



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

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**İZOLE VE KOMORBİD KOMPLEKS NÖROGELİŞİMSEL PROBLEMLERİ
BULUNAN OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLGULARININ
FENOTİP-GENOTİP İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. GÖRKEM KÜÇÜKGÜLDAL

DANIŞMAN
PROF. DR. YASEMİN TOPÇU

İSTANBUL 2022

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------|
| İÇİNDEKİLER..... | ii |
| BEYAN..... | iv |
| ÖNSÖZ..... | v |
| SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ | vi |
| TABLolar DİZİNİ | vii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ..... | viii |
| ÖZET..... | 1 |
| ABSTRACT..... | 3 |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ..... | 5 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 6 |
| 2.1. Otizm Spektrum Bozukluğu..... | 6 |
| 2.1.1. Tanım ve tarihçe | 6 |
| 2.1.2. Epidemiyoloji..... | 9 |
| 2.1.3. Klinik özellikler | 11 |
| 2.1.4. Prognoz | 17 |
| 2.1.5. Tarama ve tanı | 17 |
| 2.1.6. Etiyoloji | 20 |
| 2.1.6.1. Genetik etmenler..... | 21 |
| 2.1.6.2. Nöroanatomik etmenler | 23 |
| 2.1.6.3. Prenatal/natal ve postnatal etmenler | 25 |
| 2.1.6.4. Nörokimyasal etmenler..... | 26 |
| 2.1.6.5. Nörofizyolojik etmenler | 27 |
| 2.1.6.6. İmmünolojik etmenler..... | 27 |

| | |
|---|----|
| 2.1.6.7. <i>Epigenetik etmenler</i> | 27 |
| 2.2. Otizm ve Genetik | 29 |
| 2.2.1. Otizmde genetik mimari | 29 |
| 2.2.2. Otizmde kullanılan genetik yöntemler..... | 30 |
| 2.2.2.1. <i>Sitogenetik analizler</i> | 31 |
| 2.2.2.2. <i>Bağlantı (Linkage) analizleri</i> | 32 |
| 2.2.2.3. <i>Kopya sayısı değişiklikleri (CNV)</i> | 32 |
| 2.2.2.4. <i>Tüm genom/ekzom dizileme</i> | 33 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM..... | 35 |
| 4. BULGULAR | 37 |
| 5. TARTIŞMA..... | 54 |
| 5.1 Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri | 54 |
| 6. SONUÇ ve ÖNERİLER..... | 62 |
| 7. KAYNAKÇA | 63 |

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Görkem KÜÇÜKGÜLDAL

2022

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bana mesleki bilgi ve deneyimlerini aktaran ve yol gösteren, hem mesleki hem insani açıdan iyi birer hekim olarak yetişmemiz için büyük emek harcayan başta anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Önder Yavaşcan olmak üzere tüm öğretim üyelerine,

Tezimin yürütülmesinin her aşamasında klinik bilgi ve deneyimleriyle bana yön veren, her zaman olumlu tavırlarıyla tezimin tüm aşamalarında desteğini esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Yasemin Topçu ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Akif Ayaz'a, beraberinde başta Sayın Prof. Dr. Kürşad Aydın olmak üzere tüm çocuk nöroloji ekibine, verilerin elde edilmesinde emeği geçen Aslı Güner Öztürk Demir'e,

Birlikte çalışmaktan çok mutlu olduğum, zorlu ve onlar olduğu için bir o kadar da keyifli yıllarımızı geçirdiğimiz asistan arkadaşlarım ve uzman abi ve ablalarıma,

Yaşamım boyunca üzerimde sevgi, destek ve fedakârlıklarını her zaman hissettiğim annem, babam ve ablama,

Tez için katkıda bulunmayı kabul eden hastalar ve ailelerine, klinikte geçirdiğim dört yılda kendilerinden çok fazla şey öğrendiğim tüm çocuklara,

Sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Görkem KÜÇÜKGÜLDAL

2022

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

| | |
|-----------------------|--|
| AAP | :American Academy of Pediatrics |
| ABD | :Amerika Birleşik Devletleri |
| ACMG | :Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji |
| ADP | :Adenin Difosfat |
| AGS Consortium | :Otizm Genom Projesi Konsorsiyumu |
| ATN | :Otizm Tedavi Ağı |
| BOS | :Beyin Omurilik Sıvısı |
| CDC | :Center for Disease Control |
| cDNA | :Komplementer DNA |
| CGH | :Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon |
| CMV | :Sitomegalovirüs |
| CNV | :Kopya Sayısı Değişiklikleri |
| DEHB | :Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu |
| DNA | :Deoksiriboz Nükleik Asit |
| DSM | :The Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders |
| EDTA | :Etilendiamin Tetraasetik Asit |
| EEG | :Elektroensefalografi |
| fMRG | :Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme |
| GDG | :Gelişimsel Dil Gecikmesi |
| GWAS | :Genom Çapında İlişkilendirme Çalışması |
| ICD | :International Classification of Diseases |
| IQ | :Zeka Katsayısı |
| M-CHAT-R/F | :Değiştirilmiş Erken Çocukluk Dönemi Otizm Tarama Ölçeği |
| MR | :Manyetik Rezonans |
| MSS | :Merkezi Sinir Sistemi |
| NHGRI | :Ulusal İnsan Genomu Araştırma Enstitüsü |
| OD | :Otozomal Dominant |
| OR | :Otozomal Resesif |
| OSB | :Otizm Spektrum Bozukluğu |
| PCR | :Polimeraz Zincir Reaksiyonu |
| RNA | :Ribonükleik Asit |
| SCQ | :Sosyal İletişim Ölçeği |
| SD | :Standart Sapma |
| SGK | :Sosyal Güvenlik Kurumu |
| SNP | :Tek Nükleotid Polimorfizm |
| SPSS | :Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paket Programı |
| SSRI | :Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü |
| STAT | :Küçük Çocuklarda Otizm için Tarama Aracı |
| TNSA | :Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması |
| VUS | :Klinik Önemi Bilinmeyen Varyant |
| WES | :Tüm Ekzom Dizi Analizi |
| WGS | :Tüm Genom Dizileme |
| YGB | :Yaygın Gelişimsel Bozukluklar |
| ZY | :Zihinsel Yetersizlik |

TABLolar DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Tablo 1. Otizm spektrum bozukluğunun erken tanı göstergeleri..... | 12 |
| Tablo 2. Otizm spektrum bozukluğu için erken tanıda kırmızı bayraklar | 18 |
| Tablo 3. Otizm tarama testleri | 19 |
| Tablo 4. Çevresel faktörler ve OSB riski arasındaki ilişkiler için kanıt düzeyinin özeti..... | 21 |
| Tablo 5. Olguların bulgularının başlama yaşına göre dağılımı..... | 39 |
| Tablo 6. Olguların patolojik MR bulgularının dağılımı | 40 |
| Tablo 7. Olguların patolojik EEG bulgularının dağılımı..... | 41 |
| Tablo 8. Olguların klinik özelliklerine göre dağılımı | 41 |
| Tablo 9. Patojenik gen mutasyonu veya VUS bulunan olguların ilgili hastalıklara göre dağılımı..... | 43 |
| Tablo 10. Patojenik gen mutasyonu veya VUS bulunan olguların gen mutasyonlarına göre dağılımı | 44 |
| Tablo 11. Olguların akraba evliliği-tetik ve etkilenen kardeş ilişkisi..... | 49 |
| Tablo 12. Olguların akraba evliliği-klinik fenotip ilişkisi..... | 50 |
| Tablo 13. Olguların EEG-MR patoloji ilişkisi..... | 50 |
| Tablo 14. Olguların beyin atrofi-jeneralize epilepsi ilişkisi..... | 50 |
| Tablo 15. Olguların bulgularının cinsiyete göre ilişkisi..... | 51 |
| Tablo 16. Olguların klinik-EEG patolojisi ilişkisi..... | 51 |
| Tablo 17. Olguların klinik-MR patolojisi ilişkisi..... | 52 |
| Tablo 18. Olguların nörogörüntüleme bulguları-genotip ilişkisi..... | 52 |
| Tablo 19. Olguların klinik-genotip ilişkisi | 53 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Şekil 1. Otizmle ilişkili dönüm noktası olaylar | 9 |
| Şekil 2. OSB'de erken beyin gelişimi | 25 |
| Şekil 3. OSB'de sebep-sonuç ilişkisi | 28 |
| Şekil 4. Olguların cinsiyete göre dağılımı | 37 |
| Şekil 5. Olguların akraba evliliği öyküsüne göre dağılımı | 38 |
| Şekil 6. Olguların etkilenen kardeş öyküsüne göre dağılımı | 38 |
| Şekil 7. Olguların MR bulgularına göre dağılımı | 39 |
| Şekil 8. Olguların EEG bulgularına göre dağılımı | 40 |
| Şekil 9. Olguların genetik mutasyon durumlarına göre dağılımı | 42 |
| Şekil 10. Patojenik gen mutasyonu veya VUS bulunan olguların zigosite durumlarına göre dağılımı | 44 |

ÖZET

İZOLE VE KOMORBİD KOMPLEKS NÖROGELİŞİMSEL PROBLEMLERİ BULUNAN OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLGULARININ FENOTİP-GENOTİP İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

AMAÇ: Otizm spektrum bozukluğunun patogeneğinde rol oynayan etmenler net olarak aydınlatılamamış olsa da, genetik etkenlerin büyük miktarda katkıda bulunduğu, bu genetik mekanizmaların olgular arasında geniş heterojenite gösterdiği ve çevresel faktörlerle etkileşim içerisinde kompleks bir biçimde rol oynadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda, merkezimize otizm spektrum bozukluğu belirtileri yanı sıra nöromotor gelişim geriliği, bilişsel gelişim geriliği, fokal ya da jeneralize nöbet, anormal elektroensefalografi/beyin manyetik rezonans bulguları gibi nörolojik bozukluklarla başvuran hastaların genetik analiz sonuçlarının araştırılması ve bu genetik verilerin klinik bulgularla korelasyonunun incelenmesi amaçlanmaktadır.

YÖNTEM: 2016-2022 yılları arasında İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nöroloji Polikliniği'ne başvuran, otizm spektrum bozukluğu tanısı almış ve beraberinde nörolojik ek bulgusu olan hastaların sosyodemografik verileri, mevcut klinik bulguları, nöroradyolojik görüntüleme, elektroensefalografi ve tüm ekzom analizi sonuçları retrospektif olarak incelendi.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen 98 olgunun erkek/kız oranı 2,5/1 olarak belirlendi. Olguların bulgularının başlama zamanı ile tanı için numune alınması arasında geçen ortalama süre: 65,98 ay ($\pm 4,8$) idi. Olguların 19'unda (%19,4) patolojik beyin manyetik rezonans bulguları saptandı. Patolojik beyin manyetik rezonans bulgusu saptanan olguların 10'unda (%52,6) beyin atrofisi mevcuttu. Olguların 28'inde (%28,6) patolojik elektroensefalografi bulguları belirlendi. Patolojik elektroensefalografi bulgusu saptanan olguların 23'ünde (%82,1) jeneralize epilepsi saptandı. Tüm Ekzom Dizi Analizi sonuçlarına göre olguların 42'sinde (%42,9) hastalık yapıcı patojenik gen mutasyonu pozitif saptanırken 16'sında (%16,3) ise klinik önemi bilinmeyen genetik değişiklik (Variant of Uncertain Significance=VUS) belirlendi. Çalışmanın ilk analizlerinde klinik önemi bilinmeyen varyant olarak değerlendirilen varyantların %18,1'inin (4 olgu), çalışmanın sonunda

yapılan re-analizlerde patojenik olarak sınıflandırıldığı belirlendi. Gen mutasyonu saptanan olguların %24,1'inde değişimler homozigot olarak saptandı. Patojenik mutasyonu olanlarda motor gelişmede gecikme istatistiksel anlamlı olarak daha sık saptandı (p:0,01). Genetik patojenik mutasyonu olan olgularda patolojik beyin manyetik rezonans bulguları (beyin atrofi p:0,015) ve patolojik elektroensefalografi bulgularının (jeneralize epilepsi p:0,001) istatistiksel anlamlı olarak daha sık olduğu belirlendi.

SONUÇ: Çalışmamızın sonucunda otizm spektrum bozukluğu tanısı bulunan olguların genetik kesin tanı alma süresinin ortalama 5 yıl geciktiği gözlenmiştir. Yıllar içerisinde WES sonucunda VUS olarak sınıflandırılan varyantların klinik öneminin değişiklik gösterebileceği belirlenmiştir. Otizm spektrum bozukluğu ve özellikle nörolojik ek bulguları olan olgularda genetik testlerinin daha erken dönemde yapılmasının ve klinik olarak ilişkilendirilemeyen WES sonuçlarının belli aralıklarla literatür eşliğinde tekrar değerlendirilmesinin yararlı olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Otizm Spektrum Bozukluğu, Nörogelişimsel Gerilik, Genetik

ABSTRACT

EVALUATION OF THE PHENOTYPE-GENOTYPY RELATIONSHIP IN AUTISM SPECTRUM DISORDERS WITH ISOLATED AND COMORBID COMPLEX NEURODEVELOPMENTAL PROBLEMS

OBJECTIVE: Although the factors playing a role in the pathogenesis of autism spectrum disorder have not been clearly elucidated, it has been shown that genetic factors contribute to a large extent, these genetic mechanisms show wide heterogeneity among cases and play a complex role in interaction with environmental factors. In our study, it is aimed to investigate the genetic analysis results of patients who applied to our center with neurological disorders such as neuromotor developmental delay, cognitive developmental delay, focal or generalized seizures, abnormal electroencephalography/brain magnetic resonance imaging findings as well as autism spectrum disorder symptoms and to examine the correlation of these genetic data with clinical findings.

METHOD: Sociodemographic data, current clinical findings, neuroradiological imaging, electroencephalography and whole exome analysis results of patients diagnosed with autism spectrum disorder and accompanying neurological findings, who applied to the Pediatric Neurology Outpatient Clinic of Istanbul Medipol University Medical Faculty Hospital between 2016 and 2022, were retrospectively analyzed.

RESULTS: Of the 98 patients included in the study, the male/female ratio was determined as 2.5/1. The mean time between the onset of the symptoms of the cases and the sampling for diagnosis was 65.98 months (± 4.8). Pathological brain magnetic resonance imaging findings were detected in 19 of the cases (19.4%). Brain atrophy was present in 10 (52.6%) of the cases with pathological brain magnetic resonance imaging findings. Pathological electroencephalography findings were detected in 28 (28.6%) of the cases. Generalized epilepsy was detected in 23 (82.1%) of the cases with pathological electroencephalography findings. According to the results of WES, 42 (42.9%) of the cases had pathogenic gene mutations, and 16 (16.3%) of them were genetic changes of unknown clinical significance (Variant of

Uncertain Significance=VUS). It was determined that 18.1% (4 cases) of variants evaluated as VUS in the initial analyzes of the study were classified as pathogenic in the reanalysis performed at the end of the study. Changes were found to be homozygot in 24.1% of the cases. Delay in motor development was found to be statistically significantly more common in patients with pathogenic mutations (p:0.01). It was determined that pathological brain magnetic resonans imaging findings (brain atrophy p:0.015) and pathological electroensephalography findings (generalized epilepsy p:0.001) were statistically significantly more common in cases with genetic pathogenic mutations.

CONCLUSION: As a result of our study, it was observed that the genetic definitive diagnosis time of the cases with ASD was delayed by an average of 5 years. It has been determined that the clinical significance of variants detected as a result of WES and classified as VUS may change over the years. It has been concluded that it is beneficial to perform genetic tests at an earlier period in cases with autism spectrum disorder diagnosis and especially with neurological additional findings and to re-evaluate the clinically inexplicable WES analysis results in the light of the literature at regular intervals.

Keywords: Autism Spectrum Disorder, Neurodevelopmental Retardation, Genetics

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkan, sosyal ve iletişimsel alanlarda belirgin yetersizlikler ile basmakalıp davranışlar ve/veya sınırlı ilgi alanları ile karakterize olan nörogelişimsel bir bozukluktur. Belirtilerin bir kısmı yaşamın ilk yılında görülse de sıklıkla ikinci ve üçüncü yıllarında belirgin hale gelip konsolide olur. Hastalar en sık 2-3 yaşlarında konuşmada gecikme sebebiyle başvururlar. Çalışmamızda, merkezimize OSB belirtileri yanında epilepsi, febril konvüzyon, nöromotor gelişim geriliği, bölgesel ya da jeneralize nöbet, anormal EEG/MR bulguları gibi nörolojik bozukluklarla başvuran hastaların genetik analizlerinin araştırılması ve bu genetik verilerin klinik bulgularla korelasyonunun incelenmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Otizm Spektrum Bozukluğu

2.1.1. Tanım ve tarihçe

Otizm spektrum bozukluğu erken çocukluk döneminde (özellikle ilk 3 yıl olmak üzere) ortaya çıkan, sosyal iletişim ve etkileşimde bozukluklar, tekrarlayıcı basmakalıp davranışlar, kısıtlı ilgi alanları gibi davranışsal özellikler ile tanı alan gelişimsel bir bozukluktur [1]. Özellikle son 50 yılda, nadir görülen bir çocukluk çağı bozukluğundan oldukça yaygın olarak ortaya çıkan ve araştırılan bir bozukluk haline dönüşmüştür.

“Otizm” terim olarak ilk defa 1912 yılında Eugene Bleuler tarafından şizofreni hastalarını tanımlamak için kullanılmıştır. Antik yunancada autos (kendi) ile ismos (harekete ait ek) kelimelerinden türetilmiştir [2].

Otizme spesifik belirtilerden, stereotipik davranış ve konuşma kaybının olduğu bir grup olgu Heller tarafından 1930 yılında ‘Bebeklik Demansı’ olarak tanımlanmıştır [3]. Literatürde otizm bulguları başlarda psikoz kavramı içinde değerlendirilmiş olsa da Potter tarafından 1933 yılında “Çocukluk Şizofrenisi” olarak tanımlanmış ve tanı ölçütleri önerilmiştir [4].

Johns Hopkins Üniversitesi’nden Leo Kanner ise 1943 yılında yayınladığı 11 olgudan (8 erkek ve 3 kız) oluşan bir serisinde “infantil otizm” tanımından bahsetmiş olup, olguların ortak özelliklerini diğer insanlarla iletişim kurmada yetersizlikler, ekolali, zamirlerin hatalı kullanımı, yineleyici hareketler ve aynılıkta ısrar olarak tanımlamıştır [5]. 1944 yılındaysa Hans Asperger tarafından “Otistik Psikopati”, 1955 yılında da Rank tarafından “Atipik Çocuk” gibi farklı tanımlar altında benzer özellikleri olan bu çocuklar sınıflandırılmıştır [6, 7]. “Otizm Spektrum Bozukluğu” tanımından ise ilk olarak Wing ve Gould tarafından 1979 yılında bahsedilmiş olup, üç ana etkilenen alanda (sosyal iletişim, sınırlı ilgi alanları ve/veya yineleyici davranışlar) bulguların değişen şiddet ve varyasyonlarla ortaya çıkabileceği vurgulanmıştır [8].

Uluslararası tanılama sistemleri içerisine ilk kez ICD-8’de (International Classification of Diseases 8th Edition) şizofreni alt gruplarından birisi olarak dahil

edilen otizm, DSM (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) psikiyatrik tanılama sistemi içerisinde ilk kez 1980 yılında yayınlanan DSM-III'te "Yaygın Gelişimsel Bozukluklar" başlığı altında sınıflandırılmış olup, 1987 yılında yayınlanan DSM-III-R'de "Erken Bebeklik Otizmi", "Çocukluk Başlangıçlı Yaygın Gelişimsel Bozukluklar" ve "Atipik Yaygın Gelişimsel Bozukluklar" alt kategorilerinde tanımlanmıştır.

1994 yılında yayınlanan DSM-IV'te ise Yaygın Gelişimsel Bozukluklar (YGB), Otistik Bozukluk, Rett Sendromu, Asperger Sendromu, Çocukluk Çağı Dezintegratif Bozukluğu ve Başka Türü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk (Atipik Otizm) olarak beş ayrı alt kategoriye ayrılarak her birisi için tanı kriterleri belirlenmiştir.

2013 yılında yayınlanan DSM-V'te birçok alanda radikal değişikliklere gidilerek eksenlerin kaldırıldığı, ortak etiyolojik faktörlere göre ve daha boyutsal bir yaklaşımla gruplandırmayı amaçlayan değişiklikler yapılmıştır. Nörogelişimsel bozukluklar ana başlığı içerisinde Otistik Spektrum Bozuklukları tanısı altında DSM-IV'te mevcut olan Otistik Bozukluk, Asperger Sendromu, Çocukluk Çağı Dezintegratif Bozukluğu ve Başka Türü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk tanıları birleştirilmiştir. Rett Sendromu, MECP2 gen lokusundaki mutasyonla ilişkisinin aydınlatılması ve diğer Yaygın Gelişimsel Bozukluklardan farklı klinik gidişe sahip olması sebebiyle bu kılavuzdan çıkarılmıştır.

DSM-V Otizm Spektrum Bozuklukları Tanı Ölçütleri [1] :

"A. Şimdi veya geçmişte farklı şekillerde görülen toplumsal iletişim ve toplumsal etkileşimde sürekli yetersizliğin olması.

1) Sosyal -duygusal karşılık vermede yetersizlik (örn. sıradışı toplumsal yaklaşma, karşılıklı konuşmada güçlük; ilgilerini, duygularını veya duygulanımını paylaşmada yetersizlik, sosyal etkileşime cevap vermeme gibi yetersizlikler.)

2) Sosyal etkileşim için kullanılan sözel olmayan iletişimsel davranışlarda yetersizlik (örn. sıra dışı göz kontağı, beden dili veya jestleri anlamakta ve kullanmakta yetersizlik; yüz ifadesi ve beden dilinde bariz eksikler.)

3) İlişkileri geliştirmekte, devam ettirmekte ve anlamakta güçlük, Örneğin farklı toplumsal ortamlara uygun davranmamak, hayali oyunda yetersizlik, arkadaş edinememe ve arkadaşla ilgi duymama gibi.

Şu anki şiddeti: Şiddet, sosyal iletişimsel alanda yetersizlikler ve kısıtlı tekrarlayıcı davranışlara göre belirlenir.

B. Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı ile kendini gösteren, şu an veya geçmişte sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar, ilgiler ya da etkinlikler.

1) Basmakalıp veya tekrarlayıcı motor hareketler, nesne kullanımı veya konuşma (Basit motor stereotipler, oyuncakları dizme veya çevirme, ekolali, kendine özgü cümleler)

2) Aynılıkta ısrarcılık, rutinelere sıkı sıkıya bağlı olma veya ritüelleşmiş sözel ve sözel olmayan davranışlar (önemsiz değişikliklerde aşırı kaygı, geçişlerde zorlanma, katı düşünce tarzı, selamlaşma ritüelleri, her gün aynı yolu veya aynı yemeği tercih etme gibi.)

3) Konu veya yoğunluk açısından sıradışı sınırlı, sabit ilgiler (sıradışı nesnelere anormal aşırı bağlılık, aşırı tekrarlayıcı veya sınırlı ilgiler.)

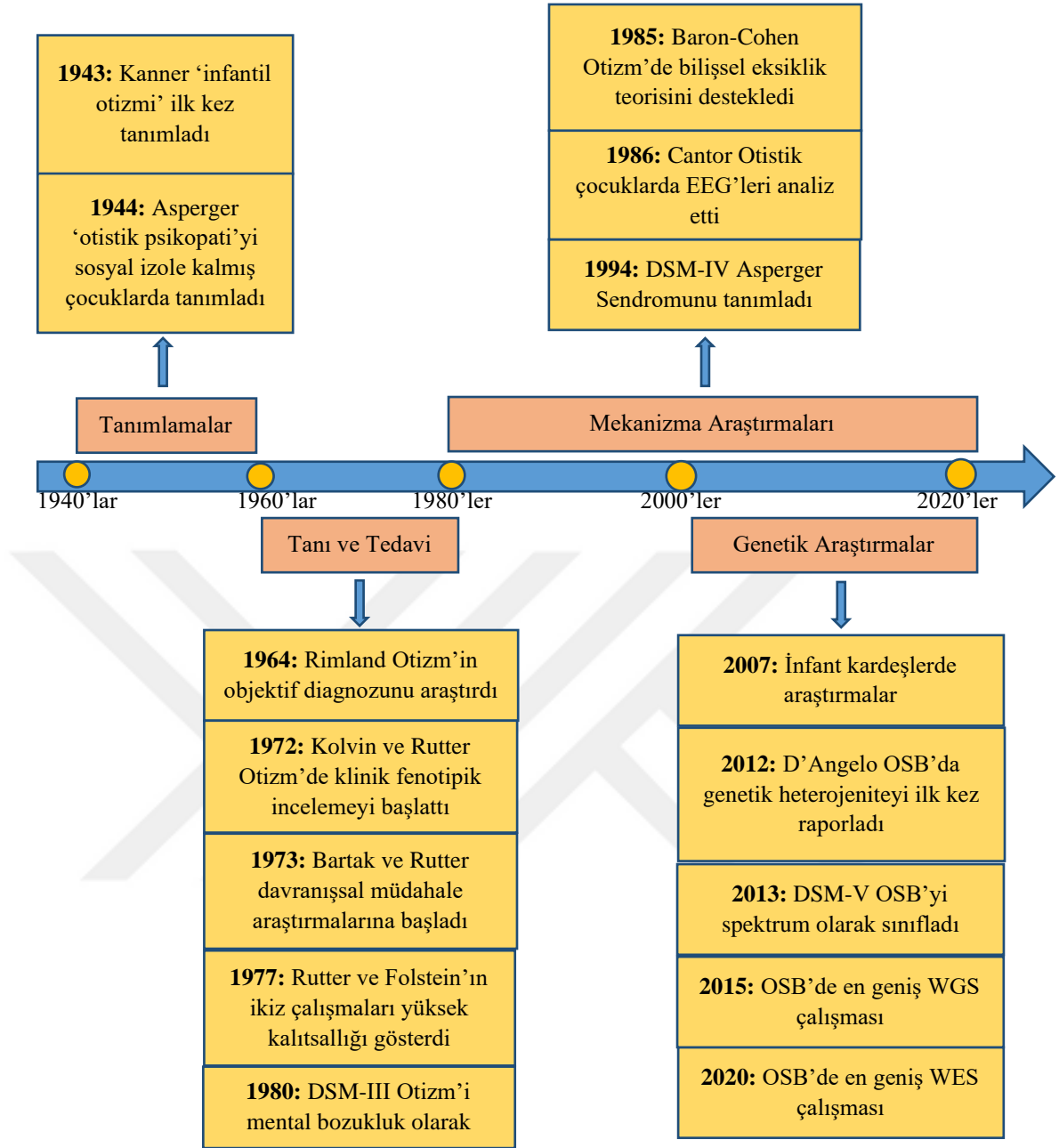
4) Duyusal olarak aşırı ya da az duyarlılık veya uyaranların duyusal boyutuna aşırı ilgi (acıya/sıcağa aşırı duyarsızlık, belirli ses veya dokunuşlara karşı beklenmeyen tepki, nesnelere aşırı koklama veya onlara aşırı dokunma, ışık veya hareketle görsel olarak çok meşgul olma.)

