n=103, %10,17) alt

grubunda olduğu ve bu grupta Angelman sendromu (n=10, %9,71), Cri du Chat sendromu (n=10, %9,71), Prader-Willi sendromu (n=9, %8,74) ve 1p36 delesyonu (n=8, %7,77) en sık görüldüğü izlenmiştir. Genetik tanı grubunda üçüncü en yüksek sıklıkta monogenik mikrosefali sendromları, OR (n=93, %9,18) alt grubu izlendiği ve bu grupta Fankoni aplastik anemisinin (n=18, %19,35) ve Cockayne sendromunun (n=8, %8,6) en sık görüldüğü saptanmıştır. Genetik tanı grubunda dördüncü en yüksek sıklıkta kromozom sayısal değişiklikleri (n=78, %7,70) izlendiği ve bu grupta Down sendromunun başı çektiği (n=42, %53,85) görülmüştür. Beşinci en yüksek sıklıkta ise monogenik mikrosefali sendromları, OD (n=49, %4,84) alt grubu izlenmiş, bu grupta Cornelia de Lange Sendromu (n=11, %22,45), Rubinstein-Taybi sendromu (n=8, %16,33) ve infantil spazm (n=6, %12,24) tanısı olan hastaların sıklıkla bulunduğu saptanmıştır.

Kronik hastalık ilişkili tanı grubundaki hastalar tüm popülasyonda ikinci en yüksek sıklıkta olup (n=62, %4,21) büyük çoğunluğunun immün yetmezlik (n=14, %22,58) ve büyüme hormonu eksikliği (n=12, %19,35) tanısı olan hastalardan oluştuğu saptanmıştır.

Metabolik hastalık ilişkili tanı grubundaki hastalar tüm popülasyonda üçüncü sıklıkta olup (n=55, %3,73) büyük çoğunluğunun mitokondriyal hastalık (n=11, %20) ve hiperfenilalaninemi (n=8, %14,55) tanısı olan hastalardan oluştuğu saptanmıştır.

Perinatal/antenatal beyin hasarı tanı grubundaki hastalar tüm popülasyonda dördüncü sıklıkta olup (n=50, %3,39) büyük çoğunluğunun hipoksik iskemik ensefalopati (n=43, %86) tanısı olan hastalardan oluştuğu görülmüştür.

Enfeksiyon tanı grubundaki hastalar tüm popülasyonda beşinci sıklıkta olup (n=37, %2,51) büyük çoğunluğunun konjenital CMV (n=30, %81,08) tanısı olan hastalardan oluştuğu saptanmıştır.

Postnatal beyin hasarı tanı grubundaki hastalar tüm popülasyonda altıncı en yüksek sıklıkta olup (n=35, %2,37) büyük çoğunluğunun intrakraniyal kanama (n=14, %40) ve hipoglisemi sekeli (n=10, %28,57) tanısı olan hastalardan oluştuğu saptanmıştır.

Tablo 4.9. Hastaların tanı ve tanı alt grubu dağılımları

	n=1474	%
<b>Genetik</b>	1013	68,72
<b>Sendromik mikrosefali (tanımlanmamış)</b>	667	65,84
<b>Mikrodelesyon, delesyon ve duplikasyon sendromu</b>	103	10,17
Angelman Sendromu	10	9,71
Cri du Chat Sendromu	10	9,71
Prader-Willi Sendromu	9	8,74
1p36 delesyon sendromu	8	7,77
Williams Sendromu	6	5,83
Wolf-Hirschhorn Sendromu	6	5,83
10q26 delesyonu	4	3,88
22q11.2 delesyon sendromu	4	3,88
18p delesyonu	2	1,94
3q26 delesyonu	2	1,94
6q21q22 delesyonu	2	1,94
7q36 delesyonu	2	1,94
10p delesyonu	1	0,97
11p14 delesyonu	1	0,97
11q terminal bölge duplikasyonu	1	0,97
11q terminal bölge duplikasyonu, 12p terminal bölge delesyonu	1	0,97
13q33 delesyonu	1	0,97
14q21 bölgesinde duplikasyonu	1	0,97
14q32 delesyonu	1	0,97
15q11.2q13.1 delesyonu	1	0,97
15q26.3 delesyonu	1	0,97
16p12 duplikasyonu	1	0,97
16p13.3 delesyon ve duplikasyonu	1	0,97
17q22q23 delesyonu	1	0,97
17q24 duplikasyonu	1	0,97
1p13 delesyonu	1	0,97
1q21 duplikasyonu	1	0,97
1q24.1q25.2 delesyonu	1	0,97
2q terminal bölge duplikasyonu, 10q26 delesyonu	1	0,97
3p delesyonu	1	0,97
3p duplikasyonu	1	0,97
3p26 duplikasyonu	1	0,97
3p26.1p24.3 duplikasyonu	1	0,97
3p26.3p24.3 duplikasyon, 15q26.2q26.3 delesyonu	1	0,97
3q13 parsiyel delesyonu	1	0,97
4p16.3 ve 4q11 duplikasyonu, 21q11.2 delesyonu	1	0,97
4q duplikasyonu ve 4p delesyonu	1	0,97
6p25 delesyonu	1	0,97
7p22.1p21.1 delesyonu	1	0,97
7q11.2 duplikasyonu	1	0,97

7q21 parsiyel delesyonu	1	0,97
8p21.1p11.1 delesyonu	1	0,97
8p21.2 delesyonu	1	0,97
8q24.11 delesyonu, 9q21.13 delesyonu	1	0,97
9p24.3 mozaik duplikasyonu; 15q26 delesyonu	1	0,97
9q34 parsiyel trizomisi, 10q26 parsiyel delesyonu	1	0,97
22q13 parsiyel monozomisi, 5q35 parsiyel trizomisi	1	0,97
14q32 parsiyel monozomisi; 4q31 parsiyel trizomisi	1	0,97
6q parsiyel monozomisi, 8q parsiyel trizomisi	1	0,97
Xp22.33 duplikasyonu	1	0,97
<b>Monogenik mikrosefali sendromları, OR</b>	93	9,18
Fankoni aplastik anemisi	18	19,35
Rett sendromu	15	16,1
Cockayne sendromu	8	8,6
Alfadekstroglukan eksikliği	4	4,3
Meier Gorlin sendromu	4	4,3
Desbuquois sendromu	3	3,23
Jarcho Levin sendromu	3	3,23
MOPD Tip-2	3	3,23
Pyle Hastalığı	3	3,23
Cohen sendromu	2	2,15
Dyggve Melchior Clausen sendromu	2	2,15
Escobar sendromu	2	2,15
Hallerman Streiff sendromu	2	2,15
İnfanıl spazm	2	2,15
Kenny-Caffey Sendromu	2	2,15
Nijmegen <i>breakage</i> sendromu	2	2,15
Rizomelik Tip Kondrodizplazi Punktata	2	2,15
Schwahnman Diamond sendromu	2	2,15
Smith Lemli Optiz sendromu	2	2,15
Vici sendromu	2	2,15
3M sendromu	1	1,08
Aicardi-Goutieres sendromu	1	1,08
Alfadekstroglukan eksikliği	1	1,08
Bloom sendromu	1	1,08
Crisponi sendromu	1	1,08
Kutis Laksa (OR) Tip 3A(De Barsy sendromu)	1	1,08
Distroglikanopati	1	1,08
Fankoni Bickel sendromu	1	1,08
ICF sendromu	1	1,08
INO80 gen defekti	1	1,08
Jeune sendromu	1	1,08
Johanson Blizzard sendromu	1	1,08
Joubert sendromu	1	1,08
Kaufman sendromu	1	1,08
Konjenital adrenal hiperplazi	1	1,08
<i>PNPLA6</i> gen defekti	1	1,08

<i>ROGDI</i> mutasyonu	1	1,08
Spondilopimetafizyel displazi, Faden-Alkuraya ( <i>RSPRY1</i> )	1	1,08
Trikohepatoenterik sendrom	1	1,08
Triple A sendromu	1	1,08
Ulrich Konjental Musküler Distrofi	1	1,08
Walker Warburg sendromu	1	1,08
<b>Kromozom sayısal değişiklikler</b>	<b>78</b>	<b>7,7</b>
Down sendromu	42	53,85
Patau sendromu	7	8,97
Edwards sendromu	7	8,97
Turner sendromu	4	5,13
Trizomi X	3	3,84
Kleinfelter sendromu	2	2,56
Parsiyel monozomi 8, parsiyel trizomi 9	2	2,56
14q10 parsiyel monozomisi, 17q21 parsiyel trizomisi	1	1,28
45,X, (der1)(inv1)t(1;4)(q44;p11)	1	1,28
47,XY+mar/46,XY	1	1,28
Derivatif 9	1	1,28
Xp22 parsiyel monozomisi, 14q24 parsiyel trizomisi	1	1,28
16q parsiyel trizomisi	1	1,28
20p13 parsiyel monozomisi, Yq11 parsiyel monozomisi	1	1,28
Xp22 parsiyel monozomisi, 3q parsiyel trizomisi	1	1,28
5p parsiyel monozomisi, 11q parsiyel trizomisi	1	1,28
22q11.2 parsiyel trizomisi, 11q23 parsiyel trizomisi	1	1,28
4q22 parsiyel trizomisi, 14q31.1 parsiyel trizomisi	1	1,28
<b>Monogenik mikrosefali sendromları, OD</b>	<b>49</b>	<b>4,84</b>
Cornelia de Lange sendromu	11	22,45
Rubinstein Taybi sendromu	8	16,33
İnfantil spazm	6	12,24
Apert sendromu	4	8,16
Osteogenezis imperfekta	4	8,16
Costello sendromu	3	6,12
Noonan sendromu	2	4,08
Bilginturan sendromu	1	2,04
CHARGE sendromu	1	2,04
Crouzon sendromu	1	2,04
Diamond Blackfan anemisi	1	2,04
Dravet sendromu	1	2,04
Genitopatellar sendrom	1	2,04
Gorlin Goltz sendromu	1	2,04
Nörofibromatozis-Tip1	1	2,04
Pfeiffer sendromu	1	2,04
<i>SCN8A</i> gen defekti	1	2,04
Treacher Collins sendromu	1	2,04
<b>Monogenik mikrosefali sendromu X'e bağlı</b>	<b>1</b>	<b>0,10</b>
<i>LICAM</i> gen mutasyonu	1	100
<b>Diğer, genetik</b>	<b>22</b>	<b>2,17</b>

Klippel Feil sendromu	5	22,73
Nonsendromik OR mikrocefali	3	13,64
Pierre Robin sekansı	3	13,64
Septooptik displazi	3	13,64
VACTERL asosiyasyonu	3	13,64
Aicardi-Goutieres sendromu	2	9,09
Klippel-Trenaunay-Weber sendromu	1	4,55
Proteus sendromu	1	4,55
Russell-Silver sendromu	1	4,55
<b>Kronik hastalık ilişkili</b>	<b>62</b>	<b>4,21</b>
İmmün yetmezlik	14	22,58
Büyüme hormonu eksikliği	12	19,35
Kistik fibrozis	5	8,06
Kronik böbrek yetmezliği	4	4,84
Periyodik ateş sendromu	3	4,84
İnflamatuvar barsak hastalığı	2	3,23
İntertisyel akciğer hastalığı	2	3,23
Konjenital nefrotik sendrom	2	3,23
Multiple hipofizer hormon eksikliği	2	3,23
Çoklu besin allerjisi	1	1,61
Çölyak hastalığı	1	1,61
Distal renal tübüler asidoz	1	1,61
Eozinofilik gastroenterit	1	1,61
Juvenil dermatomyozit	1	1,61
Juvenil nefronofitizis	1	1,61
Konjenital diyafragma hernisi	1	1,61
Konjenital hipotiroidi	1	1,61
Laron tipi cücelik	1	1,61
Nefrojenik diabetes mellitus	1	1,61
Nefrotik sendrom-fokal segmental glomerüloskleroz	1	1,61
Özefagus atrezisi	1	1,61
Progresif familyal intrahepatik kolestaz	1	1,61
Retinoblastom	1	1,61
Sjögren sendromu	1	1,61
Süt protein allerjisi	1	1,61
<b>Metabolik</b>	<b>55</b>	<b>3,73</b>
Mitokondriyal hastalık	11	20,00
Hiperfenilalaninemi	8	14,55
Fenilketonüri	4	7,27
Metil malonik asidemi	3	5,45
Molibden kofaktör C eksikliği	3	5,45
Niemann Pick Tip C	3	5,45
Asparjin sentaz eksikliği	2	3,64
Akçaağaç şurubu idrar hastalığı (MSUD)	2	3,64
Mukopolisakkaridoz Tip 4A	2	3,64
Primer laktik asidoz	2	3,64
Sepiopterin redüktaz enzim eksikliği	2	3,64

Konjenital glikozilasyon defekti Tip1a	2	3,64
3-Metilglutakonik asidüri	1	1,82
Biyotinidaz eksikliği	1	1,82
MELAS	1	1,82
Metakromatik Lökodistrofi	1	1,82
Mukopolisakkaridoz Tip 1	1	1,82
Niemann Pick Tip B	1	1,82
Propiyonik asidemi	1	1,82
Sandoff hastalığı	1	1,82
Sitrulinemi Tip 1	1	1,82
Tirozinemi	1	1,82
Yağ asidi oksidasyon defekti	1	1,82
<b>Perinatal/Antenatal beyin hasarı</b>	<b>50</b>	<b>3,39</b>
Hipoksik iskemik ensefalopati	43	86,00
Fetal valproat sendromu	2	4,00
Preeklampsi	2	4,00
Amniyotik bant	1	2,00
Hidrops fetalis	1	2,00
Maternal fenilketonüri	1	2,00
<b>Enfeksiyon</b>	<b>37</b>	<b>2,51</b>
Konjenital CMV enfeksiyonu	30	81,08
Konjenital Toksoplazma enfeksiyonu	4	10,81
Konjenital Rubella enfeksiyonu	3	8,11
<b>Postnatal beyin hasarı</b>	<b>35</b>	<b>2,37</b>
İntrakraniyal kanama/enfarkt	21	60,00
Hipoglisemi sekeli	11	31,43
Kafa travması	3	8,57
<b>Santral sinir sistemi izole malformasyonu</b>	<b>35</b>	<b>2,37</b>
<b>İzole kraniyosinostozis</b>	<b>28</b>	<b>1,90</b>
<b>Ailesel fenotip ilişkili</b>	<b>12</b>	<b>0,81</b>
<b>Bilinmeyen</b>	<b>147</b>	<b>9,97</b>

OR: Otozomal resesif, OD: Otozomal dominant, CMV: Sitomegalovirüs

Tablo 4.10. Baş çevresi 3. persentilin altında olanların tanı dağılımları

Tanı	Çocuk baş çevresi		Baba baş çevresi	
	n	%	n	%
Sendromik mikrosefali(tanımlanamamış)	28	41,2	2	25,0
Santral sinir sistemi izole malformasyonu	7	10,3	-	-
İzole kraniyosinostozis	5	7,4	1	12,5
Bilinmeyen	4	5,9	-	-
Ailesel fenotip ilişkili mikrosefali	3	4,4	1	12,5
Edwards sendromu	3	4,4	-	-
Nonsendromik OR Mikrosefali	2	2,9	-	-
Konjenital CMV enfeksiyonu	2	2,9	1	12,5
11q terminal bölge duplikasyonu, 12p terminal bölge delesyonu	1	1,5	-	-
18p delesyonu	1	1,5	-	-
3p delesyonu	1	1,5	-	-
3p26.1p24.3 duplikasyonu	1	1,5	-	-
Amniyotik band	1	1,5	-	-
Büyüme hormonu eksikliği	1	1,5	-	-
Cockayne sendromu	1	1,5	-	-
Costello sendromu	1	1,5	-	-
Down sendromu	1	1,5	-	-
Konjenital rubella enfeksiyonu	1	1,5	-	-
Meier-Gorlin sendromu	1	1,5	-	-
Metil malonik asidemi	1	1,5	-	-
Rubinstein-Taybi sendromu	1	1,5	-	-
Patau sendromu	1	1,5	-	-
Pyle hastalığı	-	-	3	37,5

OR: Otozomal resesif, CMV: Sitomegalovirüs

İşitme değerlendirmesi kayıtları bulunan 932 hastanın %91,95'inde (n=857) işitme testi yapılmış olup, bunların %15,4'ünde (n=132) anormal bulgu saptanmıştır. Anormal işitme bulgusu olan hastaların %74,24'ünde mikst tip işitme kaybı (sınıflanmamış) bulguları mevcut iken, sensörinöral işitme kaybı olan hasta oranı %16,67 (n=22) ve iletim tipi işitme kaybı olan hasta oranı %9,09 (n=12) bulunmuştur. (Tablo 4.11).

Göz muayenesi kayıtlarına ulaşılan 869 hastanın %89,3'ünde (n=776) görme bulguları mevcut olup bunların %37,37'sinde (n=290) anormal bulgu saptanmıştır. Anormal görme bulgusu olan hastaların %26,21'inde (n=76) strabismus, %24,83'ünde (n=72) kırma kusuru, %16,21'inde (n=47) katarakt ve %12,41'inde (n=36) anormal (sınıflanmamış) göz bulgusu saptanmıştır. Diğer anormal göz bulguları Tablo 4.11'de gösterilmiştir.

Tablo 4.11. Hastaların işitme değerlendirmesi ve göz muayenesi bulguları

	n=1474	%
<b>İşitme değerlendirmesi</b>	<b>n=932</b>	
Yok	75	8,05
Var	857	91,95
Normal	725	84,60
Anormal	132	15,40
Sensörinöral işitme kaybı	22	16,67
İletim tipi işitme kaybı	12	9,09
Mikst tip işitme kaybı(sınıflanmamış)	98	74,24
<b>Göz muayenesi</b>	<b>n=869</b>	
Yok	93	10,70
Var	776	89,30
Normal	486	62,63
Anormal	290	37,37
Strabismus	76	26,21
Kırma kusuru	72	24,83
Katarakt	47	16,21
Anormal	36	12,41
Nistagmus	18	6,21
Kolobom	17	5,86
Prematüre retinopatisi	8	2,76
Glokom	7	2,41
Optik disk silikliği	5	1,72
Rudimenter iris	5	1,72
Optik atrofi	4	1,38
Anoftalmi	4	1,38
Aniridi,	3	1,03
Retinitis pigmentoza	3	1,03
Retina atrofisi	2	0,69
Ambliyopi	2	0,69
Albinoid fundus	2	0,69
Megolokornea	1	0,34
Kseroftalmi	1	0,34
Optik disk vaskülarizasyonunda artış	1	0,34
Lens subluksasyonu	1	0,34
Lökokori	1	0,34

Nöbet öyküsüne yönelik kayıtları olan 906 hastanın %39'unda (n=353) epilepsi tanısı olduğu ve bu hastaların %93,77'sinde (n=331) klinik nöbet ve elektroensefalografi ile saptanmış nöbet bulunduğu belirlenmiştir (Tablo 4.12).

Gelişim değerlendirmesine ait kayıtları olan 402 hastanın %95,51'inde (n=396) gelişim değerlendirmesi bulguları mevcut olup bu hastaların %19,95'inde (n=79) bulgular normal, %80,05'inde (n=317) bulgular anormal olarak değerlendirilmiştir. Anormal bulgusu olan hastalar içerisinde DENVER II GTT ile değerlendirilen hasta oranı %85,48 (n=271), DENVER II GTT ile global gelişim geriliği saptanan hasta oranı %60,61 (n=240); WISC-R ile değerlendirilen hasta oranı

%14,52 (n=46) WISC-R ile hafif zihinsel yetersizlik saptanan hasta oranı %7,26 (n=23), orta zihinsel yetersizlik saptanan hasta oranı %6,63 (n=21) ve ağır zihinsel yetersizlik saptanan hasta oranı %0,63 (n=2) saptanmıştır. Global gelişme geriliği olan hastaların DENVER II GTT bulguları alana yönelik olarak değerlendirildiğinde 240 hastada dil, 227 hastada kişisel ve sosyal, 245 hastada kaba motor, 239 hastada ince motor alanında gerilik saptanmıştır. (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Hastalarda epilepsi ve gelişim değerlendirmesi bulguları

	n=1474	%
<b>Epilepsi</b>	n=906	
Yok	529	58,40
Febril konvülzyon	24	2,60
Var	353	39,00
Klinik nöbet	16	4,53
Elektroensefalografi ile saptanmış nöbet	6	1,70
Klinik nöbet+ Elektroensefalografi ile saptanmış nöbet	331	93,77
<b>Gelişim Değerlendirmesi</b>	n=402	
Yok	6	1,50
Var	396	98,50
Normal	78	19,70
Anormal	318	80,30
<b>DENVER II</b>	271	85,20
Dil alanı geri	247	91,10
İzole dil alanı geri	20	7,40
Kişisel ve sosyal alan geri	224	82,70
İzole kişisel ve sosyal alan geri	-	-
Kaba motor geri	242	89,30
İzole kaba motor geri	9	3,30
İnce motor geri	236	87,10
İzole ince motor geri	2	0,70
Global gelişim geriliği	240	88,60
<b>WISC-R</b>	47	14,78
Hafif zihinsel yetersizlik	24	51,10
Orta zihinsel yetersizlik	21	44,70
Ağır zihinsel yetersizlik	2	4,30

Abdominal USG uygulanan 413 hastanın %25,91'inde (n=107) anormal bulgular saptanmıştır. Abdominal USG'de anormal bulgu saptanan 107 hastanın büyük çoğunluğu ürogenital sistem patolojileri (n=80, %74,77) iken ikinci en yüksek sıklıkta abdominal patolojiler (n=27, %25,23) saptanmıştır. Ürogenital sistem patolojileri saptanan hastalarda renal agenezi (n=16, %20), böbrek boyutlarında anormallik (n=13, %16,25), nefrolitiazis (n=11, %13,75) ve at nalı böbrek (n=8, %10) bulunmuştur. Abdominal patolojiler saptanan hastaların büyük çoğunluğunda

ise karaciğer ve dalak ilişkili patolojiler (n=23, %85,19) saptanmakla birlikte, sıklıkla hepatomegali (n=7, %30,43) ve hepatosplenomegali (n=6, %26,09) saptanmıştır.

Tablo 4.13. Hastaların abdominal ultrasonografi bulguları

	n=1474	%
<b>Abdominal ultrasonografi</b>		
Yok	1061	71,98
Var	413	28,02
Normal	306	74,09
Anormal	107	25,91
<b>Ürogenital sistem patolojileri</b>	80	74,77
Renal agenezi	16	20
Böbrek boyutlarında anormallik	13	16,25
Nefrolitiazis	11	13,75
At nalı böbrek	8	10
Hidroüreteronefroz	7	8,75
Nefrokalsinozis	6	7,5
Ekstrarenal pelvis	5	6,25
Böbrek ekojenitesinde belirgin artış ( $\geq$ Grade 3)	3	3,75
Renal ektopi	2	2,5
Böbrek kisti	2	2,5
Renal pelviste genişleme	2	2,5
Çift toplayıcı sistem	2	2,5
Bikornu uterus	1	1,25
Renal atrofi	1	1,25
Veziko üreteral reflü	1	1,25
<b>Abdominal patolojiler</b>	27	25,23
<b>Karaciğer ve dalak ilişkili patolojiler</b>	23	85,19
Hepatomegali	7	30,43
Hepatosplenomegali	6	26,09
Aksesuar dalak	3	13,04
Aspleni	1	4,35
Splenomegali	1	4,35
Situs inversus	1	4,35
Karın duvar defektleri	1	4,35
Karaciğerde fibrozis	1	4,35
Karaciğerde hemanjiyom	1	4,35
Portal hipertansiyon	1	4,35
<b>Diğer</b>	4	14,81
Malrotasyon	3	75
İntraabdominal dev vasküler malformasyon	1	25

Ekokardiyografi yapılan 578 hastanın %48,27'sinde (n=279) anormal bulgu saptanmıştır. Anormal bulgu saptanan 279 hastanın %57'sinde (n=159) atriyal septal defekt ve %15,05'inde (n=42) ventriküler septal defekt bulunmuştur.

Tablo 4.14. Transtorasik ekokardiyografi bulguları

	n=1474	%
<b>Ekokardiyografi</b>		
Yok	896	62,72
Var	578	40,46
Normal	299	51,73
Anormal	279	48,27
Atriyal septal defekt	159	57,00
Ventriküler septal defekt	42	15,05
Atriyovenriküler septal defekt	13	4,66
Fallot tetralojisi	10	3,58
Biküspit aort kapağı	9	3,23
Pulmoner stenoz	9	3,23
Valvüler	5	1,79
Pulmoner hipertansiyon	8	2,87
Aort koarktasyonu	7	2,51
Hipertrofik kardiyomiyopati	6	2,15
Çift odacıklı sağ ventrikül	4	1,43
Patent duktus arteriozus	4	1,43
Pulmoner atrezi	4	1,43
Dilate kardiyomiyopati	3	1,08
Aort yetmezliği	3	1,08
Dekstropozisyon	3	1,08
Atriyal izomerzizm	2	0,72
Pulmoner hipoplazi	2	0,72
Mitral kapak prolapsusu	2	0,72
Trunkal anomaliler	2	0,72
Pulmoner yetmezlik	2	0,72
Triküspit atrezisi	2	0,72
Aortik interrupsion	1	0,36
Aort hipoplazisi	1	0,36
Aort stenozu	1	0,36
İstmus hipoplazisi	1	0,36
Pulmoner kapak anomalisi	1	0,36

Hastaların %58,45'ine (n=835) metabolik tetkiklerin yapıldığı, metabolik tetkiklerden idrar aminoasit analizi yapılan 659 hastanın %1,67'sinde (n=11), kan aminoasit analizi yapılan 633 hastanın %1,64'ünde (n=11), ardışık kütle spektrometrisi incelemesi yapılan 428 hastanın %15,7'sinde (n=67), idrar organik asit

analizi yapılan 397 hastanın %16,12'sinde (n=66) ve tiroid fonksiyon testleri yapılan 810 hastanın %3'ünde (n=24) anormal bulgu saptandığı görülmüştür.

Tablo 4.15. Metabolik tetkik ilişkili bulgular

	n=1474	%
<b>Metabolik Tetkikler</b>		
Yok	639	44,73
Var	835	58,45
<b>İdrar aminoasit analizi</b>		
Yok	804	56,28
Var	659	46,13
Normal	648	98,33
Anormal	11	1,67
<b>Kan aminoasit analizi</b>		
Yok	830	58,10
Var	633	44,31
Normal	622	98,26
Anormal	11	1,64
<b>Ardışık kütle spektrometrisi</b>		
Yok	979	68,53
Var	428	29,96
Normal	361	84,30
Anormal	67	15,70
<b>İdrar organik asit analizi</b>		
Yok	1011	70,77
Var	397	27,79
Normal	333	83,88
Anormal	66	16,12
<b>Tiroid fonksiyon testleri</b>		
Yok	640	44,80
Var	810	56,70
Normal	786	97,00
Anormal	24	3,00

Hastaların %10,85'inin (n=160) intrauterin enfeksiyon açısından tetkik edildiği, tetkik edilen hastaların %16,25'inde (n=26) yapılan serolojik ve moleküler tetkiklerin anormal olduğu ve bu hastaların büyük çoğunluğunun (%84,60, n=22) konjenital CMV enfeksiyonu ile uyumlu olarak değerlendirildiği saptanmıştır.

Tablo 4.16. İntrauterin enfeksiyon seroloji ve moleküler tetkikleri

Seroloji	n=1474	%
Yok	1314	89,15
Var	160	10,85
Normal	134	83,75
Anormal	26	16,25
Konjenital CMV enfeksiyonu açısından anlamlı	22	84,60
Konjenital Toksoplazma enfeksiyonu açısından anlamlı	3	11,55
Konjenital Rubella enfeksiyonu açısından anlamlı	1	3,85

CMV: Sitomegalovirüs

Genetik analiz yapılan 1048 hasta (%71,1) mevcut olduğu görülmüştür. Kromozom analizi yapılan 928 hastanın %13'ünde (n=120), FISH (fluoresan *in situ* hibridizasyon) analizi yapılan 326 hastanın %16'sında (n=52), mikrodizin analizi yapılan 244 hastanın %21,72'sinde (n=53) ve tek gen analizi yapılan 159 hastanın %31,45'inde (n=50) anormal bulgu saptandığı izlenmiştir.

Tablo 4.17. Genetik tetkikler

	n=1474	%
<b>Genetik Test</b>		
Yok	426	28,90
Var	1048	71,10
<b>Kromozom analizi</b>		
Yok	546	37,00
Var	928	63,00
Normal	808	87,00
Anormal	120	13,00
<b>FISH</b>		
Yok	1148	77,90
Var	326	22,10
Normal	274	84,00
Anormal	52	16,00
<b>Mikrodizin analizi</b>		
Yok	1230	83,45
Var	244	16,55
Normal	191	78,28
Anormal	53	21,72
<b>Gen analizi</b>		
Yok	1315	92,05
Var	159	11,13
Normal	109	68,55
Anormal	50	31,45
<b>CGG tekrarı</b>		
Yok	1407	95,45
Var	67	4,55

FISH : fluoresan *in situ* hibridizasyon

Anormal karyotip analizi bulguları olan 120 hastanın %18,33'ünde (n=22) 47,XY,+21, %10'unda (n=12) 47,XX,+21 saptanmıştır. Diğer karyotip bulguları Tablo 4.18'de listelenmiştir.

Tablo 4.18. Anormal karyotip analizi bulguları

	n=120	%
47,XY,+21	23	19,16
47,XX,+21	13	10,83
47,XX,+13	4	3,33
47,XX,+18	4	3,33
47,XXX	3	2,50
46,XX, del(5)(p14)	2	1,67
1, 9, 16. kromozom perisentromerik heterokromatininde artmış instabilite	1	0,83
46,X,add(X)(p22)	1	0,83
44,XX, der(9)	1	0,83
45,X	1	0,83
45,XX, rob(13;14)(q10;q10)	1	0,83
45,X, der(1)(inv1)t(1;4)(q44;p11)	1	0,83
45,X, dic(Y;20)(q11.21;p13)	1	0,83
45,X[14]/46,X,del(X)[11]	1	0,83
46,X, del(X)(p22.3)	1	0,83
46,XX, del(10)(q25.1q26.13)	1	0,83
46,XX, 7q11.23	1	0,83
46,XX, del(10)p(13).ish subtel(10p)x1	1	0,83
46,XX, del(5)(p15.1)	1	0,83
46,XX, del(5)(qter-p14)	1	0,83
46,XX, der(4)t(17;17)(q10;q21.3)	1	0,83
46,XX, der(6)t(6;8)(q25;q23)pat	1	0,83
46,XX, der(7) t(?;7)(?;15)	1	0,83
46,XX, inv(4)(p14q33)	1	0,83
46,XX, inv(9)(p11q13)	1	0,83
46,XX, inv(9)(p12q13)	1	0,83
46,XX, rob(13;14)(q10;q10)	1	0,83
46,XX, t(13;18)[42]/46,XX, t(18;18)[8]	1	0,83
46,XX, der(21)t(4;21)(q12;q11)	1	0,83
46,XX, der(8)t(8;9)(q24.3;q34.1)	1	0,83
46,XX, t(2;6)(q21.3;q23)	1	0,83
47,XXY[16]/46,XY[4]	1	0,83
46,XY, del(4)(p15.3)	1	0,83
46,XY, del(4)(p16.1)	1	0,83
46,XY, del(5)(p15.2)	1	0,83
46,XY, der(3)(q24.25)	1	0,83
46,XY, der(12)t(11;12)(q22;p13)	1	0,83
46,XY, der(13)(q33.3;q34)	1	0,83

46,XY, der(14)t(4;14)(q31.3;q32.3)	1	0,83
46,XY, der(18q)(q21.2)	1	0,83
46,XY, der(22)t(22)(?;13.3)	1	0,83
46,XY, der(5)t(5;11)(p15.1;22.3)	1	0,83
46,XY, ins(3;?)(p25;?)	1	0,83
46,XY, rob(14;21)(1q10;1q10),+21	1	0,83
46,XY, t(1;6)(p361;p21.3)	1	0,83
46,XY, t(5;14)(p15.3;q3)	1	0,83
46,XY, der(14;21)(q10;q10),+21	1	0,83
46,XY, t(6;9;8)(p21.1;q21.1;q24.1)	1	0,83
46,X, der(X)t(14;X)(q24;p22)	1	0,83
46,XX der(10)t(2;10)(q33;q26.1)	1	0,83
46,XX, del(6)(p24)	1	0,83
46,XX, der(4)t(4;4)(p15.2;q31.3)	1	0,83
46,XX, del(Y)	1	0,83
46,XX, der(18),t(10,18)(q25;q23)	1	0,83
46,XX, der(7),t(4;7)(p15;q36)	1	0,83
46,XX, dup(11)(q1.4;q23)	1	0,83
46,XX, dup(5)(p15.3)	1	0,83
46,XX, inv(6)(p11.2;q12)	1	0,83
46,XX, inv(9)(p11q13)	1	0,83
46,XX, r(5)(p15.2q35)	1	0,83
46,XX[20]/46,XX, der(15)t(15;?)[?]	1	0,83
46,XY del(18)(q21.2)	1	0,83
46,XY, der(22)t(5;22)	1	0,83
46,XY, der(9)t(8;9)(p22;p22)	1	0,83
46,XY, r(15)(p13;q26.3)	1	0,83
46,XY, t(10;22)(q11.2;q11.2)	1	0,83
47,XX, der(22)t(11;22)(q23;q11.2)	1	0,83
47,XXX[24]/45,X[6]	1	0,83
47,XY,+21[?]/46,XY[22]	1	0,83
47,XY,+mar, wcp 18(P18Z1)	1	0,83
47,XX,+13[10]/46,XX[30]	1	0,83
47,XX, der(14)t(4;14)(q22;q31.1)	1	0,83
47,XX,+21[10]/46,XX[40]	1	0,83
47,XXY	1	0,83
47,XY,+13	1	0,83
47,XY,+mar	1	0,83
8 kromozomda inversiyon	1	0,83

Anormal FISH analizi bulgusu olan 52 hastanın %32,7'sinde (n=17) 15q11.2 delesyonu, %15,4'ünde (n=8) 5p delesyonu ve %13,5'inde (n=7) 1p36 delesyonu saptanmış, diğer anormal FISH bulguları Tablo 4.19'da gösterilmiştir.

Tablo 4.19. Anormal FISH bulguları

	n=52	%
15q11.2 delesyonu	17	32,70
5p delesyonu	8	15,40
1p36 delesyonu	7	13,50
7q11.2 delesyonu	5	9,60
4p16 delesyonu	4	7,70
22q11.2 delesyonu	3	5,75
16p13.3 delesyonu	1	1,92
20p subtelomerik delesyonu	1	1,92
4p36 delesyonu	1	1,92
5p15.3 bölgesinde duplikasyon	1	1,92
7p11.2 delesyonu	1	1,92
17q11.2 delesyonu	1	1,92
22q11.2 delesyonu	1	1,92
18p11.1 (izosentrik 18p) delesyonu	1	1,92
Xp subtelomerik delesyonu	1	1,92

Hastaların anormal mikrodizin analizi bulguları hasta sıklığına göre Tablo 4.20’de gösterilmiştir.

Tablo 4.20. Anormal mikrodizin analizi bulguları

Bölge	Duplikasyon (Dup) / Delesyon (Del).		Büyüklik	n	%
Xp22.33	Dup			1	1,89
SRY	Del			1	1,89
1q24.1.q25.2	Del	11,4 Mb		1	1,89
1q21.1q21.2	Dup	2.015kb		1	1,89
1p12	Del	1.786 kb		1	1,89
1q43q44	Del	6.912 kb		1	1,89
Yq11.221q11.23	Del	10.800 kb		1	1,89
2q33.3q37.3	Dup	35.248 kb		1	1,89
10q26.2q26.3	Del	7.130 kb		1	1,89
3q26.33q29	Del	12.049 kb		1	1,89
3q26.33	Del	33 kb		1	1,89
3q25.31q29	Dup	42428 kb		1	1,89
Xp22.33	Del	1739 kb		1	1,89
3q13.11q13.12	Del	2501 kb		1	1,89
3p26.3p24.3	Dup	20.553 kb		1	1,89
15q26.2q26.3	Del	4.218 kb		1	1,89
3p26.3	Dup	1.220 kb		1	1,89
3p26.1p24.3	Dup	9.830 kb		1	1,89
3p	Del			1	1,89
4q16.3	Del	4.297 kb		1	1,89
4p16.3p11	Dup	49.037 kb		1	1,89
4q11q13.1	Dup	8.963 kb		1	1,89
21q11.2q21.1	Del	2.611 kb		1	1,89
4p16.33p15.2	Dup	21.267 kb		1	1,89

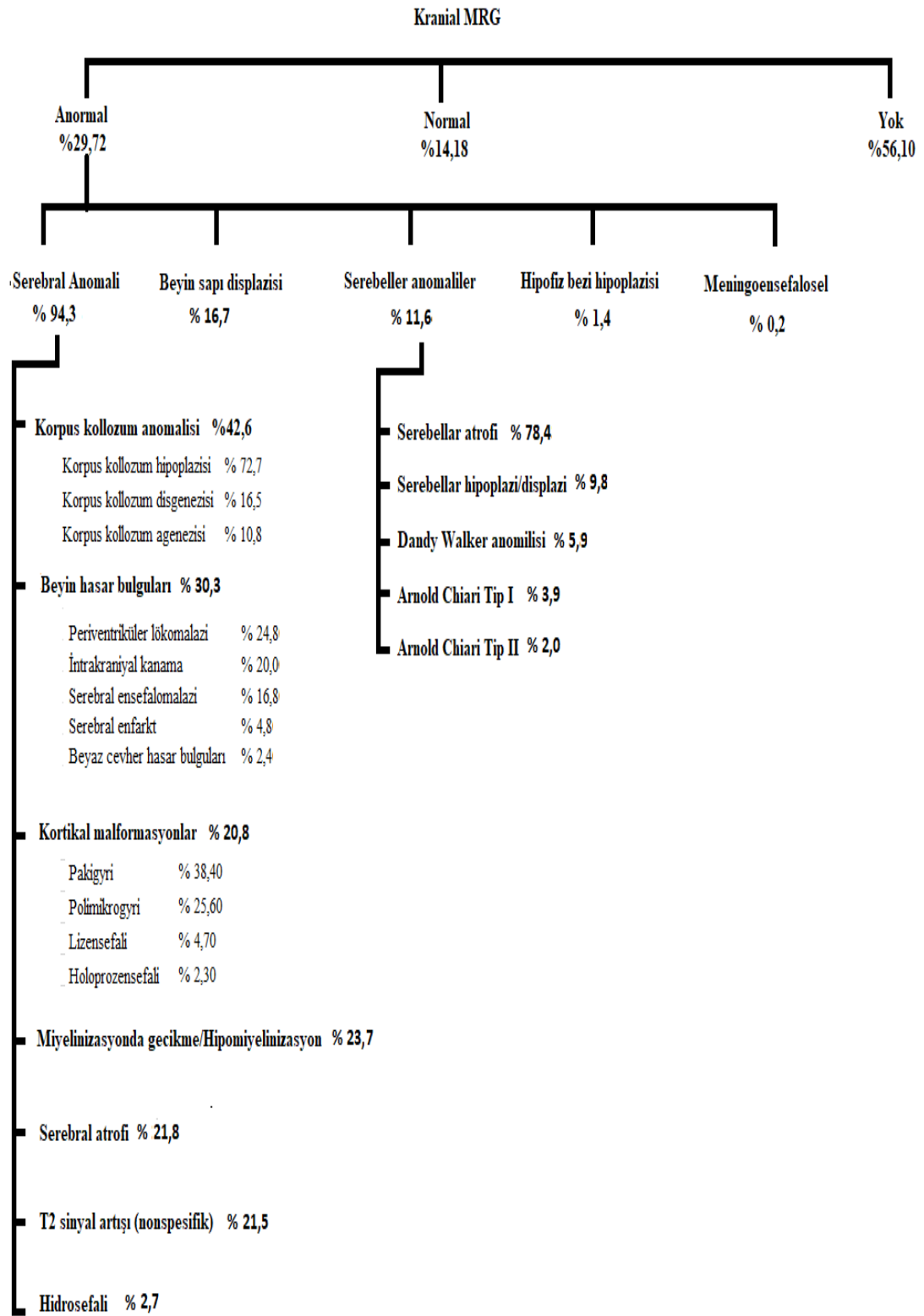
7q36.1q36.3	Del	9.458 kb	1	1,89
4p16.3	Del	3147 kb	1	1,89
6q21q22.31	Del	11.853kb	1	1,89
6q21q22	Del		1	1,89
6p25.3p24.3	Del	7.514kb	1	1,89
9q34.11q34.3	Dup	8.273 kb	1	1,89
10q26.3	Del	1.840 kb	1	1,89
7q36.22q36.3	Del	5.372 kb	1	1,89
7q36.1.q36.3	Del	9.394 kb b	1	1,89
7q21.2q21.3	Del	3.779 kb	1	1,89
7q11.23	Dup		1	1,89
7p22.1-p21.1	Del	13.436 kb	1	1,89
8q24.11	Del	1.018 kb	1	1,89
9q21.13	Del	2.069 kb	1	1,89
8p21.2p11.22	Del	14708 kb	1	1,89
8p21.1p11.1	Del	15.172 kb	1	1,89
9p24.3p13.1	Dup	38.243 kb	1	1,89
15q26.2q26.3	Del	3.866 kb	1	1,89
10q26.2q26.3	Del	5.181 kb	1	1,89
10q26.2q26.3	Del	11.175 kb	1	1,89
10q26.13q26.2	Del	11.099 kb	1	1,89
10q25.1q26.13	Del	16.281 kb	1	1,89
11q22.3q25	Dup	28.741 kb	1	1,89
12p13.33	Del	1.345 kb	1	1,89
11p14.33p11.2	Del	21.783 kb	1	1,89
13q33.3q34	Del	7.747 kb	1	1,89
13. kromozom	Dup		1	1,89
14q32.32q32.33	Del	3.533 kb	1	1,89
14q21	Dup		1	1,89
15q11.2q13.1	Del	5.755 kb	1	1,89
16p13.3	Del	1.175 kb	1	1,89
16p13.3p13.13	Dup	10.059 kb	1	1,89
16p12.2	Dup	570 kb	1	1,89
17q24.3	Dup	869 kb	1	1,89
17q22q23.1	Del	3.977 kb	1	1,89
18p11.332q11.1	Dup	18.384 kb	1	1,89
20p13p12.3	Del		1	1,89
20p13p12.3	Del	1,5 Mb	1	1,89
20p13	Del	591 kb	1	1,89
Yq11.21q11.23	Del	13.442 kb	1	1,89
16q kısmı trizomisi			1	1,89

Gen analizi anormal olan hastaların dağılımı Tablo 4.21’de gösterilmiştir. Bu grupta *MECP2* mutasyonlarının oranının %30 olduğu görülmüştür.

Tablo 4.21. Anormal gen analizi

	n=50	%
<i>MECP2</i>	15	30
<i>SFRP4</i>	3	6
<i>CANT1</i>	2	4
<i>PMM2</i>	2	4
<i>PTPN11</i>	2	4
<i>NLRP3</i>	1	2
<i>CYP21A1</i>	1	2
<i>DHCR7</i>	1	2
<i>DMD</i>	1	2
<i>EKT1</i>	1	2
<i>FBP1</i>	1	2
<i>FANCC</i>	1	2
<i>FANCD2</i>	1	2
<i>GLUT2</i>	1	2
<i>KAT6B</i>	1	2
<i>LICAM</i>	1	2
Mitokondriyal mutasyon	1	2
<i>SCL4A11</i>	1	2
<i>PHC1</i> ve <i>APC2</i>	1	2
<i>PNPLA6</i>	1	2
<i>POMT2</i>	1	2
<i>PORCN</i>	1	2
<i>RAG1, RAG2</i>	1	2
<i>RKP-DHAPAT</i>	1	2
<i>ROGD1</i>	1	2
<i>RSPRY1</i>	1	2
<i>SAMHD1</i>	1	2
<i>SCN1A</i>	1	2
<i>SCN8A</i>	1	2
<i>SKIU2L</i>	1	2
<i>SPR</i>	1	2
<i>SURF1</i>	1	2
<i>SUOX</i>	1	2
<i>TBCE</i>	1	2
<i>FAH</i>	1	2
<i>TREX1</i>	1	2
<i>UEB3B</i>	1	2

Tüm popülasyondaki hastaların %43,90'ına kraniyal MRG yapıldığı, kraniyal MRG yapılan hastaların %29,72'sinde (n=438) anormal bulgu olduğu saptanmıştır. Anormal kraniyal MRG bulgusu olan hastaların %94,3'ünde (n=438) serebral anomali, %16,7'sinde (n=73) beyin sapı displazisi, %11,6'sında (n=51) serebellar anomaliler, %1,4'ünde hipofiz bezi hipoplazisi ve %0,2'sinde (n=1) meningoensefalosel saptanmıştır (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Kranial MRG bulgularının dağılım diyagramı

Tablo 4.22. Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme bulguları

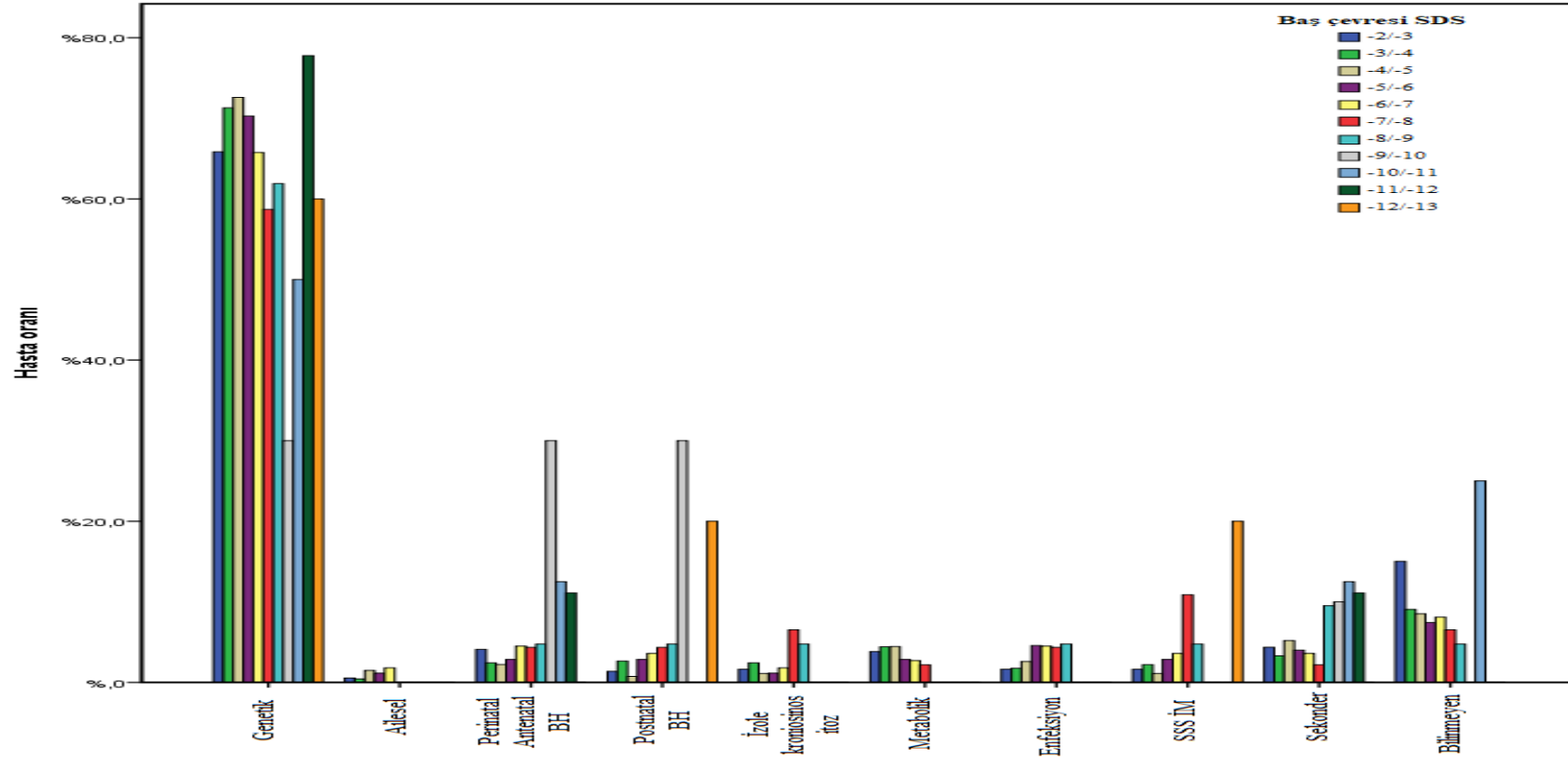
	n=1474	%
<b>Kraniyal MRG</b>		
Yok	827	56,10
Var	647	43,90
Normal	209	14,18
Anormal	438	29,72
Serebral Anomali	413	94,30
Korpus kolozum anomalisi	176	42,60
Korpus kolozum hipoplazisi	128	72,70
Korpus kolozum disgenezisi	29	16,50
Korpus kolozum agenezisi	19	10,80
Beyin hasar bulguları	125	30,30
Periventriküler lökomalazi	31	24,80
İntrakraniyal kanama	25	20,00
Serebral ensefalomalazi	21	16,80
Serebral enfarkt	6	4,80
Beyaz cevher hasar bulguları	3	2,40
Kortikal malformasyonlar	86	20,80
Pakigiri	33	38,40
Polimikrogiri	22	25,60
Lisensefali	4	4,70
Holoprozensefali	2	2,30
Miyelinizasyonda gecikme /Hipomiyelinizasyon	98	23,70
Serebral atrofi	90	21,80
T2 sinyal artışı (nonspesifik)	89	21,50
Hidrocefali	11	2,70
Beyin sapı displazisi	73	16,70
Serebellar anomaliler	51	11,60
Serebellar atrofi	40	78,40
Serebellar hipoplazi/displazi	5	9,80
Dandy Walker anomalisi	3	5,90
Arnold Chiari Tip I	2	3,90
Arnold Chiari Tip II	1	2,00
Hipofiz bezi hipoplazisi	6	1,40
Meningoensefalosel	1	0,20

Baş çevresi SD gruplarındaki tanı grubu dağılımları Tablo 4.23'de gösterilmiştir. Genetik, postnatal beyin hasarı, izole kraniyosinostozis, metabolik hastalık ilişkili, santral sinir sistemi izole malformasyonu tanılarında baş çevresi SD'lerinin -3/-4 aralığında yığılım gösterdiği belirlenmiştir. Ailesel fenotip ilişkili tanı grubunda baş çevresi SD'lerinin -4/-5 sınıfında, perinatal/antenatal beyin hasarı grubunda baş çevresi SD'lerinin -2/-3 aralığında, enfeksiyon tanı grubunda baş çevresi SD'lerinin -3/-4 ve -5/-6 aralığında, kronik hastalık ilişkili tanı grubunda baş çevresi SD'lerinin -2/-3 aralığında ve bilinmeyen tanı grubunda ise baş çevresi SD'lerinin -2/-3 aralığında yığılım gösterdiği izlenmiştir.

Perinatal/antenatal beyin hasarı ve bilinmeyen tanı gruplarında diğer tanılara kıyasla baş çevresi SD'leri -2/-3 aralığındaki hastaların oranı daha yüksek bulunmuş (Genetik: %23,8 vs Ailesel: %16,7 vs Perinatal/Antenatal BH: %30 ve Postnatal BH: %14,3 vs İzole kroniosinositoz: %21,4 vs Metabolik: %25,5 vs Enfeksiyon: %16,2 vs Santral sinir sistemi izole malformasyonu: %17,1 vs Kronik hastalık: %25,8 vs Bilinmeyen: %37,4;  $p<0,001$ ), genetik, postnatal beyin hasarı, izole kraniyosinostozis ve metabolik hastalık tanı gruplarında ise diğer tanılara kıyasla baş çevresi SD'leri -3/-4 aralığında bulunan hastaların oranı daha yüksek saptanmıştır (Genetik: %31,9 vs Ailesel: %16,7 vs Perinatal/Antenatal BH: %22 ve Postnatal BH: %34,3 vs İzole kroniosinositoz: %39,3 vs Metabolik: %36,4 vs Enfeksiyon: %21,6 vs Santral sinir sistemi izole malformasyonu: %28,6 vs Kronik hastalık: %24,2 vs Bilinmeyen: %27,9;  $p<0,001$ ). Ailesel fenotip ilişkili mikrosefali tanı grubunda baş çevresi SD'leri -4/-5 aralığında bulunan hastaların oranı diğer tanılara kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Genetik: %19,3 vs Ailesel: %33,3 vs Perinatal/Antenatal BH: %12 ve Postnatal BH: %5,7 vs İzole kroniosinositoz: %10,7 vs Metabolik: %21,8 vs Enfeksiyon: %18,9 vs Santral sinir sistemi izole malformasyonu: %8,6 vs Kronik hastalık: %22,6 vs Bilinmeyen: %15,6;  $p<0,001$ ). Enfeksiyon tanı grubunda baş çevresi SD'leri -5/-6 aralığındaki hastaların oranı diğer tanılara kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Genetik: %12,1 vs Ailesel: %16,7 vs Perinatal/Antenatal BH: %10 ve Postnatal BH: %14,3 vs İzole kraniyosinostozis: %7,1 vs Metabolik: %9,1 vs Enfeksiyon: %21,6 vs Santral sinir sistemi izole malformasyonu: %14,3 vs Kronik hastalık: %11,3 vs Bilinmeyen: %8,8;  $p<0,001$ ). Santral sinir sistemi izole malformasyonu tanı grubunda baş çevresi SD'leri -7/-8 aralığındaki hastaların oranı diğer tanılara kıyasla daha yüksek

bulunmuştur (Genetik: %2,7 vs Ailesel: %0 vs Perinatal/Antenatal BH: %4 vs Postnatal BH: %15,7 vs İzole kroniosinositoz: %10,7 vs Metabolik: %1,8 vs Enfeksiyon: %5,4 vs Santral sinir sistemi izole malformasyonu: %14,3 vs Kronik hastalık: %1,6 vs Bilinmeyen: %2,0;  $p<0,001$ ). İzole kraniyosinostozis tanı grubunda baş çevresi SD'lerin -8/-9 aralığında olan hastaların oranı diğer tanılara kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Genetik: %1,3 vs Ailesel: %0 vs Perinatal/Antenatal BH: %2 vs Postnatal BH: %2,9 vs İzole kroniosinositoz: %3,6 vs Metabolik: %0 vs Enfeksiyon: %2,7 vs Santral sinir sistemi izole malformasyonu: %2,9 vs Kronik hastalık: %3,2 vs Bilinmeyen: %0,7;  $p<0,001$ ). Perinatal/antenatal/ postnatal beyin hasarı tanı gruplarında baş çevresi SD'leri -9/-10 aralığında olan hastaların oranı diğer tanılara kıyasla da yüksek olduğu izlenmiştir (Genetik: %0,3 vs Ailesel: %0 vs Perinatal/Antenatal BH: %6 vs Postnatal BH: %8,6 vs İzole kroniosinositoz: %0 vs Metabolik: %0 vs Enfeksiyon: %0 vs Santral sinir sistemi izole malformasyonu: %0 vs Kronik hastalık: %1,6 vs Bilinmeyen: %0;  $p<0,001$ ).