C. Belirtiler erken gelişim dönemlerinde mevcut olmalı (toplumsal beklenti sınırlarını aşmıyaya dek fark edilmemiş veya daha sonra öğrendiği yollarla gölgelenmiş olabilir.)

D. Belirtiler sosyal, mesleki ve başka önemli alanlarda klinik olarak anlamlı düzeyde bozukluğa yol açmalıdır.

E. Bu bozukluk zihinsel yetersizlik veya genel gelişimsel gerilik sebebi ile olmamalıdır.

Zihinsel yetersizlik ve otizm spektrum bozukluğu sıklıkla bir arada görülür. Ancak OSB ve ZY tanısı konması için sosyal iletişimsel düzeyin genel gelişimin altında olması gerekir.



Şekil 1. Otizmle ilişkili dönüm noktası olaylar [9]

2.1.2. Epidemiyoloji

Otizm tanımlandıktan sonraki yıllarda yapılan ilk epidemiyolojik çalışmada Ritvo ve arkadaşları toplumda görülme prevalansını 4/10.000 olarak belirlemiştir [10]. 1966 ile 1998 yılları arasında yapılan 23 epidemiyolojik çalışmanın meta-analizinde, otizm görülme sıklığı 14,3/10.000 olarak belirlenmiştir [11]. Dünya genelinde yapılan daha güncel çalışmalarda artan bir sıklık görülmektedir. Güncel olarak Amerika Birleşik Devletleri'nin (ABD) Hastalık Kontrol ve Önleme

Merkezi'nin (Center for Disease Control, CDC) 2002, 2008, 2012, 2014 ve 2020 yıllarında yaptıkları toplum tabanlı çalışmalarda 8 yaşındaki çocuklarda görülme sıklığı sırasıyla 1/150, 1/88, 1/68, 1/59 ve 1/54 olarak belirlenmiştir [12]. Daha güncel olarak, aynı merkez tarafından 2021 yılında yapılan çalışmada bu oran 1/44 olarak belirlenmiş ve erkeklerde görülme sıklığının kızlara göre yaklaşık 4,2 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir [13]. CDC, 2010 yılında 4 yaşındaki çocuklarda OSB prevalansına ilişkin verileri de yayınlamıştır. Bu çocuklarda tanı için daha düşük bir yaygınlık oranı (%1.34) bildirilmiştir (8 yaşındaki çocuklara göre yaklaşık %30 daha az) [14]. 2020 yılında Çin'de 142.086 olgu ile yapılan çalışmada ise OSB görülme sıklığı 1/34 olarak bildirilmiştir [15]. Epidemiyolojik veriler, hizmetlere olan ihtiyacı tahmin etmeye ve potansiyel risk faktörlerini belirlemeye yardımcı olur. Otizm spektrum bozukluğu 5 milyondan fazla Amerikalıyı etkilemektedir ve çocuklarda tahmini prevalansı yaklaşık %1.7'dir [16].

Otizm spektrum bozukluğunda semptomların ve şiddetinin heterojen olması sebebiyle farklı yaşlardaki çocuklarda tanı konulabilir. Yıllar geçtikçe OSB görülme sıklığının artışında farklı etmenler söz konusu olabilir. Bu nedenler arasında kullanılan ölçek ve tarama araçları, ICD ve DSM tanılama ölçütlerindeki değişiklikler, klinisyenlerin ve toplumun otizm farkındalığının artması gösterilebilir. Ayrıca yapılan epidemiyolojik çalışmaların metodolojik biçimlerindeki farklılıklar da bu duruma katkı sağlamış olabilir. Bunun haricinde bu artışın biyolojik risk faktörlerindeki artıştan dolayı da olabileceğini, bu sebeple bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu belirten araştırmacılar da bulunmaktadır [17-20]. Bazı araştırmacılar ise, daha önceden zihinsel yetersizlik ya da bir genetik sendrom tanısı alan olguların da artık OSB tanısı aldığı için, prevalansın arttığını belirtmektedir [21].

Otizm spektrum bozukluğunun görülme riski açısından sosyal sınıflar arasında ise farklılık gözlenmemektedir [22, 23]. Irk ve etnisitenin tanı yaşı üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar çelişkilidir, ancak OSB'nin erken teşhisi daha yüksek sosyoekonomik statü ve hizmetlere erişim ile ilişkilidir. Otizm spektrum bozukluğu kriterlerini karşılayan kızların klinik tanı almama riskinin daha yüksek olduğu ileri sürülmüştür [24]. Sadece kızların açık semptomlarla ortaya çıkma olasılıkları daha düşük olmakla kalmaz, aynı zamanda sosyal eksikliklerini "kamufle etme" adı

verilen bir süreçle maskeleye olasılıkları daha yüksektir. Bu da zamanında teşhisi daha da engellemektedir [25]. Aynı şekilde bir erkek hastalığı olarak OSB'nin cinsiyet önyargıları ve stereotipleri de kızlarda tanı konulmasını engelleyebilmektedir [26].

Türkiye'deki güncel Sağlık Bakanlığı verilerine bakıldığında ise 38.661 OSB tanısı konulmuş birey vardır. Sosyal Güvenlik Kurumu verilerine göre 2018 yılında Türkiye'de 34.589 otizmlili birey rapor edilmiştir. Otizmle ilgili farkındalık çalışmaları her geçen yıl artış göstermektedir.

2.1.3. Klinik özellikler

DSM-V tanı sisteminde, OSB'nin klinik özellikleri iletişimsel-sosyal yetersizlikler ile tekrarlayıcı ilgi ve davranışlar olarak iki alt kategoride ele alınmaktadır. Semptomların büyük kısmı gelişimsel olarak erken dönemde (özellikle ilk 3 yılda) ortaya çıkar ve çocuğun gündelik hayattaki işlevselliğinde önemli bozukluklara sebep olur. Semptomların ortaya çıkışı erken dönemde olsa da bu semptomların fark edilmesi, semptomların şiddeti, gelişimsel seviye ve kronolojik yaşla ilişkili olarak, ileriki dönemlere sarkabilir. Hatta bazı özellikler anaokuluna veya okula başlama gibi bir durum değişikliğine kadar ortaya çıkmayabilir. Otizmlili çocukların yaklaşık dörtte birinin dil veya sosyal becerilerde, özellikle 18 ile 24 aylık arasında bir gerileme olduğu bildirilmektedir [27-29]. Elde edilen bu gelişim basamaklarındaki gerilemenin sebebi hala net olarak ortaya konulamamıştır. Bahsedilen yaş aralığında otizmlili çocuklarda dilde ve sosyal etkileşimde gerileme öyküsünün nöbetlere veya nörodejeneratif bozukluklara atfedilmesi muhtemel değildir. Mevcut teoriler, genetik faktörlere yanıt olarak sinaptik "aşırı budama"yı içerir [30]. Ayrıca bu gerileme sıklığı erkek ve kız çocuklar için aynı saptanmıştır [29].

Yapılan araştırmalarda ilk 6 aylık süreçte normal gelişen çocuklarla otizmlili çocuklar arasında farklılık olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Ancak belirtilerin doğumdan itibaren var olduğu kabul edildiğinden bu durumun nedeninin de belirtilerin çok küçük yaşta fark edilmemesinden kaynaklı olduğu varsayılmaktadır. Otizm spektrum bozukluğu tanısı konan bebeklerin 6 aylıktan itibaren göz

temasında, sosyal gülümsemede ve muayene eden kişi tarafından derecelendirilen sosyal tepkide hızlı bir gerileme gösterdiği bulunmuştur [31].

Yaşamın ilk yılında OSB belirtilerine dair veriler daha sonraki yıllarda OSB tanısı alan çocukların ebeveynlerinin geri bildirimleri ve bu dönemde çekilen video kayıtlarının analizlerinden gelmektedir [32]. Bu çalışmalarda OSB tanısı alacak olan çocukların, ilk altı ayda diğer insanları daha az arama davranışlarının olduğu ve onlara daha az baktıkları bildirilmiştir. Yaşamın ilk yılında görülen semptomlar genellikle şu şekildedir: kucağa alınmaktan haz almama, sosyal gülümsemenin daha az olması, babıldamanın olmaması ya da nadir olması, anormal yüksek tonda ağlama, duysal uyaranlara karşı aşırı veya az tepki verme ya da eklem bölgelerinde hipotoni ve genel motor gelişim gecikmesi [33, 34].

Otizm spektrum bozukluğunun erken tanı göstergeleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir [35]

| Tablo 1: Otizm spektrum bozukluğunun erken tanı göstergeleri |
|---|
| Göz temasında kısıtlılık, gözle izlemede eksiklik |
| İsme uygun yönelmenin olmaması |
| Taklit etmede eksiklik |
| Sosyal gülümsemenin olmaması |
| Etkiye yetersiz tepki |
| Sosyal ilgi azlığı ve garip davranışlar sergileme (sürekli elini bir yere vurma gibi) |
| Uzun süreli görsel dikkat eksikliği |
| 6. aylarda daha belirginleşen normal çocuklardan farklı postur ve tonus |
| Ortamdaki bir nesneye sabitlenme ve olumlu etkileşime girememe |
| 12. aydan itibaren anlamsız sesler çıkarma |
| El-kol-baş hareketlerinin olmaması (ör: işaret etme, baş baş yapma) |
| 16. ayda anlamlı tek sözcüklerin olmaması |
| 24. ayda kendiliğinden iki sözcüklü cümlelerin olmaması |
| Anne-babanın oyun ve etkileşim çabalarına tepki vermeme |
| Stereotipik hareketler |
| Yüz ifadesinin olmaması (sanki duygusuzmuş izlenimi uyandırma) |
| Uyaranlara karşı tuhaf tepki (hafif gürültüye abartılı tepki) |
| Annesine gerek duymuyormuş izlenimi |
| Bakım verenler tarafından anlaşılmaz ve rahatlatılamaz huzursuzluk |
| Katı gıdaları yeme sorunları |

Semptomların bir kısmı yaşamın ilk yılında görülse de sıklıkla ikinci ve üçüncü yıllarında belirgin hale gelmektedir. Olgular sıklıkla 2-3 yaşlarında konuşmada gecikme sebebiyle başvururlar. Otizm spektrum bozukluğu tanısı alan çocukların ebeveynlerinin yaklaşık dörtte biri, çocuklarının birkaç anlamlı kelime söyleyip sonrasında konuşmayı bıraktığını ve sosyal ilişkilerinde gerileme olduğunu belirtmişlerdir [36].

İlk 3 yaşta seslenince bakmama, yalnız kalmayı tercih etme, taklit yeteneğinde kısıtlılık, ortak dikkat gerektiren eylemleri başlatamama, bakış anormallikleri ve akranlarıyla ilişkisinin zayıf olması, paralel oyun oynayamama belirtileri görülür. Dil gelişimleri genellikle iki yaşındaki çocuktan beklenen iki kelimelik basit cümleler kurabilme seviyesinin altındadır. Sözel dikkat zayıftır. Bu yaşlarda tekrar eden motor basmakalıp davranışlar belirgin hale gelmeye başlar; el çırpma, kanat çırpma, parmak ucunda yürüme, kendi etrafında dönme gibi davranışlar, işlevselliği kötü olan çocuklarda daha sık görülmektedir.

Otizm spektrum bozukluğu tanısı alan olguların %70'ten fazlasında beraberinde eşlik eden bir tıbbi, psikiyatrik ya da gelişimsel bir bozukluk görülebilir. Örnekler arasında uyku bozuklukları ve nöbetler gibi tıbbi durumlar; dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB), anksiyete ve duygudurum bozuklukları gibi diğer gelişimsel veya davranışsal tanılar, yeme reddi, kendine zarar verme, saldırganlık gibi davranış bozuklukları bulunmaktadır [37]. Otizm spektrum bozukluğunun karmaşık etiyojisi ve fenotip heterojenitesi dikkate alındığında, sıklıkla bu değişkenlerle ilişkili olarak eşlik eden patolojiler ve başlangıç yaşları değişebilmekle birlikte, genelde çocuklukta mevcut olan komorbid hastalıklar erişkin yaşamda da devam etme eğilimindedir. Otizm spektrum bozukluğuna eşlik eden komorbid hastalıklar ne kadar fazlaysa hastanın yetersizlikleri de bir o kadar fazla olur. Otizm spektrum bozukluğuna eşlik eden komorbid hastalıkların fazlalığı ile ilgili öne sürülen teoriler arasında ortak patofizyolojik yollar, otizmliliğin getirdiği sekonder güçlükler, paylaşılan semptom alanları ve ilişkili mekanizmalar ve tanı kriterleri arasındaki birliktelikler sayılabilir [38, 39].

Otizmlili çocukların bakım ihtiyaçları önemlidir, bu durum ebeveynleri ve kardeşleri de etkiler. Önemli topluluk kaynakları gerektirir. 2015 yılında Amerika

Birleşik Devletleri'nde otizimli çocuklara ve yetişkinlere bakmanın doğrudan ve dolaylı maliyetlerinin, inme ve hipertansiyonun toplam maliyetinden daha fazla, 268 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir [40]. Amerikan verilerine göre, otizimli bir bireyin yaşam boyu eğitim, sağlık ve diğer hizmet gereksinimleri, eşlik eden herhangi bir zihinsel engeli olup olmadığına bağlı olarak 1,4 ile 2,4 milyon dolar arasında değişmektedir [41].

Otizm spektrum bozukluğu tanısı almış olgularda en sık görülen gelişimsel patoloji zihinsel yetersizliktir (ZY). Zekânın değerlendirilmesindeki değişiklikler sebebiyle farklı sıklıklar bildirilse de yaklaşık %40-45 olguda eşlik eden ZY mevcuttur [42]. Otizm spektrum bozukluğu tanısı almış kız olgularda IQ seviyesi erkeklere kıyasla daha düşük olarak belirlenmiştir. Zekâ düzeyi, otizmin prognozunda önemli belirleyicilerdendir ve düşük zekâ seviyesi genel olarak daha kötü prognozla ilişkilidir. Ek olarak, daha düşük zekâ seviyesine sahip olgularda eşlik eden epilepsi gibi ek nörolojik hastalıklar da daha sık görülür. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) (%28-83), tik bozuklukları (%14-38) ve dil bozuklukları da OSB olgularında sıklıkla görülen diğer nörogelişimsel bozukluklara örnek olarak verilebilir [33, 43].

Otizm spektrum bozukluğu olgularında yaygın olarak görülen psikiyatrik bozukluklar ise uyku bozuklukları (%50-80), anksiyete bozuklukları (%42-56), depresif bozukluklar (%12-70), obsesif kompulsif bozukluklarıdır (%7-24). Yeme bozuklukları gibi diğer birçok psikiyatrik bozukluğun görülme sıklığı da otizimli olmayan bireylere kıyasla artmıştır. Anksiyete bozuklukları bir spektrum olarak değerlendirildiğinde hemen her yaşta sık olarak görülür ve 'Yaygın Anksiyete Bozukluğu' ile 'Sosyal Anksiyete Bozukluğu' en sık görülen türleridir. Yüksek işlevselliğe sahip olgularda daha sık tanı konulmakla beraber, bu artmış birliktelik semptomların daha gözlemlenebilir ve belirlenebilir olması ile de ilişkili olabilir. Depresif bozukluklar daha sık olarak ergen ve yetişkin otizimli bireylerde görülür ve akran zorbalığı ya da eşlik eden diğer psikososyal stresörler görüşmelerde belirlenebilir [39].

Otizm spektrum bozukluğunu diğer nörogelişimsel hastalıklardan ayıran bulgu sosyal bilişsel eksikliktir. Sosyal biliş, genel olarak sosyal-emosyonel bilgiyi işlemek ve bunu sosyal durumlara uygulama becerisi olarak tanımlanmaktadır. Sosyal bilişsel

fonksiyondan bireyin kendisi ve diğer insanlarla ilgili bilgiyi algılama, kodlama, depolama, geri alma ve düzenleme işlemini yapan beyindeki geniş tabanlı devreler (broad based circuitry) sorumludur [44]. Sosyal bilgiyi işlemek için, sosyal beyin olarak da adlandırılan geniş şekilde yayılmış nöral ağın koordineli şekilde fonksiyon göstermesi gerekmektedir [45]. Otizm spektrum bozukluğundaki sosyal bilişsel eksiklikler amigdala, superior temporal ve fusiform giruslarla ilişkilendirilmiştir [46].

Otizimli bireylerin bir bölümünde eşlik eden bozulmuş yüz algısı olabilir. İnsan yüzleri, yüz kimliği, yüz ifadesi ve bakış yönü gibi kişiler arası etkileşim için kritik bilgiler içerir. Çok sayıda çalışma otizimli olgularda yüz ve yüz duygulanımının yanı sıra nöral işleme algılarının da büyük ölçüde bozulduğunu ortaya koymuştur [47]. Yüz algısını test etmek için tipik bir test, yüz tanıma testidir. Bu testte bir veya daha fazla yüz uyarını ilk olarak gözlemciye sunulur. Saniyeler veya dakikalar sonra, başka bir yüz uyarını sunulur. Daha sonra gözlemcilerden yüz uyarınının yeni olup olmadığını belirtmeleri istenir. Bu testin yüz işlemede seçici bozukluğu olan bireyleri belirlemede çok güvenilir ve duyarlı olduğu gösterilmiştir ve bu nedenle OSB tanısında umut verici bir test olabileceği düşünülmektedir [48].

Normal gelişmekte olan ve epilepsi öyküsü olmayan çocukların %5'inde elektroensefalografilerinde (EEG) interiktal diken dalga paternleri görülürken [49], otizimli çocuklara yapılan EEG'lerin %60'ında interiktal diken dalga paternleri izlenmiştir [50] ve anormal EEG'li çocukların çoğunda epilepsi öyküsünün olmadığı gösterilmiştir [51].

Tuchman ve arkadaşları 2002'de Lancet'te yayınladıkları bir makalede otizimli olgularda epilepsi sıklığının %5'ten %40'a kadar değiştiğini bildirmişlerdir [52]. Toplum tabanlı büyük çocukluk çağı başlangıçlı epilepsi kohortunda çocukların %5'inde otizm spektrum bozukluğu tanısı da olduğu saptanmış, IQ değeri 80 ve üzerinde olan epilepsili çocukların ancak %2'sinde OSB geliştiği görülmüştür. Ayrıca bu çalışma infantil spazmlar ve entelektüel bozukluğun OSB gelişimi için bağımsız risk faktörleri olduğunu göstermiştir [53]. Nöbet geçiren ve hayatının ilk yılında olan çocukların dahil edildiği çalışmalar, infantil spazmları olan çocukların %35'inde OSB geliştiğini öne sürmektedir [54]. Bu çalışmalar klinik pratikte de görüldüğü gibi, OSB riskinin entelektüel bozukluğu olan çocuklarda daha yüksek

olduğunu doğrulamaktadır. Zihinsel yetersizliğin otizmlı çocuklarda epilepsi riskini 3 ile 5 kat arasında arttırdığı bildirilmiştir. Otizmlı çocuklarda epilepsi gelişimi için diğer risk faktörlerine kadın cinsiyet, ileri ebeveyn yaşı, düşük sosyoekonomik düzey ve ailede OSB öyküsü bulunması olarak belirlenmiştir [55-59].

Sendromik otizmlı olguların %55'inde epilepsi görülürken, idiyopatik otizmlı olguların %7,4'ünde epilepsi bildirilmiştir [60]. Epilepsi ve otizm birlikteliği, Frajil X sendromu, Tuberoskleroz kompleksi, Rett sendromu gibi spesifik nörogelişimsel hastalıklardan başka de novo kopya sayısı varyantları ve tek gen mutasyonlarında da görülebilir [61, 62].

Nöronal gelişimle ilgili moleküler mekanizmalarda, sinaptogenez, internöron fonksiyonları, mTOR yolakları, GABA reseptör fonksiyonları ve Glutamat-NMDA reseptör fonksiyonlarında değişiklikler, sodyum kanalı anormalliklerinin otizm spektrum bozukluğu ve epilepsi klinik birlikteliğine sebep olabileceği bildirilmiştir [63-67]. Erken yaşta başlayan nöbetlerin nöral gelişim üzerine yıkıcı etkilerine hipokampüste kalıcı fizyolojik ve fonksiyonel bozuklukların, anormal sinaptik reorganizasyon ve kortikal nöronlar arası disfonksiyonun eşlik ettiği saptanmıştır [68, 69]. Erken yaşta başlayan nöbetler, eksitatör/inhibitör nörotransmitter sistemlerinin denge içinde çalışmasını bozarak sinaptik esnekliğin kaybolmasına ve böylece öğrenme ve davranış gelişiminin bozulmasına yol açmaktadır [70]. Bu da gelişim sırasındaki belli becerileri kazanmak için gereken kortikal ağların yapılanmasını bozarak bireyde OSB gelişimine yatkınlık oluşturabilir [71].

Beyin malformasyonlarına sebep olan genetik ve kromozomal anormalliklerin her iki duruma (otizm ve epilepsi) da yol açabileceği düşünülmektedir [72]. Margari ve arkadaşları korpus kallosum bağlantılarındaki anormalliklerin OSB ile ilişkili olduğunu saptamıştır. Korpus kallosum anormalliği olan 61 hastanın 4'ünde otizm ve 36'sında epilepsi olduğu bildirilmiştir [73].

Aynı zamanda otizmlı çocuklarda gastrointestinal sistem bozuklukları normal çocuklara göre daha sık görülmektedir. Gastrointestinal sistem bozuklukları diyet içeriğinin alımında veya emiliminde bozulmaya yol açmaktadır. Bunun sonucunda vitamin ve mineral eksiklikleri ile aminoasit düzeylerinde değişiklikler, vitamin ve mineral eksiklikleri görülebilir. Bu eksiklikler etiolojide rol oynayabilir ya da hastalık sonucu ortaya çıkabilir [74, 75].

2.1.4. Prognoz

Otizm spektrum bozukluğu tanısı konan küçük bir çocuğun prognozu ve gelişim yörüngesi, tipik olarak tanı anında tahmin edilemez [76, 77]. Üç yaşından küçük çocuklarda, özellikle ortalama veya ortalamanın üzerinde bilişsel becerilere sahiplerse otizm spektrum bozukluğunun hafif semptomlarını tanımak daha zor olabilir [78]. Genel olarak dil bozukluğu olan otizmliler küçük çocuklar, dil bozukluğu olmayan otizmliler çocuklara göre daha fazla sosyal zorluk yaşıyor gibi görünmektedir. Otizm spektrum bozukluğu ve zihinsel engeli olan çocuklar sosyal yeterliliği geliştirmede en çok güçlük çeken çocuklardır. Otizmliler çocukların fenotipik ve demografik alt gruplarındaki (örn. kızlar, ırksal ve etnik alt gruplar, makrosefalili çocuklar) prognoz için ek çalışmaya ihtiyaç vardır [79]. Erken çocukluk döneminde OSB tanısı alan çocukların yaklaşık %9'u genç erişkinlik döneminde OSB tanı kriterlerini karşılamayabilir. Genç erişkin dönemde OSB kriterlerini karşılamayan olguların 2 yaşında daha yüksek bilişsel becerilere sahip olmaları, daha erken müdahale hizmetlerine katılmış olmaları ve zamanla tekrarlayan davranışlarında azalma göstermeleri daha olasıdır [80]. Ölçülen zekâ (örneğin, IQ) ve çocuklukta dil yeteneği, yetişkinlikteki sonucu tahmin etmemize yardımcı olur [81]. Bununla birlikte bazı araştırmalarda, otizmliler yüksek işlevli erişkinlerde bildirilen yaşam kalitesi, OSB ile ilgili semptomlarından daha çok aile ve toplum desteğinin varlığı ile ilişkilendirilmiştir [82].