Şekil 4.6. Tanılara göre baş çevresi SD dağılımları

Tablo 4.23. Tanı gruplarına göre baş çevresi SD dağılımları

Baş çevresi SD	Genetik	Ailesel	Perinatal Antenatal BH	Postnatal BH	İzole kraniyosinostozis	Metabolik	Enfeksiyon	SSS İM	KH	Bilinmeyen	p
-2/-3	241(23,8)	2(16,7)	15(30,0)	5(14,3)	6(21,4)	14(25,5)	6(16,2)	6(17,1)	16(25,8)	55(37,4)	<0,001*
-3/-4	323(31,9)	2(16,7)	11(22,0)	12(34,3)	11(39,3)	20(36,4)	8(21,6)	10(28,6)	15(24,2)	41(27,9)	
-4/-5	196(19,3)	4(33,3)	6(12,0)	2(5,7)	3(10,7)	12(21,8)	7(18,9)	3(8,6)	14(22,6)	23(15,6)	
-5/-6	123(12,1)	2(16,7)	5(10,0)	5(14,3)	2(7,1)	5(9,1)	8(21,6)	5(14,3)	7(11,3)	13(8,8)	
-6/-7	73(7,2)	2(16,7)	5(10,0)	4(11,4)	2(7,1)	3(5,5)	5(13,5)	4(11,4)	4(6,5)	9(6,1)	
-7/-8	27(2,7)	-	2(4,0)	2(5,7)	3(10,7)	1(1,8)	2(5,4)	5(14,3)	1(1,6)	3(2,0)	
-8/-9	13(1,3)	-	1(2,0)	1(2,9)	1(3,6)	-	1(2,7)	1(2,9)	2(3,2)	1(0,7)	
-9/-10	3(0,3)	-	3(6,0)	3(8,6)	-	-	-	-	1(1,6)	-	
-10/-11	4(0,4)	-	1(2,0)	-	-	-	-	-	1(1,6)	2(1,4)	
-11/-12	7(0,7)	-	1(2,0)	-	-	-	-	-	1(1,6)	-	
-12/-13	3(0,3)	-	-	1(2,9)	-	-	-	1(2,9)	-	-	

BH: Beyin hasarı, SSS İM: Santral sinir sistemi izole malformasyonu, KH: Kronik hastalık

Genetik alt gruplarında baş çevresi SDS dağılımları Tablo 4.24'de gösterilmiştir. Monogenik mikrosefali sendromları, X'e bağlı tanı 1 hasta olması nedeniyle genetik alt gruplarda kıyaslamada analize dahil edilmemiştir.

Kromozom sayısal değişiklikler ve mikrolelesyon, delesyon ve duplikasyon sendromu tanı alt grubunda olan hastalarda baş çevresi SD dağılımlarının farklılık göstermediği saptanmıştır (-2/-3 için Kromozom sayısal değişiklikler: %25,7 vs mikrolelesyon, delesyon ve duplikasyon sendromu: %25,2; -3/-4 için Kromozom sayısal değişiklikler: %24,4 vs mikrolelesyon, delesyon ve duplikasyon sendromu: %26,2; -4/-5 için Kromozom sayısal değişiklikler: %26,9 vs mikrolelesyon, delesyon ve duplikasyon sendromu: %25,2; -5/-6 için Kromozom sayısal değişiklikler: %14,1 vs mikrolelesyon, delesyon ve duplikasyon sendromu: %11,7; -6/-7 için Kromozom sayısal değişiklikler: %5,1 vs mikrolelesyon, delesyon ve duplikasyon sendromu: %7,8; -7/-8 için Kromozom sayısal değişiklikler: %3,8 vs mikrolelesyon, delesyon ve duplikasyon sendromu: %1,0; -8/-9 için Kromozom sayısal değişiklikler: %0 vs mikrolelesyon, delesyon ve duplikasyon sendromu: %1,0; -9/-10 için Kromozom sayısal değişiklikler: %0 vs mikrolelesyon, delesyon ve duplikasyon sendromu: %0; -10/-11 için Kromozom sayısal değişiklikler: %0 vs mikrolelesyon, delesyon ve duplikasyon sendromu: %1,0; -11/-12 için Kromozom sayısal değişiklikler: %0 vs mikrolelesyon, delesyon ve duplikasyon sendromu: %1,0; -12/-13 için Kromozom sayısal değişiklikler: %0 vs mikrolelesyon, delesyon ve duplikasyon sendromu: %0; p=0,980).

Monogenik mikrosefali sendromları, OD grubundaki hastalarda baş çevresi SD'leri -7/-8 aralığı diğer genetik tanı alt gruplarına kıyasla yüksek bulunmuştur (-7/-8 için Kromozom sayısal değişiklikler: %3,8 vs mikrolelesyon, delesyon ve duplikasyon sendromu: %1 vs Monogenik mikrosefali sendromları, OD: %12,2 vs Monogenik mikrosefali sendromları, OR: %3,2 vs Sendromik mikrosefali (tanımlanmamış): %2,1 vs Genetik-Diğer: %0; p<0,001).

Monogenik mikrosefali sendromları, OR ve diğer, genetik tanı alt gruplarında bulunan hastalarda baş çevresi SDS'leri -6/-7 aralığında bulunanlar diğer genetik tanı alt gruplarına kıyasla daha yüksek izlenmiştir (-6/-7 için Kromozom

sayısal değişiklikler: %5,1 vs Mikrodelesyon, delesyon ve duplikasyon sendromu: %7,8 vs Monogenik mikrosefali sendromları, OD: %16,1 vs Monogenik mikrosefali sendromları, OR: %10,8 vs Sendromik mikrosefali (tanımlanmamış): %6,9 vs Genetik-Diğer: %9,1; p<0,001).

Monogenik mikrosefali sendromları, OD, monogenik mikrosefali sendromları, OR ve sendromik mikrosefali (tanımlanmamış) hastalarda baş çevresi SDS'leri -3/-4 aralığında olanlar benzer olup diğer tanı gruplarına kıyasla yüksek saptanmıştır (-3/-4 için Kromozom sayısal değişiklikler: %24,4 vs Mikrodelesyon, delesyon ve duplikasyon sendromu: %26,2 vs Monogenik mikrosefali sendromları, OD: %34,7 vs Monogenik mikrosefali sendromları, OR: %34,4 vs Sendromik mikrosefali (tanımlanmamış): %33,1 vs Genetik-Diğer: %27,3; p=0,028).

Tablo 4.24. Genetik alt gruplarda baş çevresi SD dağılımları

Baş çevresi SDS	KSD	MDDS	MOD	MOR	Mx	SMT	Genetik-diğer	p
-2/-3	20(25,7)	26(25,2)	6(12,2)	15(16,1)	-	166(24,9)	8(36,4)	0,005*
-3/-4	19(24,4)	27(26,2)	17(34,7)	32(34,4)	1(100,0)	221(33,1)	6(27,3)	
-4/-5	21(26,9)	26(25,2)	6(12,2)	16(17,2)	-	125(18,7)	2(9,1)	
-5/-6	11(14,1)	12(11,7)	7(14,3)	12(12,9)	-	79(11,8)	2(9,1)	
-6/-7	4(5,1)	8(7,8)	3(6,1)	10(10,8)	-	46(6,9)	2(9,1)	
-7/-8	3(3,8)	1(1,0)	6(12,2)	3(3,2)	-	14(2,1)	-	
-8/-9	-	1(1,0)	1(2,0)	1(1,1)	-	10(1,5)	-	
-9/-10	-	-	-	-	-	1(0,1)	2(9,1)	
-10/-11	-	1(1,0)	1(2,0)	2(2,2)	-	-	-	
-11/-12	-	1(1,0)	2(4,1)	1(1,1)	-	3(4)	-	
-12/-13	-	-	-	1(1,1)	-	2(,3)	-	

KSD: Kromozom sayısal değişiklikler, MDDS: Mikrodelesyon, delesyon ve dublikasyon sendromu, MOD: Monogenik mikrosefali sendromları OD, MOR: Monogenik mikrosefali sendromları OR, Mx: Monogenik mikrosefali sendromları X'e bağlı, SMT: Sendromik mikrosefali (tanımlanmamış)

Genetik ve izole kraniyosinostozis tanı gruplarında dismorfik bulgusu olan hasta oranı benzer olup diğer tanı gruplarına kıyasla daha yüksek saptanmıştır (Genetik: %83,5 vs Ailesel: %16,7 vs Perinatal/Antenatal BH: %66 vs Postnatal BH:

%68,6 vs İzole kroniosinositoz: %82,1 vs Metabolik: %50,9 vs Enfeksiyon: %37,8 vs Santral sinir sistemi izole malformasyonu: %65,7 vs Kronik hastalık: %67,7 vs Bilinmeyen: %25,9;  $p<0,001$ ) (Tablo 4.25).

Perinatal/Antenatal beyin hasarı, postnatal beyin hasarı, santral sinir sistemi izole malformasyonu ve kronik hastalık ilişkili mikrosefali tanı gruplarında dismorfik bulgusu olan hasta oranı benzer olup genetik ve izole kraniyosinostozis tanı gruplarına kıyasla dismorfik bulgusu olan hasta oranı düşük saptanmıştır. (Genetik: %83,5 vs Ailesel: %16,7 vs Perinatal/Antenatal BH: %66 vs Postnatal BH: %68,6 vs İzole kroniosinositoz: %82,1 vs Metabolik: %50,9 vs Enfeksiyon: %37,8 vs Santral sinir sistemi izole malformasyonu: %65,7 vs Kronik hastalık: %67,7 vs Bilinmeyen: %25,9;  $p<0,001$ ).

Enfeksiyon, metabolik hastalık ilişkili, ailesel fenotip ilişkili ve bilinmeyen tanı gruplarına kıyasla dismorfik bulgusu olan hasta oranı yüksek saptanmıştır (Genetik: %83,5 vs Ailesel: %16,7 vs Perinatal/Antenatal BH: %66 vs Postnatal BH: %68,6 vs İzole kraniyosinostozis: %82,1 vs Metabolik: %50,9 vs Enfeksiyon: %37,8 vs Santral sinir sistemi izole malformasyonu: %65,7 vs Kronik hastalık: %67,7 vs Bilinmeyen: %25,9;  $p<0,001$ ) (Tablo 4.25).

Metabolik hastalık ilişkili mikrosefali tanı grubunda dismorfik bulgusu olan hasta oranı ailesel fenotip ilişkili, enfeksiyon ilişkili ve bilinmeyen tanı gruplarına kıyasla yüksek saptanmıştır Genetik: %83,5 vs Ailesel: %16,7 vs Perinatal/Antenatal BH: %66 vs Postnatal BH: %68,6 vs İzole kraniyosinostozis: %82,1 vs Metabolik: %50,9 vs Enfeksiyon: %37,8 vs Santral sinir sistemi izole malformasyonu: %65,7 vs Kronik hastalık: %67,7 vs Bilinmeyen: %25,9;  $p<0,001$ ) (Tablo 4.25).

Enfeksiyon ilişkili mikrosefali tanı grubunda dismorfik bulgusu olan hasta oranı ailesel fenotip ilişkili ve bilinmeyen tanı gruplarına kıyasla yüksek bulunmuştur (Genetik: %83,5 vs Ailesel: %16,7 vs Perinatal/Antenatal BH: %66 vs Postnatal BH: %68,6 vs İzole kraniyosinostozis: %82,1 vs Metabolik: %50,9 vs Enfeksiyon: %37,8 vs Santral sinir sistemi izole malformasyonu: %65,7 vs Kronik hastalık: %67,7 vs Bilinmeyen: %25,9;  $p<0,001$ ) (Tablo 4.25).

Genetik tanı alt gruplarında dismorfik bulgusu olan hastaların oranı Tablo 4.26'da gösterilmiştir. Buna göre; kromozom sayısal değişiklikler ve mikrosefali, delesyon ve duplikasyon sendromu tanı alt gruplarında dismorfik bulgusu olan hastaların oranı birbirlerine yakın olmakla birlikte, monogenik mikrosefali sendromları OD, monogenik mikrosefali sendromları OR, monogenik mikrosefali sendromları, X'e bağlı ve sendromik mikrosefali (tanımlanmamış) gruplarına kıyasla dismorfik bulgusu olan hastaların oranı daha yüksek bulunmuştur (Kromozom sayısal değişiklikler: %92,3 vs Mikrosefali, delesyon ve duplikasyon sendromu: %90,3 vs Monogenik mikrosefali sendromları, OD: %87,8 vs Monogenik mikrosefali sendromları, OR: %66,7 vs Sendromik mikrosefali (tanımlanmamış): %82,9 vs Genetik-Diğer: %100;  $p<0,001$ ).

Febril konvülsyon ise genetik tanı grubundaki hastaların %3'ünde, izole kraniyosinostozis hastaların %12,5'inde ve bilinmeyen grubun %3,7'sinde gözlenmiştir, diğer tanı gruplarında febril konvülsyon öyküsü olmadığı saptanmıştır ( $p<0,001$ ) (Tablo 4.25).

Tanı grupları arasında epilepsi oranı en yüksek postnatal beyin hasarı olan grupta (%76,9) saptandı. Bunu sırasıyla santral sinir sistemi izole malformasyonu (%69,6), perinatal/antenatal beyin hasarı (%69,4), enfeksiyon ilişkili (%56,5), bilinmeyen (%48,1), metabolik (%44,1), genetik (%33,9), kronik hastalık ilişkili (%24,1), izole kraniyosinostozis (%18,8) ve ailesel fenotip ilişkili (%14,3) izledi ( $p<0,001$ ) (Tablo 4.25).

Genetik alt grupları arasında epilepsi oranlarının anlamlı farklılık göstermediği görülmüştür (Kromozom sayısal değişiklikler: %22,6 vs Mikrosefali, delesyon ve duplikasyon sendromu: %31,4 vs Monogenik mikrosefali sendromları, OD: %21,4 vs Monogenik mikrosefali sendromları, OR: %38,1 vs Sendromik mikrosefali (tanımlanmamış): %36,3 vs Genetik-Diğer: %13,3;  $p=0,276$ ) (Tablo 4.26).

Tablo 4.25. Tanı gruplarına göre dismorfik bulgular ve epilepsi oranları

	Genetik	Ailesel	Perinatal Antenatal BH	Postnata l BH	İzole kraniyosinostozis	Metabolik	Enfeksiyon	SSS İM	KH	Bilinmeyen	p
Dismorfik bulgu	n=1013	n=12	n=50	n=35	n=28	n=55	n=37	n=35	n=62	n=147	
Yok	167(16,5)	10(83,3)	17(34,0)	11(31,4)	5(17,9)	27(49,1)	23(62,2)	12(34,3)	20(32,3)	109(74,1)	<0,001*
Var	846(83,5)	2(16,7)	33(66,0)	24(68,6)	23(82,1)	28(50,9)	14(37,8)	23(65,7)	42(67,7)	38(25,9)	
Epilepsi	n=631	n=7	n=36	n=26	n=16	n=34	n=23	n=23	n=29	n=81	
Yok	398(63,1)	6(85,7)	11(30,6)	6(23,1)	11(68,8)	19(55,9)	10(43,5)	7(30,4)	22(75,9)	39(48,1)	<0,001*
Var	214(33,9)	1(14,3)	25(69,4)	20(76,9)	3(18,8)	15(44,1)	13(56,5)	16(69,6)	7(24,1)	39(48,1)	
Febril konvülzyon	19(3,0)	-	-	-	2(12,5)	-	-	-	-	3(3,7)	

BH: Beyin hasarı, SSS İM: Santral sinir sistemi izole malformasyonu, KH: Kronik hastalık

Tablo 4.26. Genetik alt gruplarına göre dismorfik bulgular ve epilepsi oranları

	KSD	MDDS	MOD	MOR	Mx	SMT	Genetik-diğer	p
Dismorfik bulgu	n=78	n=103	n=49	n=93	n=1	n=667	n=22	
Yok	6(7,7)	10(9,7)	6(12,2)	31(33,3)	-	114(17,1)	-	<0,001*
Var	72(92,3)	93(90,3)	43(87,8)	62(66,7)	1(100,0)	553(82,9)	22(100,0)	
Epilepsi	n=31	n=70	n=28	n=42	n=1	n=444	n=15	
Yok	22(71,0)	45(64,3)	21(75,0)	24(57,1)	1(100,0)	272(61,3)	13(86,7)	0,276
Var	7(22,6)	22(31,4)	6(21,4)	16(38,1)	-	161(36,3)	2(13,3)	
Febril konvülzyon	2(6,5)	3(4,3)	1(3,6)	2(4,8)	-	11(2,5)	-	

KSD: Kromozom sayısal değişiklikler, MDDS: Mikrodelesyon, delesyon ve duplikasyon sendromu, MOD: Monogenik mikrosefali sendromu OD, MOR: Monogenik mikrosefali sendromu OR, Mx: Monogenik mikrosefali sendromu X'e bağlı, SMT: Sendromik mikrosefali (tanımlanmamış)

Gelişim değerlendirmesi yapılan hastalarda perinatal/antenatal beyin hasarı ve postnatal beyin hasarı olanların tamamında anormal bulgu saptanmıştır. Santral sinir sistemi izole malformasyonu olan hastalarda gelişim bulgusu anormal olanların oranı perinatal/antenatal beyin hasarı ve postnatal beyin hasarı olanlara kıyasla düşük diğer tanı gruplarına kıyasla yüksek saptanmıştır. Genetik ve metabolik tanı gruplarında ise gelişim değerlendirmesi anormal olan hasta oranı ailesel fenotip ilişkili, izole kroniosinositoz, enfeksiyon, kronik hastalık ve bilinmeyen tanı gruplarına kıyasla yüksek saptanmıştır (Genetik: %83,7 vs Ailesel: %33,3 vs Perinatal/Antenatal BH: %100 vs Postnatal BH: %100 vs İzole kroniosinositoz: %44,4 vs Metabolik: %86,7 vs Enfeksiyon: %66,7 vs Santral sinir sistemi izole malformasyonu: %91,7 vs Kronik hastalık: %41,7 vs Bilinmeyen: %71,4;  $p<0,001$ ) (Tablo 4.27).

Ailesel fenotip ilişkili hastalarda gelişim değerlendirmesi normal olanların oranı diğer tanı gruplarına kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Perinatal/antenatal beyin hasarı ve postnatal beyin hasarı tanı gruplarında gruplarda gelişim değerlendirmesi normal olan hasta saptanmamıştır (Genetik: %16,3 vs Ailesel: %66,7 vs Perinatal/Antenatal BH: %0 vs Postnatal BH: %0 vs İzole kraniyosinostozis: %55,6 vs Metabolik: %13,3 vs Enfeksiyon: %33,3 vs Santral sinir sistemi izole malformasyonu: %8,3 vs Kronik hastalık: %58,3 vs Bilinmeyen: %28,6;  $p<0,001$ ) (Tablo 4.27).

Genetik tanı grubunda izole dil alanı geriliği olanların oranı izole kroniosinositoz, enfeksiyon, santral sinir sistemi izole malformasyonu, kronik hastalık ve bilinmeyen tanı gruplarına kıyasla düşük saptanmıştır (Genetik: %5,4 vs Ailesel: %0 vs Perinatal/Antenatal BH: %0 vs Postnatal BH: %0 vs İzole kroniosinositoz: %25 vs Metabolik: %0 vs Enfeksiyon: %20 vs Santral sinir sistemi izole malformasyonu: %11,1 vs Kronik hastalık: %20 vs Bilinmeyen: %25;  $p=0,023$ ). Diğer gelişim gerilikleri açısından tanı gruplarına göre farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.27).

WISC-R sonuçlarının ise tanı gruplarında anlamlı farklılık göstermediği görülmüştür ( $p>0,05$ ). Gelişim değerlendirmesine ait bulgular genetik alt gruplarda anlamlı farklılık göstermedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.27).

Tablo 4.27. Tanı gruplarına göre gelişim değerlendirmesi

Gelişim Değerlendirmesi	Genetik	Ailesel	Perinatal/ Antenatal BH	Postnatal BH	İzole kraniosinostozis	Metabolik	Enfeksiyon	SSS İM	KH	Bilinmeyen	p
	n=283	n=6	n=11	n=4	n=9	n=15	n=9	n=12	n=12	n=35	
Normal	46(16,3)	4(66,7)	-	-	5(55,6)	2(13,3)	3(33,3)	1(8,3)	7(58,3)	10(28,6)	<0,001*
Anormal	237(83,7)	2(33,3)	11(100)	4(100)	4(44,4)	13(86,7)	6(66,7)	11(91,7)	5(41,7)	25(71,4)	
DENVER II	n=202	n=0	n=10	n=3	n=4	n=13	n=5	n=9	n=5	n=20	
Dil alanı geri	181(89,6)	-	10(100)	3(100)	4(100)	13(100)	5(100)	8(88,9)	5(100)	18(90)	0,954
İzole dil alanı geri	11(5,4)	-	-	-	1(25)	-	1(20)	1(11,1)	1(20)	5(25)	0,023*
Kişisel ve sosyal alan geri	166(82,2)	-	10(100)	3(100)	3(75)	13(100)	4(80)	8(88,9)	4(80)	13(65)	0,191
İzole kişisel ve sosyal alan geri	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kaba motor geri	184(91,1)	-	9(90)	3(100)	3(75)	13(100)	4(80)	8(88,9)	4(80)	14(70)	0,086
İzole kaba motor geri	9(4,5)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,999
İnce motor geri	177(87,6)	-	10(100)	3(100)	3(75)	13(100)	4(80)	8(88,9)	4(80)	14(70)	0,186
İzole ince motor geri	2(1,0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,999
Global gelişim geriliği	180(89,1)	-	10(100)	3(100)	3(75)	13(100)	4(80)	8(88,9)	4(80)	15(75)	0,252
WISC-R	n=35	n=2	n=1	n=1	n=0	n=0	n=1	n=2	n=0	n=5	
Hafif zihinsel yetersizlik	19(54,3)	-	1(100)	1(100)	-	-	-	1(50)	-	2(40)	0,763
Orta zihinsel yetersizlik	15(42,9)	2(100)	-	-	-	-	1(100)	1(50)	-	2(40)	
Ağır zihinsel yetersizlik	1(2,9)	-	-	-	-	-	-	-	-	1(20)	

BH: Beyin hasarı, SSS İM: Santral sinir sistemi izole malformasyonu, KH: Kronik hastalık

Tablo 4.28. Genetik alt gruplarına göre gelişim değerlendirilmesi

Gelişim Değerlendirmesi	KSD n=23	MDDS n=37	MOD n=11	MOR n=17	Mx n=0	SMT n=190	Genetik- diğer n=5	p
Normal	3(13)	2(5,4)	-	3(17,6)	-	38(20)	-	0,155
Anormal	20(87)	35(94,6)	11(100)	14(82,4)	-	152(80)	5(100)	
DENVER II	n=18	n=33	n=10	n=11	n=0	n=127	n=3	
Dil alanı geri	16(88,9)	32(97)	9(90)	9(81,8)	-	113(89)	2(66,7)	0,289
İzole dil alanı geri	-	-	1(10)	-	-	6(5,5)	-	0,610
Kişisel ve sosyal alan geri	14(77,8)	28(84,8)	7(70)	11(100)	-	104(81,9)	2(66,7)	0,395
İzole kişisel ve sosyal alan geri	-	-	-	-	-	-	-	-
Kaba motor geri	16(88,9)	29(87,9)	8(80)	11(100)	-	117(92,1)	3(100)	0,566
İzole kaba motor geri	1(5,6)	-	1(10)	-	-	6(4,7)	1(33,3)	0,135
İnce motor geri	17(94,4)	29(87,9)	8(80)	11(100)	-	110(86,6)	2(66,7)	0,458
İzole ince motor geri	1(5,6)	1(3,0)	-	-	-	-	-	0,152
Global gelişim geriliği	16(88,9)	29(87,9)	8(80)	11(100)	-	114(89,8)	2(66,7)	0,440
WISC-R	n=2	n=2	n=1	n=3	n=0	n=25	n=2	
Hafif zihinsel yetersizlik	1(50)	1(50)	1(100)	2(66,7)	-	13(52)	1(50)	0,999
Orta zihinsel yetersizlik	1(50)	1(50)	-	1(33,3)	-	11(44)	1(50)	
Ağır zihinsel yetersizlik	-	-	-	-	-	1(4)	-	

KSD: Kromozom sayısal değişiklikler, MDDS: Mikrodelyasyon, deleyasyon ve dublikasyon sendromu, MOD: Monogenik mikrosefali sendromu OD, MOR: Monogenik mikrosefali sendromu OR, Mx: Monogenik mikrosefali sendromu X'e bağlı, SMT: Sendromik mikrosefali (tanımlanmamış)

Postnatal beyin hasarı ve santral sinir sistemi izole malformasyonu tanı gruplarında kranial MRG bulgusu anormal olanların oranı diğer tanı gruplarına kıyasla yüksek saptanmıştır. Perinatal/antenatal beyin hasarı olan tanı grubunda ise kranial MRG bulgusu anormal olanların oranı postnatal beyin hasarı ve santral sinir sistemi izole malformasyonu tanı gruplarına kıyasla düşük, diğer tanı gruplarına kıyasla yüksek saptanmıştır (Genetik: %26 vs Ailesel: %25 vs Perinatal/Antenatal BH: %58 vs Postnatal BH: %68,6 vs İzole kraniyosinostozis: %28,6 vs Metabolik: %36,4 vs Enfeksiyon: %45,9 vs Santral sinir sistemi izole malformasyonu: %68,6 vs Kronik hastalık: %22,6 vs Bilinmeyen: %24,5;  $p<0,001$ ) (Tablo 4.29).

Ailesel fenotip ilişkili tanı grubunda korpus kollozum anomalisi olanların oranı diğer tanı gruplarına kıyasla yüksek saptanmıştır. Metabolik hastalık ilişkili, santral sinir sistemi izole malformasyonu ve bilinmeyen tanı gruplarında korpus kollozum anomalisi olanların oranı ailesel fenotip ilişkili tanı grubuna kıyasla düşük, diğer tanı gruplarına kıyasla yüksek saptanmıştır (Genetik: %44,5 vs Ailesel: %66,7 vs Perinatal/Antenatal BH: %32,1 vs Postnatal BH: %8,7 vs İzole kraniyosinostozis: %25 vs Metabolik: %57,9 vs Enfeksiyon: %33,3 vs Santral sinir sistemi izole malformasyonu: %54,2 vs Kronik hastalık: %25 vs Bilinmeyen: %55,9;  $p=0,005$ ) (Tablo 4.29).

Perinatal/antenatal beyin hasarı ve postnatal beyin hasarı tanı gruplarında olan hastalarda beyin hasar bulguları diğer tanı gruplarına kıyasla yüksek saptandı (Genetik: %21,9 vs Ailesel: %0 vs Perinatal/Antenatal BH: %85,7 vs Postnatal BH: %78,3 vs İzole kraniyosinostozis: %37,5 vs Metabolik: %15,8 vs Enfeksiyon: %53,3 vs Santral sinir sistemi izole malformasyonu: %12,5 vs Kronik hastalık: %33,3 vs Bilinmeyen: %23,5;  $p<0,001$ ) (Tablo 4.29).

Postnatal beyin hasarı tanı grubunda intrakraniyal kanama oranı diğer tanı gruplarına kıyasla yüksek saptandı (Genetik: %18,5 vs Ailesel: %0 vs Perinatal/Antenatal BH: %4,2 vs Postnatal BH: %61,1 vs İzole kraniyosinostozis: %33,3 vs Metabolik: %0 vs Enfeksiyon: %0 vs Santral sinir sistemi izole malformasyonu: %33,3 vs Kronik hastalık: %25 vs Bilinmeyen: %0;  $p=0,001$ ) (Tablo 4.29).

Enfeksiyon tanı grubunda serebral ensefalomalazi oranı diğer tanı gruplarına kıyasla yüksek saptandı (Genetik: %7,4 vs Ailesel: %0 vs Perinatal/Antenatal BH: %20,8 vs Postnatal BH: %27,8 vs İzole kraniyosinostozis: %33,3 vs Metabolik: %0 vs Enfeksiyon: %50 vs Santral sinir sistemi izole malformasyonu: %33,3 vs Kronik hastalık: %25 vs Bilinmeyen: %0;  $p=0,027$ ) (Tablo 4.29).

Kranial MRG bulgusu anormal olan ailesel fenotip ilişkili tanı grubundaki hastaların tamamında kortikal malformasyonlar saptanmış diğer tanı gruplarına kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı (Genetik: %19 vs Ailesel: %100 vs Perinatal/Antenatal BH: %3,6 vs Postnatal BH: %8,7 vs İzole kraniyosinostozis: %25 vs Metabolik: %5,3 vs Enfeksiyon: %33,3 vs Santral sinir sistemi izole malformasyonu: %70,8 vs Kronik hastalık: %0 vs Bilinmeyen: %23,5;  $p<0,001$ ) (Tablo 4.29).

Enfeksiyon tanı grubunda beyin sapı displazisi saptananların oranı diğer tanı gruplarına kıyasla yüksek saptandı, İzole kraniyosinostozis tanı grubunda da beyin sapı displazisi saptananların oranı enfeksiyon tanı grubuna kıyasla düşük, diğer tanı gruplarına kıyasla yüksek saptandı (Genetik: %18,3 vs Ailesel: %0 vs Perinatal/Antenatal BH: %6,9 vs Postnatal BH: %4,2 vs İzole kraniyosinostozis: %37,5 vs Metabolik: %5 vs Enfeksiyon: %47,1 vs Santral sinir sistemi izole malformasyonu: %12,5 vs Kronik hastalık: %21,4 vs Bilinmeyen: %11,1;  $p=0,012$ ) (Tablo 4.29).

Genetik alt gruplarda ise mikrolelesyon, delesyon ve duplikasyon sendromları tanı alt grubunda anormal kranial MRG bulgusu olanların oranı yüksek saptandı (Kromozom sayısal değişiklikler: %6,4 vs Mikrolelesyon, delesyon ve duplikasyon sendromu: %31,1 vs Monogenik mikrosefali sendromları, OD: %24,5 vs Monogenik mikrosefali sendromları, OR: %23,7 vs Sendromik mikrosefali (tanımlanmamış): %27,7 vs Genetik-Diğer: %27,3;  $p<0,001$ ). Kromozom sayısal değişiklikler tanı alt grubunda beyin hasarı bulgusu olanların oranı diğer genetik alt gruplarına kıyasla yüksek saptandı (Kromozom sayısal değişiklikler: %80 vs Mikrolelesyon, delesyon ve duplikasyon sendromu: %19,4 vs Monogenik mikrosefali

sendromları, OD: %40 vs Monogenik mikrosefali sendromları, OR: %27,3 vs Sendromik mikrosefali (tanımlanmamış): %19,8 vs Genetik-Diğer: %0; p=0,035) (Tablo 4.30).

Tablo 4.29. Tanı gruplarına kıyasla kraniyal MRG bulgularının dağılımı

Kraniyal MRG	Genetik	Ailesel	Perinatal Antenatal BH	Postnatal BH	İzole kraniyosinostozis	Metabolik	Enfeksiyon	SSS İM	KH	Bilinmeyen	p
Yok	610(60,2)	8(66,7)	17(34,0)	10(28,6)	12(42,9)	26(47,3)	16(43,2)	9(25,7)	34(54,8)	85(57,8)	
Normal	140(13,8)	1(8,3)	4(8,0)	1(2,9)	8(28,6)	9(16,4)	4(10,8)	2(5,7)	14(22,6)	26(17,7)	<0,001*
Anormal	263(26,0)	3(25,0)	29(58,0)	24(68,6)	8(28,6)	20(36,4)	17(45,9)	24(68,6)	14(22,6)	36(24,5)	
Serebral Anomali	247(93,9)	3(100,0)	28(96,6)	23(95,8)	8(100,0)	19(95,0)	15(88,2)	24(100,0)	12(85,7)	34(94,4)	0,749
Korpus kollozum anomalisi	110(44,5)	2(66,7)	9(32,1)	2(8,7)	2(25,0)	11(57,9)	5(33,3)	13(54,2)	3(25,0)	19(55,9)	0,005*
Korpus kollozum hipoplazisi	82(74,5)	2(100,0)	8(88,9)	1(50,0)	1(50,0)	10(90,9)	5(100,0)	5(38,5)	2(66,7)	12(63,2)	0,731
Korpus kollozum agenezisi	11(10,0)	-	1(11,1)	-	-	1(9,1)	-	3(23,1)	1(33,3)	2(10,5)	0,059
Korpus kollozum disgenezisi	17(15,5)	-	-	1(50,0)	1(50,0)	-	-	5(38,5)	-	5(26,3)	0,081
Beyin hasar bulguları	54(21,9)	-	24(85,7)	18(78,3)	3(37,5)	3(15,8)	8(53,3)	3(12,5)	4(33,3)	8(23,5)	<0,001*
Periventriküler lökomalazi	17(31,5)	-	5(20,8)	1(5,6)	-	1(33,3)	2(25,0)	1(33,3)	2(50,0)	2(25,0)	0,329
İntrakraniyal kanama	10(18,5)	-	1(4,2)	11(61,1)	1(33,3)	-	-	1(33,3)	1(25,0)	-	0,001*
Serebral ensefalomalazi	4(7,4)	-	5(20,8)	5(27,8)	1(33,3)	-	4(50,0)	1(33,3)	1(25,0)	-	0,027*
Serebral enfarkt	3(5,6)	-	-	-	1(33,3)	-	-	-	1(25,0)	1(12,5)	0,120
Beyaz cevher hasar bulguları	2(3,7)	-	-	-	-	-	1(12,5)	-	-	-	0,621
Kortikal malformasyonlar	47(19,0)	3(100,0)	1(3,6)	2(8,7)	2(25,0)	1(5,3)	5(33,3)	17(70,8)	-	8(23,5)	<0,001*
Pakigiri	16(34,0)	3(100,0)	-	-	2(100,0)	-	3(60,0)	7(41,2)	-	2(25,0)	0,123
Polimikrogiri	10(21,3)	-	-	-	-	-	2(40,0)	8(47,1)	-	2(25,0)	0,488
Lisensefali	1(2,1)	-	-	-	-	-	-	3(17,6)	-	-	0,350
Holoprozensefali	1(2,1)	-	-	-	-	-	-	1(5,9)	-	-	0,703
Miyelinizasyonda gecikme	64(25,9)	-	5(17,9)	3(13,0)	4(50,0)	7(36,8)	3(20,0)	2(8,3)	-	10(29,4)	0,063
Serebral atrofi	55(22,3)	-	7(25,0)	3(13,0)	1(12,5)	8(42,1)	2(13,3)	2(8,3)	3(25,0)	9(26,5)	0,350
T2 sinyali artışı (nonspesifik)	63(25,5)	-	2(7,1)	1(4,3)	1(12,5)	5(26,3)	3(20,0)	1(4,2)	5(41,7)	8(23,5)	0,018*
Hidrocefali	7(2,8)	-	-	1(4,3)	-	-	1(6,7)	1(4,2)	1(8,3)	-	0,524
Beyin sapı displazisi	48(18,3)	-	2(6,9)	1(4,2)	3(37,5)	1(5,0)	8(47,1)	3(12,5)	3(21,4)	4(11,1)	0,012*
Serebellar anomaliler	30(11,4)	-	3(10,3)	4(16,7)	-	3(15,0)	1(5,9)	5(20,8)	2(14,3)	3(8,3)	0,840
Serebellar atrofi	23(76,7)	-	3(100,0)	3(75,0)	-	3(100,0)	1(100,0)	2(40,0)	2(100,0)	3(100,0)	0,524
Serebellar hipoplazi/displazi	4(13,3)	-	-	1(25,0)	-	-	-	-	-	-	0,884
Dandy Walker anomilisi	1(3,3)	-	-	-	-	-	-	2(40,0)	-	-	0,221
Arnold Chiari Tip I	2(6,7)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,984
Arnold Chiari Tip II	-	-	-	-	-	-	-	1(20,0)	-	-	0,401
Hipofiz bezi hipoplazisi	3(1,1)	-	-	-	-	-	-	-	2(14,3)	1(2,8)	0,181
Meningoensefalosel	-	-	-	-	-	-	-	1(4,2)	-	-	0,248

BH: Beyin hasarı, SSS İM: Santral sinir sistemi izole malformasyonu, KH: Kronik hastalık

Tablo 4.30. Genetik alt gruplarda kraniyal MRG bulgularının dağılımı

	KSD	MDDS	MOD	MOR	Mx	SMT	Genetik-diğer	p
Kraniyal MRG								
Yok	68(87,2)	61(59,2)	31(63,3)	59(63,4)	-	378(56,7)	13(59,1)	
Normal	5(6,4)	10(9,7)	6(12,2)	12(12,9)	-	104(15,6)	3(13,6)	<0,001*
Anormal	5(6,4)	32(31,1)	12(24,5)	22(23,7)	1(100,0)	185(27,7)	6(27,3)	
Serebral Anomali	5(100,0)	31(96,9)	10(83,3)	22(100,0)	1(100,0)	172(93,0)	6(100,0)	0,471
Korpus kollozum anomalisi	3(60,0)	19(61,3)	5(50,0)	7(31,8)	-	71(41,3)	5(83,3)	0,082
Korpus kollozum hipoplazisi	2(66,7)	16(84,2)	4(80,0)	5(71,4)	-	54(76,1)	1(20,0)	0,111
Korpus kollozum agenezisi	-	1(5,3)	-	1(14,3)	-	7(9,9)	2(40,0)	0,314
Korpus kollozum disgenезisi	1(33,3)	2(10,5)	1(20,0)	1(14,3)	-	10(14,1)	2(40,0)	0,382
Beyin hasar bulguları	4(80,0)	6(19,4)	4(40,0)	6(27,3)	-	34(19,8)	-	0,035*
Periventriküler lökomalazi	2(50,0)	1(16,7)	-	-	-	14(41,2)	-	0,111
İntrakraniyal kanama	2(50,0)	-	-	1(16,7)	-	7(20,6)	-	0,367
Serebral ensefalomalazi	-	1(16,7)	-	-	-	3(8,8)	-	0,855
Serebral enfarkt	-	-	1(25,0)	-	-	2(5,9)	-	0,493
Beyaz cevher hasar bulguları	-	-	-	-	-	2(5,9)	-	0,999
Kortikal malformasyonlar	-	7(22,6)	3(30,0)	5(22,7)	1(100,0)	29(16,9)	2(33,3)	0,241
Pakigiri	-	3(42,9)	1(33,3)	-	-	12(41,4)	-	0,461
Polimikrogiri	-	1(14,3)	-	1(20,0)	1(100,0)	7(24,1)	-	0,563
Lisensefali	-	-	-	1(20,0)	-	-	-	0,233
Holoprozensefali	-	-	-	-	-	1(3,4)	-	0,999
Miyelinizasyonda gecikme	2(40,0)	6(19,4)	3(30,0)	4(18,2)	-	48(27,9)	1(16,7)	0,835
Serebral atrofi	2(40,0)	1(3,2)	2(20,0)	4(18,2)	-	45(26,2)	1(16,7)	0,057
T2 sinyal artışı (nonspesifik)	-	11(35,5)	2(20,0)	4(18,2)	-	46(26,7)	-	0,457
Hidrosefali	-	2(6,5)	1(10,0)	1(4,5)	-	3(1,7)	-	0,240
Beyin sapı displazisi	3(60,0)	4(12,5)	2(16,7)	4(18,2)	-	33(17,8)	2(33,3)	0,254
Serebellar anomaliler	-	2(6,3)	2(16,7)	2(9,1)	-	23(12,4)	1(16,7)	0,812
Serebellar atrofi	-	2(100,0)	1(50,0)	1(50,0)	-	18(78,3)	1(100,0)	0,593
Serebellar hipoplazi/displazi	-	-	-	-	-	4(17,4)	-	0,948
Dandy Walker anomalisi	-	-	-	-	-	1(4,3)	-	0,989
Arnold Chiari Tip I	-	-	1(50,0)	1(50,0)	-	-	-	0,045*
Arnold Chiari Tip II	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipofiz bezi hipoplazisi	-	-	-	-	-	1(,5)	2(33,3)	0,011*
Meningoensefalozel	-	-	-	-	-	-	-	-

KSD: Kromozom sayısal değişiklikler, MDDS: Mikrodelesyon, delesyon ve dublikasyon sendromu, MOD: Monogenik mikrosefali sendromu OD, MOR: Monogenik mikrosefali sendromu OR, Mx: Monogenik mikrosefali sendromu X'e bağlı, SMT: Sendromik mikrosefali (tanımlanmamış)

## 5. TARTIŞMA

Mikrosefali, çocuğun baş çevresinin aynı yaş ve cinsiyetteki akranlarından belirgin derecede küçük olmasıyla giden nadir nörolojik bir durum olup erken tanınması uygun rehabilitasyonun zamanında başlanması açısından büyük önem taşır. Bu konuda çocuğu ilk gören pediatristler, mikrosefali hakkında ailenin bilgilendirilmesinde ve hastanın ileri tetkik ve tedavi için değerlendirilmesinde önemli role sahiptir. Özellikle pediatri servislerinde yatan hastaların, hastalıklarının yaklaşık %50'sinin etiyolojisinde genetik faktörler rol oynaması, pediatristlerin genetik etiyolojili kronik hastalıklarla karşılaşma olasılığını arttırmaktadır. Bu nedenle altta yatan etiyolojinin bilinmesi, ailelere prenatal danışmanlık imkânı sağlayacağı gibi, prognozu önemli derecede etkileyecek önlemlerin alınmasında hekimi doğru yönlendirecektir. Mikrosefalik çocuk hastalarda etiyolojik, klinik ve laboratuvar bulguların incelendiği bu araştırma geniş örneklem sayısı ile mikrosefalide etiyolojik tanı dağılımını göstermek amacıyla yapılmıştır.

Mikrosefali etiyolojisi heterojen, kompleks ve multifaktöriyeldir. Radyasyon, intrauterin infeksiyonlar, gebelikte alkol alımı ve ilaç kullanımı, travma gibi çevresel faktörler, kromozomal bozukluklar ve genetik sendromlar, izole otozomal resesif geçiş gösteren mikrosefali, metabolik hastalıklar ve nöronal migrasyon anomalileri başlıca nedenlerdendir[8, 20]. Edinsel faktörler normal büyüyen bir beyne sekonder hasar vererek beynin gelişimini yavaşlatır ya da duraksatır. Hipoksik-iskemik ensefalopati; sitomegalovirüs, toksoplazma, rubella, herpes, sifilis, HIV ve Zika virüsünün sebep olduğu prenatal enfeksiyöz hastalıklar; ya da maternal fenilketonüri ve fetal alkol sendromu gibi etkenler mikrosefalinin en sık çevresel etkenleridir.

Mikrosefali etiyolojisinde cinsiyet faktörü ile ilgili farklı görüşler mevcuttur. Bazı araştırmalarda cinsiyet oranları birbirine yakın iken [280], bazı çalışmalarda kız cinsiyetin daha fazla olduğu [281-283], bazılarında ise erkek cinsiyetin daha fazla olduğu [284] bildirilmiştir. Çalışmamızda erkek cinsiyet oranı %54,3, kız cinsiyet oranı %45,7 ve erkek/kız oranı 1.2/1 olarak saptanmıştır. Çalışmalardaki bu

farklılıkların neden kaynaklandığı henüz belirlenmemiştir ancak herediter mikrosefali ile ilişkili genlerdeki yaygın varyantların X' e bağlı aktarılması nedeniyle cinsiyet ve mikrosefali ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada erkek oranı daha fazla gözlenmiştir [285].

Otozomal resesif primer mikrosefali, herhangi bir nörolojik bulgunun eşlik etmediği, genetik heterojenite izlenen ve klinikte zeka geriliği görülebilen gelişimsel bir anomalidir. Otozomal resesif primer mikrosefalinin embriyolojik dönemde nörogenez esnasında gerekli sayıda nöron üretilmemesi neticesinde ortaya çıktığı belirtilmektedir. Bu bozukluğa neden olan genlerin, hücre döngüsünde mitozu giden yoldaki basamaklardan birisini duraklatmak suretiyle olması gerekenden daha az miktarda nöron üretilmesine yol açtığı veya yeterli sayıda nöron üretilmesinden sonraki süreçlerde artmış apoptozisten dolayı hücre sayısında azalmaya yol açtığı düşünülmektedir [2].

Okul çağına gelmiş çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yapılan bir çalışmada, hastaların %15'inde mikrosefali geliştiği saptanmış, mikrosefalinin gestasyon yaşının 26 haftadan küçük olması ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir [26]. Mikrosefali etiyojisinde prematürelilik önemli bir risk faktörü olarak bildirilmektedir [253]. Brezilya'da yapılan bir prevalans çalışmasında 2000-2015 yılları arasındaki doğan çocuklar incelenmiş ve preterm doğum olanlarda mikrosefali prevalansı diğer doğum haftalarına kıyasla en yüksek düzeyde saptanmıştır[283]. Çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğunda doğum ağırlığı gebelik haftasına göre normal olmakla birlikte, doğum ağırlığı gebelik haftasına göre düşük saptanan mikrosefalik hastaların oranı %23,9 bulunmuş, ayrıca tüm hastaların büyük çoğunluğunun (%90,85) 34-38. haftalar arasında doğduğu saptanmıştır.

Preeklampsi hamileliğe özgü bir hastalık olup hemen hemen her organ sistemini etkileyebilecek patofizyolojik değişikliklerle sonuçlanır ve annede çoklu organ bozulmasına neden olabilir [286-288]. Bu bozukluğun vazospazm, endotel disfonksiyonu ve iskeminin bir sonucu olduğu düşünülmektedir [288, 289]. Preeklampsi fetal büyüme geriliği ve erken doğum ile yenidoğan morbidite ve mortalitesinde artışla ilişkilidir [288, 289] Preeklampsinin anne ve fetüs üzerine olan

etkileri bilinmekle birlikte, konjenital malformasyonla ilgili fetal etkiler olup olmadığını tanımlamak için çok az bilgi vardır. Konjenital anormallikler ve preeklampsi ile komplike olan hamilelikler arasındaki ilişki genellikle düşük olasılıklıdır, çünkü preeklampsinin başlaması gebeliğin ikinci bölümünde iken, çoğu konjenital anormaller için kritik dönem başlangıç gebelik haftalarıdır[290]. [Amerika’da preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon nedeni ile izlenen gebelerle, normotansif kontrol grubundaki gebeler arasında yapılan bir çalışmada, tek organlı sistem malformasyonlarından mikrosefali ve hipospadias için, preeklampsi bulunan gebelerle diğerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ve hem preeklampsinin hem de gestasyonel hipertansiyonun fetal büyüme geriliği açısından risk faktörü olduğu belirlenmiştir[291]. Çalışmamızda gestasyonel hipertansiyon kayıtlarına ulaşılan 675 hastanın %5,93’ünün (n=40) annesinin gebelik izleminde hipertansiyon nedeni ile izlendiği, 2 hastanın da annesinin preeklampsi geçirdiği saptanmıştır

GDM hamilelik sırasında başlangıçta veya gebeliğin ilk kontrolü sırasında tanınan, değişken şiddetli hiperglisemi ile sonuçlanan bir glukoz intoleransı olarak tanımlanır[292]. ABD’de tüm gebeliklerin %7’si GDM ile komplikedir[293]. GDM preeklampsi, makrozomi, hiperinsülinemi, hipokalsemi, solunum sıkıntısı, ölü doğum ve doğum travması gibi çeşitli maternal ve perinatal sonuçlarla ilişkilidir[294]. Kanada’da yapılan bir çalışmada primer mikrosefali için risk faktörleri değerlendirilmiş ve GDM ile mikrosefali arasında ilişki saptanmamıştır, ancak gebelik öncesinde diyabetes mellitus tanısı olan annelerin gebeliklerinde mikrosefali sıklığının %48 oranında arttığı bildirilmiştir ve bu durum kötü metabolik kontrollü diabetes mellitus olan annelerde gelişen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla plasental dolaşımın bozulması ile ilişkilendirilmiştir[295]. Çalışmamızda GDM kayıtlarına ulaşılan 683 hastanın %6,6’sının (n=45) annesinin GDM nedeni ile izlendiği ve annesinde gebelik öncesinde diyabetes mellitus olan hasta olmadığı saptanmıştır.

Hipotiroidi gebelikteki en sık tiroid bozukluğudur ve tüm gebelerin %3-5’ini etkiler[296]. Hipotiroidizm, tekrarlayan düşük, diyabetes mellitus ve daha yüksek sezaryen oranları ile ilişkilidir[297]. Amerika’da yapılan bir çalışmada hipotiroidi

nedeni ile izlenen gebelerde mikrosefali görülme sıklığı arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır[298].

İntrauterin dönemde kokain, alkol, enfeksiyon ve hipoksiye maruz kalan bebeklerde mikrosefali görülme sıklığının artış gösterdiği bildirilmesine karşın[8, 20], araştırmamızda radyasyon maruziyeti (%1,83), maternal sigara (%3,29) ve alkol kullanım (%0,7) oranları, gebelikte ilaç kullanım oranı (%21,3) düşük saptanmıştır. Dolayısıyla bu etkenler mikrosefali açısından daha nadir nedenler olarak düşünülebilirse de, retrospektif olarak ulaşılan tıbbi kayıtlarda radyasyon maruziyeti, maternal sigara ve alkol kullanımını öyküsünün bulunmaması bu sonuca varmayı olanaksız kılmaktadır.

Antiepileptik ilaçların teratojenik etkileri, günlük nöroloji pratiğinde büyük bir endişe kaynağıdır. Yayınlarda konjenital malformasyon riskinde artış sodyum valproat ile ilişkilendirilmiştir[299-301]. Antiepileptik ilaçlara doğum öncesi maruz kalmanın zararlı etkileri sadece yapısal kusurlar olarak ortaya çıkmaz, aynı zamanda büyüme kısıtlaması ve bilişsel gelişim ve davranış üzerindeki etkileri de içerebilir[302-305]. Aktif epilepsili gebelerin çoğu, nöbetler ciddi fetal veya maternal komplikasyonlara yol açabileceği için gebelik sırasında antiepileptik ilaç tedavisine devam etmeye teşvik edilmektedir[306, 307]. Norveç'te 2014 yılında yapılan bir çalışmada, annenin gebeliğinde epilepsi nedeni ile ilaç kullandığı 2600 çocukta antiepileptik ilaç ilişkili malformasyonlar değerlendirilmiş, topiramata maruz kalan çocuklarda mikrosefali, düşük doğum ağırlığı ve malformasyon riskinde artış saptanmış, lamotrijin, karbamazepin, okskarbazepin ve levetirasetam kullanımı nispeten güvenli olarak değerlendirilmiş, ancak özellikle yapısal bozukluğu olan çocuk sahibi olan annelerin sodyum valproat kullanmasının malformasyon riskini önemli derecede arttırdığı saptanmıştır[308]. Çalışmamızda 2 hastanın mikrosefali bulgusu maternal valproat kullanımını ile ilişkili değerlendirilmiştir

Grubumuzda çok az sayıda hastanın fetal ekokardiyografi ve fetal MRG kaydına ulaşılabilmiştir. Antenatal dönemde yapılan herhangi bir ölçümde baş çevresinde küçüklük saptanması halinde ileri tetkiklerin planlanması için perinatoloji

ve genetik uzmanına yönlendirilmesi ve uygun şekilde ayrıntılı USG, fetal MRG veya fetal karyotip analizi ile değerlendirilmesi sağlanmalıdır.

Doğum baş çevresi bilinen hasta sayısı araştırma popülasyonu içerisinde küçük bir hasta popülasyonunu oluşturduğu için tarama testleri, prenatal USG ve fetal karyotipi analizi sonuçları ile mikrosefali sıklığı ilişkili değerlendirmeler yapılmamıştır.

Mikrosefali etiyojisine yönelik yapılan çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Özellikle de mikrosefalik çocuklarda genetik mutasyonların prevalansı ve tipi hakkında yeterli veri mevcut değildir, fakat son yıllarda bu konuda yapılan çalışmalar hızla artmaktadır. Mikrosefali genetiği hızla gelişen bir alan olduğundan, mikrosefalik çocuklarda diyagnostik tetkikin bir parçası olarak genetik testin öneminin yeterince anlaşılması için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu nedenle araştırmamız 5 yıllık retrospektif bir kohort çalışması olarak planlanmış olup, elde ettiğimiz veritabanına ait bulguların ileride yapılacak çalışmalar için iyi bir kaynak olacağı düşünülmektedir. Bu konuda yapılacak genetik çalışmalar prenatal ve postnatal tanı ile gen terapisi, kök hücre terapisi gibi tedaviler için fayda sağlamanın yanı sıra, genetik danışmanlık açısından da hasta ve yakınlarının bilgilendirilmesi, bilinçlendirmesi, aile planlaması ve prenatal tanı olanaklarının değerlendirilebilmesi konularında önem taşır.

Son dönemde yapılan çalışmalarda -2/-3 SD arasında olan mikrosefalik hastaların aslında mikrosefalik olmadığı, gerçek mikrosefalik olan hastaların -3 SD altında baş çevresi olan hastalar olduğu tartışılmaktadır. [15, 309] Aynı zamanda yapılan çalışmalarda -2/-3 SD arasında baş çevresine sahip olan hastaların perinatal/antenatal (hipoksi, hipoglisemi) veya postnatal (intrakraniyal kanama, malnütrisyon) etkilenme ile ilişkili olduğu değerlendirilmiştir. [15, 309] Çalışmamızda da önlenebilir nedenlerin ağırlıkta olduğu perinatal/antenatal beyin hasarı tanı grubu ile kronik hastalık ilişkili tanı grubunda baş çevresi persentili -2/-3 SD arasında ancak literatürün aksine postnatal beyin hasarı tanı grubunda baş çevresi persentili -3/-4 SD arasında saptanmıştır.

Literatürde mikrosefali hastalarındaki genetik çalışmaları bildiren yayınların sayısı giderek artmakla birlikte altta yatan genetik anormalliklerin prevalansı ve spesifik tipi hakkında henüz yeterli veri mevcut değildir. 2000 yılında yapılan bir çalışmada 30 bebekte prenatal dönemde ultrasonografi ile mikrosefali belirlenmiş ve bu hastaların %23,3'ünde bir kromozom bozukluğuyla birliktelik, %23,3'ünde multiple konjenital anormallikler ve %20'sinde de spesifik genetik sendromlar saptanmıştır, ayrıca hastaların %16,7'sinde genetik anormallikler ile birlikte olan holoprozensefali belirlenmiştir[310]. 2004 yılında mikrosefali şüphesiyle başvuran 58 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların 9'unda bir genetik etiyoloji saptanmış, 1 hastada Angelman sendromu, 1 hastada tüberozskleroz, 2 hastada çeşitli konjenital anormallikler ve 5 hastada ise aile öyküsünde mikrosefali olduğu belirlenmiştir[311]. Mikrosefali, nedenleri şimdiye kadar bulunamamış olan, ancak daha fazla araştırma ile ortaya çıkarılabilecek çok sayıda sendromlar dahil, pek çok genetik etiyolojiyle birlikte görülebilir. Araştırmamızda hastaların çoğunluğu (%68,72) genetik etiyoloji tanı grubu içerisinde değerlendirilmiştir. Literatürün tersine genetik etiyolojilerin araştırmamızda fazla olması hastanemizin üçüncü basamak sağlık kuruluşu olması, diğer etiyolojik gruplara dahil edilebilecek hastaların hastanemize başvurmuyor olması olasılığı ile ilişkili olabilir.

Genetik faktörler arasında tek gen mutasyonları, kromozomun sayısal anormallikleri, mikrolelesyon, delesyon ve duplikasyon gibi mekanizmalar mikrosefali nedenleri olarak gösterilmiştir[18, 19]. Sendromik mikrosefali de Trizomi 21, Trizomi 13 ve Trizomi 18 gibi kromozomal anomalilerin ya da çok daha nadir görülen Williams sendromu, Cornelia de Lange sendromu, Smith-Lemli-Opitz sendromu gibi multiple anomaliler ile giden sendromların bir parçası olabilir.