2.1.5. Tarama ve tanı

Otizm spektrum bozukluğu olan olgularda belirtiler erken yaşlarda başlasa da semptomların farkındalık yaşı çok daha geç olmaktadır. Bu durum hastalarda tanı ve tedavi sürecinde gecikmeye yol açmaktadır [83]. Otizm spektrum bozukluğu olan çocukların sağlıklı çocuklara kıyasla beyinlerinin beyaz ve gri cevher hacimlerinin farklı olduğu, girus ve sulkuslarda yapısal farklılıklar olduğu saptanmıştır. Bu bulgular olgulara tanı konulmadan çok daha öncesinde hastalığın başladığını göstermektedir [84].

AAP (American Academy of Pediatrics), tüm pediatrik vizitlerde gelişimsel sürveyans ve birinci basamak vizitlerinde 18 ve 24 aylık standart otizme özgü tarama testlerinin bir kombinasyonu yoluyla tüm çocukların OSB semptomları açısından taranmasını önermektedir. Çünkü otizmliler çocuklar yeni yürümeye başlayan çocukluk döneminde tanımlanabilmektedir ve otizm spektrum bozukluğuna erken müdahale sonuçları etkilemektedir [85]. Bu otizme özgü tarama, 9, 18 ve 30 aylıklarda önerilen genel gelişimsel taramayı kapsar [86].

Otizm spektrum bozukluğu için erken tanıda kırmızı bayraklar **Tablo 2**'de gösterilmiştir [83].

| Tablo 2 | Erken Tanıda Kırmızı Bayrak Belirtileri [83] |
|----------------|---|
| 12 aya kadar | • İsme yanıt vermez |
| 14 aya kadar | • İlgi göstermek için nesnelere işaret etmez |
| 18 aya kadar | • Oyun oynuyormuş gibi yapmaz |
| Genel | <ul style="list-style-type: none"> • Göz temasından kaçınır ve yalnız kalmak isteyebilir • Başkalarının duygularını anlamakta veya kendi duyguları hakkında konuşmakta güçlük çeker • Konuşma ve dil becerilerinde gecikme vardır • Kelimeleri veya cümleleri sürekli tekrarlar (ekolali) • Sorulara alakasız cevaplar verir • Ufak değişikliklere aşırı sinirlenir • Takıntılı ilgileri vardır • El çırpma, sallanma veya daireler çizme gibi tekrarlayan hareketler yapar • Nesnelere ses, koku, tat, görünüm veya hislerine olağandışı tepkiler verir |

Tarama testinin sonuçları tanısal değildir; birinci basamak sağlık hizmeti sağlayıcısının, OSB tanısı için risk altında olan ve ek değerlendirme gerektiren çocukları belirlemesine yardımcı olurlar. Ebeveyn tarafından doldurulmuş anketler, birinci basamakta kullanılan en yaygın tarama testleridir. Maalesef nesnel (objektif) bir tanı yöntemi yoktur. Tanı klinik değerlendirmeyle konulur. Özellikle küçük çocuklarda sınıflandırma sistemleriyle tanı koymak zordur. Anketlere ve gözlemlere

dayalı, yaygın olarak kullanılan otizm özgü tarama araçları Tablo 3'te özetlenmiştir [83].

| Tablo 3: Otizm Tarama Testleri [83] | Tanım | Yaş aralığı | Yönetim Süresi | Puanlama Yöntemi |
|---|--|--------------------|-----------------------|--|
| M-CHAT-R/F | Genel popülasyondan otizm riski altındaki çocukları belirlemek için tasarlanmış ebeveyn tarafından doldurulmuş anket; klinisyen tarafından uygulanan takip soruları ve özgüllük için gerekli tekrar anketi | 16-30 ay | 5-10 dk | Anket için risk sınıflandırması (geçti/mülakat gerekiyor/başarısız); mülakattan sonra (geçti/kaldı) |
| SCQ | Ebeveyn tarafından doldurulmuş anket; genel nüfustan OSB riski taşıyan çocukları belirlemek için tasarlanmış; ADI-R'deki öğelere göre | 4+ yıl | 5-10 dk | Risk sınıflandırması (geçti/kaldı) |
| STAT | Klinisyen tarafından yönlendirilen, etkileşimli ve gözlem ölçüsü; standart uygulama için klinisyenin eğitimini gerektirir; nüfus taraması için değil | 24-35 ay; <24 ay | 20-30 dk | Erken sosyal-iletişimsel davranışı gözlemek için 12 aktivite; risk sınıflandırması (yüksek risk/düşük risk) |
| Bebek/Bebek Kontrol Listesi (İletişim ve Sembolik Davranış Ölçekleri Gelişim Profili) | Ebeveyn anketi: dil gecikmesi ekranları | 6-24 ay | 15 dakika | Dil gecikmelerini tanımlar (yalnız/OSB ile); OSB riski; sosyal, konuşma, sembolik bileşimler ve toplam puan için risk durumu |
| Birinci Yıl Envanteri | Ebeveyn anketi; 12 aylık bebeklerde riski belirlemek için yüksek riskli popülasyonda umut verici | 12 ay | 10 dk | Artan puanlar; yüksek riskli bebekleri işaret eder |
| Küçük Çocuklarda Otizm için Hızlı Etkileşimli Tarama Testi | Klinisyen gözlemi: eğitilmiş denetçi tarafından uygulanır | 12-36 ay | 20-30 dk | 9 interaktif aktivite vardır; toplam sınır puan 15'tir |

2.1.6. Etiyoloji

Kanner 1943 yılında ilk olarak otizmi tanımladığında, onun kalıtsal bir hastalık olduğunu belirtmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda hastalığın etyopatogenezinde rol oynayabilecek çeşitli etkenler hakkında çok sayıda araştırma yapılmış ve farklı teoriler öne sürülmüştür. 1950'lerde uygun olmayan ebeveyn yaklaşımlarının otizme neden olduğu düşünülürken, 1960'ların sonlarında bu görüş yerini biyolojik bir temele bırakmıştır. Güncel olarak otizm spektrum bozukluğunun etiyojisi net olarak aydınlatılamamıştır. Ancak birçok genetik ve çevresel etmenlerin birlikte rol oynadığı karmaşık ve heterojen bir nörolojik gelişim bozukluğu olarak düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar bu etkenler sonucu beyinde ortaya çıkan işlevsel ve yapısal farklılıkları, bu değişimlerin zamanlaması ve söz konusu etkenlerle ilişkilerinin aydınlatılmasına odaklanmaktadır. Kim ve arkadaşlarının 2019'da yayınladığı çok merkezli ve 544.000 olgunun incelendiği çalışma, çevresel risk faktörleri ve biyobelirteçlerin otizm spektrum bozukluğu üzerindeki etkisi için yol gösterici olmuştur [87].

| Tablo 4: Çevresel faktörler ve OSB riski arasındaki ilişkiler için kanıt düzeyinin özeti [87] | Risk faktörleri |
|--|---|
| İkna edici kanıt (sınıf I) | Anne yaşı ≥ 35 yaş Annede kronik hipertansiyon Annede gestasyonel hipertansiyon Annenin hamilelik öncesi veya hamilelik esnasında aşırı kilolu olması Annede preeklampsi Hamilelik sırasında SSRI kullanımı |
| Yüksek önerilen kanıt (sınıf II) | Anne yaşı 30-34 yaş Annenin otoimmün hastalığı Hamilelikte asetaminofen kullanımı Baba yaşı >45 yaş |
| Önerilen kanıt (sınıf III) | Ailede herhangi bir otoimmün hastalık öyküsü Ailede psöriazis hastalığı öyküsü Ailede romatoid artrit öyküsü Ailede tip 1 diyabet öyküsü İlk 5 dakikalık Apgar skoru <7 İşitme bozukluğu Anne diyabeti (herhangi biri) Hastane yatışı gerektiren gebelik sırasında geçirilmiş enfeksiyon |
| Zayıf kanıt (sınıf IV) | Prenatal veya postnatal cıva maruziyeti Ailede hipotiroidizm öyküsü Konjenital CMV enfeksiyonu Düşük doğum ağırlığı Yenidoğan sarılığı O ₂ tedavisi Görme bozukluğu Hamilelik sırasında gelişen maternal otoimmün hastalık Hamilelik sırasında anne enfeksiyonu Hamilelik sırasında anne obezitesi SSRI kullanımı olmayan annede psikiyatrik bozukluk Üreme teknolojisi Sezaryen ile doğum |

2.1.6.1. Genetik etmenler

Otizm spektrum bozukluğu oldukça aileseldir, bu da genetik arka planın bu durumun gelişimine güçlü bir şekilde katkıda bulunduğunu gösterir. Bununla birlikte, durumla ilişkili olduğu düşünülen toplam gen sayısının sadece bir kısmı keşfedilmiştir. Bu ilişkiyle ilgili ilk veriler otizmin genetik sendromlar ile ilişkisini

inceleyen çalışmalar, ikiz ve aile çalışmalarından gelmektedir. Bu çalışmalarda Frajil X, Tuberoskleroz gibi farklı genetik sendromlarda otizm spektrum bozukluğu prevalansının tahmin edilenden yüksek olduğu gösterilmiştir. Yapılan ikiz çalışmalarında monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre artan sıklık bildirilmiştir. Moleküler biyoloji alanındaki gelişmelerle beraber otizmin etiolojisinde rol oynayan genetik etmenlere dair bilgimiz daha da artmıştır.

Genetik dizileme ve manipülasyonun ortaya çıkışından bu yana, otizmin genetik temelleri üzerine binlerce makale yayınlanmıştır ve bu bulguları sentezleyen birçok inceleme de yazılmıştır [88, 89]. Bu alandaki en son inceleme, Qiu ve arkadaşları tarafından yazılmış bir meta-analizdir [90]. Bu makalede polimorfizmlerin 12 aday gen lokusu üzerindeki önemli etkisi tartışılmıştır. Ancak monogenik bir nedene sahip tekil bir hastalıktan ziyade otizm spektrum bozukluğu nörogelişimsel anormalliklerin bir şemsiyesi olarak tanımlanmıştır. OSB genetik dizilimden ekspresyonuna, epigenetik transformasyonuna ve diğer fizyolojik ve çevresel sistemlerle etkileşimlerine kadar düzinelerce genetik lokus ve yüzlerce değişiklikte bağlantılıdır ve bunların tümü otizm spektrum bozukluğunun genetik araştırma çatısı altında incelenebilir. Bu alt kategorilerdeki bulguları özetlemek ve raporlamak için önemli araştırmalar ortaya çıkmıştır [91], ancak bu alandaki incelemelerin çoğu otizm spektrum bozukluğu genetiğinin yalnızca belirli bir yönü ile sınırlıdır. Örneğin, Cataldo ve arkadaşları oksitosin ve arginin-vazopressin reseptörlerini [92], Azhari ve arkadaşları bağırsak-beyin hipotezi ile ilgili mekanizmaları incelemiştir [93].

Genel olarak otizm spektrum bozukluğunda kalıtsallığın %90'ın üzerinde olduğu kabul edilmektedir [94, 95]. 1977 yılından bu yana yapılan ikiz çalışmalarında otizmin monozigot ve dizigot ikizlerdeki konkordans oranı monozigotik ikizler için %36-96, dizigotik ikizler için ise %0-24 aralığında belirlenmiştir [96, 97]. Otizm tanılı kardeşi bulunan bireylerde otizm görülme sıklığı normal popülasyona göre 22-25 kat artmıştır [98, 99]. Cinsiyete göre bu oranı inceleyen bir çalışmada ise otizimli bireyin erkek kardeşinin %7, kız kardeşinin ise %1 oranda otizm olma riski taşıdığı gösterilmiştir [100]. Yapılan ikiz ve aile çalışmaları otizmin kalıtsallığı hakkında ilk verileri ortaya koyan çalışmalar olsa da genomdaki yapısal ve işlevsel değişiklikleri hakkında bilgi sunamamaktadır. Çeşitli

5 ülkede 2 milyondan fazla çocuğun dahil edildiği nüfus temelli bir kohort çalışmasında, otizmlilerde çocuklarda genetik ve çevresel faktörlerin ilişkisi incelendiğinde otizmin tahmini kalıtım oranı %80 bulunmuştur [101].

Daha yakın tarihli bir çalışmada, beş farklı ülkede kapsamlı aile ve ikiz popülasyonuna dayalı verileri birleştirilmiştir: Danimarka, Finlandiya, İsveç, İsrail ve Batı Avustralya [102]. Yazarlar, Finlandiya'da %50,9'dan İsrail'de %86,8'e kadar değişen tahminlerde yalnızca ülkeye özgü mütevazı varyasyonla otizm için %80,8'lik yüksek bir medyan kalıtım derecesi gözlemlenildi. Paylaşılan çevre katkısının ihmal edilebilir düzeyde olduğu bildirilmiştir. Bai ve ark. ayrıca otizme annenin katkılarını da inceledi. Şaşırtıcı bir şekilde, doğum öncesi maruziyetlerin ve otizm riskinin varsayılan rolü göz önüne alındığında, otizm riski için annenin katkısı ihmal edilebilir düzeyde düşüktü [103].

Otizm spektrum bozukluğu ile ilişkili genetik değişiklikler mikroskobik ve submikroskopik kromozomal anomalilerden, Kopya Sayısı Değişikliklerine (CNV), tek gen mutasyonlarına varana kadar farklı biçimlerde ortaya çıkabilir. Epigenetik değişiklikler ve kromozomal ya da segmental homozigotite ile sonuçlanan uniparental dizominin de otizmin patogenezinde rol oynayabileceği gösterilmiştir. Bununla beraber olguların en fazla %20-25'lik bir bölümünde altta yatan genetik etken belirlenebilmiştir. Belirlenebilen nedenler sıklıkla sitogenetik olarak saptanabilen kromozomal anomaliler (~%5), kopya sayısı değişiklikleri (%10-20) ve metabolik ya da nörolojik bulgularla seyreden ve sıklıkla Mendelian kalıtılan tek gen hastalıklarıdır (~%5) [103].

2.1.6.2. Nöroanatomik etmenler

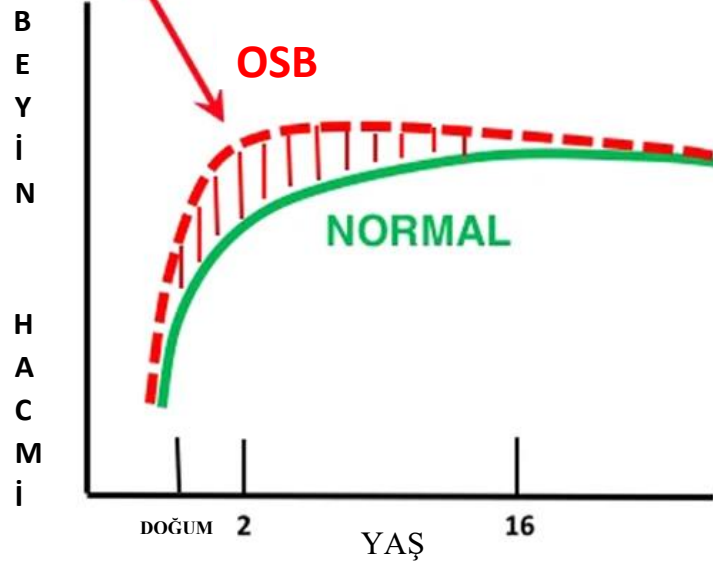
Otizmlilerde nöroanatomik değişikliklerle ilgili ilk veriler postmortem incelemelerden gelmektedir ve beyin ağırlığında artış ile megaensefali bildirilmiştir [104, 105]. Fakat sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda beyindeki büyümenin, 12-24 ayları arasında ortaya çıktığı, bu büyümeden önce başka mikro ve makroanatomik değişikliklerin olduğu gösterilmiştir [106]. Bir yaşından önce nöroprogenitör hücrelerin artmış proliferasyonları sonucu kortikal yüzey alanında genişleme olduğu, bu genişlemenin bozulmuş sensorimotor ve görsel dikkat ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [106]. Bu bozulmuş işlevlere sekonder olarak deneyime bağımlı nöral

gelişimin sekteye uğradığı ve nöronal döngülerin yeniden biçimlendirilmesindeki eksikliklere bağlı olarak total kortikal volüm artışına neden olduğu gösterilmiştir. Bu kortikal aşırı büyüme en fazla frontal lob, temporal lob, amigdala gözlemlenir ve otizmle ilişkili sosyal yetersizliklerin ortaya çıkması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Courchesne ve arkadaşları yaptıkları çalışmada otizmlilerdeki erkek çocuklarının sağlıklı kontrollere göre ortalama %67 daha fazla prefrontal nörona sahip olduğunu göstermiştir [107]. Gri madde değişikliklerine ek olarak, korpus kallosum ve serebral pedinküllerdeki beyaz madde organizasyonlarında da bazı değişiklikler olduğu ve bu değişikliklerin duyuşal aşırı ya da az duyarlılık ile belirgin bir biçimde ilişkili olduğu gösterilmiştir [108]. Ekstraaksiyal sıvı kompartmanlarındaki artan hacmin beyin omurilik sıvısı (BOS) sirkülasyonunun azalmasına ve BOS içerisinde serebral metabolitlerin artmasına sebep olduğu bildirilmiştir. Ekstraaksiyal sıvı kompartmanlarındaki bu artışın motor belirtilerle ilişkili olabileceği de öne sürülmektedir [109, 110].

Yukarıda bahsedilen değişikliklere ek olarak, mikroanatomik başka değişiklikler de gösterilmiştir. Hücresel düzeydeki bu değişiklikler: hipokampus, septal nükleuslar ve amigdala dentritik yapılar, küçük nöronlar, serebellar purkinje hücrelerinde azalma, bazı kortikal devrelerde aşırı bağlantı ile bazı subkortikal devrelerde azalmış bağlantı yoğunluklarıdır [104, 106, 111].

Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) çalışmalarında ise yüzü algılama görevleri sırasında fusiform girus aktivasyonunda azalma, sosyal ve duyuşal muhakeme ile ilgili görevler sırasında amigdala aktivasyonunda azalma bildirilmiştir [33, 112]

AŞIRI BÜYÜME



Şekil 2. OSB’de erken beyin gelişimi [113]

2.1.6.3. Prenatal/natal ve postnatal etmenler

Literatürde otizm ile ilişkili olabilecek birçok perinatal etmen bildirilmiş olup, bunlar geçirilen enfeksiyonlar, maruz kalınan kimyasal maddeler, gebelik ve doğum ile ilgili komplikasyonlar gibi başlıklar altında toplanabilmektedir. Gebelik esnasında geçirilen enfeksiyonların (CMV ve Rubella) maternal immünite üzerinde nöroinflamasyona bağlı olarak ya da plasental kan akımını etkileyerek otizm spektrum bozukluğu için risk faktörü oluşturabileceği bildirilmiştir [114]. D vitamini eksikliğinin otizm üzerine etkisi net olarak aydınlatılabilmemiş olmasa da, gebelik ve erken çocukluk döneminde D vitamini eksikliğinin immün sistem regülasyonu, gen düzenlenmesi ve serebral homeostazisi üzerine olumsuz etkileri aracılığıyla OSB için risk faktörü oluşturabileceği öne sürülmüştür [115]. Prenatal dönemde kimyasal maddelere maruziyet açısından pestisid ve tarım ilaçları, misoprostol, valproik asit, terbütalin, talidomid gibi farklı ajanlar ile karşılaşılmasının otizm ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür [33, 116-118]. Prematür doğum, düşük doğum ağırlığı, düşük apgar skorları ve hiperbilirubinemi gibi yenidoğan dönemindeki durumların da otizm için risk faktörleri olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Ancak çeşitli perinatal olayların değerlendirildiği 42 araştırmadan oluşan bir meta-analizde, bu

etmenlerin otizm gelişimi için özgül etmenler olmadıkları ve her birinin etiyojiden başlı başına sorumlu tutulamayacağı gösterilmiştir [118]. Otizm için bir diğer risk faktörü artan ebeveyn yaşıdır. Çünkü eski gametlerin, prematürite de dahil olmak üzere ek obstetrik komplikasyonlara neden olabilecek daha yüksek mutasyon taşıma olasılığına sahip olduğu düşünülmektedir [119].

2.1.6.4. Nörokimyasal etmenler

Otizm spektrum bozukluğu olgularında yapılan çalışmalarda hem merkezi sinir sistemi (MSS) düzeyinde nörotransmitter anormallikleri hem de periferik dolaşımda nörotransmitterler, metabolitleri ve diğer biyokimyasal anormallikler gösterilmiştir. Otizmle ilişkisi nispeten daha iyi çalışılmış nörotransmitterler serotonin, glutamat ve gama amino bütirik asittir (GABA). Serotonin, nörogenez esnasında farklı aşamalarda (nöronal differansiasyon, proliferasyon, migrasyon ve sinaptogenez) rol oynamaktadır. Otizmli bireylerin yaklaşık üçte birinin serum serotonin (5-HT) düzeylerinde artma olduğu gösterilmiştir [120]. Beynin temel eksituar nörotransmitteri olan glutamat ile temel inhibitör nörotransmitteri GABA arasındaki dengenin eksituar yöne kaymasının en azından bazı otizm olguları için duygusal, sensoryal ve sosyal sistemlerdeki anormalliklerin altında yatan nedenlerden birisi olarak gösterilebileceği bilinmektedir [121]. Postmortem çalışmalarda da, eksitator aminoasit taşıyıcısı 1 ve alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropiyonik asit, tip 1 glutamat reseptörü gibi glutamaterjik yolaklarla ilgili genlerin ekspresyon miktarlarındaki artış gösterilmiştir [121, 122].

Otizimde biyokimyasal değişiklikler yalnızca nörokimyasal düzeyde gerçekleşmez. Artmış oksidatif strese karşılık azalmış antioksidan sistem yanıtları da farklı çalışmalarda bildirilmektedir. Otizmli olgularda serum süperoksit dismutaz, transferrin, seruloplazmin düzeylerinde düşüklükler ve eritrosit glutatyon peroksidaz seviyesinde düşüklükler gösterilmiştir. Bu artan oksidatif incinebilirliğin, beyindeki nöroanatomik değişikliklerin bir bölümünden, özellikle Purkinje hücre kaybından sorumlu tutulabileceği öne sürülmüştür [123-125].

2.1.6.5. Nörofizyolojik etmenler

Otizimli bireylerde epilepsi sıklığı normal popülasyona kıyasla (%1) oldukça artmış olup %22 civarındadır. Dahası klinik olarak epileptik nöbetleri olmayan ancak elektroensefalografide anormal epileptik deşarjların saptandığı olgular da dahil edildiğinde epileptik anormalliklerin oranı %50'ye varmaktadır [126]. Başlangıcı çocukluk ve erken ergenlik döneminde olan epileptik anormalliklerin otistik regresyon ile ilişkili olabileceğine dair hipotezler öne sürülmüştür. Ağır ve çok ağır derecede zihinsel yetersizliği olan olgularda EEG anormallikleri ve ilişkili epileptik nöbet daha sık görülmekte ve daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir [127, 128].

2.1.6.6. İmmünolojik etmenler

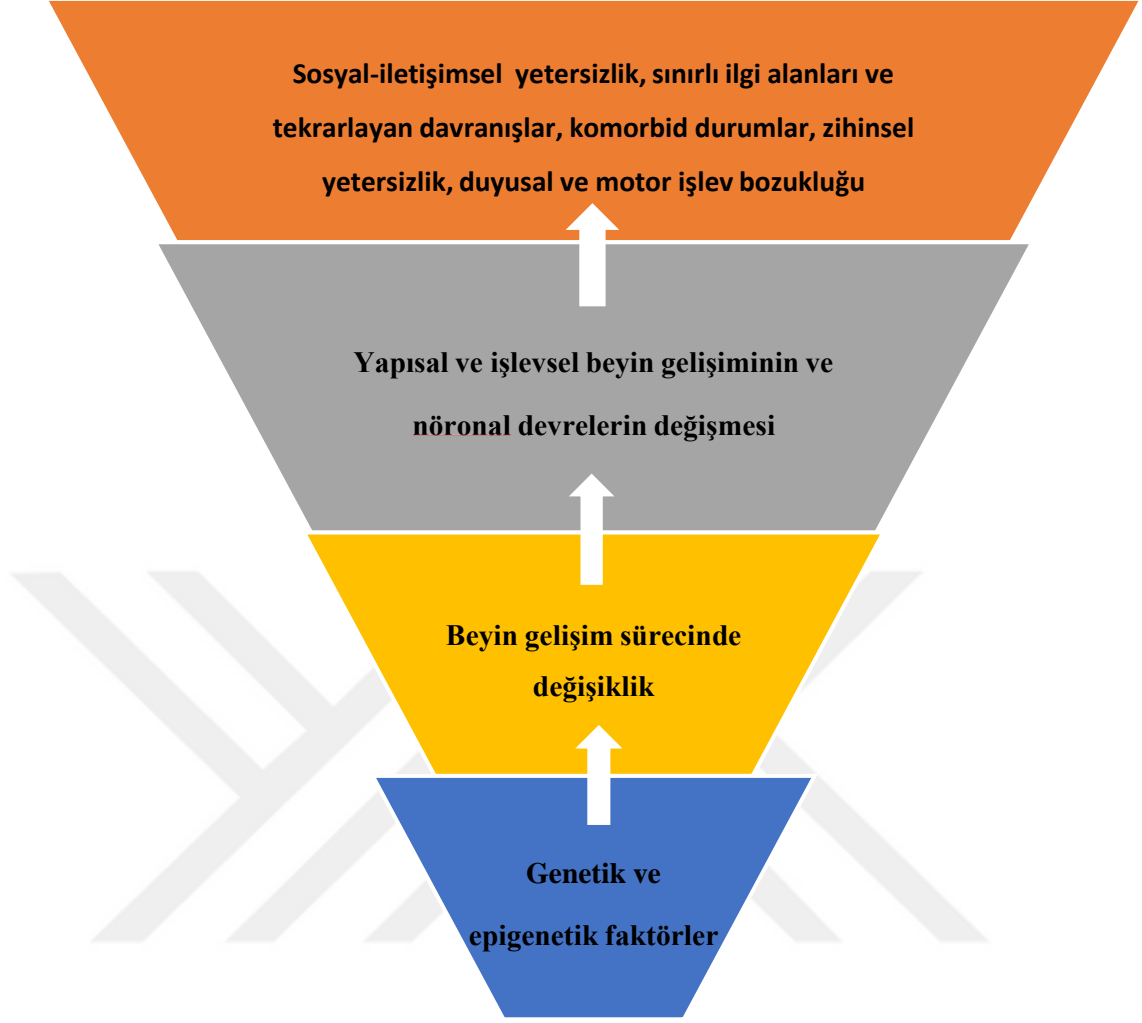
Otizim spektrum bozukluğunun etiolojisinde immünolojik faktörler fetal hayatta maternal immünregülasyon aracılığıyla rol oynayabileceği gibi nöronal gelişimin düzenlenmesini etkileyen humoral ya da hücreli immün sistemlerin uygun olmayan aktivasyonları da bu ilişki içerisinde dahil edilebilir. Mevcut immün disregülasyon çevresel etkenlere anormal bir cevap olarak ortaya çıkabileceği gibi, bozulmuş immün aktivasyon sebebiyle organizma çevresel etkenlerin olumsuz etkilerine daha hassas hale de gelerek otizmde rol oynuyor olabilir [129]. Yine otizimli olgularda serum immün markerlerini inceleyen çalışmalarda total lenfosit, total T hücresi, total CD4+ T hücresi sayılarında azalmayla birlikte B hücre ve Th CD4+ ile doğal immün sistemde önemli rol oynayan NK hücrelerin sayılarında bu azalmanın olmadığı gösterilmiştir [130].

2.1.6.7. Epigenetik etmenler

Epigenetik disregülasyonun otizmin patogeneğinde oynadığı rolü açıklamayı hedefleyen çalışmalar literatürde sık olarak bulunmaktadır. Otizmle ilişkilendirilen sendromlardan bazılarında hastalık sebebi olan genler epigenetik düzenlemeyi ilgilendirmektedir. Örneğin otistik belirtilerin gözlemlendiği Rett Sendromunda metil DNA'yı bağlayan ve hedef genlerin ekspresyonunu azaltan metil-CpG-bağlayıcı protein 2'yi (*MeCP2*) kodlayan gen mutasyon görülür [131]. Epigenetik düzenleme ile ilgili işlevleri olan bir gen bölgesi olan 15q11q13 bölgesindeki mikrodelsyonlar

ve mikroduplikasyonlar otizmlı olgularda görece sık olarak saptanır [132]. Son olarak otizmlı olgulardan elde edilen lenfoblastoid hücrelerde DNA metilasyon profillerinde doğrudan değişiklikler (retionik asit-ilişikili orfan reseptör alfa geni (*RORA*) ve B-hücreli lenfoma 2 geni (*BCL-2*) ekspresyonlarında azalma) gösterilmiştir [133].

Yukarıda belirtilen epigenetik etkilerin genetik altyapı ile ilişkileri daha ön planda olsa da, çevresel etmenler aracılığıyla epigenetik değişikliklerin düzenlenmesinin otizm ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar giderek artmaktadır. Örneğin yardımcı üreme tekniklerinin kullanımının anormal metilasyon ve susturulan genlerin anormal düzenlenmesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu bağlamda gerçekleşen değişikliklerin, yardımcı üreme tekniklerinin kullanıldığı olgularda artmış otizm sıklığını açıklamakta faydalı olabileceği düşünülmektedir [134].



Şekil 3. OSB’de sebep-sonuç ilişkisi [135]

2.2. Otizm ve Genetik

2.2.1. Otizmde genetik mimari

Epidemiyolojik ve genetik çalışmalardan gelen veriler, otizmin etiolojisinde genetik etmenlerin karmaşık, heterojen ve çevresel etmenlerle karşılıklı etkileşimlerle rol aldığına işaret etmektedir. Otizm spektrum bozukluğu ile ilişkili birçok genetik değişiklik yüksek derecede pleiotropiye sahiptir. Yani bir gen değişikliği birden fazla fenotipi etkileyebilir. Bununla birlikte ilişkili olduğu öne sürülen 1000’den fazla gen yüksek derecede lokus heterojenitesi göstermektedir. Otizmin kalıtılabilirliğinden sorumlu olan başlıca kısmın genel popülasyonda gözlenen yaygın varyantlar olduğu, nadir varyantların ise minör bir rol oynadığı

düşünülür. Yaygın varyantlar toplumda %5'ten fazla görülen genetik polimorfizmlerdir. Bu varyantlar hastalıklar için düşük/orta riske sahiptir ve birden çok yaygın varyantın kombinasyonu ile ilgili hastalığa genetik altyapıyı hazırladığı düşünülmektedir. Yaygın varyantlar etkilenmemiş aile bireylerinde de görülebilir, otizmlilerde otistik özellikleri olan çocukları olmasına ve otistik özelliklerin kalıtılmasına sebep olarak subklinik psikiyatrik fenotipler gösterilebilir [89]. Değişken ekspresivite ve penetrans gösterirler. Günümüzde otizmle ilgili tanımlanan 1000'den fazla yaygın varyant mevcuttur, ancak bunlar çok düşük risk ile ilişkili olup, yalnız başlarına otizme yol açmazlar. Dahası, tanımlanan yaygın Kopya Sayısı Değişikliklerinden (CNV) her biri en iyi ihtimalle otizmlilerde %1'inde ancak mevcuttur [136]. Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında (Genome-wide association study:GWAS) tanımlanan Tek Nükleotid Polimorfizmler (SNP) de risk oranı düşük olan değişikliklerdir. Yine de simpleks ailelerin %40'ında, multipleks ailelerin %60'ında bu SNP'lerden birkaçı bir arada gözlemlenebilir ve bir araya geldiklerinde otizm için ek bir genetik risk oluşturabilirler [89].

Nadir varyantlar ise toplumda görülme sıklığı %1'in altında olan değişimler olup yaygın varyantlardan daha yüksek hastalık riski ile ilişkilidir. Otizm ile ilişkilendirilmiş nadir SNP'lere örnek olarak 1q21.1(dup), 15q11.2(del), 16p12.1(del),17q12(dup); CNV'lere örnek olarak *CNTN6*, *SHANK1*, *SHANK2*, *NRXN1* genleri verilebilir [137, 138].

Yaygın varyantlar, nadir varyantlar ve de novo değişikliklerin bir arada da görülebileceği unutulmamalıdır. Bu değişkenler arasındaki genetik etkileşim, otizmlilerde kişinin fenotipik çeşitliliğini de şekillendirebilir. Bazı olgularda alttaki yaygın varyantlar nadir mutasyonların etkilerini kompanse ederek otizmin fenotipik bulgularının ortaya çıkmasını engelleyebileceği gibi, genetik altyapısında otizmle ilişkilendirilen yaygın varyantlardan birkaçının bulunması durumunda otizm fenotipinin gözlenmesine de sebep olabilir [139, 140].

2.2.2. Otizmde kullanılan genetik yöntemler

Otizm spektrum bozukluğunun etiolojisinde genetik faktörlerin rolü uzun zamandır bilinmekle birlikte, sitogenetik alanındaki gelişmelerden önce bu ilişkiyi doğrulayan araştırma verileri genellikle ikiz ve aile çalışmalarından gelmekteydi.

Günümüze kadar yapılan ikiz çalışmalarında monozigot ikizlerde kondordans oranı %60-90 arasında iken dizigotik ikizlerde bu oran %0-24 arasındadır [141]. Aile çalışmalarından elde edilen verilere göre otizmlili bir kardeşi olan bireylerde otizm sıklığı popülasyona kıyasla artmış olup %2-6 arasındadır [98, 99]. Güncel veriler otizmin kalıtılabilirliğinin %90 civarında olduğunu öngörmektedir.

Işık mikroskopisinin kullanılmasıyla kromozomal yapılardaki büyük değişikliklerin gösterilmeye başlanması, moleküler genetikte mikroarray tabanlı testlerin kullanılması ile kopya sayısı farklılıklarının analiz edilmesi ve moleküler genetikteki gelişmeleri takiben Mendelian kalıtılan hastalıklara neden olan genlerin keşfedilmesinin ardından, genlerin fenotip üzerine etkileri aydınlatılmaya başlandı ve kompleks nöropsikiyatrik hastalıkların etiyolojisinde rol oynayan genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimine dair bilgilerimiz artmıştır. Moleküler genetik çalışmalar, otizmlili olguların %10-25 kadarında 100'den fazla otizm ile ilişkili nadir ve penetran genleri tanımlanabilmektedir [140]. Kantitatif genetik araştırmalarda yaygın genetik varyantların otizmin kalıtılabilirliğinin büyük bir kısmını açıkladığı bilinmektedir [142]. Otizmin genetik altyapısı oldukça heterojen olup olgular arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Yaygın ve nadir varyantların karmaşık etkileşimleri tarafından oluşturulur. Yatkınlık oluşturduğu bilinen bu genlerin dikkat çekici bir biçimde belirli biyolojik yollarda etkili olduğu gösterilmiştir (kromatin yeniden modellenmesi, protein translasyonu, aktin dinamikleri ve sinaptogenez ve postsinaptik yoğunluk) [118, 142-144].

Otizm ile ilgili araştırmalarda kullanılan başlıca genetik yöntemler şu şekildedir:

2.2.2.1. Sitogenetik analizler

Sitogenetik analizler ile kromozomal anomaliler belirlenebilmektedir. Yüksek çözünürlüklü yöntemlerle 500-1200 bant incelemeleri ve daha küçük değişikliklerin saptanabilmesi mümkün olsa da spesifik bir gen ile ilişkilendirmek için yeterli olmamaktadır. Otizmlili olguların yaklaşık %4'ünde bu yöntemle kromozomal anomaliler gösterilebilmektedir [145]. Kromozomal anöplodi saptanabilen olgularda otizme eşlik eden dismorfik bulgular daha sık görülmektedir. Otizmlili olgularda neredeyse tüm kromozomlarda sitogenetik anomaliler gösterilmiş olmakla birlikte, tamamının otizm ile ilişkisi aydınlatılamamıştır. Otizmlili olgularda %1-3'lük bir oran ile en sık gözlenen anomalilerden birisi Prader Willi/Angelman Sendromu ile ilişkili

15q11-q13 bölgesinde maternal kaynaklı duplikasyondur. 2q37, 18q, 22q13.3, Xp22.3 delesyonları ve 47,XYY, 47,XXY, 45,X gibi cinsiyet kromozomu anöploidileri literatürle otizm ile ilişkili olarak bildirilmiş diğer anomalilerdir [146-149].

2.2.2.2. Bağlantı (Linkage) analizleri

Sendromik olmayan otizmlı olgularda altta yatan genetik değişiklikleri incelemeyi hedefleyen ilk büyük kapsamlı çalışmalardandır. Genetik bağlantı birbirine yakın konumlanan genlerin ve içerdikleri varyantların birlikte (bağlantılı) olarak kalıtılmasını tanımlar. Söz konusu bölgenin rastgele dağıtılmamasının anlamı şudur: bilinen bir genetik varyant ve hastalığa sebep olduğu düşünülen mutasyon birbirlerine yakın konumlanıyorsa o mutasyonun olduğu bölgenin lokasyonu yaklaşık olarak tayin edilebilir. Metodolojik olarak kompleks genetik değişkenlerin ve heterojenitenin olduğu sendromik olmayan otizm gibi bozukluklarda optimal düzeyde sonuçlar vermese de, otizmde altta yatan genetik değişkenleri anlamaya dair ufuk açıcı veriler edinilmiştir. Tüm genom bağlantı analizlerinden oluşan 14 çalışmanın bir gözden geçirmesinde 94 lokusun bağlantılılığı için anlamlı ya da destekleyici bulgular gösterilmiştir [150]. Belirlenen bu 94 lokustan yalnızca 8'i 3.3 LOD değerinin üzerinde kalarak anlamlı bulunmuştur (1p21.1, 2q91.1, 3q25-27, 5p15.3, 7q22.1, 7q32.2, 8q24.13 ve 13q21.32). 7. Kromozomun uzun kolundaki bölgeler, birbirinden bağımsız çalışmalarda en çok tespit edilen alanlar olduğu için, aday genlerin en çok araştırıldığı bölgelerden birisidir. Nitekim bu bölgelerin detaylı haritalamaları sonucunda otizm için yatkınlık oluşturan *CNTAP2*, *EN2*, *MET*, *RELN* gibi gen ve lokuslar belirlenmiştir [151, 152].

2.2.2.3. Kopya sayısı değişiklikleri (CNV)

Kopya Sayısı Değişiklikleri (CNV) insan diploid genomundaki bir kilobazdan sitogenetik olarak gözlenebilir boyutlara kadar büyüklükteki DNA segmentlerinin kaybı ya da kazanılması yoluyla gerçekleşen yeniden düzenlemelerdir. Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon (CGH) ve Tek Nükleotid Polimorfizmi (SNP) array teknolojilerinin geliştirilmesini takiben bu değişikliklerle ilgili yapılan

çalışmaların sayısı hızla artmıştır. CGH çalışmalarında test DNA'sı ve referans DNA array üzerinde hibridize edilir ve test DNA kopya sayısı referans DNA ile karşılaştırılarak hesaplanabilir. Bu yöntemde kullanılan platformlar bilinen delesyon/duplikasyonların subtelomerik bölgeler de dahil olmak üzere bütün genomun değerlendirilmesine olanak sağlar, ancak dengeli inversiyon ve translokasyonları saptayamayabilir. Tek Nükleotid Polimorfizmi (SNP) arraylerde ise yalnızca test DNA'sı arraye hibridize edilir ve referans verileri diğer çalışmalardan yola çıkarak belirlenir. Bu çalışmalarda de novo CNV'ler %4-7 otizmlilerde saptanabilmektedir (sağlıklı kardeş ya da kontrol grubunda %1-2) [153]. Otizmle eşlik eden dismorfik bulguların olduğu ve gözlenebilir yapısal kromozomal anomalisi olmayan grupta bu oran %27,5'lere yükselmektedir [154]. Otizmlilerde sağlıklı kontrollere kıyasla büyük CNV'lerde artmış mutasyon yükü tespit edilmiştir. Bunun yanında bilinen Zihinsel Yetersizlik (ZY) ve otizm spektrum bozukluğu ile ilişkili genlerle ve daha ziyade beyinde eksprese olan genlerle (özellikle postsinaptik yoğunluk, kromozom yeniden düzenlenmesi ve transkripsiyon düzenleyici) örtüşen CNV'ler saptanmıştır [153, 155, 156].

Otizm spektrum bozukluğu için yatkınlık oluşturması olası genlerin bir bölümünde nadir, tekrarlayıcı de novo ekzonik CNV'ler tespit edilmiştir. Bunlar: *NRXN1*, *PTCHD1*, *NLG1*, *SHANK1* ve *SHANK3* genleridir. Otizmlilerde 16p11.2, 15q11-13, 22q11 gibi bazı spesifik lokuslardaki delesyon ya da duplikasyonlar da gösterilmiştir. Bu gen ve lokuslar OSB ile ilişkisi en çok aydınlatılan kısımlar olup, literatürdeki ilişkili olabilecek CNV kazanımları ya da kayıplarının olduğu başka bölgelerin tanımlamaları da gün geçtikçe artmaktadır.

2.2.2.4. Tüm genom/ekzom dizileme

Tüm Genom Dizileme (WGS) yöntemi genetik değişiklikler ile ilgili en kapsamlı bilgiyi sunan yöntem olup tek nükleotid değişiklikleri, translokasyonlar, inversiyonlar, CNV'ler ve insersiyon-delesyon değişikliklerini genom boyunca tarar. Ancak bu değişiklikleri tespit edebilme gücü lokal genomik kompozisyona göre değişiklik gösterir. Yüksek maliyetli olması ve kodlamayan bölgelerdeki değişikliklerin yorumlanmasındaki zorluk bu yöntemin güçlükler oluşturan kısımlarıdır. Ekzom, insan genomunun yaklaşık % 1-2'sini oluşturur ve hastalığa

sebepler olduğu bilinen tek gen mutasyonlarının %85'ini içerir. Bu sebeple Tüm Ekzom Dizileme (WES) yöntemi hastalıklarla ilişkili genleri tanımlamak için fiyat olarak makul bir alternatif oluşturur

Jiang ve arkadaşlarının OSB'li 32 ailede yaptıkları bir WGS çalışmasında, bu 32 probandin yaklaşık yarısının (n=14; %47) en az bir tane de novo mutasyona sahip oldukları ve de novo mutasyonların paternal yaş ile anlamlı derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir [157].

Günümüze kadar sporadik OSB olgularını inceleyen 18'den fazla WES çalışması yapılmıştır [158-161]. Bu çalışmaların çoğunda araştırmacılar de novo SNP'lerin otizm spektrum bozukluğuna katkısını incelemeye odaklanmışlardır. Tüm çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde her olgu için ortalama de novo SNP sayısının kadın olgular için 0,86, erkek olgular için 0,73, etkilenmemiş kadın ve erkek kardeşler için 0,60 olarak hesaplanmıştır [158]. Bu çalışmalardan çıkan dikkat çekici başka bir sonuç da de novo SNP'lerin paternal kromozom üzerinde bulunma olasılığının maternal kromozomda bulunma olasılığına göre yaklaşık 3 kat artmış ihtimalde olmasıdır [162]. Bu çalışmalara dayanarak yapılan analizlerde otizmlilerde olguların %3,6-8,8'inin nedensel olarak ilişkili bir de novo mutasyon taşıdıkları, etkilenmemiş kardeşleri ile karşılaştırıldıklarında iki kat fazla mutasyona sahip oldukları saptanmıştır. Iossifov ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analiz çalışmasına 2500'den fazla aile dahil edilmiş ve gen işlevinin bozulması daha olası olan de novo çerçeve kayması, anlamsız ve splice alanlarındaki mutasyonların otizmlilerde etkilenmemiş kardeşlerine kıyasla artmış sıklığı belirlenmiştir ($P=5 \times 10^{-7}$). Bu gen işlevinin bozulmasının daha olası olduğu de novo mutasyonların verbal olmayan IQ'ya sahip kişilerde görülmesi daha sık tespit edilmişti ve kromatin modellemesinde rol alan genler ve *FMRP* kompleksi tarafından düzenlenen genlerde de görülme sıklığı artmıştı [163]. Bu çalışmaların ardından, O'roak ve arkadaşları tarafından, bu çalışmalarda en çok ilişkili belirlenen aday genlerin hedeflenmiş yeniden sekanslama çalışması ile araştırıldı. Bu çalışmada otizm spektrum bozukluğu ile ilişkilendirilen ve de novo mutasyon taşıyan on gen belirlendi: *CHD8*, *DYRK1A*, *GRIN2B*, *KATNAL2*, *RIMS1*, *SCN2A*, *POGZ*, *ADNP*, *ARID1B* ve *TBR1* [164].

De Rubeis ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yapılan ve günümüze kadar en geniş örnekleme sahip olan çalışmada, 3871 otizmlı olgu ve 9937 kontrol grubu için WES gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada OSB ile ilişkili olduğu tespit edilen 33 gen belirlenmiş olup, bunların 15'i bilinen OSB risk genleridir. 11 gen ise daha önce otizmlı olgularda mutasyonların gösterildiği genlerdir (*SUV420H1*, *ADNP*, *BCL11A*, *CACNA2D3*, *CTTNBP2*, *GABRB3*, *CDC42BPB*, *APH1A*, *NR3C2*, *SETD5* ve *TRIO*). Kalan 7 gen ise tamamıyla yeni olarak ilişkilendirilmiş genler olup *ASH1L*, *MLL3*, *ETFB*, *NAA15*, *MYO9B*, *ETFB*, *MIB1*'yi kapsar [165].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 06.01.2022 tarihi 58 sayılı toplantıda görüşülerek etik olarak uygun görülmüştür.

Çalışmaya İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Polikliniği tarafından takipli Şubat 2016-Mart 2022 arasında DSM-5 tanı sistemine göre Otizm spektrum bozukluğu tanısı almış 2-18 yaş arası 98 çocuk ve ergen dahil edildi. Bilgiler hastane bazlı bilgisayarlı medikal kayıt sistemimizden toplandı. Herhangi bir bilgi eksikliğinin olması durumunda, orjinal medikal kayıtlar incelendi. Olguların mevcut klinik bulguları, fenotipik özellikleri, nöroradyolojik görüntüleme, elektroensefalografi ve tüm ekzom analizi sonuçları retrospektif olarak incelendi. Olguların Tüm Ekzom Dizilemeleri ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics: Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji) sınıflandırmasına göre değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen olgu grubu için;

- Hastanın temel sosyodemografik verileri (Hastaların yaşları, cinsiyetleri, akraba evliliği ve etkilenmiş kardeş öyküsü) kaydedildi.

- Hastanın klinik bulguları, bulguların başlama yaşı, fenotip verileri kaydedildi.
- Hastanın nöroradyolojik görüntüleme bulguları kaydedildi. Olguların kranial MRG bulguları normal ve patolojik olarak gruplandırıldı.
- Hastanın elektroensefalografi (EEG) sonuçları kaydedildi. Olguların EEG bulguları normal ve patolojik olarak gruplandırıldı.
- Hastanın tüm ekzom dizilemesi (WES: Whole Exome Sequencing) verileri kaydedildi.
- Çalışmaya dahil edilen ve tüm ekzom dizileme sonucunda VUS (klinik önemi bilinmeyen varyant) saptanan olguların analizleri, çalışmanın sonunda tekrarlandı. OMIM veri tabanına göre tekrar değerlendirildi.