Araştırmamızda tanımlanmamış sendromik mikrosefali (%65,84, n=667) oranı genetik tanı grubunda en yüksek bulunan tanı alt grubudur. Tüm dünya ile benzer şekilde ülkemizde de mikrosefalik çocukların etiyolojisine yönelik genetik çalışmalar hız kazanarak devam etmektedir.

Çalışmamızda genetik tanı grubu içerisinde ikinci en yüksek sıklıkta mikrolelesyon, delesyon ve duplikasyon sendromları (n=103, %10,17) yer almaktadır.

Mikrodelesyon, delesyon ve duplikasyon sendromları içerisinde en sık Angelman (n=10, %9,71) ve Cri du Chat sendromu (n=10, %9,71) saptanırken, ikinci sırada Prader-Willi (n=9, %8,74) sendromu ve üçüncü sırada 1p36 delesyonu (n=8, %7,77) saptanmıştır.

Angelman sendromunun klinik özellikleri ile tanı kriterlerinin belirlendiği bir çalışmada %80'den fazla hastada mikrosefali görüldüğü saptanmıştır ve tanı kriteri olarak değerlendirilmiştir ancak ilerleyen yıllarda genotip-fenotip korelasyon çalışmalarında 15q11.2q13 delesyonu saptanan hastalarda mikrosefalinin çok daha yaygın olduğu saptanmıştır[214]. Çalışmamızda delesyon olmayan tip AS olmadığı için genotip-fenotip ilişkili karşılaştırma yapılamamıştır.

Cri du Chat sendromuna yönelik yapılan çalışmalarda mikrosefali kardinal bulgu olarak değerlendirilmiş ve delesyon büyüklüğüne göre şiddetinin değiştiği saptanmıştır[83, 84]. Çalışmamızda 10 hastada 5p delesyonu saptandı, ancak hastanemizde sıklıkla 1p36 delesyonu sendromu genetik tanısı FISH analizi ile değerlendirildiği için hastaların 8'ine 5p delesyonuna yönelik yapılan FISH analizi ile ve 2'sine mikrodizin analizi ile tanı konmuştur. Genotip-fenotip ilişkisine yönelik olarak delesyon büyüklüğüne göre kıyaslama delesyon büyüklüğü bilinen hasta sayısının az olması nedeni ile yapılmamıştır.

PWS'nin delesyon ve diğer tipleri arasında yapılan bir genotip-fenotip korelasyon çalışmasında 167 hastanın tamamının baş çevresi doğumda normal olarak değerlendirilmiş ve delesyon dışı tiplerinde baş çevresinin delesyon tipiyle karşılaştırıldığında daha küçük olduğu bulunmuş, ancak istatistiksel bir anlam saptanamamıştır[225]. Çalışmamızda delesyon dışı tipte PWS olmadığı için genotip-fenotip ilişkili karşılaştırma yapılamamıştır.

1p delesyonu sendromu olan hastaların genotip-fenotip korelasyonunun mikrodizin analizi ile değerlendirildiği bir derleme çalışmasında 1p36 bölgesindeki *RERE* ve *SPEN* genlerini içeren bölgelerdeki delesyonun 1p36 bölgesindeki diğer genlere kıyasla mikrosefaliyle daha sıklıkla ilişkili olduğu fenotip değerlendirmesiyle saptanmıştır[312]. Çalışmamızda 8 hastada 1p36 delesyonu saptanmış ancak

hastanemizde sıklıkla 1p36 delesyonu sendromu genetik tanısı FISH analizi ile değerlendirildiği için hastaların 7'sine 1p36 delesyonuna yönelik yapılan FISH analizi ile ve birine mikrodizin analizi ile tanı konduğu saptanmıştır. Genotip-fenotip ilişkisine yönelik olarak delesyon büyüklüğüne göre kıyaslama delesyon büyüklüğü bilinen hasta sayısının az olması nedeni ile yapılmamıştır

Çalışmamızda genetik tanı grubu içerisinde üçüncü sıklıkta otozomal resesif geçişli monogenik sendromlar (n=93, %9,18) yer almaktadır. Otozomal resesif geçişli monogenik mikrosefali sendromları içerisinde ise en sık Fankoni aplastik anemisi (n=18, %19,35), ikinci sırada Rett sendromu ve üçüncü sırada Cockayne sendromu (n=8, %8,6) gözlenmiş, gen analizi anormal olan hastalarda çoğunlukla (%30) *MECP2* geninde mutasyon saptanmıştır.

*MECP2* genindeki mutasyon Rett sendromundan sorumludur. Rett sendromu X'e bağlı dominant geçişli olduğundan kızlarda görülür, ancak 47,XXY karyotipi nedeniyle mozaizm bulunan erkek hastalarda da gözlenmiştir[313, 314]. Normal 46,XY karyotipi olan erkeklerde de *MECP2* mutasyonları olabildiği, bu hastalarda neonatal başlangıçlı ensefalopati gözlendiği ve bu çocukların çoğunun hastalığın ağır seyri nedeniyle iki yaşından önce kaybedildikleri bildirilmiştir[315]. Postnatal 6-18 aylık normal nöromotor gelişim sürecini takiben, dil ve motor becerilerde gerileme, gelişimde duraklamayla başlayan Rett sendromunda, amaçlı el kullanımının kaybı ve bunun yerine tekrarlayıcı stereotipik hareketlerin geçtiği izlenir[316]. Geç çocukluk döneminde oluşan anormal korteks gelişiminden, subkortikal düzenleyici sistemler, beyin sapı, bazal ön beyin çekirdekleri ve bazal gangliyonların fonksiyon bozukluklarının sorumlu olduğu, özellikle 18-24. aylarda otistik davranışlar, ataksi, tremor ve edinsel mikrosefali gibi bulguların geliştiği bildirilmektedir[317, 318]. Rett sendromu tanısı olan hastalarımızın tamamı kız ve *MECP2* mutasyonu saptanmıştır.

Fankoni aplastik anemisi (FAA) kemik iliği yetmezliğinin en sık kalıtsal nedenidir[319]. Günümüzde FAA ile 20 gen ilişkilendirilmiş, ilişkilendirilen genler *FANC* olarak adlandırılmış ve en sık *FANCA*, *FANCC*, *FANCG* ve *FANCD2* genlerinde mutasyon saptanmıştır. Hastalık ile ilişkili *FANCB* geni X kromozomunda, diğer *FANC* genleri ise otozomal kromozomlarda bulunur, *FANC* genlerinin tamamı

resesif geçişlidir[319]. Birçok popülasyonda, FAA sıklığı 1/200.000 olarak bildirilmiştir, ancak Aşkenazi Yahudilerinde (~1/30.000) ve Afrikanerlerde (1/22.000) daha yüksek olduğu bildirilmektedir[320, 321]. Tipik olarak FAA'da 3 klinik aşama vardır, doğumda ve erken çocukluk döneminde yapısal bozukluklar dışında herhangi bir bulgu vermez, geç çocukluk dönemi ile birlikte kemik iliği yetmezlik bulguları gelişir, hastalar sıklıkla kemik iliği yetmezlik bulguları geliştikten sonra tanı alırlar, ergenlerde ve genç erişkinlik döneminde ise akut miyeloid lösemi, miyelodisplastik sendrom gibi miyeloid seri patolojileri riski artar. Yapısal bozukluk olarak FAA hastalarında başparmak, ön kol ve kol anomalileri, üriner sistem malformasyonları, mikrooftalmi, mikrosefali ve *café au lait* lekeleri görülebilir[319, 322, 323]. 2018 yılında güncellenen bir derleme çalışmasında genotipten bağımsız olarak mikrosefali sıklığı %20 olarak belirlenmiştir[324]. Çalışmamızda 18 FAA tanılı hasta saptanmıştır ancak sadece 2 hastanın genetik mutasyonu bilindiği için genotip-fenotip ilişkisi değerlendirilmemiştir.

Araştırmamızda Cockayne sendromu olan 8 hastaya klinik değerlendirme ile tanı konulmuştur.

Çalışmamızda genetik tanı grubu içerisinde dördüncü sıklıkta kromozom sayısal değişiklikleri ile ilişkili sendromlar (n=78, %7,70) yer almaktadır. Kromozom sayısal bozuklukları içerisinde en sık Down sendromu (n=42, %53,85) gözlenmiş, literatürle uyumlu olarak Down sendromu mikrosefali etiyojisi açısından önemli olarak değerlendirilmiştir

Çalışmamızda genetik tanı grubu içerisinde beşinci sıklıkta otozomal dominant geçişli monogenik mikrosefali sendromları (n=49, %4,84) yer almaktadır. Otozomal dominant geçişli monogenik mikrosefali sendromları içerisinde ise en sık Cornelia de Lange Sendromu (n=11, %22,45) ve ikinci sırada Rubinstein-Taybi Sendromu (n=8, %16,33) gözlenmiştir.

Araştırmamızda Cornelia de Lange sendromu olan 12 hastaya klinik değerlendirme ile tanı konulmuştur.

Rubinstein Taybi sendromu (RTS) (OMIM #180849) ilk olarak 1963 yılında Rubinstein ve Taybi tarafından büyüme ve gelişme geriliği, şiddetli zihinsel yetersizlik ve yapısal anomalilerle tanımlanmıştır[325]. RTS sıklığı 100.000 ila 125.000 canlı doğumda bir olarak bildirilmiştir[326]. Günümüzde RTS ile ilişkili 2 gen; *CREBBP* ve *EP300* bildirilmiştir. *CREBBP* gen bölgesine (16p13.3) yönelik yapılan FISH analizi ile yaklaşık %10 hastada mikrodelyasyonu tespit ederken, mikrodizin analizi ile %40-50 hastada *CREBBP* patojenik varyantlarının saptandığı bildirilmiştir[327]. *EP300*'deki patojenik varyantlar ise RTS hastalarının %3-8'inde tanımlanmaktadır. [327] RTS büyüme gelişme geriliği, mikrosefali, dismorfik yüz özellikleri, geniş baş parmakları ve büyük ayak parmakları ile karakterizedir[328]. İtalya' da yapılan bir derleme çalışmasında RTS'de mikrosefali sıklığı %20-95 arasında bildirilmiştir. Genotip-fenotip korelasyonuna yönelik yeterli çalışma bulunmamaktadır[326].

Araştırmamızda belirlenen tanı grupları arasında ikinci sırada kronik hastalık ilişkili mikrosefali etiyolojileri bulunmaktadır. Kronik hastalık ilişkili tanı grubunun immün yetmezlik (n=14, %22,58) ve büyüme hormonu eksikliği (n=12, %19,35) tanısı olan hastalardan oluştuğu saptanmıştır. İmmün yetmezlik tanısı olan hastaların sık enfeksiyon geçirme ile ilişkili olarak büyüme hormonu eksikliği olan hastaların ise büyüme faktörlerinde yetersizlik olması nedeniyle büyüme ile birlikte baş çevresinin de etkilenmesi sonucunda mikrosefali oldukları öngörülmüştür. Hastaların etiyolojilerinde öncelikle sekonder mikrosefali grubu içerisinde postnatal etkilenme düşünülse de çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı basamağı olan hasta popülasyonunda doğum baş çevresinin çoğunlukla not edilmemiş olması nedeni ile kesin olarak değerlendirme yapılamamıştır.

Çalışmamızda metabolik hastalık ilişkili tanı grubundaki hastalar tüm popülasyonda üçüncü sıklıkta olup büyük çoğunluğunun mitokondriyal hastalık (n=11, %20) ve hiperfenilalaninemi (n=8, %14,55) tanısı olan hastalardan oluştuğu saptanmıştır.

Mikrosefali etiyolojisinde metabolik bozuklukların prevalansının %1 civarında olduğu tahmin edilmektedir[231]. Çocuklarda gözlenen nörometabolik hastalıklarda mikrosefali, gelişme geriliği, konvülsiyonlar, hipo/hipertoni, anormal göz bulguları,

ekstrapiramidal ve serebellar bulgular, kardiyak anomaliler ve beslenme problemleri gözlenebilmektedir[329, 330]. Araştırmamızda idrar aminoasit analizi yapılan hastaların %1,67'sinde, kan aminoasit analizi yapılan hastaların %1,64'ünde, ardışık kütle spektrometrisi yapılan hastaların %15,7'sinde, idrar organik asit analizi yapılan hastaların %16,12'sinde ve tiroid fonksiyon testi yapılan hastaların %3'ünde anormal bulgular saptanmıştır. Metabolik bozukluklar, fetüs beyninin toksik seviyelerde fenilalanine maruz kaldığı maternal fenilketonüri, bir L-serin biyosentez bozukluğu olan fosfogliserat dehidrogenaz eksikliği ve 2-ketoglutarik asidüriyle birlikte olan Amish ölümcül mikrosefalisi hariç sendromik olmayan primer mikrosefali ile nadiren birliktelik gösterir[331]. Metabolik bozuklukların daha çok sekonder mikrosefaliye neden olması ve tipik olarak global gelişme geriliği eşliğinde görülmesi beklenir. Doğuştan metabolizma hastalıklarında primer mikrosefali oluşmasında toksik metabolitlerin birikmesi, mitokondriyal hastalık gibi intrauterin metabolit eksikliği ile ilişkili metabolik hastalıklar[28-36] intrauterin beyin hasarına yol açarak rol oynar[3]. Araştırmamızda metabolik hastalık ilişkili mikrosefali hastalarında çoğunlukla mitokondriyal hastalık (%20,00) gözlemlendi. Global gelişim geriliği olan çocuklarda yapılan bir çalışmada metabolik hastalık prevalansı %1-5 arasında bildirilmiştir[332]. Araştırmamızda hastaların %3,73'ünde metabolik bozukluk saptanmış olup metabolik bozukluk saptanan hastaların tamamında global gelişim geriliği saptanmıştır. Anne ve baba arasında akrabalık olması, akrabalarda benzer bir aile öyküsü, epizodik belirtiler (nöbet, ataksi, kusma, ensefalopati), gelişme geriliği, ekstrakraniyal organ yetmezliği veya nörogörüntüleme spesifik bulgu olması durumlarında ve özellikle ağır primer mikrosefali hastalarında tanının erken basamaklarında metabolik testler önerilmektedir[332]. Ülkemizde akraba evliliğinin fazla olması nedeni ile doğumsal metabolik hastalık sıklığı da yüksektir, bu nedenle mikrosefalinin primer veya sekonder olmasına bakmaksızın tüm mikrosefalik hastalarda anlamlı klinik bulgular varlığında erken basamaklarda metabolik testlerin yapılması önerilir. Ancak çalışmamızda, metabolik hastalık ilişkili hasta sayısının hastane kayıtlarının eksiklikleri nedeniyle az olmasına ve doğum baş çevresinin tüm hastalarda bilinmemesine bağlı olarak daha ileri değerlendirmeler yapılamamıştır.

Mitokondriyal hastalık (MH) ilk olarak metabolizması hızlı çalışmasına karşın tiroid fonksiyonlar normal olan bir hastada tanımlanmıştır[333]. Mitokondriyal proteinlerin çoğu, nükleer DNA (nDNA) tarafından kodlanırken, çok küçük bir fraksiyon, mitokondriyal DNA (mtDNA) tarafından kodlanmaktadır. mtDNA veya mitokondriye bağlı nDNA genlerindeki mutasyonlar, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanabilir. Bu, aşırı reaktif oksijen türlerinin üretimi, anormal kalsiyum homeostazı, düzensiz apoptozis ve çeşitli organlarda, özellikle de yüksek enerji ihtiyacı olanlarda yetersiz enerji üretimi gibi çok çeşitli hücresel değişikliklere yol açabilir[334]. Çocukluk çağı ve yetişkin mitokondriyal hastalığına ilişkin kombine epidemiyolojik veriler, sıklığının 5.000'de en az 1 olduğunu göstermektedir[335, 336] Hastalık genellikle çeşitli yerlerde ve ciddiyette birden fazla organı etkileyen formlarla karakterizedir; bununla birlikte, yalnızca tek bir organı etkileyen bazı formlar tanımlanmıştır. Mitokondriyal hastalıklar, doğumdan bu yana herhangi bir yaşta akut başlangıçlı veya kronik ilerleyici bir hastalık olarak geç erişkinliğe kadar ortaya çıkabilir[337] Mitokondriyal hastalıklar enerji metabolizması hızlı olan sistemler başta olmak üzere tüm sistemlerin tutulumu ile seyredebilir ve klinik olarak sıklıkla santral sinir sistemi disfonksiyonu, görme ve işitme problemleri, kalp ve iskelet kası patolojileri, gastrointestinal sistem disfonksiyonu, renal bozukluklar, endokrin anormallikler ve hematolojik sistem değişiklikleri ile klinik bulgu gösterebilir[338]. Mitokondriyal hastalıklar içerisinde mikrosefali sıklığı etiyojisi spesifik olarak değişebilmekle birlikte 2015 yılında yapılan bir derleme yayınında mitokondriyal hastalıklar içerisinde %70' in üzerinde sıklıkta mikrosefali saptanmıştır[338]. Hastanemizde birçok bilim dalında ayırıcı tanı olarak mitokondriyal hastalık etiyojisi düşünülmekte, hatta tedavi başlanılarak klinik semptomları iyileşen hastalar mitokondriyal hastalık olarak izlenmektedir ancak spesifik tanısına yönelik ileri genetik incelemeler sınırlı sayıda hastaya yapılabildiğinden genotip-fenotip ilişkili değerlendirme yapılamamıştır.

Fenilketonüri (FKÜ), en sık görülen doğumsal amino asit metabolizma bozukluğudur. FKÜ'de fenilalanin hidrosilaz enziminin eksikliği sonucunda serum fenilalanin (Phe) seviyesi yüksek ve tirozin seviyesi düşük saptanması hastalık patolojisinden sorumlu tutulur. FKÜ tedavi edilmediğinde aşamalı olarak ilerleyen

zihinsel yetersizlik ile otizm, epilepsi, gelişim geriliği ve ekzematöz döküntü gelişimi kaçınılmazdır[339]. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inher Metab Dis* 30:430–438). Avrupa'da PKU sıklığı 10.000 canlı doğumda bir olarak bildirilmiştir[340]. Otozomal resesif geçişli bir hastalık olması nedeni ile akraba evliliğinin yaygın olduğu ülkelerde sıklığı artmaktadır. Ülkemizde FKÜ sıklığı her 4000 canlı doğumda bir olarak bildirilmiştir[341]. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Yenidoğan Tarama Programı ile fenilketonüri hastaları yenidoğan döneminde tanı almakta ve erken tedavi ile hastalığın bulguları gelişmeden hayat boyu izlenmektedir. Bu nedenle etkin tedavi programına uyan hastalarda mikrosefali beklenen bir bulgu değildir. Çalışmamızdaki 8 hiperfenilalaninemi ve 4 fenilketonüri tanısı olan hastanın tedavi uyumsuzluğu nedeni ile mikrosefalik olabilecekleri değerlendirilmiştir.

Mikrosefalinin maternal fenilketonüride izlenen en yaygın konjenital anomali olduğu bilinmektedir, ancak tedavi edilmemiş gebeliklerdeki sıklığı literatürde %70 civarında bildirilmiştir[274]. Mikrosefali, tedavi edilmemiş FKÜ gebeliklerinde yaklaşık üçte iki sıklıkla en sık görülen konjenital anomalidir. Baş çevresi ile annenin serum Phe fenilalanine düzeyi ile arasında lineer ve negatif bir ilişki vardır; serum Phe düzeyi arttıkça baş çevresi küçülmektedir [274]. Literatürde maternal fenilketonürinin en sık görülen bulgusu gelişim geriliği ve zihinsel yetersizlik olarak bildirilmektedir. İstisnalar dışında mikrosefalinin hemen her zaman öğrenme güçlüğü, zihinsel yetersizlik gibi bilişsel işlev bozuklukları ile ilişkili olduğu göz önünde bulundurulursa[309], tedavisiz gebeliklerden doğan mikrosefalik tüm hastalarda zihinsel yetersizlik de gelişeceği varsayılabilir. Beyin gelişimi için en kritik dönem, gebeliğin 3.-16. haftalarıdır [342]. Bu nedenle, gebenin metabolik kontrolünün erken dönemde sağlanması mikrosefalinin önlenmesi için önemlidir. Uluslararası Maternal Fenilketonüri İşbirliği Çalışması' nda mikrosefali gelişimi ile ilişkili bulunan faktörler arasında hastanın serbest diyet ile beslenirken bakılan serum Phe düzeyi, fetüsün gebelikteki ortalama fenilalanin maruziyeti ve gebelikte düşük miktarda protein ve yetersiz kilo alımı sıralanmıştır[330]. Çalışmamızda 1 hastada maternal fenilketonüri tanısı bulunmaktadır.

Araştırmamızda perinatal/antenatal beyin hasarı ilişkili tanı grubundaki hastalar tüm popülasyonda dördüncü sıklıkta olup (n=50, %3,39) büyük çoğunluğunun hipoksik iskemik ensefalopati (n=43, %86) tanısı olan hastalardan oluştuğu görülmüştür.

Antenetal/perinatal dönemde herhangi bir nedenle iyi yönetilemeyen fetal distress hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) ile sonuçlanır. HİE'nin, 1000 canlı doğumda 1,5 ile 6 arasında görüldüğü bildirilmiştir[343]. Hipoksik iskemik ensefalopati hastalarının izleminde mikrosefali gelişimi prognostik öneme sahiptir (Pediatrics. 1994 May;93(5):703-7. Early prediction of the development of microcephaly after hypoxic-ischemic encephalopathy in the full-term newborn. Cordes II, Roland EH, Lupton BA, Hill A.). Hastaların sıklıkla doğum baş çevreleri normaldir ve izlemlerinde yeterli baş büyümesi özellikle yaygın serebral atrofi nedeni ile sağlanamadığından mikrosefali gelişebilir, ancak mikrosefali hiç görülmeyeceği gibi saptanması 12. aya kadar uzayabilir. HİE sonrası beyin hasarı paterni ile baş büyümesindeki değişkenlikle ilgili yayınlanmış bir çalışma yoktur[344, 345]. Annelerin gebelik öncesinde plasenta ile birlikte gelişecek olan vasküler yapıyı etkileyebilecek (diyabetes mellitus, SLE gibi) özellikle kötü kontrollü kronik hastalıklarının olması, kronik hipoksi maruziyeti ve erken gebelik haftalarından itibaren fetal etkilenmeye neden olacağı için primer mikrosefali ile de ilişkili olabilir.

Enfeksiyon tanı grubundaki hastalar tüm popülasyonda beşinci sıklıkta olup (n=37, %2,51) büyük çoğunluğunun konjenital CMV (n=30, %81,08) tanısı olan hastalardan oluştuğu saptanmıştır. Dünyada artan sıklıkta görülen Zika enfeksiyonu ülkemizde görülmemektedir.

TORCH enfeksiyonlarından en önemlileri, erişkinlerde asemptomatik olarak bulunan ve antenatal dönemde fetüsü ciddi şekilde etkileyebilen CMV ve toksoplazmadır [346-348]. Hastalarımızın 160'ında intrauterin enfeksiyon açısından seroloji ve moleküler tetkikleri mevcut olup literatürle uyumlu olarak 22'sinde konjenital CMV enfeksiyonu, 3'ünde konjenital Toksoplazma enfeksiyonu ve 1'inde konjenital Rubella enfeksiyonu saptandı. TORCH enfeksiyonlarının araştırmamızdaki diğer bulgusu ise konjenital CMV enfeksiyonu olan 2 hastanın ve konjenital Rubella

enfeksiyonu olan hastada doğum baş çevresinin 3p altında saptanmasıdır ancak tüm intrauterin enfeksiyon tanısı olan hastaların doğum baş çevreleri bilinmediğinden primer/sekonder değerlendirmesi açısından yorum yapılamadı. Hastanemizde birçok bilim dalında ayırıcı tanı olarak intrauterin enfeksiyonlar düşünülmekte ve primer mikrosefalisi olan çocuklarda sıklıkla etiyolojiye yönelik intrauterin enfeksiyonlar araştırılmaktadır. Hastanemizin 3. basamak bir sağlık kuruluşu olması nedeni ile hastanemize yönlendirilmeden intrauterin enfeksiyon tanısını 2. basamak sağlık kuruluşlarında alan hastalar değerlendirilmediğinden hasta sayısı düşük olabilir.

Çalışmamızda mikrosefalik hastalarda tanı gruplarına göre dismorfik bulgu, gelişme geriliği ve kraniyal MRG bulgularının farklılık gösterdiği saptanmıştır. Mikrosefalik hastalarda başın küçük kalması ve beyin gelişimine izin vermemesi nedeniyle, korteks ciddi şekilde etkilenmekte ve zihinsel yetersizlik ve öğrenme güçlüğü ortaya çıkmaktadır. Araştırmamızda gelişim değerlendirmesine ait kayıtları olan hastalarda, özellikle perinatal/antenatal beyin hasarı ve postnatal beyin hasarı olan çocukların tamamında gelişme geriliği saptanması; ilgili tanı gruplarında tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi ve bunların erken rehabilitasyon programlarına dahil edilmesi açısından önemlidir. Bununla birlikte genetik ve metabolik tanı gruplarında da gelişme geriliği oranının, ailesel fenotip ilişkili, izole kraniyosinostozis, enfeksiyon, kronik hastalık ve bilinmeyen tanı gruplarına kıyasla yüksek saptanması nedeniyle bu iki grup gelişme geriliğinde yüksek riskli tanı grupları olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda mikrosefalik hastalarda dismorfik bulguların eşlik edip etmediği de araştırılmıştır. Bu bağlamda 1474 hastanın %75,1'inde dismorfik bulgular bulunduğu (el veya ayak anomalileri, hipotelorizm, mikrognati, klinodaktili, nistagmus, epikantus, tek palmar çizgi) saptanmış olup, geri kalan 367 hastada (%24,9) ise herhangi ilave dismorfik bulgu saptanmamıştır.

Mikrosefalik hastalarda düşük zeka seviyeleri gözlenmiş ve kafa çevresi büyüklüğünün belirlenmesinde cinsiyet, yaş, sosyoekonomik durum, ailenin baş çevresi özellikleri ve prenatal beslenme göstergelerinin önemli faktörler olduğu bildirilmiştir[276, 349, 350]. Mikrosefalik çocuklar, normosefalik olan akranlarına

göre daha yüksek bir gelişme geriliği riski taşıdığından izlenmesi önemlidir[231, 275, 276]. Ancak orantılı (baş çevresi ile benzer ağırlık ve boy persentil değerlerine sahip) mikrosefali çocukların gelişme geriliğine yönelik klinik faktörlerin incelendiği çalışmalarda çelişkili veriler vardır. Her ne kadar mikrosefali gelişme geriliği açısından risk faktörü olsa da gelişmekte olan ülkelerde çocukların gelişme geriliği yetersiz beslenme, yoksulluk veya uyaran eksikliği ile daha yüksek oranlarda ilişkili olabilir ve rehabilitasyon programları ile ciddi düzelmeler sağlanabilir[277]. Mikrosefali hastaların %93'ünde öğrenme güçlüğü olduğu bildirilmiştir[351]. Bir çalışmada zihinsel yetersizlik etiyojisi değerlendirilen 836 çocukta, şiddetli mikrosefali oranı %20 saptanmıştır[267]. Zekası normal düzeyde olan 1006 çocukta yapılan bir başka çalışmada mikrosefali (SD -2/-3) oranı %1,9 olarak saptanmış, şiddetli mikrosefali çocuk saptanmamıştır[268]. Bir başka çalışmada ise normal zeka düzeyine sahip 1775 ergende şiddetli mikrosefali oranı %0,6 olarak bildirilmiştir. Buna karşın zeka geriliği olan 106 ergenin %11'inde şiddetli mikrosefali saptanmıştır[269].