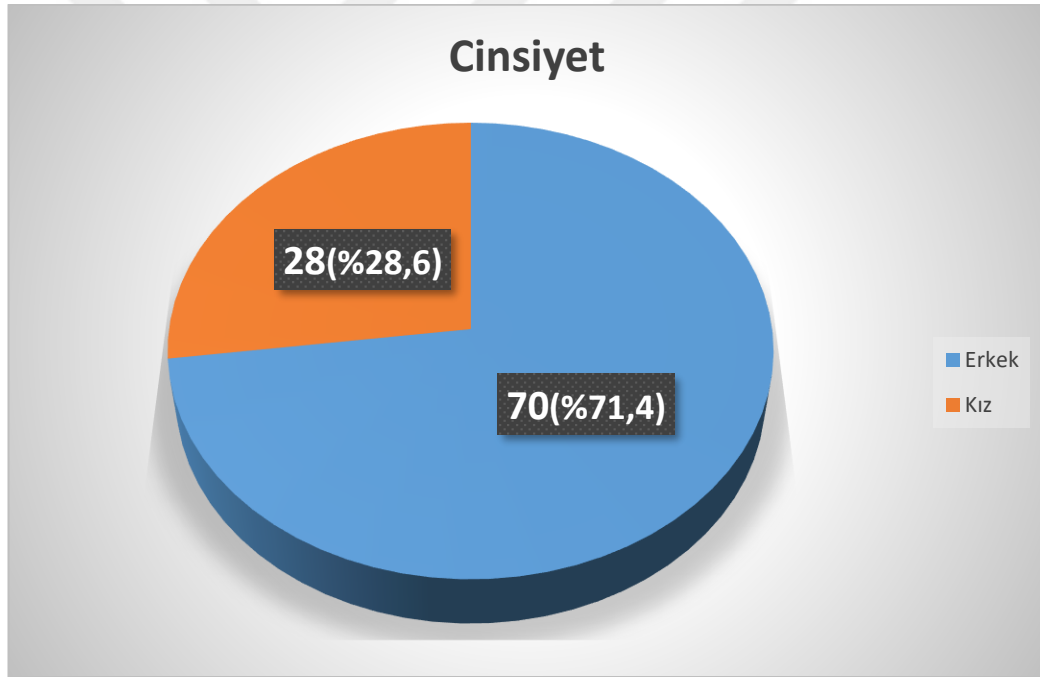
3.1. İstatiksel Analiz

İstatistiksel incelemeler Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paket Programı (Statistical Program for Social Sciences- SPSS for Windows, 21.0) programları kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı analizler normal dağılım gösteren değişkenler için frekans (%), ortalama ve standart sapma (SD) olarak sunuldu; normal dağılmayan değişkenler için ortanca, minimum ve maksimum (min-maks) kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare/Fisher Exact testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p-değeri 0,05 olarak kabul edildi. Bu eşik değerin altında p-değeri elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Olguların Demografik Özellikleri

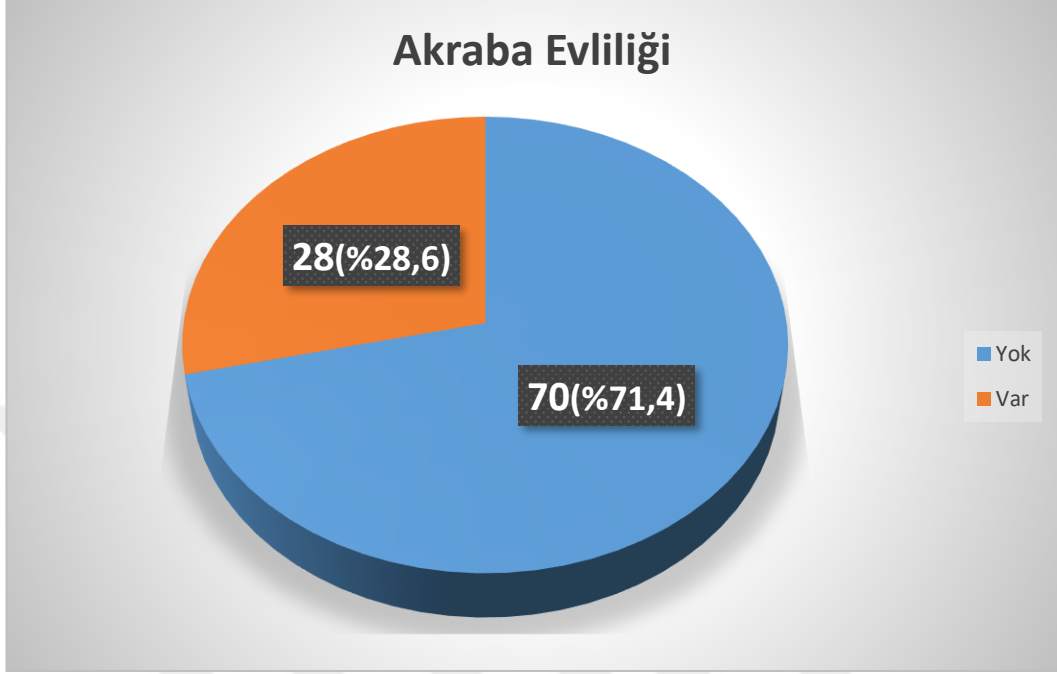
1. Çalışmaya 2016 Kasım ile 2022 Mart tarihleri arasında İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nöroloji Polikliniği'ne başvuran DSM-5 tanı kriterlerine göre otizm spektrum bozukluğu tanısı almış ve beraberinde nörolojik ek semptomları olduğu için tüm ekzom dizi analizi (WES) sonuçlanmış 98 olgu alınmıştır. Olguların 70'i (%71,4) erkek olarak saptandı. Erkek/kız oranı 2,5/1 bulundu.



Şekil 4. Olguların cinsiyete göre dağılımı

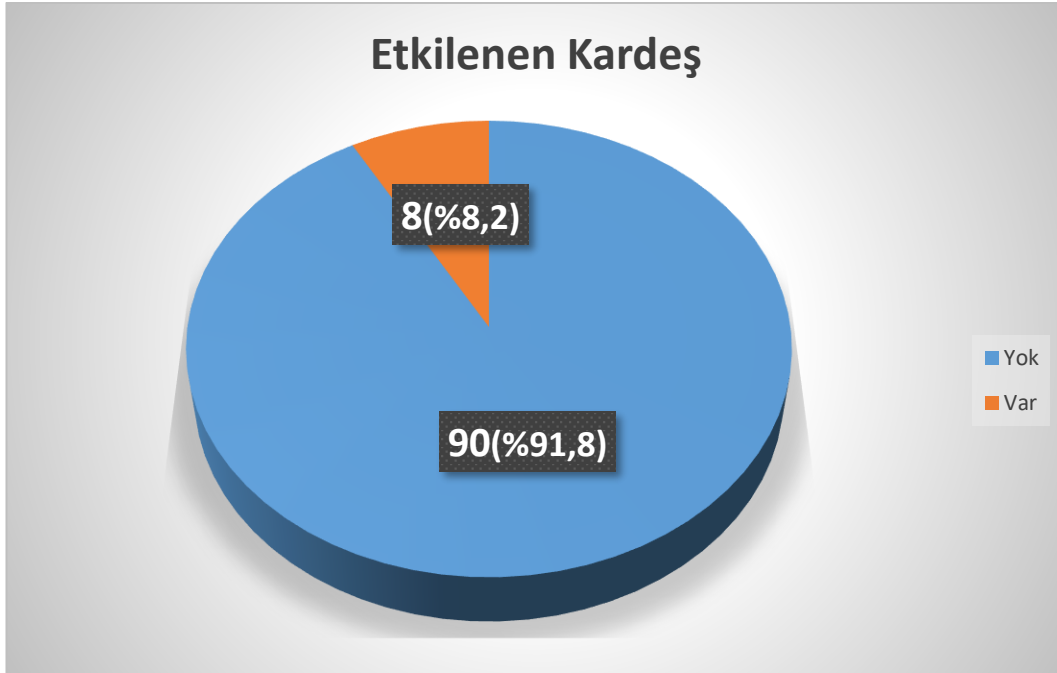
4.2. Olguların Özgeçmiş ve Soygeçmiş Özellikleri

2. Olguların 28'inde (%28,6) akraba evliliği öyküsü mevcuttu.



Şekil 5. Olguların akraba evliliği öyküsüne göre dağılımı

3. Olguların 8'inde (%8,2) etkilenen kardeş öyküsü mevcuttu.



Şekil 6. Olguların etkilenen kardeş öyküsüne göre dağılımı

4. Olguların numune alınma yaşı ortalaması: 88,4 (\pm 5,1) ay idi.

5. Olguların bulgularının başlama yaşı ortalaması: 22,4 (\pm 1,5) ay idi.

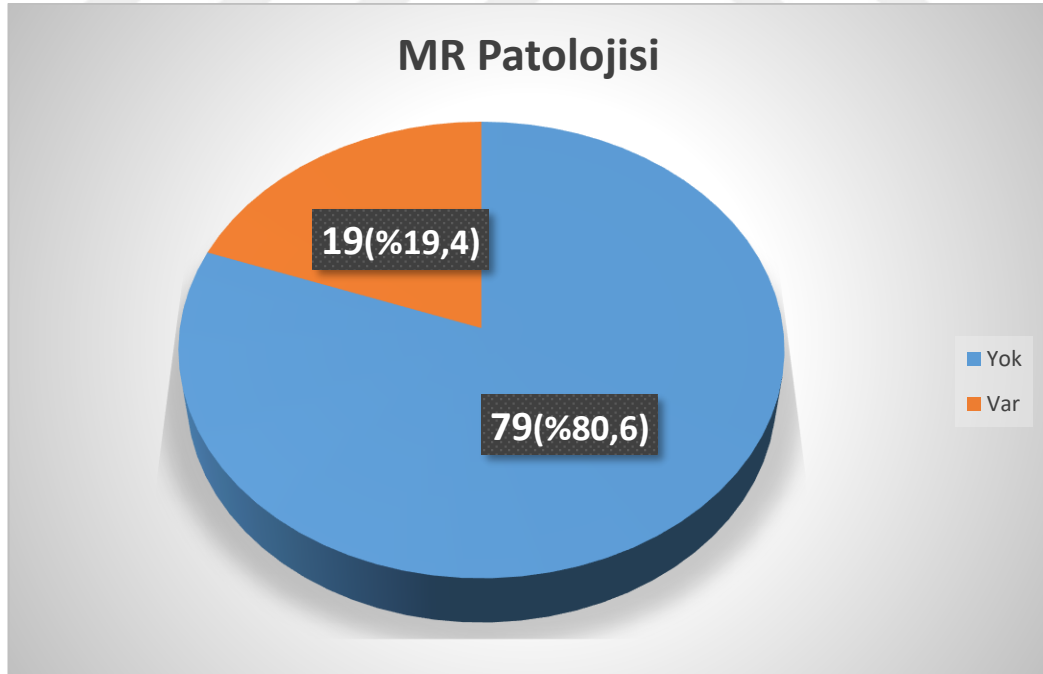
Tablo 5. Olguların bulgularının başlama yaşına göre dağılımı

| Bulguların Başlama Yaşı (ay) | Sıklık | Yüzde (%) |
|------------------------------|--------|-----------|
| 0-6 ay | 12 | 12,2 |
| 6-12 ay | 16 | 16,3 |
| 12-24 ay | 45 | 45,9 |
| 24-48 ay | 21 | 21,4 |
| >48 ay | 4 | 4,2 |

6. Olguların bulgularının başlama zamanı ile numune alınma zamanı arasında geçen sürenin ortalaması: 65,98 ay (\pm 4,8) idi.

4.3 Olguların Nörogörüntüleme ve EEG Özellikleri

7. Olguların 19'unda (%19,4) patolojik MR bulguları bulunmaktaydı.



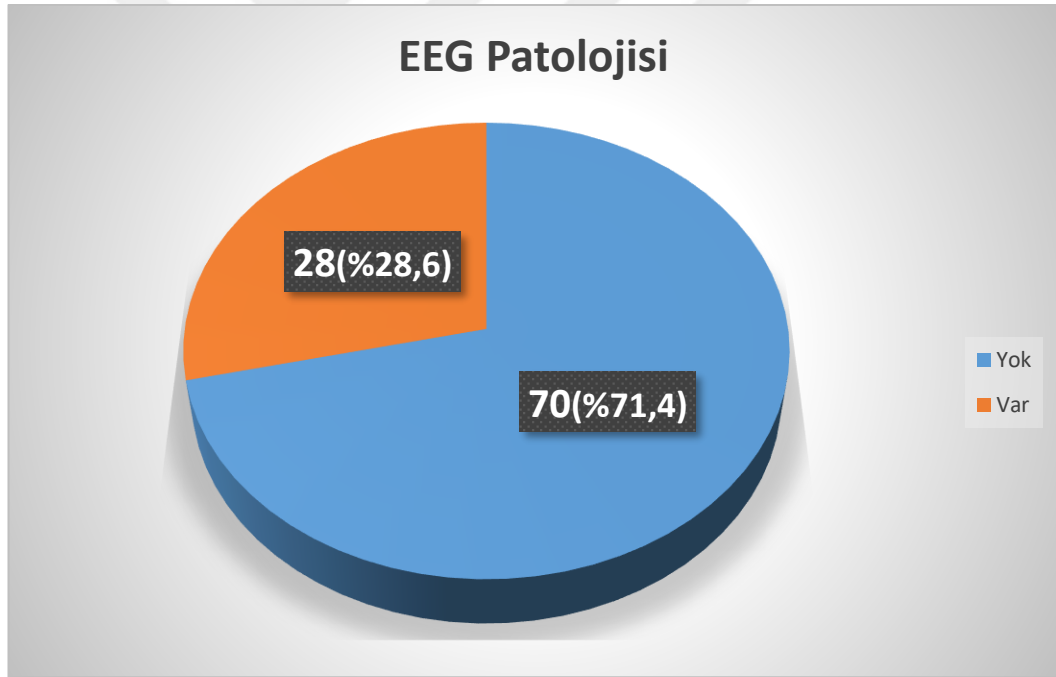
Şekil 7. Olguların MR bulgularına göre dağılımı

8. Patolojik MR bulgusu olan 19 olgudan 10'unda (%52,6) beyin atrofisi mevcuttu.

Tablo 6. Olguların patolojik MR bulgularının dağılımı

| MR Patolojisi | Sıklık | Yüzde (%) |
|---|--------|-----------|
| Araknoid Kist | 3 | 15,8 |
| Beyin Atrofisi | 10 | 52,6 |
| Miyelinizasyonda gecikme | 1 | 5,3 |
| Frontal bölgede ekstraaksiyel BOS fazlalığı | 1 | 5,3 |
| Lizensefali | 1 | 5,3 |
| Periventriküler Virchow-Robin boşluğu | 1 | 5,3 |
| Periventriküler Lökomalazi | 1 | 5,3 |
| Pitüiter Hipoplazi | 1 | 5,3 |

9. Olguların 28'inde (%28,6) patolojik EEG bulguları bulunmaktaydı.



Şekil 8. Olguların EEG bulgularına göre dağılımı

10. Patolojik EEG bulgusu olan 28 olgudan 23'ünde (%82,1) jeneralize epilepsi mevcuttu.

Tablo 7. Olguların patolojik EEG bulgularının dağılımı

| Patolojik EEG | Sıklık | Yüzde (%) |
|---------------------|--------|-----------|
| Ensefalopatik | 1 | 3,6 |
| Fokal Epilepsi | 4 | 14,3 |
| Jeneralize Epilepsi | 23 | 82,1 |

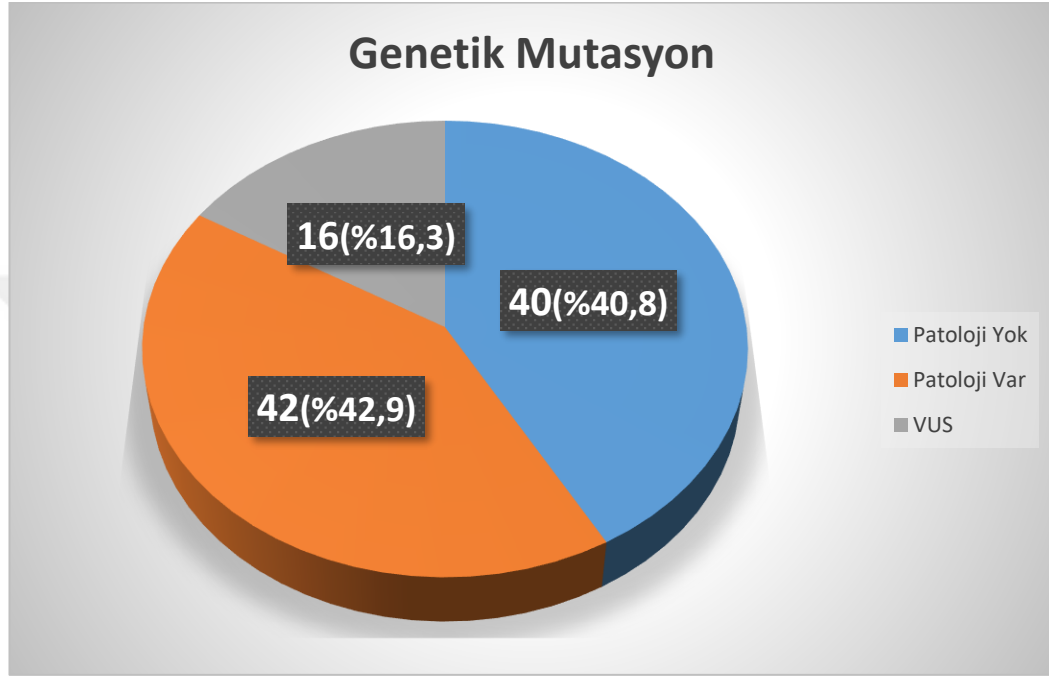
4.3. Olguların Klinik Fenotip Özellikleri

11. Olguların 21'inde (%21,4) dikkat eksikliği, olguların 31'inde (%31,6) motor gelişimde gecikme, olguların 64'ünde (%65,3) konuşmada gecikme, olguların 31'inde (%31,6) gelişimsel gerileme, olguların 36'sında (%36,7) entelektüel bozukluk bulunmaktaydı.

| Tablo 8. Olguların klinik özelliklerine göre dağılımı | | Sıklık | Yüzde (%) |
|---|-----|--------|-----------|
| Dikkat eksikliği | Var | 21 | %21,4 |
| | Yok | 77 | %78,6 |
| Motor gelişimde gecikme | Var | 31 | %31,6 |
| | Yok | 67 | %68,4 |
| Konuşmada gecikme | Var | 64 | %65,3 |
| | Yok | 34 | %34,7 |
| Gelişimsel gerileme | Var | 31 | %31,6 |
| | Yok | 67 | %68,4 |
| Entelektüel bozukluk | Var | 36 | %36,7 |
| | Yok | 62 | %63,3 |

4.4. Olguların Genotip Özellikleri

12. Tüm Ekzom Dizi Analizi sonuçlarına göre olguların 42'sinde (%42,9) hastalık yapıcı patojenik gen mutasyonu pozitif saptandı. 40'ında (%40,8) hastalık yapıcı patojenik herhangi bir gen mutasyonu saptanmadı. 16'sında (%16,3) ise klinik önemi bilinmeyen genetik değişiklik (Variant of Uncertain Significance=VUS) saptandı.



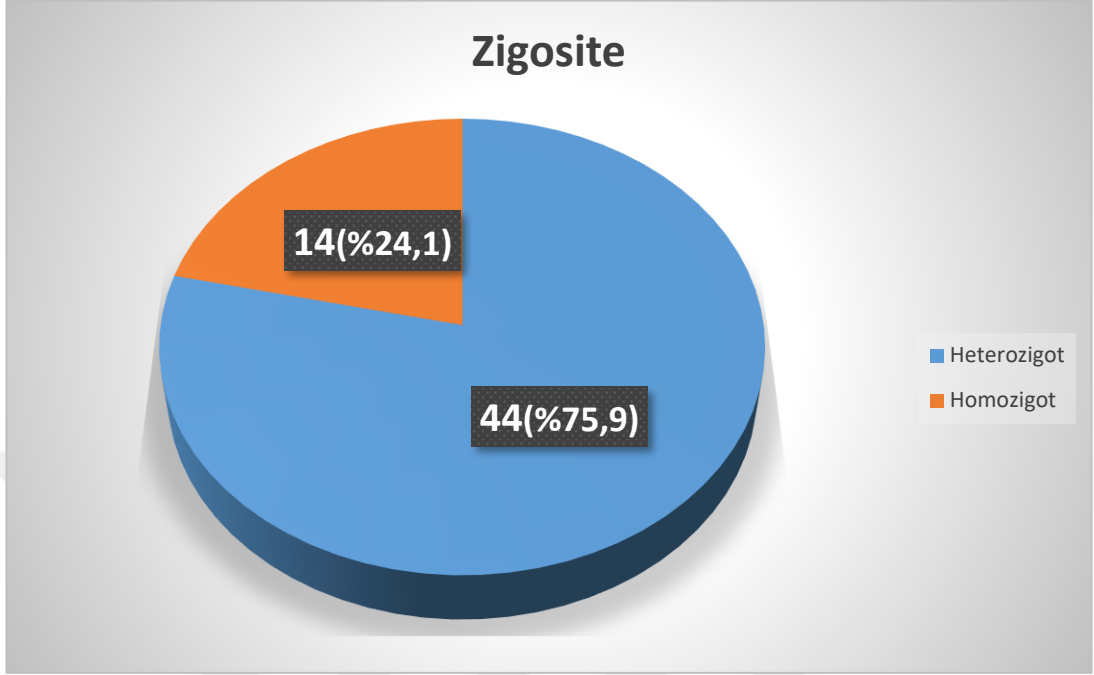
Şekil 9. Olguların genetik mutasyon durumlarına göre dağılımı

13. Tüm Ekzom Dizi Analizi sonuçlarına göre patojenik gen mutasyonu veya VUS saptanan olgularda genle ilgili hastalıklar aşağıdaki gibi bulunmuştur.

Tablo 9. Patojenik gen mutasyonu veya VUS bulunan olguların ilgili hastalıklara göre dağılımı

| İlgili Hastalık | Sıklık | Yüzde (%) | Patojenik/VUS |
|---|---------------|------------------|----------------------|
| Epileptik Ensefalopati | 13 | 22,4 | Patojenik |
| Mental Retardasyon | 8 | 13,8 | Patojenik |
| Rett Sendromu | 6 | 10,3 | Patojenik |
| Otizm Spektrum Bozukluğu | 4 | 6,9 | Patojenik |
| Entelektüel Gelişim Geriliği | 3 | 5,2 | Patojenik |
| Angelman Sendrom | 2 | 3,4 | Patojenik |
| Kahrizi Sendromu | 2 | 3,4 | Patojenik |
| Beyin, göz veya kalp anomalisi eşlik eden nörogelişimsel bozukluk | 2 | 3,4 | Patojenik |
| Basel-Vanagait-Smirin-Yosef Sendrom | 1 | 1,7 | VUS |
| Coffin-Siris Sendrom 2 | 1 | 1,7 | VUS |
| Konjenital Glikozilasyon Bozukluğu | 1 | 1,7 | Patojenik |
| DEHB | 1 | 1,7 | Patojenik |
| Helsmoortel-Van der Aa Sendromu | 1 | 1,7 | Patojenik |
| Karnitin Palmitoyltransferaz 2 Eksikliği | 1 | 1,7 | Patojenik |
| Marfan Sendromu | 1 | 1,7 | VUS |
| Phelan-McDermid Sendrom | 1 | 1,7 | Patojenik |
| Pierpont Sendromu | 1 | 1,7 | Patojenik |
| Pilarowski-Bjornsson Sendromu | 1 | 1,7 | VUS |
| Pitt-Hopkins Sendromu | 1 | 1,7 | Patojenik |
| Rothmund-Thomson Sendromu | 1 | 1,7 | Patojenik |
| Sandhoff Hastalığı | 1 | 1,7 | Patojenik |
| Serebral Kreatin Eksikliği Sendromu | 1 | 1,7 | Patojenik |
| Sialüri | 1 | 1,7 | VUS |
| Smith-Kingsmore Sendrom | 1 | 1,7 | VUS |
| Spastik Dipleji ve Görsel Defektlerle Karakterize Nörogelişimsel Bozukluk | 1 | 1,7 | Patojenik |

14. Tüm Ekzom Dizi Analizi sonuçlarına göre patojenik gen mutasyonu veya VUS saptanan 58 olgunun 14'ünde (%24,1) değişimler homozigot olarak bulunmuştu.



Şekil 10. Patojenik gen mutasyonu veya VUS bulunan olguların zigosite durumlarına göre dağılımı

15. Tüm Ekzom Dizi Analizi sonuçlarına göre patojenik gen mutasyonu veya VUS saptanan olgularda genetik mutasyonlar aşağıdaki gibi bulunmuştur.