Araştırmamızda hastaların gelişimleri Denver Gelişimsel Tarama Testi ve WISC-R ile değerlendirilmiştir. Gelişim değerlendirmesi anormal olan hastaların büyük çoğunluğunda dil, kişisel ve sosyal, kaba ve ince motor alanları da geri saptanmış, global gelişim geriliği saptanan hasta oranı %88,6 olarak belirlenmiştir. WISC-R ile değerlendirilen hastaların ise %44,7'sinde orta zihinsel yetersizlik ve %4,3'ünde ağır zihinsel yetersizlik saptanmıştır. Prospektif olarak mikrosefali çocukların izlendiği ve bir yaşında mikrosefali saptanan çocukların yarısının 4 yaşına geldiğinde zeka düzeylerinin belirgin düşük olduğu bildirilmiştir[270]. Bu çalışmanın devamı niteliğinde olan geniş popülasyonlu (n=35704) bir araştırmada primer mikrosefali oranı %1,3 olarak belirlenmiş ve primer mikrosefali olarak değerlendirilen hastaların 7 yaşında yapılan değerlendirmeleri ile zihinsel yetersizlik riskinin 2 kat yüksek olduğu saptanmıştır (%15,3 karşı %7)[271]. Bir başka çalışmada hafif mikrosefali (SD -2/-3) 114 çocuktan %10,5'inde zihinsel yetersizlik ve %28'inde sınırda zeka düzeyi; şiddetli mikrosefali (< -3 SD) 41 çocuğun %51,2'sinde zihinsel yetersizlik ve %17'sinde sınırda zeka düzeyi saptanmıştır[352]. Mikrosefali 212 çocukla yapılan retrospektif bir çalışmada, mikrosefalinin derecesiyle zihinsel

yetersizlik arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Hafif (SD -2/-3) mikrosefalik çocukların (n=113) %11'inde zihinsel yetersizlik saptandığı belirtilen bir çalışmada, şiddetli mikrosefalik çocuklarda zihinsel yetersizlik %50 oranında saptanmış ve bu hastaların tamamında baş çevresi -7 SD'nin altında olduğu bildirilmiştir[353].

Araştırmamızda gelişim değerlendirmesi olan otozomal dominant geçişli monogenik mikrosefali sendromları etiyojisine sahip hastaların %80'inde global gelişim geriliği saptanmış, geriye kalan hastalar ise WISC-R ile değerlendirilmiş ve bu hastalarında yarısında orta zihinsel yetersizlik saptanmıştır.

Global gelişim geriliği olan çocuklarda yapılan bir çalışmada metabolik hastalık prevalansı %1-5 arasında bildirilmiştir[332]. Araştırmamızda hastaların %3,73'ünde metabolik bozukluk saptanmış olup metabolik bozukluk saptanan hastaların tümünde global gelişim geriliği saptandı.

Araştırmamızda etiyojisi bilinmeyen grup hariç diğer etiyojisi gruplarının en az %70'inde şiddetli mikrosefali saptanmıştır. Mikrosefalik hastalarda başın büyüme paterni zihinsel yetersizliğin bir göstergesi olabilir. Bir çalışmada beyin hasarının mikrosefali ve zihinsel yetersizlikle ilişkili olduğu gösterilmiştir[354]. Araştırmamızda DENVER II ile değerlendirilen perinatal/antenatal beyin hasarı ve postnatal beyin hasarı etiyojisi sahip hastaların tamamında global gelişim geriliği gözlenmiştir, WISC-R ile değerlendirilen perinatal/antenatal beyin hasarı ve postnatal beyin hasarı etiyojisi olan 1'er hastada ise hafif zihinsel yetersizlik saptanmıştır. Diğer etiyojisi gruplarında ise DENVER II ile değerlendirilen hastaların %75'inden fazlasında global gelişim geriliği saptanmıştır. Bu bulgular ışığında mikrosefalik çocukların yüksek bir gelişme geriliği riski vardır ve mikrosefalinin derecesiyle, etiyojisiyle ve bilişsel bozukluğun şiddetiyle önemli korelasyon göstermektedir. Bu nedenle çocuğun baş çevresinin doğru değerlendirilmesi, etiyojisinin saptanması ve gelişme geriliği açısından riskli olan hastaların erken rehabilitasyon programları açısından yönlendirilmesi önem arz etmektedir.

Çocukluk ve ergenlik çağında en sık gözlenen nörolojik hastalık olan epilepside en yüksek insidans yaşamın ilk yıllarında gözlenir[238]. Epilepsi nedeni ile

takip edilen çocuklarda mikrosefali prevalansı (%2,1) olup normal popülasyona yakın gözlenmiştir[355]. Mikrosefalik hastalarda ise %40,9 oranında nöbet saptanmış ve genellikle jeneralize tonik klonik tarzda nöbetlerin görüldüğü bildirilmiştir[239]. Dirençli epilepsi ve infantil spazm etiyojisinde mikrosefali, sık görülen bir malformasyondur [242, 356, 357]. Epilepsi etiyojisi heterojen olması nedeniyle, mikrosefalik hastalarda eşlik eden epilepsi bulgularına yönelik araştırmalar genellikle sınıflandırmalar üzerinden (primer veya sekonder, sendromik veya nonsendromik, genetik veya çevresel gibi) değerlendirilmiştir. Mikrosefalik çocuklarda epilepsi prevalansı %40,9 bulunmuş ve sekonder mikrosefalide epilepsinin primer mikrosefaliye kıyasla 4 kat daha fazla olduğu saptanmıştır[239]. Bir başka çalışmada da sekonder mikrosefalisi olan hastaların %50'sinde, primer mikrosefalisi olan hastaların %35,7'sinde epilepsi saptanmıştır[240]. Araştırmamızda hastaların %39'unda literatür ile uyumlu olarak epilepsi saptanmıştır. Çalışmalarda mikrosefalik çocuklarda rutin EEG çekilmesinin yeri incelenmemiştir. Nöbet geçirmeyen veya aralıklı olarak febril konvülzyon geçiren 39 mikrosefalik çocuk üzerinde yapılan çalışmada çocukların %51'inde EEG anormallikleri saptanmıştır[239]. Mikrosefalik çocuklarda sıklıkla gözlenen epilepsi hakkında, hekimler mikrosefalik çocukların ebeveynlerini klinik nöbetleri nasıl fark edecekleri hususunda eğitebilirler. Bununla birlikte araştırmamızda mikrosefalik çocuklarda saptanan epilepsi çoğunlukla (%93,77) hem klinik nöbetin gözlendiği hem de EEG bulgusu olan nöbetler olduğu için mikrosefali hastalarında rutin EEG tetkiki önerilmeyebilir, ancak hastaların klinik nöbetleri fark edilmeden yapılacak olan rutin EEG tetkikinin prognoz üzerine etkisi bilinmemektedir.

Mikrosefali hastalarında kraniyal MRG bulguları prognozu belirlemede önemli bir role sahiptir. MRG ile migrasyon bozuklukları, kallozal malformasyon, posteriyor fossa yapısal anormallikleri ve miyelinasyon bozuklukları gibi çoğunlukla bilgisayarlı tomografi ile tespit edilemeyecek bulgular saptanabilmesi nedeniyle MRG daha üstün bir diyagnostik test olarak kabul edilir[231]. Bu nedenle araştırmamızda kraniyal MRG kayıtları incelenmiştir. Mikrosefalik hastaların kraniyal görüntüleme sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada 39 hastanın 15'inde serebral-serebellar atrofi, 8'inde miyelinizasyonda gecikme, 4'ünde korpus kallozum anomalisi, 3'ünde agiri-pakigiri

kompleksi ve 8'inde diğerk bulgular (multiple kalsifikasyonlar, subdural hemoraji, ensefalomalazi vb.) saptanmış ve kromozom analizi yapılan 30 hastanın 3'ünde (2 olguda 47,XY,+21, 1 hastada 46,XX) kromozomal bozukluk bulunmuştur[253]. Araştırmamızda kraniyal MRG bulguları %29,7 hastada anormal olarak değerlendirilmiş ve büyük çoğunluğunun serebral anomali olduğu saptanmıştır. Serebral anomali saptanan hastalarda ise sırasıyla korpus kallozum anomalisi, beyin hasar bulguları, miyelinizasyonda gecikme / hipomiyelinizasyon, serebral atrofi, T2 sinyal artışı (nonspesifik) ve kortikal malformasyonlar olarak saptanmıştır. Özellikle perinatal/antenatal beyin hasarı ve postnatal beyin hasarı olan tanı gruplarında anormal beyin hasar bulguları olanların oranı yüksek gözlenmiş, bununla birlikte postnatal beyin hasarı olanlarda intrakraniyal kanama oranı diğerk tüm tanı gruplarına kıyasla yüksek saptanmıştır. Bir çalışmada genetik bozukluktan şüphelenilmeyen veya teşhis edilmeyen çocukların %68'inde kraniyal MRG'de anormallik tespit edilmiş, en sık anormallik nöronal migrasyon bozuklukları veya kallozal malformasyon olarak saptanmış, sekonder mikrosefali gelişmiş çocukların ise %100'ünde anormallik saptanmış, hidranensefali ve infarkt en sık anormallikler olarak belirlenmiştir[358]. Bir başka çalışmada bilinen perinatal veya postnatal beyin hasarı öyküsü olan hastaların kraniyal bilgisayarlı tomografide anormallik yüzdesi en yüksek %91 iken bir veya daha fazla ekstrakraniyal konjenital anomalisi olan hastalarda %67 ve öykü veya muayene ile hiçbir beyin hasarı kanıtı bulunmayan hastalarda %36 oranında saptanmıştır[359]. Bu bulgular ışığında nörogörüntüleme, özellikle sekonder mikrosefali olarak değerlendirilen hastaların tetkikinde yapısal nedenleri tespit etmede önemli bir role sahip olabilir.

Ekokardiyografik inceleme yapılan 578 hastanın %48,27'sinde anormal bulgu saptanmış olup çoğunlukla (%57) atriyal septal defekt gözlenmiştir. Abdominal USG uygulanan %25,91'inde anormal bulgular saptanmıştır. Abdominal USG'de anormal bulgu saptanan 107 hastanın büyük çoğunluğunda ürogenital sistem patolojileri (%74,77) ve ikinci sıklıkta abdominal patolojiler (25,3) bulunmuştur. Ürogenital sistem patolojileri içerisinde en sık renal agenezi (%20), abdominal patolojiler içerisinde en sık hepatomegali ve hepatosplenomegali (%26,09) saptanmıştır. Bulgular mikrosefali hastalarında yapılan ekokardiyografi ve abdominal USG tetkiklerinin

spesifik bir tanı koydurmasa bile, eşlik eden yapısal bozuklukların araştırılması gerektiğini göstermektedir.

İşitme değerlendirmesi yapılan 857 hastanın %15,4'ünde anormal bulgu saptanmış olup, %74,24'ünde mikst tip işitme kaybı (sınıflanmamış) bulguları mevcut iken, sensorinöral işitme kaybı olan hasta oranı %16,67 ve ileti tipi işitme kaybı olan hasta oranı %9,09 saptanmıştır. Bilgimiz dahilinde araştırmamız, literatürde mikrosefalik hastaların işitme bulgularının incelendiği ilk çalışmadır. Göz muayenesi yapılan 776 hastanın ise %37,37'sinde anormal bulgu saptanmış olup, %26,21'inde strabismus, %24,83'ünde kırma kusuru, %16,21'inde katarakt ve %12,41'inde anormal (sınıflanmamış) göz bulgusu saptanmıştır. Şiddetli mikrosefalisi olan 360 çocukla yapılan bir çalışmada %6,4 oranında göz anormallikleri saptanmıştır[278]. Çalışmamızda literatürün tersine göz muayenesinde anormal bulgu saptanan hastaların oranının düşük olması hastanemiz uygulamaları içerisinde göz muayenesinin rutin olarak değil, hekimin şüphesi doğrultusunda istenmesiyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Mikrosefalik çocuklarda diyagnostik testlerin önemini belirlemek ve tetkike yönelik kanıta dayalı bir algoritma geliştirmek için nöropsikolojik, nörogörüntüleme, genetik, metabolik, nörofizyolojik (EEG) ve görme-ışitme testlerinin değerlendirildiği prospektif kohort çalışmalarına ihtiyaç vardır. Mikrosefalik çocuklarda, uzun dönem sonuçları düzeltebilecek önleyici tedbirlere ve rehabilitasyon hizmetlerine kılavuzluk etmek üzere, nörogelişimsel ve ek problemlerin hasta ve yakınlarında yarattığı yükler ayrıntılı incelenmelidir.

Mikrosefalik çocuğun tetkikinde spesifik bir etiyolojiyi saptamak için spesifik hedefli genetik test önerilebilir. Bununla birlikte MRG tetkikleri iyi bilinen genetik sorunlara eşlik eden spesifik malformasyonları tespit edebilir.

Sonuç olarak, bilgimiz dahilinde ülkemizde yapılan ilk ulusal tek merkezli resrospektif çalışma olan araştırmamızda mikrosefali, epilepsi, zihinsel yetersizlik ve gelişim geriliği açısından önemli bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Bu nedenle mikrosefalik hastalar epilepsi, zihinsel yetersizlik ve gelişim geriliği açısından

yakından takip edilmeli ve ailelerine danışmanlık imkanı sunulmalıdır. Mikrosefalik hastaların rehabilitasyon programlarına erken yönlendirilmesi özellikle beyin hasarı bulgusu olan hastalarda prognozu olumlu yönde etkileyebilir. Gelişim geriliği prognozu açısından etiyolojik faktörler önemlidir, kısa zamanda spesifik etiyolojiye ulaşarak hastaların erken rehabilitasyon programına dahil olmaları ve ailelerine genetik danışma verilmesi için mutlaka standart, işlevsel tanı yaklaşımı kullanılmalı, hastaların tıbbi öyküsü ve aile öyküsü eksiksiz alınmalıdır. Standart tanı yaklaşımları ile hastalar öncelikle başlangıç zamanına göre primer veya sekonder olarak sınıflandırılmalı ve kraniyal MRG bulgularından spesifik etiyolojiye yönlendirilme açısından yararlanılmalıdır.

## 6. KISITLILIKLAR

- Çalışmamızın başlıca kısıtlılığı hastaların doğum baş çevresinin not edilmemiş olmasıdır.
- Çalışmamız retrospektif olması nedeniyle hastaların kayıtları üzerinden değerlendirme yapılması ve takip edilmemesidir.
- Hasta dosyalarından elde edilen verilerde eksiklik olması nedeniyle birçok tanı grubunda daha yüksek bir popülasyonda çalışılmamasıdır.

## 7. SONUÇ

- Hastaların prenatal izlemlerinde radyasyon maruziyeti, maternal sigara ve alkol kullanım oranları düşük saptanmıştır.
- Doğum baş çevresi kayıtlarına ulaşılan 125 hastanın %54'ünün (n=68) doğum baş çevresi 3 persentil altında, babasının baş çevresi kayıtlarına ulaşılan 31 hastanın %25,81'inin (n=8) babasının 3 persentil altında saptanmıştır. Annesinin baş çevresi kayıtlarına ulaşılan 35 hastada ise baş çevresi 3 persentil altında olan hasta saptanmamıştır.
- Hastaların baş çevresi SDS -2/-3 aralığında olan hasta oranı %24,97 (n=368), -3/-4 aralığında olan hasta oranı %30,6 (n=451), -4/-5 aralığında olan hasta oranı %18,3, -5/-6 aralığında olan hasta oranı %11,87, -6/-7 aralığında olan hasta oranı %7,53, -7/-8 aralığında olan hasta oranı %13,12, -8/-9 aralığında olan hasta oranı %1,42, -9/-10 aralığında olan hasta oranı %0,68, -10/-11 aralığında olan hasta oranı %0,54, -11/-12 aralığında olan hasta oranı %0,61 ve -12/-13 aralığında olan hasta oranı %0,34 olarak saptanmıştır.
- Hastaların çoğunluk sıralamasına göre tanı grupları sırasıyla (%68,72) genetik, %4,21'i kronik hastalık ilişkili, %3,73'ü metabolik hastalık ilişkili, %3,39'u perinatal/antenatal beyin hasarı ilişkili olarak saptanmıştır.
- Genetik, postnatal beyin hasarı, izole kraniyosinostozis, metabolik hastalık ilişkili, santral sinir sistemi izole malformasyonu tanılarında baş çevresi SD'lerinin -3/-4 aralığında yığılım gösterdiği belirlenmiştir. Ailesel fenotip ilişkili tanı grubunda baş çevresi SD'lerinin -4/-5 sınıfında, perinatal/antenatal beyin hasarı grubunda baş çevresi SD'lerinin -2/-3 aralığında, enfeksiyon tanı grubunda baş çevresi SD'lerinin -3/-4 ve -5/-6 aralığında, kronik hastalık ilişkili tanı grubunda baş çevresi SD'lerinin -2/-3 aralığında ve bilinmeyen tanı grubunda ise baş çevresi SD'lerinin -2/-3 aralığında yığılım gösterdiği saptanmıştır.
- Nöbet öyküsüne yönelik kayıtları olan 906 hastanın %39'unda epilepsi tanısı saptandı ve bu hastaların %93,77'sinde klinik nöbet ve elektroensefalografi ile saptanmış nöbet olduğu belirlenmiştir.

- Gelişim değerlendirmesine ait bulguları olan hastaların %80,3'ünde (n=318) bulgular anormal olarak saptanmıştır.
- Gelişim değerlendirmesi anormal olan hastalarda, DENVER II GTT ile değerlendirilen hastaların global gelişim geriliği oranı %88,6 (n=240) saptanmıştır.
- Gelişim değerlendirmesi anormal olan hastalarda, WISC-R ile değerlendirilen hastaların hafif zihinsel yetersizlik oranı %51,1 (n=24), orta zihinsel yetersizlik oranı %44,7 (n=21) ve ağır zihinsel yetersizlik oranı %4,3 (n=2) saptanmıştır.
- Gelişme geriliği olan hastaların DENVER II GTT bulguları alana yönelik olarak değerlendirildiğinde hastaların %91,1'inde dil, %82,7'sinde kişisel ve sosyal, %89,3'ünde kaba motor ve %87,1'inde ince motor alanında gerilik saptanmıştır.
- İntrauterin enfeksiyon açısından tetkik edilen 160 hastanın %16,25'inde yapılan serolojik ve moleküler tetkiklerin anormal olduğu ve anormal olan hastaların büyük çoğunluğunun konjenital CMV enfeksiyonu olarak değerlendirilmiştir.
- Kromozom analizi yapılan 928 hastanın %13'ünde (n=120) anormal bulgu, FISH (Fluorescence *in situ* hybridization) analizi yapılan 326 hastanın %16'sında, mikrodizin analizi yapılan 244 hastanın %21,72'sinde bulgu, gen analizi yapılan 159 hastanın %31,45'inde anormal bulgu saptanmıştır.
- Anormal karyotip analizi bulguları olan 120 hastanın %18,33'ünde (n=22) 47,XY,+21, %10'unda (n=12) 47,XX,+21 saptanmıştır.
- Anormal FISH analizi bulgusu olan 52 hastanın %32,7'sinde (n=17) 15q11.2 delesyonu, %15,4'ünde (n=8) 5p delesyonu ve %13,5'inde (n=7) 1p36 delesyonu saptanmıştır.
- Gen analizi anormal olan hastaların çoğunluğunda *MECP2* (%30, n=15) mutasyonu saptanmıştır.
- Kraniyal MRG yapılan hastaların %29,72'sinde (n=438) anormal bulgu olduğu saptanmıştır. Anormal kraniyal MRG bulgusu olan hastaların %94,3'ünde (n=438) serebral anomali, %16,7'sinde (n=73) beyin sapı displazisi,

%11,6'sında (n=51) serebeller anomaliler, %1,4'ünde hipofiz bezi hipoplazisi ve %0,2'sinde (n=1) meningoensefalosel saptanmıştır.

- Baş çevresi SD'nin mikrosefali etiyojisine göre farklılık gösterdiği saptanmıştır.
- Mikrosefali etiyojisine göre gelişim geriliği sıklığının farklılık gösterdiği saptanmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Opitz, J.M. and M.C. Holt, *Microcephaly: general considerations and aids to nosology*. J Craniofac Genet Dev Biol, 1990. **10**(2): p. 175-204.
2. Woods, C.G., *Human microcephaly*. Curr Opin Neurobiol, 2004. **14**(1): p. 112-7.
3. von der Hagen, M., et al., *Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two-center study and review of the literature*. Dev Med Child Neurol, 2014. **56**(8): p. 732-41.
4. Holden, K.R., *Heads you win, tails you lose: measuring head circumference*. Dev Med Child Neurol, 2014. **56**(8): p. 705.
5. Garcia-Alix, A., et al., *[Ability of neonatal head circumference to predict long-term neurodevelopmental outcome]*. Rev Neurol, 2004. **39**(6): p. 548-54.
6. Harris, S.R., *Measuring head circumference: Update on infant microcephaly*. Can Fam Physician, 2015. **61**(8): p. 680-4.
7. Lek, N. and I.A. Hughes, *Opportunistic growth measurements are not frequently done in hospital*. Arch Dis Child, 2009. **94**(9): p. 702-4.
8. Leroy, J.G. and J.L. Frias, *Nonsyndromic microcephaly: an overview*. Adv Pediatr, 2005. **52**: p. 261-93.
9. Abuelo, D., *Microcephaly syndromes*. Semin Pediatr Neurol, 2007. **14**(3): p. 118-27.
10. Mai, C.T., et al., *Public Health Practice of Population-Based Birth Defects Surveillance Programs in the United States*. J Public Health Manag Pract, 2016. **22**(3): p. E1-8.
11. Hansen, M., et al., *Prevalence of microcephaly in an Australian population-based birth defects register, 1980-2015*. Med J Aust, 2017. **206**(8): p. 351-356.
12. Soares de Araujo, J.S., et al., *Microcephaly in north-east Brazil: a retrospective study on neonates born between 2012 and 2015*. Bull World Health Organ, 2016. **94**(11): p. 835-840.
13. Barkovich, A.J., et al., *A developmental and genetic classification for malformations of cortical development*. Neurology, 2005. **65**(12): p. 1873-87.
14. Francis, F., et al., *Human disorders of cortical development: from past to present*. Eur J Neurosci, 2006. **23**(4): p. 877-93.
15. Passemard, S., A.M. Kaindl, and A. Verloes, *Microcephaly*. Handb Clin Neurol, 2013. **111**: p. 129-41.
16. Ross JJ, F.J., *Microcephaly*. Hand- book of Clinical Neurology. Part I. Congenital Malformation of the Brain and Skull., ed. B.G. Vinken PJ. 1984, Amsterdam: Elsevier North-Holland. 507-524.
17. Mochida, G.H. and C.A. Walsh, *Molecular genetics of human microcephaly*. Curr Opin Neurol, 2001. **14**(2): p. 151-6.
18. Baraitser M, *Microcephaly*. The Genetics of Neurological Disorders, ed. B. Motulsky AG, Harper PS, et al. Vol. 18. 1990, Oxford, England: Oxford Medical Publications. 2633.
19. Bunday S, *Microcephaly*. Genetics and Neurology: Genetics in Medicine and Surgery, ed. Emery AEH. 1992, Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone.
20. Frias, J.L. and I.T. Thomas, *Teratogens and teratogenesis: general principles of clinical teratology*. Ann Clin Lab Sci, 1988. **18**(2): p. 174-9.
21. Basu, S., et al., *Elevated plasma and cerebrospinal fluid interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha concentration and combined outcome of death or abnormal neuroimaging in preterm neonates with early-onset clinical sepsis*. J Perinatol, 2015. **35**(10): p. 855-61.
22. Wood, J.W., et al., *Mental retardation in children exposed in utero to the atomic bombs in Hiroshima and Nagasaki*. Am J Public Health Nations Health, 1967. **57**(8): p. 1381-9.
23. Krauss, M.J., et al., *Microcephaly: an epidemiologic analysis*. Am J Obstet Gynecol, 2003. **188**(6): p. 1484-9; discussion 1489-90.
24. Wolf, M.J., et al., *Acquired microcephaly after low Apgar score in Zimbabwe*. J Trop Pediatr, 1999. **45**(5): p. 281-6.
25. Del Campo, M. and K.L. Jones, *A review of the physical features of the fetal alcohol spectrum disorders*. Eur J Med Genet, 2017. **60**(1): p. 55-64.
26. Chiriboga, C.A., et al., *Factors associated with microcephaly at school age in a very-low-birthweight population*. Dev Med Child Neurol, 2003. **45**(12): p. 796-801.

27. P, R., *Microcephaly*. Aust J Ment Ret, 1973. **2**: p. 173-179.
28. Tabatabaie, L., et al., *L-serine synthesis in the central nervous system: a review on serine deficiency disorders*. Mol Genet Metab, 2010. **99**(3): p. 256-62.
29. Barnerias, C., et al., *Pyruvate dehydrogenase complex deficiency: four neurological phenotypes with differing pathogenesis*. Dev Med Child Neurol, 2010. **52**(2): p. e1-9.
30. van Straaten, H.L., et al., *Neonatal lactic acidosis, complex I/IV deficiency, and fetal cerebral disruption*. Neuropediatrics, 2005. **36**(3): p. 193-9.
31. Siu, V.M., et al., *Amish microcephaly: Long-term survival and biochemical characterization*. Am J Med Genet A, 2010. **152a**(7): p. 1747-51.
32. Goldenberg, A., et al., *[Clinical characteristics and diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome and tentative phenotype-genotype correlation: report of 45 cases]*. Arch Pediatr, 2003. **10**(1): p. 4-10.
33. Kranz, C., et al., *CDG-Id in two siblings with partially different phenotypes*. Am J Med Genet A, 2007. **143a**(13): p. 1414-20.
34. Schollen, E., et al., *CDG-Id caused by homozygosity for an ALG3 mutation due to segmental maternal isodisomy UPD3(q21.3-qter)*. Eur J Med Genet, 2005. **48**(2): p. 153-8.
35. Morava, E., et al., *Defining the phenotype in congenital disorder of glycosylation due to ALG1 mutations*. Pediatrics, 2012. **130**(4): p. e1034-9.
36. Morava, E., et al., *A common mutation in the COG7 gene with a consistent phenotype including microcephaly, adducted thumbs, growth retardation, VSD and episodes of hyperthermia*. Eur J Hum Genet, 2007. **15**(6): p. 638-45.
37. Graf, W.D., et al., *Practice parameter: evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review): report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society*. Neurology, 2010. **74**(13): p. 1080-1; author reply 1081.
38. Van Den Bosch, J., *Microcephaly in the Netherlands: a clinical and genetical study*. Ann Hum Genet, 1959. **23**(2): p. 91-116.
39. Kaindl, A.M., et al., *Many roads lead to primary autosomal recessive microcephaly*. Prog Neurobiol, 2010. **90**(3): p. 363-83.
40. Shen, J., et al., *ASPM mutations identified in patients with primary microcephaly and seizures*. J Med Genet, 2005. **42**(9): p. 725-9.
41. Neitzel, H., et al., *Premature chromosome condensation in humans associated with microcephaly and mental retardation: a novel autosomal recessive condition*. Am J Hum Genet, 2002. **70**(4): p. 1015-22.
42. Desir, J., et al., *Primary microcephaly with ASPM mutation shows simplified cortical gyration with antero-posterior gradient pre- and post-natally*. Am J Med Genet A, 2008. **146a**(11): p. 1439-43.
43. Trimborn, M., et al., *Mutations in microcephalin cause aberrant regulation of chromosome condensation*. Am J Hum Genet, 2004. **75**(2): p. 261-6.
44. Passemard, S., et al., *Expanding the clinical and neuroradiologic phenotype of primary microcephaly due to ASPM mutations*. Neurology, 2009. **73**(12): p. 962-9.
45. ID, Y. Medical Genetics, Oxford. 2005: Oxford University Press. 52-56.
46. Nussbaum RL, M.R., Willard HF. Thompson & Thompson Genetics in Medicine, 6th edn. 2001, Philadelphia: W.B. Saunders Company. 157-162.
47. N., B.a. Tibbi Genetik, 7.baskı. 1999, Bursa: Güneş & Nobel Tıp Kitabevi. 180-195, 250-256.
48. Ocak, Z., et al., *Clinical and cytogenetic results of a large series of amniocentesis cases from Turkey: report of 6124 cases*. J Obstet Gynaecol Res, 2014. **40**(1): p. 139-46.
49. Schmidt-Sidor, B., et al., *Brain growth in Down syndrome subjects 15 to 22 weeks of gestational age and birth to 60 months*. Clin Neuropathol, 1990. **9**(4): p. 181-90.
50. Jernigan, T.L., et al., *Cerebral morphologic distinctions between Williams and Down syndromes*. Arch Neurol, 1993. **50**(2): p. 186-91.
51. Golden, J.A. and B.T. Hyman, *Development of the superior temporal neocortex is anomalous in trisomy 21*. J Neuropathol Exp Neurol, 1994. **53**(5): p. 513-20.
52. Guihard-Costa, A.M., et al., *Biometry of face and brain in fetuses with trisomy 21*. Pediatr Res, 2006. **59**(1): p. 33-8.