Tablo 10. Patojenik gen mutasyonu/VUS bulunan olguların gen mutasyonlarına göre dağılımı

| Mutasyon | Sıklık | Patojenik/VUS | Zigosite | Kalıtıllık | Klinik Fenotip |
|------------------------|--------|---------------|-------------|------------|---|
| 15q11-q13 Duplikasyonu | 1 | Patojenik | Heterozigot | OD | Otizm Spektrum Bozukluğu Aday Fenotip |
| ABCA13 | 1 | Patojenik | Heterozigot | OD | Otizm Spektrum Bozukluğu Aday Fenotip |
| ADNP | 1 | Patojenik | Heterozigot | OD | Helsmoortel-Van der Aa Sendromu (OMIM: 615873) |
| ARHGEF9 | 1 | Patojenik | Hemizigot | X'e bağlı | Gelişimsel ve epileptik ensefalopati 8 (OMIM: 300607) |

| | | | | | |
|---------|---|-----------|-------------|----|---|
| BIRC6 | 1 | Patojenik | Heterozigot | OD | Otizm Spektrum Bozukluğu Aday Fenotipi |
| CACNA1E | 1 | Patojenik | Heterozigot | OD | Gelişimsel ve epileptik ensefalopati 69 (OMIM:618285) |
| CAMTA1 | 1 | Patojenik | Heterozigot | OD | Değişken bilişsel ve davranışsal anormallikler ile serebellar disfonksiyon (OMIM: 614756) |
| CASR | 1 | Patojenik | Heterozigot | OD | Epilepsi idiyopatik jeneralize, yatkınlık, 8 (OMIM: 612899) |
| CHD2 | 2 | Patojenik | Heterozigot | OD | Gelişimsel ve epileptik ensefalopati 94 (OMIM: 615369) |
| CHD8 | 1 | Patojenik | Heterozigot | OD | Otizm ve makrosefali ile entelektüel gelişimsel bozukluk (OMIM: 615032) |
| CHRNA2 | 1 | Patojenik | Heterozigot | OD | Epilepsi, nokturnal frontal lob (OMIM: 610353) |
| CPT2 | 1 | Patojenik | Heterozigot | OD | Karnitin Palmitoyltransferaz 2 Eksikliği (OMIM: 600649) |
| CTNNA1 | 1 | Patojenik | Heterozigot | OD | Spastik Dipleji ve Görsel Defektlerle Karakterize Nörogelişimsel Bozukluk (OMIM: 615075) |
| DLG4 | 1 | Patojenik | Heterozigot | OD | Entelektüel gelişimsel bozukluk, otozomal dominant 62 (OMIM: 618793) |
| DRD4 | 1 | Patojenik | Heterozigot | OD | DEHB |

| | | | | | |
|---------|---|-----------|-------------------------------------|-----------------------|---|
| | | | | | (OMIM: 143465) |
| FOXG1 | 1 | Patojenik | Heterozigot | OD | Rett Sendromu (OMIM: 613454) |
| GAMT | 1 | Patojenik | Homozigot | OR | Serebral Kreatin Eksikliği Sendromu (OMIM: 612736) |
| GNAO1 | 1 | Patojenik | Heterozigot | OD | Gelişimsel ve epileptik ensefalopati 17 (OMIM: 300607) |
| GRIN2B | 2 | Patojenik | Heterozigot | OD | Gelişimsel ve epileptik ensefalopati 27 (OMIM: 615473) |
| HEXB | 1 | Patojenik | Homozigot | OR | Sandhoff Hastalığı (OMIM: 268800) |
| MECP2 | 5 | Patojenik | Heterozigot(4) / Homozigot(1) | X'e bağlı dominant | Rett Sendromu (OMIM: 312750) |
| NGLY1 | 1 | Patojenik | Homozigot | OR | Deglycosylation Konjenital Boz. (OMIM: 615273) |
| PPP2R5D | 1 | Patojenik | Heterozigot | OD | Entelektüel gelişimsel bozukluk, otozomal dominant 35 (OMIM: 616355) |
| RERE | 2 | Patojenik | Heterozigot | OD | Beyin, göz veya kalp anomalisi eşlik eden nörogelişimsel bozukluk (OMIM: 616975) |
| SCN2A | 1 | Patojenik | Heterozigot | OD | Gelişimsel ve epileptik ensefalopati 62 (OMIM: 613721) |
| SCN3A | 1 | Patojenik | Heterozigot | OD | Gelişimsel ve epileptik ensefalopati 62 (OMIM: 617938) |
| SHANK3 | 1 | Patojenik | Heterozigot | OD | Phelan-McDermid Sendrom (OMIM: 606232) |
| SRD5A3 | 2 | Patojenik | Homozigot | OR | Kahrizi Sendromu |

| | | | | | |
|---------|---|-----------|-------------|-------------------|--|
| | | | | | (OMIM: 612713) |
| STXBP1 | 1 | Patojenik | Heterozigot | OD | Gelişimsel ve epileptik ensefalopati 4 (OMIM: 612164) |
| TBL1XR1 | 1 | Patojenik | Heterozigot | OD | Entelektüel gelişimsel bozukluk, otozomal dominant 41 (OMIM: 616944) |
| TCF4 | 1 | Patojenik | Heterozigot | OD | Pitt-Hopkins Sendromu (OMIM: 610954) |
| TRAPPC9 | 1 | Patojenik | Homozigot | OR | Entelektüel gelişimsel bozukluk, otozomal resesif 13 (OMIM: 613192) |
| UBE3A | 2 | Patojenik | Heterozigot | OD | Angelman Sendromu (OMIM: 105830) |
| ANAPC1 | 1 | VUS | Homozigot | OR | Rothmund-Thomson Sendromu (OMIM:618625) |
| ARID1A | 1 | VUS | Heterozigot | OD | Coffin-Siris Sendrom 2 (OMIM: 614607) |
| ASH1L | 1 | VUS | Heterozigot | OD | Entelektüel gelişimsel bozukluk, otozomal dominant 52 (OMIM: 617796) |
| BRWD3 | 1 | VUS | Hemizigot | X'e bağlı resesif | Entelektüel gelişimsel bozukluk, X'e bağlı 93 (OMIM: 300659) |
| CHD1 | 1 | VUS | Heterozigot | OD | Pilarowski-Bjornsson Sendromu (OMIM:617682) |
| FBN1 | 1 | VUS | Heterozigot | OD | Marfan Sendromu (OMIM: 154700) |

| | | | | | |
|---------|---|-----|-------------|-------------------|--|
| FBXO11 | 1 | VUS | Heterozigot | OD | Entelektüel Gelişim Geriliği, Davranış anomalileri ve dismorfik yüzle birlikte (OMIM:618089) |
| FOXP1 | 1 | VUS | Heterozigot | OD | Otistik özellikleri eşlik eden/etmeyen dil bozukluğu olan entelektüel gelişimsel bozukluk (OMIM: 613670) |
| GNE | 1 | VUS | Heterozigot | OD | Sialüri (OMIM: 269921) |
| GPRASP1 | 1 | VUS | Homozigot | OR | Otizm Spektrum Bozukluğu Aday Gen |
| MTOR | 1 | VUS | Heterozigot | OD | Smith-Kingsmore Sendromu (OMIM: 616638) |
| HNRNPU | 1 | VUS | Heterozigot | OD | Gelişimsel ve epileptik ensefalopati 54 (OMIM: 617391) |
| KCNT1 | 1 | VUS | Heterozigot | OD | Gelişimsel ve epileptik ensefalopati 14 (OMIM: 614959) |
| MED25 | 1 | VUS | Homozigot | OR | Basel-Vanagait-Smirin-Yosef Sendrom (OMIM: 616449) |
| NDST1 | 1 | VUS | Homozigot | OR | Entelektüel Gelişim Geriliği Otozomal Resesif 46 (OMIM:616116) |
| TAF1 | 1 | VUS | Homozigot | X'e bağlı resesif | Entelektüel gelişimsel bozukluk, X'e bağlı sendromik 33 (OMIM: 300966) |

4.5. Olguların İstatistiksel Sonuçları

16. Olguların MR bulgularının akraba evliliği varlığına göre bir fark gösterip göstermediği araştırıldı. Akraba evliliği olanlarda patolojik MR bulgusu istatistiksel anlamlı olarak daha sık görüldü (**p=0,043**).

17. Olguların EEG bulgularının akraba evliliği varlığına göre bir fark gösterip göstermediği araştırıldı. Akraba evliliği olanlar ile olmayanlar arasında EEG bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$).

18. Olguların genetik analizinde patojenik mutasyon bulunma sıklığının akraba evliliği varlığına göre bir fark gösterip göstermediği araştırıldı. Akraba evliliği olanlar ile olmayanlar arasında patojenik mutasyon sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

19. Olguların genetik analizinde homozigosite bulunma sıklığının akraba evliliği varlığına göre bir fark gösterip göstermediği araştırıldı. Akraba evliliği olanlarda homozigosite istatistiksel anlamlı olarak daha sık belirlendi (**p=0,01**).

20. Olgularda etkilenen kardeş bulunma sıklığının akraba evliliği varlığına göre bir fark gösterip göstermediği araştırıldı. Akraba evliliği olanlarda etkilenmiş kardeş bulunması istatistiksel anlamlı olarak daha sık görüldü (**p=0,006**).

| Tablo 11. Olguların akraba evliliği-tetik ve etkilenen kardeş ilişkisi | | Akraba evliliği yok | Akraba evliliği var | P değeri |
|--|-------------|---------------------|---------------------|-----------------|
| MR | Normal | 60 | 19 | <0,05 |
| | Patolojik | 10 | 9 | <0,05 |
| EEG | Normal | 52 | 18 | $>0,05$ |
| | Patolojik | 18 | 10 | $>0,05$ |
| Patojenik mutasyon | Yok | 31 | 9 | $>0,05$ |
| | Var | 27 | 15 | $>0,05$ |
| Zigosite | Homozigot | 4 | 10 | <0,05 |
| | Heterozigot | 35 | 9 | <0,05 |
| Etkilenen kardeş | Yok | 68 | 22 | <0,05 |
| | Var | 2 | 6 | <0,05 |

21. Olguların klinik bulgularının akraba evliliği varlığına göre bir fark gösterip göstermediği araştırıldı. Akraba evliliği olanlar ile olmayanlar arasında klinik bulgular açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$).

| Tablo 12. Olguların akraba evliliği- klinik fenotip ilişkisi | | Akraba evliliği yok | Akraba evliliği var | P değeri |
|--|-----|---------------------|---------------------|----------|
| Dikkat eksikliği | Yok | 52 | 25 | >0,05 |
| | Var | 18 | 3 | >0,05 |
| Motor gelişmede gecikme | Yok | 49 | 18 | >0,05 |
| | Var | 21 | 10 | >0,05 |
| Konuşmada gecikme | Yok | 25 | 9 | >0,05 |
| | Var | 45 | 19 | >0,05 |
| Gelişimsel gerileme yok | Yok | 50 | 17 | >0,05 |
| | Var | 20 | 11 | >0,05 |
| Entelektüel bozukluk | Yok | 43 | 19 | >0,05 |
| | Var | 27 | 9 | >0,05 |

22. Olguların EEG bulgularının MR bulgularına göre bir fark gösterip göstermediği araştırıldı. Patolojik MR bulgusu olanlarda patolojik EEG bulgusu saptanması istatistiksel anlamlı olarak daha sık idi ($p=0,043$).

| Tablo 13. Olguların EEG-MR patoloji ilişkisi | EEG normal | EEG patolojik |
|--|------------|---------------|
| MR normal | 60 | 19 |
| MR patolojik | 10 | 9 |

23. Olgularda beyin atrofisi varlığının jeneralize epilepsi varlığına göre bir fark gösterip göstermediği araştırıldı. Jeneralize epilepsi olanlar ile olmayanlar arasında klinik bulgular açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,052$).

| Tablo 14. Olguların beyin atrofisi-jeneralize epilepsi ilişkisi | Jeneralize epilepsi yok | Jeneralize epilepsi var |
|---|-------------------------|-------------------------|
| Beyin atrofisi yok | 70 | 18 |
| Beyin atrofisi var | 5 | 5 |

24. Olgularda tetkik sonuçlarının ve klinik bulgularının cinsiyete göre bir fark gösterip göstermediği araştırıldı. Kadınlar ile erkekler arasında tetkik sonuçları ve klinik bulgular açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$).

| Tablo 15. Olguların bulgularının cinsiyete göre ilişkisi | | Erkek | Kadın | P değeri |
|--|-----------|-------|-------|----------|
| MR | Normal | 58 | 21 | >0,05 |
| | Patolojik | 12 | 7 | >0,05 |
| Beyin atrofisi | Yok | 65 | 23 | >0,05 |
| | Var | 5 | 5 | >0,05 |
| EEG | Normal | 52 | 18 | >0,05 |
| | Patolojik | 18 | 10 | >0,05 |
| Patojenik mutasyon | Yok | 29 | 11 | >0,05 |
| | Var | 31 | 11 | >0,05 |
| Jeneralize epilepsi | Yok | 54 | 21 | >0,05 |
| | Var | 16 | 7 | >0,05 |
| Dikkat eksikliği | Yok | 56 | 21 | >0,05 |
| | Var | 14 | 7 | >0,05 |
| Motor gelişmede gecikme | Yok | 51 | 16 | >0,05 |
| | Var | 19 | 12 | >0,05 |
| Konuşmada gecikme | Yok | 26 | 8 | >0,05 |
| | Var | 44 | 20 | >0,05 |
| Gelişimsel gerileme | Yok | 51 | 16 | >0,05 |
| | Var | 19 | 12 | >0,05 |
| Entelektüel bozukluk | Yok | 45 | 17 | >0,05 |
| | Var | 25 | 11 | >0,05 |

25. Olguların klinik bulgularının EEG patolojisine göre bir fark gösterip göstermediği araştırıldı. EEG patolojisi olanlar ve olmayanlar arasında klinik bulgular açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$).

| Tablo 16. Olguların klinik-EEG patolojisi ilişkisi | | EEG normal | EEG patolojik | P değeri |
|--|-----|------------|---------------|----------|
| Dikkat eksikliği | Yok | 54 | 23 | >0,05 |
| | Var | 16 | 5 | >0,05 |
| Motor gelişmede gecikme | Yok | 52 | 15 | >0,05 |
| | Var | 18 | 13 | >0,05 |
| Konuşmada gecikme | Yok | 25 | 9 | >0,05 |
| | Var | 45 | 19 | >0,05 |
| Gelişimsel gerileme | Yok | 51 | 16 | >0,05 |
| | Var | 19 | 12 | >0,05 |
| Entelektüel bozukluk | Yok | 43 | 19 | >0,05 |
| | Var | 27 | 9 | >0,05 |

26. Olguların klinik bulgularının MR patolojisine göre bir fark gösterip göstermediği araştırıldı. MR patolojisi olanlar ve olmayanlar arasında klinik bulgular açısından motor gelişmede gecikme ve gelişimsel gerileme haricinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$). MR patolojisi olanlarda motor gelişmede gecikme ve gelişimsel gerileme istatistiksel anlamlı olarak daha sık görüldü ($p=0,028$).

| Tablo 17. Olguların klinik-MR patolojisi ilişkisi | | MR normal | MR patolojik | P değeri |
|---|-----|-----------|--------------|----------|
| Dikkat eksikliği | Yok | 60 | 17 | $>0,05$ |
| | Var | 19 | 2 | $>0,05$ |
| Motor gelişmede gecikme | Yok | 58 | 9 | $<0,05$ |
| | Var | 21 | 10 | $<0,05$ |
| Konuşmada gecikme | Yok | 28 | 6 | $>0,05$ |
| | Var | 51 | 13 | $>0,05$ |
| Gelişimsel gerileme | Yok | 58 | 9 | $<0,05$ |
| | Var | 21 | 10 | $<0,05$ |
| Entelektüel bozukluk | Yok | 51 | 11 | $>0,05$ |
| | Var | 28 | 8 | $>0,05$ |

27. Olguların nörogörüntüleme bulgularının genetik patojenitesine göre bir fark gösterip göstermediği araştırıldı. Genetik patojenik mutasyonu olanlarda patolojik MR bulguları ($p=0,002$), beyin atrofisi ($p=0,015$), patolojik EEG bulguları ($p=0,001$) ve jeneralize epilepsi ($p=0,001$) istatistiksel anlamlı olarak daha sık saptandı.

| Tablo 18. Olguların nörogörüntüleme bulguları-genotip ilişkisi | | Patojenik mutasyon yok | Patojenik mutasyon var | P değeri |
|--|-----------|------------------------|------------------------|----------|
| MR | Normal | 38 | 28 | $<0,05$ |
| | Patolojik | 2 | 14 | $<0,05$ |
| Beyin atrofisi | Yok | 39 | 33 | $<0,05$ |
| | Var | 1 | 19 | $<0,05$ |
| EEG | Normal | 36 | 24 | $<0,05$ |
| | Patolojik | 4 | 18 | $<0,05$ |
| Jeneralize Epilepsi | Yok | 37 | 26 | $<0,05$ |
| | Var | 3 | 16 | $<0,05$ |

28. Olguların klinik bulgularının genetik patojenitesine göre bir fark gösterip göstermediği araştırıldı. Patojenik mutasyonu olanlar ve olmayanlar arasında klinik bulgular açısından motor gelişmede gecikme haricinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$). Patojenik mutasyonu olanlarda motor gelişmede gecikme istatistiksel anlamlı olarak daha sık görüldü ($p:0,01$).

| Tablo 19. Olguların klinik-genotip ilişkisi | | Patojenik mutasyon yok | Patojenik mutasyon var | P değeri |
|---|-----|------------------------|------------------------|----------|
| Dikkat eksikliği | Yok | 34 | 34 | $>0,05$ |
| | Var | 6 | 8 | $>0,05$ |
| Motor gelişmede gecikme | Yok | 34 | 25 | $<0,05$ |
| | Var | 6 | 17 | $<0,05$ |
| Konuşmada gecikme | Yok | 17 | 11 | $>0,05$ |
| | Var | 23 | 31 | $>0,05$ |
| Gelişimsel gerileme | Yok | 27 | 27 | $>0,05$ |
| | Var | 13 | 15 | $>0,05$ |
| Entelektüel bozukluk | Yok | 28 | 23 | $>0,05$ |
| | Var | 12 | 19 | $>0,05$ |

5. TARTIŞMA

Otizm spektrum bozukluğu belirtileri erken çocukluk döneminde ortaya çıkan, topluma olan sosyoekonomik maliyeti yüksek, yıllar içerisinde sıklığı artış eğilimi gösteren bir bozukluktur. Otizm ile beraber konuşma bozuklukları, zihinsel yetersizlik gibi diğer çocukluk çağı başlangıçlı gelişimsel sorunlara dair bilgilerimiz yıllar içerisinde arttıkça nörogelişimsel bozukluklar kategorisi belirmiş ve otizmliler bu kategori içerisinde spektral bir boyut kazanmıştır. Hastalığın etyopatogenezine dair yapılan çalışmalarda, ikiz çalışmalarından elde edilen bulgularla uyumlu olarak genetik faktörlerin belirgin katkılarının olduğu, altta yatan genetik mekanizmaların olgular arasında geniş heterojenite gösterdiği ve çevresel faktörlerle etkileşim içerisinde rol oynadığı artık bilinmektedir. Günümüze dek yapılan araştırmalarda otizmle ilişkili olduğu gösterilen 100'den fazla genetik mutasyon gösterilmiştir.

5.1 Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmamıza dahil olan olguların %71,4'ü erkek, %28,6'sı kız olup, erkek/kız oranı 2,5 idi. Yaş ortalaması $88,4 \pm 5,1$ ay idi. Otizm spektrum bozukluğunun erkek ve kız cinsiyetlerde görülme oranları, ilgili epidemiyolojik çalışmalarda 1,9 ile 5,75 arasında değişmektedir [11]. Bizim çalışmamız da literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda yer alan olguların 28'inde (%28,6) anne ve baba arasında akrabalık mevcuttu. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) verilerine göre, akraba evliliği sıklığı Türkiye'de 1968'de %29,2, 1983'te %20,9, 1988'de %21,1, 1993'te %23, 1998'de %25,1 ve 2003'te %22, 2006'da %22 ve 2011 yılında ise %21 olarak tespit edilmiştir [166-169]. Otizm hastalarımız ile normal popülasyon arasında akraba evliliği oranları açısından belirgin bir fark saptanmadı. Mamidala ve arkadaşları, akraba evliliğinin doğacak çocuklarda otizm riskini 3,22 kat arttırdığını belirlemişlerdir [170]. Olgularımızın 8'inde (%8,2) etkilenen kardeş öyküsü mevcuttu. Constantino ve arkadaşlarının 1.235 aileden 2.920 çocuğu dahil ederek Amerikan Psikiyatri Dergisi'nde yayınladıkları çalışmaya göre otistik çocuğu olan ailelerin %10,9'unda etkilenmiş bir diğer otistik çocuk olduğunu göstermişlerdir

[171]. Bu sonuçlar da genetik faktörlerin OSB gelişiminde önemli bir rolü olduğunu işaret etmektedir.

Çalışmamızda yer alan olgularımızın bulgularının başlama yaşı ortalama 22,4 ay ($\pm 1,5$) idi. Bulguların başlama zamanı ile tanı amacıyla numune alınması arasında geçen süre ortalama 65,98 ay ($\pm 4,8$) idi. Literatürdeki çalışmalara göre OSB'de bulguların büyük kısmı gelişimsel olarak erken dönemde (özellikle ilk 3 yılda) ortaya çıkmakta ve çocuğun gündelik hayattaki işlevselliğinde önemli bozukluklara sebep olmaktadır. Semptomların ortaya çıkışı erken dönemde olsa da bu semptomların aile veya klinisyen tarafından fark edilmesi, semptomların şiddeti, gelişimsel seviye ve kronolojik yaşla ilişkili olarak ileri ki dönemlere sarkabilir. Hatta bazı özellikler anaokuluna veya okula başlama gibi bir durum değişikliğine kadar ortaya çıkmayabilir [27-29]. Hem semptomların fark edilmesindeki gecikme hem de genetik altyapının varlığı ihmal edildiğinden bu hastalarda genetik tetkikler ya çok geç yapılmakta ya da hiç istenmemektedir. Olgularımızın genetik kesin tanı alma süresinin ortalama 5 yıl sürdüğü dikkati çekmektedir. Bu nedenle OSB tanısıyla başvuran ve özellikle nörolojik ek bulguları olan olgularda genetik testlerin daha erken dönemde yapılması gereklidir. Çünkü erken tanı prognozun iyileştirilmesine, uygun olmayan maliyetli testlerden kaçınılmasına ve zaman kaybı olmamasına katkı sağlayacaktır.

Çalışmamızda yer alan olguların 19'unda (%19,4) patolojik MR bulguları bulunmaktaydı. Patolojik MR bulgusu olan 19 olgudan 10'unda (%52,6) ise beyin atrofisi mevcuttu. Otizmlili bireylerde nöroanatomik değişikliklerle ilgili ilk veriler postmortem incelemelerden gelmektedir ve özellikle beyin ağırlığında artış ile megaensefali bildirilmiştir [104, 105]. Fakat sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda beyindeki büyümenin, 12-24 ayları arasında ortaya çıktığı, bu büyümeden önce başka mikro ve makroanatomik değişikliklerin olduğu gösterilmiştir. Bir yaşından önce nöroprogenitör hücrelerin artmış proliferasyonları sonucu kortikal yüzey alanında genişleme olduğu, bu genişlemenin bozulmuş sensorimotor ve görsel dikkat ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [106]. Bu bozulmuş işlevlere sekonder olarak deneyime bağımlı nöral gelişimin sekteye uğradığı ve nöronal döngülerin yeniden biçimlendirilmesindeki eksikliklere bağlı olarak total kortikal volüm artışına neden olduğu gösterilmiştir. Bu kortikal aşırı büyüme en fazla frontal lob, temporal lob,

amigdalada gözlemlenmiş ve otizmle ilişkili sosyal yetersizliklerin ortaya çıkması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Courchesne ve arkadaşları yaptıkları çalışmada otizmliler erkek çocuklarının sağlıklı kontrollere göre ortalama %67 daha fazla prefrontal nörona sahip olduğunu göstermiştir [107]. Gri madde değişikliklerine ek olarak, corpus callosum ve serebral pediküllerdeki beyaz madde organizasyonlarında da bazı değişiklikler olduğu ve bu değişikliklerin duyuşal aşırı ya da az duyarlılık ile belirgin bir biçimde ilişkili olduğu gösterilmiştir [108]. Ekstraaksiyal sıvı kompartmanlarındaki artan hacmin beyin omurilik sıvısı (BOS) sirkülasyonunun azalmasına ve BOS içerisinde serebral metabolitlerin artmasına sebep olduğu bildirilmiştir. Ekstraaksiyal sıvı kompartmanlarındaki bu artışın motor belirtilerle ilişkili olabileceği de öne sürülmektedir [109, 110]. Literatürle karşılaştırıldığında izole otizm olgularında nöroanatomik değişiklik olarak en sık megaensefali bildirilmesine rağmen, çalışmamızdaki hastaların büyük çoğunluğunda beyin atrofisi saptandı. Bu durumun olgu grubumuzdaki izole otizm vaka sayısının az olmasıyla ilişkili olabileceği sonucuna varıldı. Çünkü olgularımızın çoğu ek nörolojik bulgusu olan OSB olguları idi.

Olgularımızın 28'inde (%28,6) patolojik EEG bulguları bulunmaktaydı. Patolojik EEG bulgusu olan 28 olgudan 23'ünde (%82,1) jeneralize epilepsi mevcuttu. Literatürdeki farklı çalışmalarda otizmde bildirilen epilepsi sıklığı %5–46 aralığında değişmektedir [172-176]. Bu çalışmalarda nöbetin eşlik etmediği otistik hastalarda rutin elektroensefalografi (EEG) incelemelerinde interiktal epileptiform anomalilerin sık görülmesi dikkat çekici bir bulgu olmuştur [175, 176]. Otistik bireylerde interiktal EEG anomali insidansı %6–64 oranında bulunmuştur [175-178]. Bizim çalışmamız da patolojik EEG bulgusu saptanma oranı literatür ile uyumlu olarak belirlendi. Daha önce yapılan çalışmalarda, otizmde epilepsi için yaş, mental durum ve nörolojik bulgular risk faktörleri olarak tespit edilmiştir. Otistik hastalarda görülen epilepsi yaşı beş yaş altında ve 10 yaş üstünde pik yapmaktadır [179, 180]. Otistik bireylerde serebral palsi ve mental retardasyon varlığı epilepsi için yüksek dereceli bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir [175, 177]. Otizmde epilepsi görülme riski mental retardasyonun derecesi ve otizme bağlı olarak görülen semptomların şiddeti ile bağlantılıdır [177, 181-183]. Otizmlilerde çocuklarda epilepsi gelişimi için diğer risk faktörlerine kadın cinsiyet, ileri ebeveyn yaşı, düşük sosyoekonomik düzey

ve ailede OSB öyküsü bulunması olarak belirlenmiştir [55-59]. Çalışmamızda erkek olgularda epilepsi sıklığı %25 iken kız olgularda %35 idi. Ancak bu veri istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Akraba evliliği olanlar ile olmayanlar arasında EEG bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmedi.