53. Pinter, J.D., et al., *Neuroanatomy of Down's syndrome: a high-resolution MRI study*. Am J Psychiatry, 2001. **158**(10): p. 1659-65.
54. Chavez, M.R., et al., *Fetal transcerebellar diameter measurement with particular emphasis in the third trimester: a reliable predictor of gestational age*. Am J Obstet Gynecol, 2004. **191**(3): p. 979-84.
55. Winter, T.C., et al., *Cerebellar and frontal lobe hypoplasia in fetuses with trisomy 21: usefulness as combined US markers*. Radiology, 2000. **214**(2): p. 533-8.
56. Sylvester, P.E., *The hippocampus in Down's syndrome*. J Ment Defic Res, 1983. **27** (Pt 3): p. 227-36.
57. Larsen, K.B., et al., *Reduced cell number in the neocortical part of the human fetal brain in Down syndrome*. Ann Anat, 2008. **190**(5): p. 421-7.
58. Guidi, S., et al., *Neurogenesis impairment and increased cell death reduce total neuron number in the hippocampal region of fetuses with Down syndrome*. Brain Pathol, 2008. **18**(2): p. 180-97.
59. Takashima, S., et al., *Abnormal neuronal development in the visual cortex of the human fetus and infant with down's syndrome. A quantitative and qualitative Golgi study*. Brain Res, 1981. **225**(1): p. 1-21.
60. Kwong, K.L. and V. Wong, *Neurodevelopmental profile of Down syndrome in Chinese children*. J Paediatr Child Health, 1996. **32**(2): p. 153-7.
61. Patau, K., et al., *Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome*. Lancet, 1960. **1**(7128): p. 790-3.
62. DW, S. 2nd Edition ed. Recognizable patterns of human malformations. 1976, Philadelphia: WB Saunders.
63. Carey, J.C., *Trisomy 18 and trisomy 13 syndromes*. Management of genetic syndromes ed. S.B.C.J.E. Allanson. 2010, Hoboken: John Wiley and sons. 807-823.
64. Brewer, C.M., et al., *Survival in trisomy 13 and trisomy 18 cases ascertained from population based registers*. J Med Genet, 2002. **39**(9): p. e54.
65. Warkany, J., E. Passarge, and L.B. Smith, *Congenital malformations in autosomal trisomy syndromes*. Am J Dis Child, 1966. **112**(6): p. 502-17.
66. Fuloria, M. and S. Kreiter, *The newborn examination: part I. Emergencies and common abnormalities involving the skin, head, neck, chest, and respiratory and cardiovascular systems*. Am Fam Physician, 2002. **65**(1): p. 61-8.
67. Baty, B.J., B.L. Blackburn, and J.C. Carey, *Natural history of trisomy 18 and trisomy 13: I. Growth, physical assessment, medical histories, survival, and recurrence risk*. Am J Med Genet, 1994. **49**(2): p. 175-88.
68. Rygl, M., et al., *[Current results in treatment of omphalocele and gastroschisis]*. Ceska Gynekol, 2004. **69**(1): p. 55-9.
69. Bharucha, B.A., et al., *Trisomy 18: Edward's syndrome (a case report of 3 cases)*. J Postgrad Med, 1983. **29**(2): p. 129-32.
70. Garfinkel, J. and I.H. Porter, *Trisomy 18 in New York State*. Lancet, 1971. **2**(7739): p. 1421-2.
71. Taylor, A.I., *Autosomal trisomy syndromes: a detailed study of 27 cases of Edwards' syndrome and 27 cases of Patau's syndrome*. J Med Genet, 1968. **5**(3): p. 227-52.
72. Parker, M.J., et al., *Trisomy 13 and trisomy 18 in a defined population: epidemiological, genetic and prenatal observations*. Prenat Diagn, 2003. **23**(10): p. 856-60.
73. KL., J. 5th ed ed. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 1997, Philadelphia: WB Saunders. 14-5.
74. Shephard B, K.K., *Specific genetic disorders presenting in the newborn*. 7th ed ed. Avery's disease of the newborn. , ed. B.R. Taeusch HW. 1998, Philadelphia: W.B. Saunders Company. 209-28.
75. Dereddy, N.R., et al., *Neonatal Hospital Course and Outcomes of Live-born Infants with Trisomy 18 at Two Tertiary Care Centers in the United States*. Am J Perinatol, 2017. **34**(3): p. 270-275.
76. Shannon, N.L., et al., *An epidemiological study of Wolf-Hirschhorn syndrome: life expectancy and cause of mortality*. J Med Genet, 2001. **38**(10): p. 674-9.
77. Lurie, I.W., et al., *The Wolf-Hirschhorn syndrome. I. Genetics*. Clin Genet, 1980. **17**(6): p. 375-84.

78. Wieczorek, D., et al., *Effect of the size of the deletion and clinical manifestation in Wolf-Hirschhorn syndrome: analysis of 13 patients with a de novo deletion*. Eur J Hum Genet, 2000. **8**(7): p. 519-26.
79. Battaglia, A., T. Filippi, and J.C. Carey, *Update on the clinical features and natural history of Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome: experience with 87 patients and recommendations for routine health supervision*. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2008. **148c**(4): p. 246-51.
80. Lejeune, J., et al., [*3 CASES OF PARTIAL DELETION OF THE SHORT ARM OF A 5 CHROMOSOME*]. C R Hebd Seances Acad Sci, 1963. **257**: p. 3098-102.
81. Beemer, F.A., et al., *Familial partial monosomy 5p and trisomy 5q; three cases due to paternal pericentric inversion 5 (p151q333)*. Clin Genet, 1984. **26**(3): p. 209-15.
82. Hashimoto, T., et al., *Reciprocal translocation t(5;6)(p13;q27) through three generations: case report of cri du chat syndrome*. Hum Genet, 1980. **53**(2): p. 145-7.
83. Niebuhr, E., *The Cri du Chat syndrome: epidemiology, cytogenetics, and clinical features*. Hum Genet, 1978. **44**(3): p. 227-75.
84. Higurashi, M., et al., *Livebirth prevalence and follow-up of malformation syndromes in 27,472 newborns*. Brain Dev, 1990. **12**(6): p. 770-3.
85. Marinescu, R.C., et al., *Growth charts for cri-du-chat syndrome: an international collaborative study*. Am J Med Genet, 2000. **94**(2): p. 153-62.
86. Mainardi, P.C., et al., *Clinical and molecular characterisation of 80 patients with 5p deletion: genotype-phenotype correlation*. J Med Genet, 2001. **38**(3): p. 151-8.
87. Williams, J.C., B.G. Barratt-Boyes, and J.B. Lowe, *Supravalvular aortic stenosis*. Circulation, 1961. **24**: p. 1311-8.
88. Beuren, A.J., J. Apitz, and D. Harmjanz, *Supravalvular aortic stenosis in association with mental retardation and a certain facial appearance*. Circulation, 1962. **26**: p. 1235-40.
89. Sissman, N.J., et al., *Congenital aortic stenosis*. Circulation, 1959. **19**(3): p. 458-68.
90. Fanconi, G., et al., [*Chronic hyperglycemia, combined with osteosclerosis, hyperazotemia, nanism and congenital malformations*]. Helv Paediatr Acta, 1952. **7**(4): p. 314-49.
91. Black, J.A. and R.E. Carter, *ASSOCIATION BETWEEN AORTIC STENOSIS AND FACIES OF SEVERE INFANTILE HYPERCALCAEMIA*. Lancet, 1963. **2**(7311): p. 745-9.
92. Pober, B.R., *Williams-Beuren syndrome*. N Engl J Med, 2010. **362**(3): p. 239-52.
93. Stromme, P., P.G. Bjornstad, and K. Ramstad, *Prevalence estimation of Williams syndrome*. J Child Neurol, 2002. **17**(4): p. 269-71.
94. Kaplan, P., P.P. Wang, and U. Francke, *Williams (Williams Beuren) syndrome: a distinct neurobehavioral disorder*. J Child Neurol, 2001. **16**(3): p. 177-90.
95. Beuren, A.J., et al., *THE SYNDROME OF SUPRAVALVULAR AORTIC STENOSIS, PERIPHERAL PULMONARY STENOSIS, MENTAL RETARDATION AND SIMILAR FACIAL APPEARANCE*. Am J Cardiol, 1964. **13**: p. 471-83.
96. Perez Jurado, L.A., et al., *Molecular definition of the chromosome 7 deletion in Williams syndrome and parent-of-origin effects on growth*. Am J Hum Genet, 1996. **59**(4): p. 781-92.
97. Sedlackova, E., [*Insufficiency of palatolaryngeal passage as a developmental disorder*]. Cas Lek Cesk, 1955. **94**(47-48): p. 1304-7.
98. Lobdell, D.H., *Congenital absence of the parathyroid glands*. AMA Arch Pathol, 1959. **67**(4): p. 412-5.
99. AM, D., *A new concept of the cellular basis of immunology*. J Pediatr 1965. **67**: p. 2.
100. de la Chapelle, A., et al., *A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge syndrome*. Hum Genet, 1981. **57**(3): p. 253-6.
101. Burn, J., et al., *Conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within chromosome 22q11*. J Med Genet, 1993. **30**(10): p. 822-4.
102. Cayler, G.G., *Cardiofacial syndrome. Congenital heart disease and facial weakness, a hitherto unrecognized association*. Arch Dis Child, 1969. **44**(233): p. 69-75.
103. Giannotti, A., et al., *Cayler cardiofacial syndrome and del 22q11: part of the CATCH22 phenotype*. Am J Med Genet, 1994. **53**(3): p. 303-4.
104. Matsuoka, R., et al., *Molecular and clinical study of 183 patients with conotruncal anomaly face syndrome*. Hum Genet, 1998. **103**(1): p. 70-80.
105. Koczkowska, M., et al., *Genomic findings in patients with clinical suspicion of 22q11.2 deletion syndrome*. J Appl Genet, 2017. **58**(1): p. 93-98.

106. McDonald-McGinn, D.M. and E.H. Zackai, *Genetic counseling for the 22q11.2 deletion*. Dev Disabil Res Rev, 2008. **14**(1): p. 69-74.
107. Edelman, L., R.K. Pandita, and B.E. Morrow, *Low-copy repeats mediate the common 3-Mb deletion in patients with velo-cardio-facial syndrome*. Am J Hum Genet, 1999. **64**(4): p. 1076-86.
108. Oskarsdottir, S., M. Vujic, and A. Fasth, *Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden*. Arch Dis Child, 2004. **89**(2): p. 148-51.
109. Bassett, A.S., et al., *Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome*. J Pediatr, 2011. **159**(2): p. 332-9.e1.
110. Rump, P., et al., *Central 22q11.2 deletions*. Am J Med Genet A, 2014. **164a**(11): p. 2707-23.
111. Kurahashi, H., et al., *Another critical region for deletion of 22q11: a study of 100 patients*. Am J Med Genet, 1997. **72**(2): p. 180-5.
112. Garcia-Minaur, S., et al., *A novel atypical 22q11.2 distal deletion in father and son*. J Med Genet, 2002. **39**(10): p. E62.
113. C., d.L., *Sur un type nouveau de degenerescence (typus Amstelodamensis)*. Arch Med Enfants 1933. **36**: p. 6.
114. W., B., *Ein fall von symmetrischer monodaktylie durch Ulnadefekt, mit symmetrischer flughautbildung in den ellenbeugen, sowie anderen abnormitaten (zwerghaftigkeit, halsrippen, behaarung)*. Jarb Kinder Phys Erzie 1916. **84**: p. 10.
115. Boyle, M.I., et al., *Cornelia de Lange syndrome*. Clin Genet, 2015. **88**(1): p. 1-12.
116. Barisic, I., et al., *Descriptive epidemiology of Cornelia de Lange syndrome in Europe*. Am J Med Genet A, 2008. **146a**(1): p. 51-9.
117. Jackson, L., et al., *de Lange syndrome: a clinical review of 310 individuals*. Am J Med Genet, 1993. **47**(7): p. 940-6.
118. Smith, D.W., L. Lemli, and J.M. Opitz, *A NEWLY RECOGNIZED SYNDROME OF MULTIPLE CONGENITAL ANOMALIES*. J Pediatr, 1964. **64**: p. 210-7.
119. Irons, M., et al., *Defective cholesterol biosynthesis in Smith-Lemli-Opitz syndrome*. Lancet, 1993. **341**(8857): p. 1414.
120. Tint, G.S., et al., *Defective cholesterol biosynthesis associated with the Smith-Lemli-Opitz syndrome*. N Engl J Med, 1994. **330**(2): p. 107-13.
121. Moebius, F.F., et al., *Molecular cloning and expression of the human delta7-sterol reductase*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998. **95**(4): p. 1899-902.
122. Porter, F.D. and G.E. Herman, *Malformation syndromes caused by disorders of cholesterol synthesis*. J Lipid Res, 2011. **52**(1): p. 6-34.
123. Nowaczyk, M.J. and M.B. Irons, *Smith-Lemli-Opitz syndrome: phenotype, natural history, and epidemiology*. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2012. **160c**(4): p. 250-62.
124. Nowaczyk, M.J., et al., *Smith-Lemli-Opitz syndrome: Objective assessment of facial phenotype*. Am J Med Genet A, 2012. **158a**(5): p. 1020-8.
125. Lee, R.W., et al., *Growth charts for individuals with Smith-Lemli-Opitz syndrome*. Am J Med Genet A, 2012. **158a**(11): p. 2707-13.
126. Goss, C.M., *Bird-headed dwarfs — Studies in developmental anthropology including human proportions*. By Helmut P. G. Seckel. xiii + 241 pages, 64 figures. \$10.00. Charles C Thomas, Publisher, Springfield. 1960. The Anatomical Record, 1961. **139**(1): p. 92-92.
127. Takikawa, K.M., et al., *Perinatal findings of Seckel syndrome: a case report of a fetus showing primordial dwarfism and severe microcephaly*. Fetal Diagn Ther, 2008. **24**(4): p. 405-8.
128. Rauch, A., *The shortest of the short: pericentrin mutations and beyond*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2011. **25**(1): p. 125-30.
129. Hayani, A., et al., *Acute myeloid leukaemia in a patient with Seckel syndrome*. J Med Genet, 1994. **31**(2): p. 148-9.
130. Ott, J.J., G.A. Stevens, and S.T. Wiersma, *The risk of perinatal hepatitis B virus transmission: hepatitis B e antigen (HBeAg) prevalence estimates for all world regions*. BMC Infect Dis, 2012. **12**: p. 131.
131. Hampton, M.M., *Congenital Toxoplasmosis: A Review*. Neonatal Netw, 2015. **34**(5): p. 274-8.

132. Olariu, T.R., et al., *Severe congenital toxoplasmosis in the United States: clinical and serologic findings in untreated infants*. *Pediatr Infect Dis J*, 2011. **30**(12): p. 1056-61.
133. Pappas, G., N. Roussos, and M.E. Falagas, *Toxoplasmosis snapshots: global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis*. *Int J Parasitol*, 2009. **39**(12): p. 1385-94.
134. Gottlieb, S.L., et al., *Prevalence of syphilis seroreactivity in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) 2001-2004*. *Sex Transm Dis*, 2008. **35**(5): p. 507-11.
135. Iqbal, K., et al., *Epidemiology of Acute Hepatitis B in the United States From Population-Based Surveillance, 2006-2011*. *Clin Infect Dis*, 2015. **61**(4): p. 584-92.
136. Neu, N., J. Duchon, and P. Zachariah, *TORCH infections*. *Clin Perinatol*, 2015. **42**(1): p. 77-103, viii.
137. Maldonado A, N.V., Klein J, et al. , *Current concepts of infections of the fetus and newborn infant*. . 7th edition ed. Infectious diseases of the fetus and newborn infant., ed. K.J. Remington J, Wilson C, et al. 2011, Philadelphia: Elsevier Saunders. 2–23.
138. Miller, J.Q., *LISSENCEPHALY IN 2 SIBLINGS*. *Neurology*, 1963. **13**: p. 841-50.
139. Dieker H, E.R., Zu Rhein G, Chou SM, Hartman HA, Opitz JM *The lissencephaly syndrome*. *Birth Defects* 1969. **5**: p. 11.
140. Dobyns, W.B., R.F. Stratton, and F. Greenberg, *Syndromes with lissencephaly. I: Miller-Dieker and Norman-Roberts syndromes and isolated lissencephaly*. *Am J Med Genet*, 1984. **18**(3): p. 509-26.
141. Dobyns, W.B., et al., *Clinical and molecular diagnosis of Miller-Dieker syndrome*. *Am J Hum Genet*, 1991. **48**(3): p. 584-94.
142. Lin, C.Y., et al., *Prenatal diagnosis of monosomy 17p (17p13.3-->pter) associated with polyhydramnios, intrauterine growth restriction, ventriculomegaly, and Miller-Dieker lissencephaly syndrome in a fetus*. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2009. **48**(4): p. 408-11.
143. Chen, C.P., et al., *Chromosome 17p13.3 deletion syndrome: aCGH characterization, prenatal findings and diagnosis, and literature review*. *Gene*, 2013. **532**(1): p. 152-9.
144. de Rijk-van Andel, J.F., et al., *Diagnostic features and clinical signs of 21 patients with lissencephaly type I*. *Dev Med Child Neurol*, 1990. **32**(8): p. 707-17.
145. Rett, A., [*On a unusual brain atrophy syndrome in hyperammonemia in childhood*]. *Wien Med Wochenschr*, 1966. **116**(37): p. 723-6.
146. Hagberg, B., *Rett's syndrome: prevalence and impact on progressive severe mental retardation in girls*. *Acta Paediatr Scand*, 1985. **74**(3): p. 405-8.
147. Armani, R., et al., *Transcription factor 4 and myocyte enhancer factor 2C mutations are not common causes of Rett syndrome*. *Am J Med Genet A*, 2012. **158a**(4): p. 713-9.
148. Evans, J.C., et al., *Early onset seizures and Rett-like features associated with mutations in CDKL5*. *Eur J Hum Genet*, 2005. **13**(10): p. 1113-20.
149. Philippe, C., et al., *Phenotypic variability in Rett syndrome associated with FOXP1 mutations in females*. *J Med Genet*, 2010. **47**(1): p. 59-65.
150. Amir, R.E., et al., *Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2*. *Nat Genet*, 1999. **23**(2): p. 185-8.
151. Tarquinio, D.C., et al., *The Changing Face of Survival in Rett Syndrome and MECP2-Related Disorders*. *Pediatr Neurol*, 2015. **53**(5): p. 402-11.
152. Hanefeld, F., *The clinical pattern of the Rett syndrome*. *Brain Dev*, 1985. **7**(3): p. 320-5.
153. Neul, J.L., et al., *Developmental delay in Rett syndrome: data from the natural history study*. *J Neurodev Disord*, 2014. **6**(1): p. 20.
154. Townend, G.S., et al., *Eye Gaze Technology as a Form of Augmentative and Alternative Communication for Individuals with Rett Syndrome: Experiences of Families in The Netherlands*. *J Dev Phys Disabil*, 2016. **28**: p. 101-112.
155. Urbanowicz, A., et al., *Choice making in Rett syndrome: a descriptive study using video data*. *Disabil Rehabil*, 2018. **40**(7): p. 813-819.
156. Tarquinio, D.C., et al., *Growth failure and outcome in Rett syndrome: specific growth references*. *Neurology*, 2012. **79**(16): p. 1653-61.

157. Boder E, S.R., *A familial syndrome of progressive cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasia and frequent pulmonary infection: a preliminary report on 7 children, an autopsy, and a case history.* . Univ Southern Calif Med Bull. , 1957. **9**: p. 13.
158. Rothblum-Oviatt, C., et al., *Ataxia telangiectasia: a review.* Orphanet J Rare Dis, 2016. **11**(1): p. 159.
159. Savitsky, K., et al., *A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase.* Science, 1995. **268**(5218): p. 1749-53.
160. Gatti, R.A., et al., *Localization of an ataxia-telangiectasia gene to chromosome 11q22-23.* Nature, 1988. **336**(6199): p. 577-80.
161. Nissenkorn, A., et al., *Endocrine abnormalities in ataxia telangiectasia: findings from a national cohort.* Pediatr Res, 2016. **79**(6): p. 889-94.
162. Crawford, T.O., *Ataxia telangiectasia.* Semin Pediatr Neurol, 1998. **5**(4): p. 287-94.
163. Shiloh, Y. and M.B. Kastan, *ATM: genome stability, neuronal development, and cancer cross paths.* Adv Cancer Res, 2001. **83**: p. 209-54.
164. Shiloh, Y., *ATM and related protein kinases: safeguarding genome integrity.* Nat Rev Cancer, 2003. **3**(3): p. 155-68.
165. Nissenkorn, A., et al., *Neurologic presentation in children with ataxia-telangiectasia: is small head circumference a hallmark of the disease?* J Pediatr, 2011. **159**(3): p. 466-471.e1.
166. Cockayne, E.A., *Dwarfism with retinal atrophy and deafness.* Arch Dis Child, 1936. **11**(61): p. 1-8.
167. Cockayne, E.A., *Dwarfism with retinal atrophy and deafness.* Arch Dis Child, 1946. **21**: p. 52-4.
168. Neill, C.A. and M.M. Dingwall, *A syndrome resembling progeria: A review of two cases.* Arch Dis Child, 1950. **25**(123): p. 213-23.
169. Kubota, M., et al., *Nationwide survey of Cockayne syndrome in Japan: Incidence, clinical course and prognosis.* Pediatr Int, 2015. **57**(3): p. 339-47.
170. Natale, V., *A comprehensive description of the severity groups in Cockayne syndrome.* Am J Med Genet A, 2011. **155a**(5): p. 1081-95.
171. Rapin, I., et al., *Cockayne syndrome in adults: review with clinical and pathologic study of a new case.* J Child Neurol, 2006. **21**(11): p. 991-1006.
172. Wilson, B.T., et al., *The Cockayne Syndrome Natural History (CoSyNH) study: clinical findings in 102 individuals and recommendations for care.* Genet Med, 2016. **18**(5): p. 483-93.
173. Laugel, V., *Cockayne syndrome: the expanding clinical and mutational spectrum.* Mech Ageing Dev, 2013. **134**(5-6): p. 161-70.
174. Crome, L. and G.C. Kanjilal, *Cockayne's syndrome: case report.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1971. **34**(2): p. 171-8.
175. Hayashi, M., et al., *Brain vascular changes in Cockayne syndrome.* Neuropathology, 2012. **32**(2): p. 113-7.
176. Itoh, M., et al., *Neurodegeneration in hereditary nucleotide repair disorders.* Brain Dev, 1999. **21**(5): p. 326-33.
177. Fujimoto, W.Y., M.L. Green, and J.E. Seegmiller, *Cockayne's syndrome: report of a case with hyperlipoproteinemia, hyperinsulinemia, renal disease, and normal growth hormone.* J Pediatr, 1969. **75**(5): p. 881-4.
178. Higginbottom, M.C., et al., *The Cockayne syndrome: an evaluation of hypertension and studies of renal pathology.* Pediatrics, 1979. **64**(6): p. 929-34.
179. Yuen, M.K., et al., *Myocardial ischemia and delayed recovery after anesthesia in a patient with Cockayne syndrome: a case report.* J Oral Maxillofac Surg, 2001. **59**(12): p. 1488-91.
180. Lowry, R.B., et al., *Cataracts, microcephaly, kyphosis, and limited joint movement in two sibs: a new syndrome.* J Pediatr, 1971. **79**(2): p. 282-4.
181. Nance, M.A. and S.A. Berry, *Cockayne syndrome: review of 140 cases.* Am J Med Genet, 1992. **42**(1): p. 68-84.
182. Nance, M.A. and S.A. Berry, *Cockayne syndrome: Review of 140 cases.* American Journal of Medical Genetics, 1992. **42**(1): p. 68-84.

183. Aicardi, J. and F. Goutières, *A Progressive familial encephalopathy in infancy with calcifications of the basal ganglia and chronic cerebrospinal fluid lymphocytosis*. *Annals of Neurology*, 1984. **15**(1): p. 49-54.
184. Crow, Y.J., et al., *Aicardi-Goutieres syndrome displays genetic heterogeneity with one locus (AGS1) on chromosome 3p21*. *Am J Hum Genet*, 2000. **67**(1): p. 213-21.
185. Crow, Y.J., et al., *Mutations in genes encoding ribonuclease H2 subunits cause Aicardi-Goutieres syndrome and mimic congenital viral brain infection*. *Nat Genet*, 2006. **38**(8): p. 910-6.
186. Ali, M., et al., *A second locus for Aicardi-Goutieres syndrome at chromosome 13q14-21*. *J Med Genet*, 2006. **43**(5): p. 444-50.
187. Rice, G., et al., *Heterozygous mutations in TREX1 cause familial chilblain lupus and dominant Aicardi-Goutieres syndrome*. *Am J Hum Genet*, 2007. **80**(4): p. 811-5.
188. Rice, G.I., et al., *Mutations involved in Aicardi-Goutieres syndrome implicate SAMHD1 as regulator of the innate immune response*. *Nat Genet*, 2009. **41**(7): p. 829-32.
189. Crow, Y.J., *Aicardi-Goutieres Syndrome*, in *GeneReviews((R))*, M.P. Adam, et al., Editors. 1993, University of Washington, Seattle
- University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.: Seattle (WA).
190. Jepps, H., et al., *The neonatal form of Aicardi-Goutieres syndrome masquerading as congenital infection*. *Early Hum Dev*, 2008. **84**(12): p. 783-5.
191. Orcesi, S., et al., *Aicardi-Goutieres syndrome presenting atypically as a sub-acute leukoencephalopathy*. *Eur J Paediatr Neurol*, 2008. **12**(5): p. 408-11.
192. Rice, G., et al., *Clinical and molecular phenotype of Aicardi-Goutieres syndrome*. *Am J Hum Genet*, 2007. **81**(4): p. 713-25.
193. Dobyns, W.B., et al., *X-linked lissencephaly with absent corpus callosum and ambiguous genitalia*. *Am J Med Genet*, 1999. **86**(4): p. 331-7.
194. Miura, H., et al., *Expression of a novel aristaless related homeobox gene 'Arx' in the vertebrate telencephalon, diencephalon and floor plate*. *Mech Dev*, 1997. **65**(1-2): p. 99-109.
195. *Congenital malformations of the brain. Pathological, embryological, clinical, radiological and genetic aspects*. Neuronal migration disorders and cortical dysplasia., ed. M.B. Norman MG, Kalousek DK, Hill A, Poskitt KJ. 1995, Oxford: Oxford University Press. 223-77.
196. Uyanik, G., et al., *ARX mutations in X-linked lissencephaly with abnormal genitalia*. *Neurology*, 2003. **61**(2): p. 232-5.
197. Bonneau, D., et al., *X-linked lissencephaly with absent corpus callosum and ambiguous genitalia (XLAG): clinical, magnetic resonance imaging, and neuropathological findings*. *Ann Neurol*, 2002. **51**(3): p. 340-9.
198. Spinosa, M.J., et al., *Lissencephaly, abnormal genitalia and refractory epilepsy: case report of XLAG syndrome*. *Arq Neuropsiquiatr*, 2006. **64**(4): p. 1023-6.
199. Okazaki, S., et al., *Aristaless-related homeobox gene disruption leads to abnormal distribution of GABAergic interneurons in human neocortex: evidence based on a case of X-linked lissencephaly with abnormal genitalia (XLAG)*. *Acta Neuropathol*, 2008. **116**(4): p. 453-62.
200. Ozdemir, O.M., et al., *Primary hypogonadism in a case with XLAG syndrome*. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2012. **25**(11-12): p. 1161-3.
201. Gupta, B., et al., *Ambiguous Genitalia Associated with an Extremely Rare Syndrome: A Case Report of XLAG Syndrome and Review of the Literature*. *Turk Patoloji Derg*, 2017.
202. Jagla, M., P. Kruczek, and P. Kwinta, *Association between X-linked lissencephaly with ambiguous genitalia syndrome and lenticulostriate vasculopathy in neonate*. *J Clin Ultrasound*, 2008. **36**(6): p. 387-90.
203. Cohen, M.M., Jr., et al., *A new syndrome with hypotonia, obesity, mental deficiency, and facial, oral, ocular, and limb anomalies*. *J Pediatr*, 1973. **83**(2): p. 280-4.
204. Carey, J.C. and B.D. Hall, *Confirmation of the Cohen syndrome*. *J Pediatr*, 1978. **93**(2): p. 239-44.
205. Norio, R., C. Raitta, and E. Lindahl, *Further delineation of the Cohen syndrome; report on chorioretinal dystrophy, leukopenia and consanguinity*. *Clin Genet*, 1984. **25**(1): p. 1-14.
206. Kolehmainen, J., et al., *Delineation of Cohen syndrome following a large-scale genotype-phenotype screen*. *Am J Hum Genet*, 2004. **75**(1): p. 122-7.