Çalışmamıza dahil olan olguların 21'inde (%21,4) dikkat eksikliği belirlenmişti. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) OSB olgularında sıklıkla (%28-83) görülen bir diğer nörogelişimsel bozukluktur [33, 43]. Otizm ve dikkat eksikliği hem etiyoloji hem de nöronal fizyopatoloji açısından birbirleriyle ilişkilidir. DEHB dikkat, hiperaktivite ve dürtüsellik alanlarında işlev bozukluğu ile tanımlanırken, OSB temel sosyal işlev bozukluğu ve kısıtlayıcı-tekrarlayıcı davranışlarla karakterize edilmektedir. Davis ve arkadaşları yaptığı çalışmada otizmlili bireylerin %30-50'sinin DEHB belirtileri gösterdiğini ve benzer şekilde DEHB olan bireylerin üçte ikisinin OSB özelliklerini gösterdiğini ileri sürmüştür [184]. Otizm Tedavi Ağı (Autism Treatment Network: ATN) veri tabanından elde edilen son bulgular, DEHB ve OSB'nin birlikte görülmesinin, herhangi birine göre daha düşük yaşam kalitesi ve daha zayıf uyumsal işlevsellik ile ilişkili olduğunu göstermektedir [185]. Her iki bozukluk da sıklıkla dikkat, akranlarla iletişim, dürtüsellik ve çeşitli derecelerde huzursuzluk veya hiperaktivite zorlukları içerir. Her ikisi de erkeklerde kızlardan daha yaygındır ve sıklıkla okul öncesi çağda ortaya çıkar. Her iki bozukluğun da bilinen bir genetik yatkınlığı vardır ve önemli davranışsal, akademik, duygusal ve uyum sorunlarına neden olur [186].

Çalışmamızda yer alan olguların 31'inde (%31,6) motor gelişimde gecikme tariflenmekteydi. Literatürde otizmlili bireylerde postüral kontrol, yürüyüş, taklit, görsel motor koordinasyon ve el becerilerinde yetersizlik olduğu belirtilmektedir ve bu motor bozukluklar 'ilişkili semptomlar' olarak kategorize edilmiştir [187-197]. Ming ve arkadaşlarının 154 otistik çocuktan oluşan kohort çalışmasında en sık görülen motor semptom hipotonydi (%51) ve yaşla birlikte bu semptomun kaybolduğu bildirilmiştir. Motor apraksi (%34) ve aralıklı olarak parmak uçlarında yürüme (%19) bir diğer motor bozukluklar olarak belirlenmiştir. Çocukların %9'unda kaba motor becerilerde gelişim geriliği saptanmıştır [197]. Literatüre baktığımızda izole otizmde motor gelişimde gecikme sık beklenen bulgulardan

değildir. Çalışmamızdaki yüksek oranın nedeni, eşlik eden komorbid bulgulardan zengin hasta grubumuz olabilir.

Olgularımızın 64'ünde (%65,3) konuşmada gecikme tariflenmekteydi. İletişim ve dil becerileri, OSB'nin fenotipi ve prognozu açısından kritik öneme sahiptir. Dil gelişiminde gecikme, OSB tanılı olguların en sık başvuru nedenlerinden ve en karakteristik özelliklerinden biridir [198, 199]. OSB tanılı olguların dil gelişim düzeyleri birbirinden çok farklı olabilmekte ve bazılarında hiç bir dil gecikmesi gözlenmezken, olguların %25'inde işlevsel dil gelişmemektedir [200-203]. OSB tanılı olgularda dil gelişimindeki bozukluklar, hem ebeveynlerin OSB tanılı çocuklarında ilk fark ettikleri yakınma olması hem de erken dönemde dil işlevlerinin uzun dönem sonuçları ile yakından ilişkili olması açısından önemlidir [204, 205]. Gelişimsel dil gecikmesi (GDG) ise; çocuğun yaşıtlarına kıyasla dil gelişiminde yetersizlik olması olarak tariflenen; 2-7 yaş arasındaki çocuklarda prevalansı %2-9 olarak bildirilen ve çocukların gelecek hayatını da etkileyen önemli gelişimsel bir sorundur [206, 207]. İletişim becerilerinin gelişiminde gecikmeler, gelişimsel zorlukları olan çocukların en sık başvuru nedenidir [208]. Yani, hem GDG tanısı olan çocuklar hem de OSB tanısı olan olguların genelde ilk şikâyeti konuşma gecikmesi olmakta ve dil yeteneklerindeki azalma iki grup için de belirgin olmaktadır [209, 210]. İki-üç yaş döneminde gelişimsel dil gecikmesi görülen olguların %60 kadarında problem kendiliğinden çözülürken [209], OSB tanısı olan çocuklarda konuşmanın erken yaşta gelişmesinin OSB'nin uzun dönem prognozu açısından kritik önemi olduğu bilinmektedir [204, 205]. Çalışmamızda konuşma bozukluğunun en sık saptanan klinik fenotipik özellik olması; OSB, izole gelişimsel dil gecikmesi ve mental retardasyonu bulunan olguların klinik özelliklerinin iç içe geçmesi ve erken dönemde benzer şekilde ortaya çıkması nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz.

Otizimli çocukların yaklaşık dörtte birinin dil veya sosyal becerilerde, özellikle 18 ile 24 aylık arasında bir gerileme olduğu bildirilmektedir [27-29]. Çalışmamızda yer alan olguların 31'inde (%31,6) gelişimsel gerileme bulunmaktaydı. Elde edilen bu gelişim basamaklarındaki gerilemenin sebebi hala net olarak ortaya konulamamıştır. Bahsedilen yaş aralığında otizmli çocuklarda dilde ve sosyal etkileşimde gerileme öyküsünün nöbetlere veya nörodejeneratif bozukluklara

atfedilmesi her zaman doğru değildir. Mevcut teoriler çoğunlukla genetik faktörlere yanıt olarak ortaya çıkan sinaptik ‐aşırı budama‐yı içerir [30]. Ayrıca bu gerileme sıklığı erkek ve kız çocuklar için aynı saptanmıştır [29]. Çalışmamızda erkek olgularda gelişimsel gerileme sıklığı %27 iken kız olgularda %42 idi. Ancak bu veri istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Çalışmamızda yer alan katılımcıların 36'sında (%36,7) entelektüel bozukluk tariflenmekteydi ancak olguların zihinsel açıdan etkilenme durumunu ya da IQ değerlerini gösteren veriler çalışmamızda bulunmamaktaydı. OSB tanısı almış olgularda en sık görülen gelişimsel patoloji zihinsel yetersizliktir (ZY). Zekânın değerlendirilmesindeki değişiklikler sebebiyle farklı sıklıklar bildirilse de yaklaşık %40-45 olguda eşlik eden ZY mevcuttur ki bu veri bizim çalışmamızla örtüşmektedir [42]. Otizm spektrum bozukluğu tanısı almış kız olgularda IQ seviyesi erkeklere kıyasla daha düşük olarak belirlenmiştir. Ancak bizim çalışmamızda entelektüel düzey açısından cinsiyetler arasında istatistiksel anlamlı bir fark görülmemiştir. Zekâ düzeyi, otizmin prognozunda önemli belirleyicilerdendir ve düşük zekâ seviyesi genel olarak daha kötü prognozla ilişkilidir. Ek olarak, daha düşük zekâ seviyesine sahip olgularda eşlik eden epilepsi gibi ek nörolojik hastalıklar da daha sık görülmüştür [33, 43]. Ancak çalışmamızda patolojik EEG bulguları veya epilepsiyle entelektüel bozukluk arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Tüm Ekzom Dizi Analizi sonuçlarına göre çalışmamızda yer alan katılımcıların 42'sinde (%42,9) hastalık yapıcı patojenik gen mutasyonu pozitif saptandı. 40'ında (%40,8) hastalık yapıcı patojenik herhangi bir gen mutasyonu saptanmadı. 16'sında (%16,3) ise klinik önemi bilinmeyen genetik değişiklik (Variant of Uncertain Significance=VUS) saptandı. Çalışmamıza başladığımız 2020 yılında VUS olarak kabul edilen genetik varyantların sayısı 22 idi. Ancak aradan geçen iki yılın sonunda tekrar yapılan ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics: Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji) sınıflandırmasına göre bu varyantlardan 4 (%18,1)'ü patojenik olarak 2 (%9)'si de benign yani normalin varyantı olarak sınıflandırıldı [211]. Bu da VUS olarak sınıflandırılan varyantlarda yıllar içinde değişiklik olabileceğini, klinisyenin hasta takibi esnasında bu durumu göz önünde bulundurması gerektiğini, klinik olarak

anlamlandırılmayan genetik analizlerin belli aralıklarla tekrarlanması gerektiğini bizlere vurgulamış oldu. Krgovic ve arkadaşlarının 439 nörogelişimsel bozukluğu olan çocuktan 147 izole otizmlili çocuğu seçerek yaptığı kohort çalışmasında, tüm ekzom dizilemesi sonucunda izole otizmlili çocukların %20,4'ünde hastalık yapıcı patojenik gen mutasyonu, %10,2'sinde VUS varyantı pozitif saptandığı bildirilmiştir [212]. Levenson ve arkadaşları gelişimsel pediatrik hastalıklar tarafından yapılan muayeneler sırasında belirlenen fiziksel anormalliklerin sayısına göre 3 gruba ayrılmış otizm spektrum bozukluğu olan 258 çocuğu incelemişler ve bu çocuklara kombine mikroarray ve WES yapmışlardır. Araştırmacılar, bu çalışmada olgularını üç gruba ayırmışlardır. En fazla 3 anomalisi bulunan olguları temel grup, dört veya beş anomalisi bulunanları belirsiz grup, 6 ve daha fazla anomalisi bulunanları kompleks grup olarak adlandırmışlardır. Kombine mikroarray ve WES'in, temel gruptaki 168 çocuğun %7,3'üne tanı koyduğunu (%3,1'i WES ve %4,2'si mikroarray ile) belirlemişlerdir. Belirsiz gruptaki 37 çocuğun %10,8'inde mikroarray ve %28,6'sında WES ile tanının belirlendiğini bildirmişlerdir. Kompleks gruptaki 53 çocuğun %24,5'inde mikroarray ile genetik otizm nedeni saptandığı, WES'in ise bu çocukların %16,7'sine tanı koyduğunu belirlemişlerdir [213]. Literatüre kıyasla çalışmamızda hastalık yapıcı genetik mutasyon oranı daha yüksekti. Çünkü olgularımızın çoğu üçüncü basamak çocuk nöroloji polikliniğine yönlendirilen beraberinde ek patolojik klinik özellikleri, EEG ve MR bozuklukları olan hastalardan oluşmaktaydı. Diğer bir nedeni de fenotipten genotipe yanı sıra genotipten fenotipe de ilişki değerlendirmesi amacıyla tüm ekzom analizi yapılmış hastaların alınmış olmasıydı.

Çalışmamızın WES sonuçlarına göre en sık tespit edilen patojenik mutasyonlar epileptik ensefalopati (%22,4), mental retardasyon (%13,8), Rett sendromu (%10,3) ve otizm spektrum bozukluğu (%6,9) ile ilişkili hastalığa neden olan genlerdeydi. Bunun nedeni hasta grubumuzun çoğunluğunun çocuk nöroloji polikliniğine başvuran komorbid bulguları olan otistik çocuklardan oluşmasıydı. Çünkü yukarıda bahsettiğimiz klinik özellikler (epileptik ensefalopati, mental retardasyon), MR ve EEG bulguları olan farklı hastalık gruplarında, hastalık bulgusu olarak ortaya çıkabileceğinden dolayı izole otistik olgularla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak daha sık saptanması doğal bir durumdur.

Çalışmamızda WES sonucuyla otizm spektrum bozukluğuyla ilişkili aday gen, 4 (%6,9) olguda saptandı. Bir olguda, otizm spektrum bozukluğu aday kromozomal değişikliklerden biri olan 15q11-q13 duplikasyonu saptandı. Kumar ve arkadaşlarının 200 otizm tanılı hastada yaptığı genetik çalışmasında en sık kromozomal anomali olarak 15q11-q13 duplikasyonu saptandığı bildirilmiştir [214]. Çalışmamızda bir diğer olguda otizm spektrum bozukluğu aday genlerinden biri olan ABCA13 mutasyonu belirlendi. Kimura ve arkadaşlarının 2022 Temmuz'da Nature'da yayınladığı olgu-kontrol çalışmasında da izole otizm tanısı almış bir hastada sinaptik işlevle alakalı olduğu bilinen ABCA13 mutasyonu WES sonucunda gözlenmişti [215]. Aynı zamanda bu çalışma sinaptik işlevle alakalı genlerdeki nadir varyantların da otizm etiolojisinde rol oynayabileceğini, bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğunu bize göstermiştir. Çalışmamızda bir diğer olguda da otizm spektrum bozukluğu aday genlerinden biri olan BIRC6 mutasyonu saptandı. Costa ve arkadaşlarının 144 Brezilyalı otizm olgusunda yaptığı ve 2022'de yayınladığı genetik araştırmada bir olguda BIRC6 mutasyonu bildirilmiştir. Bunun yanında yine BIRC6 gibi hücre adezyon proteinleri ile alakalı diğer genlerde de mutasyona rastlanmıştır [216]. Wu ve arkadaşlarının fenotipten genotipe yaklaşımı ile ilgili olarak 63 Koreli otizm olgusunda yaptıkları araştırmada da bir olguda BIRC6 mutasyonu saptanmıştır [217]. Bu çalışmalar bize hücre adezyon proteinleriyle alakalı genlerdeki nadir varyantların da otizm etiolojisinde rol oynayabileceğini, bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermiştir. Çalışmamızda bir diğer olguda ise Marfan sendromuna neden olduğu bilinen FBN1 mutasyonuna rastlandı. Çalışmaya başladığımız 2020 yılında Marfan sendromuyla OSB arasında bir ilişkiden söz edilememekteydi. Ancak son 2 yılda literatürde bu konuyla alakalı yeni çalışmalar yayınlanmaya başlamıştır. Valilou ve arkadaşlarının İran'da bir Azeri Türk ailesinin 2 otistik çocuğunda yaptıkları olgu kontrol çalışmasında FBN1 ve PLOD2 varyantlarında mutasyona rastlanmıştır [218]. Son yıllardaki çalışmalar bu genlerin iskelet anomalilerinin yanında OSB etiolojisinde de etkili olabileceğini göstermiştir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızın sonucunda, OSB tanısı bulunan olguların genetik kesin tanı alma süresinin yaklaşık 5 yıl geciktiği gözlenmiştir. Ayrıca WES sonucunda saptanan ve VUS olarak sınıflandırılan varyantların klinik öneminin yıllar içerisinde değişiklik gösterebileceği belirlenmiştir. Otizm spektrum bozukluğu tanısı bulunan ve özellikle nörolojik ek bulguları olan olgularda genetik testlerin daha erken dönemde yapılmasının ve klinik olarak anlamlandırılmayan WES sonuçlarının belli aralıklarla literatür eşliğinde tekrar değerlendirilmesinin yararlı olduğu sonucuna varılmıştır.



7. KAYNAKÇA

1. American Psychiatric Association, D. and A.P. Association, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. Vol. 5. 2013: American psychiatric association Washington, DC.
2. Bleuler, E., *The theory of schizophrenic negativism*. 1912: Journal of nervous and mental disease publishing Company.
3. Heller, T., *Über dementia infantilis (in Germany)*. Z Erforsch Behandl Jugndl Schwachsinn, 1908. **2**: p. 17-28.
4. Potter, H.W., *Schizophrenia in children*. American Journal of Psychiatry, 1933. **89**(6): p. 1253-1270.
5. Kanner, L., *Autistic disturbances of affective contact*. Nervous child, 1943. **2**(3): p. 217-250.
6. Asperger, H., *Die „Autistischen psychopathen“ im Kindesalter*. Archiv für psychiatrie und nervenkrankheiten, 1944. **117**(1): p. 76-136.
7. Rank, B., *Intensive study and treatment of preschool children who show marked personality deviations, or “atypical development,” and their parents*. Emotional problems of early childhood, 1955. **491**: p. 501.
8. Wing, L. and J. Gould, *Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: Epidemiology and classification*. Journal of autism and developmental disorders, 1979. **9**(1): p. 11-29.
9. Jiang, C.-C., et al., *Signalling pathways in Autism Spectrum Disorder: Mechanisms and therapeutic implications*. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2022. **7**(1): p. 1-36.
10. Ritvo, E.R., et al., *The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism: prevalence*. The American journal of psychiatry, 1989.
11. Fombonne, E., *The epidemiology of autism: a review*. Psychological medicine, 1999. **29**(4): p. 769-786.
12. Autism and D.D.M.N.S.Y.P. Investigators, *Prevalence of autism spectrum disorders—autism and developmental disabilities monitoring network, 14 sites, United States, 2008*. Morbidity and Mortality Weekly Report: Surveillance Summaries, 2012. **61**(3): p. 1-19.
13. Maenner, M.J., et al., *Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2018*. MMWR Surveillance Summaries, 2021. **70**(11): p. 1.
14. Sheldrick, R.C., M.P. Maye, and A.S. Carter, *Age at first identification of autism spectrum disorder: an analysis of two US surveys*. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2017. **56**(4): p. 313-320.
15. Zhou, H., et al., *Prevalence of autism spectrum disorder in China: a nationwide multi-center population-based study among children aged 6 to 12 years*. Neuroscience Bulletin, 2020. **36**(9): p. 961-971.
16. Maenner, M.J., et al., *Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2016*. MMWR Surveillance summaries, 2020. **69**(4): p. 1.
17. Duchan, E. and D.R. Patel, *Epidemiology of autism spectrum disorders*. Pediatr Clin North Am, 2012. **59**(1): p. 27-43, ix-x.
18. Gurney, J.G., et al., *Analysis of prevalence trends of autism spectrum disorder in Minnesota*. Archives of pediatrics & adolescent medicine, 2003. **157**(7): p. 622-627.

19. Rice, C.E., et al., *Evaluating changes in the prevalence of the autism spectrum disorders (ASDs)*. Public health reviews, 2012. **34**(2): p. 1-22.
20. Fombonne, E., *The rising prevalence of autism*. 2018, Wiley Online Library. p. 717-720.
21. King, M. and P. Bearman, *Diagnostic change and the increased prevalence of autism*. International journal of epidemiology, 2009. **38**(5): p. 1224-1234.
22. Baykara, B., *Otistik çocukların anne-babalarında geniş otizm fenotipinin nörobilişsel görünümünün araştırılması*. 2003, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi.
23. Wing, L., *Childhood autism and social class: a question of selection?* The British Journal of Psychiatry, 1980. **137**(5): p. 410-417.
24. Daniels, A.M. and D.S. Mandell, *Explaining differences in age at autism spectrum disorder diagnosis: A critical review*. Autism, 2014. **18**(5): p. 583-597.
25. Volkmar, F., et al., *Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder*. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2014. **53**(2): p. 237-257.
26. Bargiela, S., R. Steward, and W. Mandy, *The experiences of late-diagnosed women with autism spectrum conditions: An investigation of the female autism phenotype*. Journal of autism and developmental disorders, 2016. **46**(10): p. 3281-3294.
27. Barbaresi, W.J., *The meaning of "regression" in children with autism spectrum disorder: why does it matter?* Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics, 2016. **37**(6): p. 506-507.
28. Bradley, C.C., et al., *Reported history of developmental regression and restricted, repetitive behaviors in children with autism spectrum disorders*. Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics, 2016. **37**(6): p. 451-456.
29. Barger, B.D., J.M. Campbell, and J.D. McDonough, *Prevalence and onset of regression within autism spectrum disorders: a meta-analytic review*. Journal of autism and developmental disorders, 2013. **43**(4): p. 817-828.
30. Tammimies, K., *Genetic mechanisms of regression in autism spectrum disorder*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2019. **102**: p. 208-220.
31. Ozonoff, S., et al., *A prospective study of the emergence of early behavioral signs of autism*. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2010. **49**(3): p. 256-266. e2.
32. Werner, E. and G. Dawson, *Validation of the phenomenon of autistic regression using home videotapes*. Archives of general psychiatry, 2005. **62**(8): p. 889-895.
33. Motavalli, M.N., *Otizm Spektrum Bozuklukları*. 2013, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri.
34. Landa, R. and E. Garrett-Mayer, *Development in infants with autism spectrum disorders: a prospective study*. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 2006. **47**(6): p. 629-638.
35. Bodur, Ş. and A.Ş. Soysal, *Otizmin erken tanısı ve önemi*. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi, 2004. **13**(10): p. 394-398.
36. Volkmar, F.R., et al., *Handbook of autism and pervasive developmental disorders, diagnosis, development, neurobiology, and behavior*. 2005: John Wiley & Sons.
37. Coury, D., *Medical treatment of autism spectrum disorders*. Current opinion in neurology, 2010. **23**(2): p. 131-136.
38. Simonoff, E., et al., *Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2008. **47**(8): p. 921-9.
39. Lai, M.-C., M. Lombardo, and S. Baron-Cohen, *Autism*. Vol. 383. 2013.

40. Leigh, J.P. and J. Du, *Brief report: Forecasting the economic burden of autism in 2015 and 2025 in the United States*. Journal of autism and developmental disorders, 2015. **45**(12): p. 4135-4139.
41. Buescher, A.V., et al., *Costs of autism spectrum disorders in the United Kingdom and the United States*. JAMA pediatrics, 2014. **168**(8): p. 721-728.
42. Tager-Flusberg, H. and C. Kasari, *Minimally verbal school-aged children with autism spectrum disorder: The neglected end of the spectrum*. Autism research, 2013. **6**(6): p. 468-478.
43. Mattila, M.L., et al., *Comorbid psychiatric disorders associated with Asperger syndrome/high-functioning autism: a community- and clinic-based study*. J Autism Dev Disord, 2010. **40**(9): p. 1080-93.
44. Green, M.F., W.P. Horan, and J. Lee, *Nonsocial and social cognition in schizophrenia: current evidence and future directions*. World Psychiatry, 2019. **18**(2): p. 146-161.
45. Adolphs, R., *The social brain: neural basis of social knowledge*. Annual review of psychology, 2009. **60**: p. 693.
46. Pelphrey, K., R. Adolphs, and J.P. Morris, *Neuroanatomical substrates of social cognition dysfunction in autism*. Mental retardation and developmental disabilities research reviews, 2004. **10**(4): p. 259-271.
47. Nomi, J.S. and L.Q. Uddin, *Face processing in autism spectrum disorders: From brain regions to brain networks*. Neuropsychologia, 2015. **71**: p. 201-216.
48. Wang, R., L. Liu, and J. Liu, *A new approach to the diagnosis of deficits in processing faces: Potential application in autism research*. Science China Life Sciences, 2015. **58**(10): p. 1024-1035.
49. Eeg-Olofsson, O., I. Petersén, and U. Selldén, *The development of the electroencephalogram in normal children from the age of 1 through 15 Years—paroxysmal activity*. Neuropädiatrie, 1971. **2**(04): p. 375-404.
50. Hughes, J.R. and M. Melyn, *EEG and seizures in autistic children and adolescents: further findings with therapeutic implications*. Clinical EEG and Neuroscience, 2005. **36**(1): p. 15-20.
51. Hughes, R., W.-Y. Poon, and A.S. Harvey, *Limited role for routine EEG in the assessment of staring in children with autism spectrum disorder*. Archives of Disease in Childhood, 2015. **100**(1): p. 30-33.
52. Kim HL, Donnelly JH, Tournay AE, Book TM, Filipek P. Absence of seizures despite high prevalence of epileptiform EEG abnormalities in children with autism monitored in a tertiary care center. Epilepsia 2006;47(2):394–8.
53. Berg, A.T., S. Plioplys, and R. Tuchman, *Risk and correlates of autism spectrum disorder in children with epilepsy: a community-based study*. Journal of child neurology, 2011. **26**(5): p. 540-547.
54. Saemundsen, E., P. Ludvigsson, and V. Rafnsson, *Autism spectrum disorders in children with a history of infantile spasms: a population-based study*. Journal of child neurology, 2007. **22**(9): p. 1102-1107.
55. Amiet, C., et al., *Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis*. Biological psychiatry, 2008. **64**(7): p. 577-582.
56. Woolfenden, S., et al., *A systematic review of two outcomes in autism spectrum disorder—epilepsy and mortality*. Developmental Medicine & Child Neurology, 2012. **54**(4): p. 306-312.
57. Viscidi, E.W., et al., *Clinical characteristics of children with autism spectrum disorder and co-occurring epilepsy*. PloS one, 2013. **8**(7): p. e67797.