207. Kivitie-Kallio, S. and R. Norio, *Cohen syndrome: essential features, natural history, and heterogeneity*. Am J Med Genet, 2001. **102**(2): p. 125-35.
208. Hart, H., *'Puppet' children. A report on three cases (1965)*. Dev Med Child Neurol, 2008. **50**(8): p. 564.
209. Petersen, M.B., et al., *Clinical, cytogenetic, and molecular diagnosis of Angelman syndrome: estimated prevalence rate in a Danish county*. Am J Med Genet, 1995. **60**(3): p. 261-2.
210. Williams, C.A., et al., *Angelman syndrome 2005: updated consensus for diagnostic criteria*. Am J Med Genet A, 2006. **140**(5): p. 413-8.
211. Clayton-Smith, J., *Clinical research on Angelman syndrome in the United Kingdom: observations on 82 affected individuals*. Am J Med Genet, 1993. **46**(1): p. 12-5.
212. Williams, C.A., et al., *Angelman syndrome: consensus for diagnostic criteria. Angelman Syndrome Foundation*. Am J Med Genet, 1995. **56**(2): p. 237-8.
213. Zori, R.T., et al., *Angelman syndrome: clinical profile*. J Child Neurol, 1992. **7**(3): p. 270-80.
214. Moncla, A., et al., *Angelman syndrome resulting from UBE3A mutations in 14 patients from eight families: clinical manifestations and genetic counselling*. J Med Genet, 1999. **36**(7): p. 554-60.
215. Lossie, A.C., et al., *Distinct phenotypes distinguish the molecular classes of Angelman syndrome*. J Med Genet, 2001. **38**(12): p. 834-45.
216. Prader A, L.A., *Willi HEin Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myatonieartigem Zustand im neugeborenenalter*. Vol. 86. 1956, Schweiz: Med Wochenschr. 1260–1261.
217. Bittel, D.C. and M.G. Butler, *Prader-Willi syndrome: clinical genetics, cytogenetics and molecular biology*. Expert Rev Mol Med, 2005. **7**(14): p. 1-20.
218. Butler, M.G., *Prader-Willi Syndrome: Obesity due to Genomic Imprinting*. Curr Genomics, 2011. **12**(3): p. 204-15.
219. Cassidy, S.B., et al., *Prader-Willi syndrome*. Genet Med, 2012. **14**(1): p. 10-26.
220. Ayca, Z. and V.N. Bas, *Prader-Willi syndrome and growth hormone deficiency*. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2014. **6**(2): p. 62-7.
221. Buiting, K., *Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome*. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2010. **154c**(3): p. 365-76.
222. Williams, C.A., D.J. Driscoll, and A.I. Dagi, *Clinical and genetic aspects of Angelman syndrome*. Genet Med, 2010. **12**(7): p. 385-95.
223. Butler, M.G., *Genomic imprinting disorders in humans: a mini-review*. J Assist Reprod Genet, 2009. **26**(9-10): p. 477-86.
224. Butler MG, L.P., Whitman BY. , *Management of Prader-Willi Syndrome*. 2006, New York: Springer.
225. Gillessen-Kaesbach, G., et al., *Genotype-phenotype correlation in a series of 167 deletion and non-deletion patients with Prader-Willi syndrome*. Hum Genet, 1995. **96**(6): p. 638-43.
226. Hain, D., et al., *The ascertainment and implications of an unbalanced translocation in the neonate. Familial 1:15 translocation*. Aust Paediatr J, 1980. **16**(3): p. 196-200.
227. Magenis RE, S.R., Lacey D, Brown MG, Litt M. , *Small terminal deletion of chromosome 1 short arm in an infant with multiple anomalies: confirmation by in situ hybridization of rove* Am J Hum Genet. , 1987. **41**: p. 1.
228. Heilstedt, H.A., et al., *Population data suggest that deletions of 1p36 are a relatively common chromosome abnormality*. Clin Genet, 2003. **64**(4): p. 310-6.
229. Shaffer, L.G. and J.R. Lupski, *Molecular mechanisms for constitutional chromosomal rearrangements in humans*. Annu Rev Genet, 2000. **34**: p. 297-329.
230. Battaglia, A., et al., *Further delineation of deletion 1p36 syndrome in 60 patients: a recognizable phenotype and common cause of developmental delay and mental retardation*. Pediatrics, 2008. **121**(2): p. 404-10.
231. Ashwal, S., et al., *Practice parameter: Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society*. Neurology, 2009. **73**(11): p. 887-97.
232. C., R., *The clinical evaluation of patients with mental retardation/intellectual disability*. . Genetics of Mental Retardation., ed. K. SJL. 2010, Basle

- : Karger. 57-66.
233. Cooper, G.M., et al., *A copy number variation morbidity map of developmental delay*. Nat Genet, 2011. **43**(9): p. 838-46.
  234. Miller, D.T., 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, 2010. **86**(5): p. 749-64.
  235. Shoukier, M., et al., *Array CGH in patients with developmental delay or intellectual disability: are there phenotypic clues to pathogenic copy number variants?* Clin Genet, 2013. **83**(1): p. 53-65.
  236. Bora, S., Yeni, S. N., & Gürses, C. *Epilepsi*, 1. Basım. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri. 707-734.
  237. Yeni, N.G.r., C, *Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi*. 2015, İstanbul: Galenos Yayınevi.
  238. Öge, E.B., B. Nöroloji. 2011, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri.
  239. Abdel-Salam, G.M., A.A. Halasz, and A.E. Czeizel, *Association of epilepsy with different groups of microcephaly*. Dev Med Child Neurol, 2000. **42**(11): p. 760-7.
  240. Qazi, Q.H. and T.E. Reed, *A problem in diagnosis of primary versus secondary microcephaly*. Clin Genet, 1973. **4**(1): p. 46-52.
  241. Berg, A.T., et al., *Predictors of intractable epilepsy in childhood: a case-control study*. Epilepsia, 1996. **37**(1): p. 24-30.
  242. Chawla, S., et al., *Etiology and clinical predictors of intractable epilepsy*. Pediatr Neurol, 2002. **27**(3): p. 186-91.
  243. Aneja, S., et al., *Epilepsy in children with cerebral palsy*. Indian J Pediatr, 2001. **68**(2): p. 111-5.
  244. Rosenbaum, P., et al., *A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006*. Dev Med Child Neurol Suppl, 2007. **109**: p. 8-14.
  245. Serdaroglu, A., et al., *Prevalence of cerebral palsy in Turkish children between the ages of 2 and 16 years*. Dev Med Child Neurol, 2006. **48**(6): p. 413-6.
  246. Berker N, S.M., Deniz E. , *Genel Kavramlar*. Serebral Palsi tedavi ve rehabilitasyon, ed. B.N. Yalçın S, Dormans J, Sussman M. 2000, İstanbul: Mas Matbaacılık. 15-51.
  247. Reddihough, D.S. and K.J. Collins, *The epidemiology and causes of cerebral palsy*. Aust J Physiother, 2003. **49**(1): p. 7-12.
  248. Yapıcı Z, O.z.H., *Sinir sisteminin doğumsal hasarları ve girişimsel hastalıkları*. Temel ve Klinik Bilimleri Ders Kitapları, ed. O.g. EA. 2004, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. 343-65.
  249. Palsi., D.N.S., *Tıbbi Rehabilitasyon*. Serebral Palsi, ed. D.E. Oğuz H, Dursun. 2004, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri. 957-74.
  250. Matthews DJ, W.P., *Cerebral Palsy*. Pediatric Rehabilitation, 3rd ed, ed. A.M. Molnar GE. 1999, Philadelphia: Hanley and Belfus Inc;. 193-219.
  251. Rosen, M.G. and J.C. Dickinson, *The incidence of cerebral palsy*. Am J Obstet Gynecol, 1992. **167**(2): p. 417-23.
  252. Watemberg, N., et al., *Significance of microcephaly among children with developmental disabilities*. J Child Neurol, 2002. **17**(2): p. 117-22.
  253. Croen, L.A., et al., *Congenital abnormalities among children with cerebral palsy: More evidence for prenatal antecedents*. J Pediatr, 2001. **138**(6): p. 804-10.
  254. Pharoah, P.O., *Prevalence and pathogenesis of congenital anomalies in cerebral palsy*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2007. **92**(6): p. F489-93.
  255. Laisram, N., V.K. Srivastava, and R.K. Srivastava, *Cerebral palsy--an etiological study*. Indian J Pediatr, 1992. **59**(6): p. 723-8.
  256. Edebol-Tysk, K., *Epidemiology of spastic tetraplegic cerebral palsy in Sweden. I. Impairments and disabilities*. Neuropediatrics, 1989. **20**(1): p. 41-5.
  257. Lubis, M.U., et al., *Cerebral palsy*. Paediatr Indones, 1990. **30**(3-4): p. 65-70.
  258. Suzuki, J., et al., *[A clinical study of cerebral palsy in Shiga; 1977-1986--II. Severity of the disability and complications in various types of cerebral palsy]*. No To Hattatsu, 1999. **31**(4): p. 336-42.
  259. Shevell, M.I., A. Majnemer, and I. Morin, *Etiologic yield of cerebral palsy: a contemporary case series*. Pediatr Neurol, 2003. **28**(5): p. 352-9.

260. MN., J., *Encephalopathies*. Nelson Textbook of Pediatrics, 20 th ed., ed. K.R. Behrman RE, Jenson HB. 2016, Philadelphia. 2897-2900.
261. Association., A.P., *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th.* , A.P. Association, Editor. 2013, American Psychiatric Association: Arlington.
262. Leonard, H. and X. Wen, *The epidemiology of mental retardation: challenges and opportunities in the new millennium*. Ment Retard Dev Disabil Res Rev, 2002. **8**(3): p. 117-34.
263. Toth K, d.N., King BH, *Intellectual disability*. Dulcan's textbook of child and adolescent psychiatry. 2nd, ed. D. MK. 2016.
264. Smith, R.D., *Abnormal head circumference in learning-disabled children*. Dev Med Child Neurol, 1981. **23**(5): p. 626-32.
265. Martin, H.P., *Microcephaly and mental retardation*. Am J Dis Child, 1970. **119**(2): p. 128-31.
266. Desch, L.W., S.K. Anderson, and J.H. Snow, *Relationship of head circumference to measures of school performance*. Clin Pediatr (Phila), 1990. **29**(7): p. 389-92.
267. Somasundaram, O., et al., *Microcephaly*. Indian J Pediatr, 1976. **43**(337): p. 21-7.
268. Sells, C.J., *Microcephaly in a normal school population*. Pediatrics, 1977. **59**(2): p. 262-5.
269. Barmeyer, G.H., *Magic, science, and head circumference*. Rocky Mt Med J, 1971. **68**(5): p. 42-4.
270. Nelson, K.B. and J. Deutschberger, *Head size at one year as a predictor of four-year IQ*. Dev Med Child Neurol, 1970. **12**(4): p. 487-95.
271. Camp, B.W., et al., *Maternal and neonatal risk factors for mental retardation: defining the 'at-risk' child*. Early Hum Dev, 1998. **50**(2): p. 159-73.
272. Oberklaid, F. and D. Efron, *Developmental delay--identification and management*. Aust Fam Physician, 2005. **34**(9): p. 739-42.
273. Rydz, D., et al., *Screening for developmental delay in the setting of a community pediatric clinic: a prospective assessment of parent-report questionnaires*. Pediatrics, 2006. **118**(4): p. e1178-86.
274. Rydz, D., et al., *Developmental screening*. J Child Neurol, 2005. **20**(1): p. 4-21.
275. Coronado, R., et al., *Head circumference growth function as a marker of neurological impairment in a cohort of microcephalic infants and children*. Neuropediatrics, 2012. **43**(5): p. 271-4.
276. Dolk, H., *The predictive value of microcephaly during the first year of life for mental retardation at seven years*. Dev Med Child Neurol, 1991. **33**(11): p. 974-83.
277. Rutter, M., *Developmental catch-up, and deficit, following adoption after severe global early privation. English and Romanian Adoptees (ERA) Study Team*. J Child Psychol Psychiatry, 1998. **39**(4): p. 465-76.
278. Stoll, C., et al., *Congenital eye malformations in 212,479 consecutive births*. Ann Genet, 1997. **40**(2): p. 122-8.
279. Wiznitzer, M., I. Rapin, and T.R. Van de Water, *Neurologic findings in children with ear malformations*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 1987. **13**(1): p. 41-55.
280. Rick, A.M., et al., *High Background Congenital Microcephaly in Rural Guatemala: Implications for Neonatal Congenital Zika Virus Infection Screening*. Glob Health Sci Pract, 2017. **5**(4): p. 686-696.
281. Szabo, N., et al., *Primary microcephaly in Hungary: epidemiology and clinical features*. Acta Paediatr, 2010. **99**(5): p. 690-693.
282. Orioli, I.M., et al., *Prevalence and clinical profile of microcephaly in South America pre-Zika, 2005-14: prevalence and case-control study*. BMJ, 2017. **359**: p. j5018.
283. Marinho, F., et al., *Microcephaly in Brazil: prevalence and characterization of cases from the Information System on Live Births (Sinasc), 2000-2015*. Epidemiol Serv Saude, 2016. **25**(4): p. 701-712.
284. Roberts, E., et al., *Autosomal recessive primary microcephaly: an analysis of locus heterogeneity and phenotypic variation*. J Med Genet, 2002. **39**(10): p. 718-21.
285. Rimol, L.M., et al., *Sex-dependent association of common variants of microcephaly genes with brain structure*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010. **107**(1): p. 384-8.
286. Lindheimer MD, R.J., Cunningham FG, Chesley L. Chesley's hypertensive disorders of pregnancy. , *Introduction, history, controversies, and definitions*. 3rd. ed. Chesley's

- hypertensive disorders of pregnancy, ed. R.J. Lindheimer MD, Cunningham FG. 2009, New York: Elsevier. 1–23.
287. Roberts, J.M. and C.W. Redman, *Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension*. *Lancet*, 1993. **341**(8858): p. 1447-51.
288. Cunningham FG, L.K., Bloom SL, et al. , *Chapter 34 Pregnancy hypertension*. 3rd ed. Williams obstetrics ed. L.K. Cunningham FG, Bloom SL. Vol. 2. 2010, New York:: McGraw-Hill.
289. *ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002*. *Obstet Gynecol*, 2002. **99**(1): p. 159-67.
290. Banhidy, F., M. Szilasi, and A.E. Czeizel, *Association of pre-eclampsia with or without superimposed chronic hypertension in pregnant women with the risk of congenital abnormalities in their offspring: a population-based case-control study*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012. **163**(1): p. 17-21.
291. Nelson, D.B., et al., *Is preeclampsia associated with fetal malformation? A review and report of original research*. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015. **28**(18): p. 2135-40.
292. Metzger, B.E. and D.R. Coustan, *Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee*. *Diabetes Care*, 1998. **21 Suppl 2**: p. B161-7.
293. *13. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2018*. *Diabetes Care*, 2018. **41**(Suppl 1): p. S137-s143.
294. Wendland, E.M., et al., *Gestational diabetes and pregnancy outcomes--a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria*. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2012. **12**: p. 23.
295. Auger, N., et al., *Congenital microcephaly in Quebec: baseline prevalence, risk factors and outcomes in a large cohort of neonates*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2018. **103**(2): p. F167-f172.
296. Teng, W., et al., *Hypothyroidism in pregnancy*. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013. **1**(3): p. 228-37.
297. Matalon, S., et al., *Relationship of treated maternal hypothyroidism and perinatal outcome*. *J Reprod Med*, 2006. **51**(1): p. 59-63.
298. Peixoto, A.B., et al., *The impact of gestational diabetes and hypothyroidism on the third-trimester ultrasound parameters and in adverse perinatal outcomes: a retrospective cohort study*. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016. **29**(21): p. 3416-20.
299. Veiby, G., et al., *Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy*. *Epilepsia*, 2009. **50**(9): p. 2130-9.
300. Harden, C.L., et al., *Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society*. *Neurology*, 2009. **73**(2): p. 133-41.
301. Kaplan, Y.C., I. Nulman, and G. Koren, *Dose-Dependent Risk of Malformations With Antiepileptic Drugs: An Analysis of Data From the EURAP Epilepsy and Pregnancy Registry*. *Ther Drug Monit*, 2015. **37**(5): p. 557-8.
302. Meador, K.J., et al., *Effects of fetal antiepileptic drug exposure: outcomes at age 4.5 years*. *Neurology*, 2012. **78**(16): p. 1207-14.
303. Nadebaum, C., et al., *Language skills of school-aged children prenatally exposed to antiepileptic drugs*. *Neurology*, 2011. **76**(8): p. 719-26.
304. Veiby, G., et al., *Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: a prospective population-based study*. *Epilepsia*, 2013. **54**(8): p. 1462-72.
305. Veiby, G., B.A. Engelsen, and N.E. Gilhus, *Early child development and exposure to antiepileptic drugs prenatally and through breastfeeding: a prospective cohort study on children of women with epilepsy*. *JAMA Neurol*, 2013. **70**(11): p. 1367-74.
306. Rauchenzauner, M., et al., *Generalized tonic-clonic seizures and antiepileptic drugs during pregnancy--a matter of importance for the baby?* *J Neurol*, 2013. **260**(2): p. 484-8.

307. Cantwell, R., et al., *Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom*. *Bjog*, 2011. **118 Suppl 1**: p. 1-203.
308. Veiby, G., et al., *Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy*. *J Neurol*, 2014. **261**(3): p. 579-88.
309. Woods, C.G. and A. Parker, *Investigating microcephaly*. *Arch Dis Child*, 2013. **98**(9): p. 707-13.
310. den Hollander, N.S., et al., *Congenital microcephaly detected by prenatal ultrasound: genetic aspects and clinical significance*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2000. **15**(4): p. 282-7.
311. Lalaguna-Mallada, P., et al., *[Microcephalus as the reason for visiting a regional referral neuropaediatric service]*. *Rev Neurol*, 2004. **38**(2): p. 106-10.
312. Jordan, V.K., H.P. Zaveri, and D.A. Scott, *1p36 deletion syndrome: an update*. *Appl Clin Genet*, 2015. **8**: p. 189-200.
313. Schwartzman, J.S., et al., *Rett syndrome in a boy with a 47,XXY karyotype confirmed by a rare mutation in the MECP2 gene*. *Neuropediatrics*, 2001. **32**(3): p. 162-4.
314. Topcu, M., et al., *Somatic mosaicism for a MECP2 mutation associated with classic Rett syndrome in a boy*. *Eur J Hum Genet*, 2002. **10**(1): p. 77-81.
315. Bienvenu, T. and J. Chelly, *Molecular genetics of Rett syndrome: when DNA methylation goes unrecognized*. *Nat Rev Genet*, 2006. **7**(6): p. 415-26.
316. Heilstedt, H.A., M.D. Shahbazian, and B. Lee, *Infantile hypotonia as a presentation of Rett syndrome*. *Am J Med Genet*, 2002. **111**(3): p. 238-42.
317. Nomura, Y. and M. Segawa, *Natural history of Rett syndrome*. *J Child Neurol*, 2005. **20**(9): p. 764-8.
318. Witt Engerstrom, I., *Age-related occurrence of signs and symptoms in the Rett syndrome*. *Brain Dev*, 1992. **14 Suppl**: p. S11-20.
319. Shimamura, A. and B.P. Alter, *Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes*. *Blood Rev*, 2010. **24**(3): p. 101-22.
320. Whitney, M.A., et al., *The Ashkenazi Jewish Fanconi anemia mutation: incidence among patients and carrier frequency in the at-risk population*. *Hum Mutat*, 1994. **3**(4): p. 339-41.
321. Tipping, A.J., et al., *Molecular and genealogical evidence for a founder effect in Fanconi anemia families of the Afrikaner population of South Africa*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001. **98**(10): p. 5734-9.
322. Kutler, D.I., et al., *A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR)*. *Blood*, 2003. **101**(4): p. 1249-56.
323. Rosenberg, P.S., M.H. Greene, and B.P. Alter, *Cancer incidence in persons with Fanconi anemia*. *Blood*, 2003. **101**(3): p. 822-6.
324. Mehta, P.A. and J. Tolar, *Fanconi Anemia*, in *GeneReviews((R))*, M.P. Adam, et al., Editors. 1993, University of Washington, Seattle
- University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.: Seattle (WA).
325. Rubinstein, J.H. and H. Taybi, *Broad thumbs and toes and facial abnormalities. A possible mental retardation syndrome*. *Am J Dis Child*, 1963. **105**: p. 588-608.
326. Milani, D., et al., *Rubinstein-Taybi syndrome: clinical features, genetic basis, diagnosis, and management*. *Ital J Pediatr*, 2015. **41**: p. 4.
327. Kanitakis, J. and A. Claudy, *Clinical quiz. Rubinstein-Taybi syndrome (synonyms: broad thumbs and great toes, characteristic facies, and mental retardation -- broad thumb-hallux syndrome)*. *Eur J Dermatol*, 2002. **12**(1): p. 107, 108-9.
328. Beets, L., C. Rodriguez-Fonseca, and R.C. Hennekam, *Growth charts for individuals with Rubinstein-Taybi syndrome*. *Am J Med Genet A*, 2014. **164a**(9): p. 2300-9.
329. Wong, V., *Neurodegenerative diseases in children*. *Hong Kong Med J*, 1997. **3**(1): p. 89-95.
330. Matalon, K.M., P.B. Acosta, and C. Azen, *Role of nutrition in pregnancy with phenylketonuria and birth defects*. *Pediatrics*, 2003. **112**(6 Pt 2): p. 1534-6.
331. Kelley, R.I., et al., *Amish lethal microcephaly: a new metabolic disorder with severe congenital microcephaly and 2-ketoglutaric aciduria*. *Am J Med Genet*, 2002. **112**(4): p. 318-26.

332. Shevell, M., et al., *Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society*. Neurology, 2003. **60**(3): p. 367-80.
333. Luft, R., et al., *A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical, and morphological study*. J Clin Invest, 1962. **41**: p. 1776-804.
334. Molnar, M.J. and G.G. Kovacs, *Mitochondrial diseases*. Handb Clin Neurol, 2017. **145**: p. 147-155.
335. Schaefer, A.M., et al., *The epidemiology of mitochondrial disorders--past, present and future*. Biochim Biophys Acta, 2004. **1659**(2-3): p. 115-20.
336. Gorman, G.S., et al., *Prevalence of nuclear and mitochondrial DNA mutations related to adult mitochondrial disease*. Ann Neurol, 2015. **77**(5): p. 753-9.
337. Bohm, M., et al., *Retrospective, multicentric study of 180 children with cytochrome C oxidase deficiency*. Pediatr Res, 2006. **59**(1): p. 21-6.
338. Magner, M., et al., *Clinical manifestation of mitochondrial diseases*. Dev Period Med, 2015. **19**(4): p. 441-9.
339. Blau, N., F.J. van Spronsen, and H.L. Levy, *Phenylketonuria*. Lancet, 2010. **376**(9750): p. 1417-27.
340. Loeber, J.G., *Neonatal screening in Europe; the situation in 2004*. J Inherit Metab Dis, 2007. **30**(4): p. 430-8.
341. Ozalp, I., et al., *Newborn PKU screening in Turkey: at present and organization for future*. Turk J Pediatr, 2001. **43**(2): p. 97-101.
342. Rouse, B., et al., *Maternal Phenylketonuria Collaborative Study (MPKUCS) offspring: facial anomalies, malformations, and early neurological sequelae*. Am J Med Genet, 1997. **69**(1): p. 89-95.
343. J., A., *Diseases of the Nervous System in Childhood*. 1998, Cambridge, United Kingdom: MacKeith Press.
344. Cordes, I., et al., *Early prediction of the development of microcephaly after hypoxic-ischemic encephalopathy in the full-term newborn*. Pediatrics, 1994. **93**(5): p. 703-7.
345. Mockova, A., et al., *Extremely hypotrophic newborn of mother with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome*. Lupus, 2014. **23**(3): p. 313-8.
346. Mostoufi-zadeh, M., et al., *Placental evidence of cytomegalovirus infection of the fetus and neonate*. Arch Pathol Lab Med, 1984. **108**(5): p. 403-6.
347. Epps, R.E., M.R. Pittelkow, and W.P. Su, *TORCH syndrome*. Semin Dermatol, 1995. **14**(2): p. 179-86.
348. Jara, M., et al., *Epidemiology of congenital toxoplasmosis identified by population-based newborn screening in Massachusetts*. Pediatr Infect Dis J, 2001. **20**(12): p. 1132-5.
349. Ivanovic, D.M., et al., *Head size and intelligence, learning, nutritional status and brain development. Head, IQ, learning, nutrition and brain*. Neuropsychologia, 2004. **42**(8): p. 1118-31.
350. Hoppen, T., et al., *[Intrauterine herpes simplex virus infection]*. Klin Padiatr, 2001. **213**(2): p. 63-8.
351. Nulman, I., et al., *Neurodevelopment of adopted children exposed in utero to cocaine*. CMAJ, 1994. **151**(11): p. 1591-7.
352. O'Connell, E.J., R.H. Feldt, and G.B. Stickler, *Head Circumference, Mental Retardation, and Growth Failure*. Pediatrics, 1965. **36**: p. 62-6.
353. Pryor, H.B. and H. Thelander, *Abnormally small head size and intellect in children*. J Pediatr, 1968. **73**(4): p. 593-8.
354. Avery, G.B., L. Meneses, and A. Lodge, *The clinical significance of "measurement microcephaly"*. Am J Dis Child, 1972. **123**(3): p. 214-7.
355. Gaily, E.K., et al., *Head circumference in children of epileptic mothers: contributions of drug exposure and genetic background*. Epilepsy Res, 1990. **5**(3): p. 217-22.
356. Sanghvi, J.P., S.B. Rajadhyaksha, and M. Ursekar, *Spectrum of congenital CNS malformations in pediatric epilepsy*. Indian Pediatr, 2004. **41**(8): p. 831-8.

357. Rantala, H., et al., *Risk factors of infantile spasms compared with other seizures in children under 2 years of age*. *Epilepsia*, 1996. **37**(4): p. 362-6.
358. Sugimoto, T., et al., *MRI of the head in the evaluation of microcephaly*. *Neuropediatrics*, 1993. **24**(1): p. 4-7.
359. Jaworski, M., et al., *Computed tomography of the head in the evaluation of microcephaly*. *Pediatrics*, 1986. **78**(6): p. 1064-9.