58. Thomas, S., et al., *Brief report: prevalence of co-occurring epilepsy and autism spectrum disorder: the US National Survey of Children's Health 2011–2012*. Journal of autism and developmental disorders, 2017. **47**(1): p. 224-229.
59. Amiet, C., et al., *Epilepsy in simplex autism pedigrees is much lower than the rate in multiplex autism pedigrees*. Biological psychiatry, 2013. **74**(3): p. e3-e4.
60. Pavone, P., et al., *Epilepsy is not a prominent feature of primary autism*. Neuropediatrics, 2004. **35**(04): p. 207-210.
61. Jeste, S.S. and D.H. Geschwind, *Disentangling the heterogeneity of autism spectrum disorder through genetic findings*. Nature Reviews Neurology, 2014. **10**(2): p. 74-81.
62. DiStefano, C., et al., *Identification of a distinct developmental and behavioral profile in children with Dup15q syndrome*. Journal of neurodevelopmental disorders, 2016. **8**(1): p. 1-13.
63. Richard, A.E., I.E. Scheffer, and S.J. Wilson, *Features of the broader autism phenotype in people with epilepsy support shared mechanisms between epilepsy and autism spectrum disorder*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2017. **75**: p. 203-233.
64. Serretti, A. and C. Fabbri, *Shared genetics among major psychiatric disorders*. The Lancet, 2013. **381**(9875): p. 1339-1341.
65. Fatemi, S.H. and T.D. Folsom, *GABA receptor subunit distribution and FMRP–mGluR5 signaling abnormalities in the cerebellum of subjects with schizophrenia, mood disorders, and autism*. Schizophrenia research, 2015. **167**(1-3): p. 42-56.
66. Turner, S.J., et al., *GRIN2A: an aptly named gene for speech dysfunction*. Neurology, 2015. **84**(6): p. 586-593.
67. Lee, B.H., T. Smith, and A.R. Paciorkowski, *Autism spectrum disorder and epilepsy: disorders with a shared biology*. Epilepsy & Behavior, 2015. **47**: p. 191-201.
68. Jacob, J., *Cortical interneuron dysfunction in epilepsy associated with autism spectrum disorders*. Epilepsia, 2016. **57**(2): p. 182-193.
69. McCabe, B.K., et al., *Reduced neurogenesis after neonatal seizures*. Journal of Neuroscience, 2001. **21**(6): p. 2094-2103.
70. Brooks-Kayal, A., *Epilepsy and autism spectrum disorders: are there common developmental mechanisms?* Brain and Development, 2010. **32**(9): p. 731-738.
71. Ben-Ari, Y. and G.L. Holmes, *Effects of seizures on developmental processes in the immature brain*. The Lancet Neurology, 2006. **5**(12): p. 1055-1063.
72. Blackmon, K., *Structural MRI biomarkers of shared pathogenesis in autism spectrum disorder and epilepsy*. Epilepsy & Behavior, 2015. **47**: p. 172-182.
73. Margari, L., et al., *Clinical manifestations in children and adolescents with corpus callosum abnormalities*. Journal of neurology, 2016. **263**(10): p. 1939-1945.
74. Malhi, P., et al., *Feeding problems and nutrient intake in children with and without autism: a comparative study*. The Indian Journal of Pediatrics, 2017. **84**(4): p. 283-288.
75. Fluegge, K., *Impaired amino acid metabolism in autism spectrum disorders*. Biomarkers in Medicine, 2017. **11**(9): p. 711.
76. Kim, S.H., et al., *Examining the phenotypic heterogeneity of early autism spectrum disorder: subtypes and short-term outcomes*. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 2016. **57**(1): p. 93-102.
77. Ozonoff, S., et al., *Diagnostic stability in young children at risk for autism spectrum disorder: a baby siblings research consortium study*. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 2015. **56**(9): p. 988-998.

78. Jashar, D.T., et al., *Cognitive and adaptive skills in toddlers who meet criteria for autism in DSM-IV but not DSM-5*. Journal of autism and developmental disorders, 2016. **46**(12): p. 3667-3677.
79. Bennett, T., et al., *Language impairment and early social competence in preschoolers with autism spectrum disorders: a comparison of DSM-5 profiles*. Journal of autism and developmental disorders, 2014. **44**(11): p. 2797-2808.
80. Anderson, D.K., J.W. Liang, and C. Lord, *Predicting young adult outcome among more and less cognitively able individuals with autism spectrum disorders*. Journal of child psychology and psychiatry, 2014. **55**(5): p. 485-494.
81. Magiati, I., X.W. Tay, and P. Howlin, *Cognitive, language, social and behavioural outcomes in adults with autism spectrum disorders: A systematic review of longitudinal follow-up studies in adulthood*. Clinical psychology review, 2014. **34**(1): p. 73-86.
82. Renty, J. and H. Roeyers, *Quality of life in high-functioning adults with autism spectrum disorder: The predictive value of disability and support characteristics*. Autism, 2006. **10**(5): p. 511-524.
83. Hyman, S.L., et al., *Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder*. Pediatrics, 2020. **145**(1).
84. Foster, N.E., et al., *Structural gray matter differences during childhood development in autism spectrum disorder: a multimetric approach*. Pediatric neurology, 2015. **53**(4): p. 350-359.
85. Zwaigenbaum, L., et al., *Early intervention for children with autism spectrum disorder under 3 years of age: recommendations for practice and research*. Pediatrics, 2015. **136**(Supplement_1): p. S60-S81.
86. Pediatrics, A.A.o., *Council on children with disabilities, section on developmental behavioral pediatrics, Bright Futures Steering Committee, Medical Home Initiatives For Children With Special Needs Project Advisory Committee. Identifying infants and young children with developmental disorders in the medical home: An algorithm for developmental surveillance and screening*. Pediatrics, 2006. **118**(1): p. 405-420.
87. Kim, J.Y., et al., *Environmental risk factors and biomarkers for autism spectrum disorder: an umbrella review of the evidence*. The Lancet Psychiatry, 2019. **6**(7): p. 590-600.
88. Muhle, R., S.V. Trentacoste, and I. Rapin, *The genetics of autism*. Pediatrics, 2004. **113**(5): p. e472-e486.
89. Geschwind, D.H., *Genetics of autism spectrum disorders*. Trends Cogn Sci, 2011. **15**(9): p. 409-16.
90. Qiu, S., et al., *Genetics of autism spectrum disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses*. Translational Psychiatry, 2022. **12**(1): p. 1-15.
91. Rylaarsdam, L. and A. Guemez-Gamboa, *Genetic causes and modifiers of autism spectrum disorder*. Frontiers in cellular neuroscience, 2019: p. 385.
92. Cataldo, I., A. Azhari, and G. Esposito, *A review of oxytocin and arginine-vasopressin receptors and their modulation of autism spectrum disorder*. Frontiers in molecular neuroscience, 2018. **11**: p. 27.
93. Azhari, A., F. Azizan, and G. Esposito, *A systematic review of gut-immune-brain mechanisms in Autism Spectrum Disorder*. Developmental psychobiology, 2019. **61**(5): p. 752-771.
94. Lim, M., et al., *Recent Developments in Autism Genetic Research: A Scientometric Review from 2018 to 2022*. Genes, 2022. **13**(9): p. 1646.

95. Hallmayer, J., et al., *Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism*. Arch Gen Psychiatry, 2011. **68**(11): p. 1095-102.
96. Muhle, R., S.V. Trentacoste, and I. Rapin, *The genetics of autism*. Pediatrics, 2004. **113**(5): p. e472-86.
97. Veenstra-VanderWeele, J. and E. Cook Jr, *Molecular genetics of autism spectrum disorder*. Molecular psychiatry, 2004. **9**(9): p. 819.
98. Abrahams, B.S. and D.H. Geschwind, *Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology*. Nat Rev Genet, 2008. **9**(5): p. 341-55.
99. Lauritsen, M.B., C.B. Pedersen, and P.B. Mortensen, *Effects of familial risk factors and place of birth on the risk of autism: a nationwide register-based study*. J Child Psychol Psychiatry, 2005. **46**(9): p. 963-71.
100. Miles, J.H., *Autism spectrum disorders--a genetics review*. Genet Med, 2011. **13**(4): p. 278-94.
101. Tick, B., et al., *Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies*. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 2016. **57**(5): p. 585-595.
102. Bai, D., et al., *Association of genetic and environmental factors with autism in a 5-country cohort*. JAMA psychiatry, 2019. **76**(10): p. 1035-1043.
103. Yip, B.H.K., et al., *Heritable variation, with little or no maternal effect, accounts for recurrence risk to autism spectrum disorder in Sweden*. Biological psychiatry, 2018. **83**(7): p. 589-597.
104. Kemper, T.L. and M. Bauman, *Neuropathology of infantile autism*. Journal of neuropathology and experimental neurology, 1998. **57**(7): p. 645.
105. Bailey, A., et al., *A clinicopathological study of autism*. Brain: a journal of neurology, 1998. **121**(5): p. 889-905.
106. Piven, J., J.T. Elison, and M.J. Zylka, *Toward a conceptual framework for early brain and behavior development in autism*. Molecular Psychiatry, 2017. **23**: p. 165.
107. Courchesne, E., et al., *Neuron number and size in prefrontal cortex of children with autism*. Jama, 2011. **306**(18): p. 2001-2010.
108. Vogt, D., et al., *The parvalbumin/somatostatin ratio is increased in Pten mutant mice and by human PTEN ASD alleles*. Cell Rep, 2015. **11**(6): p. 944-956.
109. Marchetto, M.C., et al., *Altered proliferation and networks in neural cells derived from idiopathic autistic individuals*. Mol Psychiatry, 2017. **22**(6): p. 820-835.
110. Wang, P., et al., *CRISPR/Cas9-mediated heterozygous knockout of the autism gene CHD8 and characterization of its transcriptional networks in neurodevelopment*. Mol Autism, 2015. **6**: p. 55.
111. Casanova, M.F., et al., *Minicolumnar abnormalities in autism*. Acta Neuropathol, 2006. **112**(3): p. 287-303.
112. Schultz, R.T., *Developmental deficits in social perception in autism: the role of the amygdala and fusiform face area*. Int J Dev Neurosci, 2005. **23**(2-3): p. 125-41.
113. Courchesne, E., et al., *The ASD Living Biology: from cell proliferation to clinical phenotype*. Molecular psychiatry, 2019. **24**(1): p. 88-107.
114. Flinkkila, E., et al., *Prenatal Inflammation, Infections and Mental Disorders*. Psychopathology, 2016. **49**(5): p. 317-333.
115. Kocovska, E., et al., *Vitamin D and autism: clinical review*. Res Dev Disabil, 2012. **33**(5): p. 1541-50.
116. Ergaz, Z., L. Weinstein-Fudim, and A. Ornoy, *Genetic and non-genetic animal models for autism spectrum disorders (ASD)*. Reprod Toxicol, 2016. **64**: p. 116-40.
117. Manning, S.E., et al., *Early diagnoses of autism spectrum disorders in Massachusetts birth cohorts, 2001-2005*. Pediatrics, 2011. **127**(6): p. 1043-51.

118. Gardener, H., D. Spiegelman, and S.L. Buka, *Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis*. Pediatrics, 2011. **128**(2): p. 344-55.
119. Wang, C., et al., *Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis*. Medicine, 2017. **96**(18).
120. Volkmar, F.R., et al., *Autism and pervasive developmental disorders*. J Child Psychol Psychiatry, 2004. **45**(1): p. 135-70.
121. Rubenstein, J.L. and M.M. Merzenich, *Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems*. Genes Brain Behav, 2003. **2**(5): p. 255-67.
122. Purcell, A.E., et al., *Postmortem brain abnormalities of the glutamate neurotransmitter system in autism*. Neurology, 2001. **57**(9): p. 1618-28.
123. Yorbik, O., et al., *Investigation of antioxidant enzymes in children with autistic disorder*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2002. **67**(5): p. 341-3.
124. Chauhan, A. and V. Chauhan, *Oxidative stress in autism*. Pathophysiology, 2006. **13**(3): p. 171-81.
125. James, S.J., et al., *Cellular and mitochondrial glutathione redox imbalance in lymphoblastoid cells derived from children with autism*. Faseb j, 2009. **23**(8): p. 2374-83.
126. Berg, A.T., S. Plioplys, and R. Tuchman, *Risk and correlates of autism spectrum disorder in children with epilepsy: a community-based study*. J Child Neurol, 2011. **26**(5): p. 540-7.
127. Yasuhara, A., *Correlation between EEG abnormalities and symptoms of autism spectrum disorder (ASD)*. Brain Dev, 2010. **32**(10): p. 791-8.
128. Boutros, N.N., et al., *EEG changes associated with autistic spectrum disorders*. Neuropsychiatric Electrophysiology, 2015. **1**(1): p. 3.
129. Goines, P.E. and P. Ashwood, *Cytokine dysregulation in autism spectrum disorders (ASD): possible role of the environment*. Neurotoxicol Teratol, 2013. **36**: p. 67-81.
130. Gillberg, C. and M. Coleman, *Autism and medical disorders: a review of the literature*. Dev Med Child Neurol, 1996. **38**(3): p. 191-202.
131. Chahrour, M., et al., *MeCP2, a key contributor to neurological disease, activates and represses transcription*. Science, 2008. **320**(5880): p. 1224-9.
132. Skuse, D.H., et al., *Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function*. Nature, 1997. **387**(6634): p. 705-8.
133. Nguyen, A., et al., *Global methylation profiling of lymphoblastoid cell lines reveals epigenetic contributions to autism spectrum disorders and a novel autism candidate gene, RORA, whose protein product is reduced in autistic brain*. Faseb j, 2010. **24**(8): p. 3036-51.
134. Hvidtjorn, D., et al., *Cerebral palsy, autism spectrum disorders, and developmental delay in children born after assisted conception: a systematic review and meta-analysis*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2009. **163**(1): p. 72-83.
135. Mahajan, R. and S.H. Mostofsky, *Neuroimaging endophenotypes in autism spectrum disorder*. CNS spectrums, 2015. **20**(4): p. 412-426.
136. Devlin, B. and S.W. Scherer, *Genetic architecture in autism spectrum disorder*. Curr Opin Genet Dev, 2012. **22**(3): p. 229-37.
137. Sanders, S.J., et al., *De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism*. Nature, 2012. **485**(7397): p. 237-41.
138. Michaelson, J.J., et al., *Whole-genome sequencing in autism identifies hot spots for de novo germline mutation*. Cell, 2012. **151**(7): p. 1431-42.
139. Veenstra-VanderWeele, J. and E.H. Cook, Jr., *Molecular genetics of autism spectrum disorder*. Mol Psychiatry, 2004. **9**(9): p. 819-32.

140. Huguet, G., E. Ey, and T. Bourgeron, *The genetic landscapes of autism spectrum disorders*. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2013. **14**: p. 191-213.
141. Bailey, A., et al., *Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study*. *Psychol Med*, 1995. **25**(1): p. 63-77.
142. Gaugler, T., et al., *Most genetic risk for autism resides with common variation*. *Nat Genet*, 2014. **46**(8): p. 881-5.
143. Toro, R., et al., *Key role for gene dosage and synaptic homeostasis in autism spectrum disorders*. *Trends Genet*, 2010. **26**(8): p. 363-72.
144. State, M.W. and P. Levitt, *The conundrums of understanding genetic risks for autism spectrum disorders*. *Nat Neurosci*, 2011. **14**(12): p. 1499-506.
145. Caglayan, A. and H. Gumus, *Autism with del15p. 11.1: case report with a new cytogenetic finding*. *Genetic Counseling*, 2010. **21**(2): p. 199.
146. Stuart, S.W., C.H. King, and G.S. Pai, *Autism Spectrum Disorder, Klinefelter Syndrome, and Chromosome 3p21.31 Duplication: A Case Report*. *Medscape General Medicine*, 2007. **9**(4): p. 60-60.
147. Gillberg, C., *Chromosomal disorders and autism*. *J Autism Dev Disord*, 1998. **28**(5): p. 415-25.
148. Marshall, C.R., et al., *Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder*. *Am J Hum Genet*, 2008. **82**(2): p. 477-88.
149. Vorstman, J.A., et al., *Identification of novel autism candidate regions through analysis of reported cytogenetic abnormalities associated with autism*. *Mol Psychiatry*, 2006. **11**(1): p. 1, 18-28.
150. Yang, M.S. and M. Gill, *A review of gene linkage, association and expression studies in autism and an assessment of convergent evidence*. *Int J Dev Neurosci*, 2007. **25**(2): p. 69-85.
151. Skaar, D.A., et al., *Analysis of the RELN gene as a genetic risk factor for autism*. *Mol Psychiatry*, 2005. **10**(6): p. 563-71.
152. Arking, D.E., et al., *A common genetic variant in the neurexin superfamily member CNTNAP2 increases familial risk of autism*. *Am J Hum Genet*, 2008. **82**(1): p. 160-4.
153. Glessner, J.T., et al., *Autism genome-wide copy number variation reveals ubiquitin and neuronal genes*. *Nature*, 2009. **459**(7246): p. 569-73.
154. Jacquemont, M.L., et al., *Array-based comparative genomic hybridisation identifies high frequency of cryptic chromosomal rearrangements in patients with syndromic autism spectrum disorders*. *J Med Genet*, 2006. **43**(11): p. 843-9.
155. Pinto, D., et al., *Convergence of genes and cellular pathways dysregulated in autism spectrum disorders*. *The American Journal of Human Genetics*, 2014. **94**(5): p. 677-694.
156. Pinto, D., et al., *Functional Impact of Global Rare Copy Number Variation in Autism Spectrum Disorder*. *Nature*, 2010. **466**(7304): p. 368-372.
157. Jiang, Y.H., et al., *Detection of clinically relevant genetic variants in autism spectrum disorder by whole-genome sequencing*. *Am J Hum Genet*, 2013. **93**(2): p. 249-63.
158. Krumm, N., et al., *Excess of rare, inherited truncating mutations in autism*. *Nat Genet*, 2015. **47**(6): p. 582-8.
159. Huguet, G., M. Benabou, and T. Bourgeron, *The Genetics of Autism Spectrum Disorders*, in *A Time for Metabolism and Hormones*, P. Sassone-Corsi and Y. Christen, Editors. 2016, Springer International Publishing: Cham. p. 101-129.
160. O'Roak, B.J., et al., *Exome sequencing in sporadic autism spectrum disorders identifies severe de novo mutations*. *Nat Genet*, 2011. **43**(6): p. 585-9.
161. Samocha, K.E., et al., *A framework for the interpretation of de novo mutation in human disease*. *Nat Genet*, 2014. **46**(9): p. 944-50.

162. Kong, A., et al., *Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk*. Nature, 2012. **488**(7412): p. 471-5.
163. Iossifov, I., et al., *De Novo Gene Disruptions in Children on the Autistic Spectrum*. Neuron, 2012. **74**(2): p. 285-299.
164. O'Roak, B.J., et al., *Multiplex targeted sequencing identifies recurrently mutated genes in autism spectrum disorders*. Science, 2012. **338**(6114): p. 1619-22.
165. De Rubeis, S., et al., *Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism*. Nature, 2014. **515**(7526): p. 209-15.
166. Tunçbilek E. Clinical Outcomes of Consanguineous Marriages in Turkey. Turk J Pediatr. 2001; 43: 277-279.
167. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması TNSA 2003, Analiz ve Rapor, Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Ankara; 2004.
168. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü (HÜNEE), (2004) 2003 Turkish Population and Health Survey, Hacettepe Üniversitesi; Ankara.
169. T.C. Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı Aile ve Toplum Hizmetleri Genel Müdürlüğü Türkiye Aile Yapısı Araştırması: Tespitler, Öneriler. Araştırma ve Sosyal Politika Serisi 07 Birinci Basım, 2014, İstanbul ISBN: 978-605-4628-55-1.
[www.http://ailetoplum.aile.gov.tr/data/5550af1d369dc51954e43522/taya2013trk.pdf](http://ailetoplum.aile.gov.tr/data/5550af1d369dc51954e43522/taya2013trk.pdf)
170. Mamidala, M.P., et al., *Consanguinity in India and Its Association With Autism Spectrum Disorder*. Autism Research, 2015. **8**(2): p. 224-228.
171. Constantino, J.N., et al., *Sibling recurrence and the genetic epidemiology of autism*. American Journal of Psychiatry, 2010. **167**(11): p. 1349-1356.
172. Tuchman RF, Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. Pediatrics 1997;99(4):560-6.
173. Wong V. Epilepsy in children with autistic spectrum disorder. J Child Neurol 1993;8(4):316-22.
174. Hughes JR, Melyn M. EEG and seizures in autistic children and adolescents: further findings with therapeutic implications. Clin EEG Neurosci 2005;36(1):15-20.
175. Kim HL, Donnelly JH, Tournay AE, Book TM, Filipek P. Absence of seizures despite high prevalence of epileptiform EEG abnormalities in children with autism monitored in a tertiary care center. Epilepsia 2006;47(2):394-8.
176. Chez MG, Chang M, Krasne V, Coughlan C, Kominsky M, Schwartz A. Frequency of epileptiform EEG abnormalities in a sequential screening of autistic patients with no known clinical epilepsy from 1996 to 2005. Epilepsy Behav 2006;8(1):267-71.
177. Tuchman R, Rapin I. Epilepsy in autism. Lancet Neurol 2002;1(6):352-8.
178. Olsson I, Steffenburg S, Gillberg C. Epilepsy in autism and autisticlike conditions. A population-based study. Arch Neurol 1988;45(6):666-8.
179. Volkmar FR, Nelson DS. Seizure disorders in autism. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1990;29(1):127-9.

180. Giovanardi Rossi P, Posar A, Parmeggiani A. Epilepsy in adolescents and young adults with autistic disorder. *Brain Dev* 2000;22(2):102–6.
181. Hara H. Autism and epilepsy: a retrospective follow-up study. *Brain Dev* 2007;29(8):486–90.
182. Hrdlicka M, Komarek V, Propper L, Kulisek R, Zumrova A, Faladova L, et al. Not EEG abnormalities but epilepsy is associated with autistic regression and mental functioning in childhood autism. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004;13(4):209–13.
183. Berg AT, Plioplys S. Epilepsy and autism: is there a special relationship? *Epilepsy Behav* 2012;23(3):193–8.
184. Davis, N. O., and Kollins, S. H. (2012). Treatment for co-occurring attention deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Neurotherapeutics* 9, 518–530. doi:10.1007/s13311-012-0126-9.
185. Sikora, D. M., Vora, P., Coury, D. L., and Rosenberg, D. (2012). Attention deficit/hyperactivity disorder symptoms, adaptive functioning, and quality of life in children with autism spectrum disorder. *Pediatrics* 130(Suppl. 2), S91–S97. doi:10.1542/peds.2012-0900G.
186. Rao, P. A., and Landa, R. J. (2013). Association between severity of behavioral phenotype and comorbid attention deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorders. *Autism* 18:272–280. doi:10.1177/1362361312470494
187. Mamidala, M.P., et al., *Consanguinity in India and Its Association With Autism Spectrum Disorder*. *Autism Research*, 2015. **8**(2): p. 224-228.
188. Constantino, J.N., et al., *Sibling recurrence and the genetic epidemiology of autism*. *American Journal of Psychiatry*, 2010. **167**(11): p. 1349-1356.
189. Minshew, N.J., et al., *Underdevelopment of the postural control system in autism*. *Neurology*, 2004. **63**(11): p. 2056-2061.
190. Mostofsky, S.H., et al., *Developmental dyspraxia is not limited to imitation in children with autism spectrum disorders*. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2006. **12**(3): p. 314-326.
191. Rogers, S.J., et al., *Imitation performance in toddlers with autism and those with other developmental disorders*. *Journal of child psychology and psychiatry*, 2003. **44**(5): p. 763-781.
192. Provost, B., B.R. Lopez, and S. Heimerl, *A comparison of motor delays in young children: autism spectrum disorder, developmental delay, and developmental concerns*. *Journal of autism and developmental disorders*, 2007. **37**(2): p. 321-328.
193. Stone, W.L., O.Y. Ousley, and C.D. Littleford, *Motor imitation in young children with autism: What's the object?* *Journal of abnormal child psychology*, 1997. **25**(6): p. 475-485.
194. Jansiewicz, E.M., et al., *Motor signs distinguish children with high functioning autism and Asperger's syndrome from controls*. *Journal of autism and developmental disorders*, 2006. **36**(5): p. 613-621.
195. Vernazza-Martin, S., et al., *Goal directed locomotion and balance control in autistic children*. *Journal of autism and developmental disorders*, 2005. **35**(1): p. 91-102.

196. Miyahara, M., et al., *Brief report: motor incoordination in children with Asperger syndrome and learning disabilities*. *Journal of autism and developmental disorders*, 1997. **27**(5): p. 595-603.
197. Ming, X., M. Brimacombe, and G.C. Wagner, *Prevalence of motor impairment in autism spectrum disorders*. *Brain and Development*, 2007. **29**(9): p. 565-570.
198. Lord C, Risi S, Pickles A. Trajectory of language development in autistic spectrum disorders. In: Rice M, Warren S, editors. *Developmental Language Disorders: From Phenotypes to Etiologies*. Mahwah, NJ: Erlbaum; 2004. pp.1–38.
199. Thurm A, Lord C, Lee LC, Newschaffer C. Predictors of language acquisition in preschool children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2007;**37**:1721–1734.
200. Beeghly M. Translational research on early language development: Current challenges and future directions. *Dev Psychopathol* 2006;**18**:737–757.
201. Gernsbacher M, Geye H, Ellis Weismer, S. The role of language and communication impairments within autism. In: Fletcher P, Miller J. editors. *Developmental Theory and Language Development*. Philadelphia, PA: John Benjamins; 2005. pp.73–199.
202. Weismer SE, Lord C, Esler A. Early language patterns of toddlers on the autism spectrum compared to toddlers with developmental delay. *J Autism Dev Disord* 2010;**40**:1259–1273.
203. Klinger L, Dawson G, Renner P. Autistic disorder. In: Mash EJ, Barkley RA, editors. *Child Psychopathology*, 2nd ed. New York: Guilford Press; 2003. pp.409–454.
204. Szatmari P, Bryson S, Duku E, Vaccarella L, Zwaigenbaum L, Bennett T, Boyle MH. Similar developmental trajectories in autism and Asperger syndrome: from early childhood to adolescence. *J Child Psychol Psychiatry* 2009;**50**:1459–1467.
205. Tager-Flusberg H, Paul R, Lord C. Communication in autism. In: Volkmar FR, Paul R, Klin A, Cohen D, editors. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*, 3rd ed. New York: Wiley; 2005. pp.335–364.
206. Boyle J. Speech and language delays in preschool children. *BMJ* 2011;**343**:d5181.
207. Burden V, Stott CM, Forge J, Goodyer I. The Cambridge Language and Speech Project (CLASP). I. Detection of language difficulties at 36 to 39 months. *Dev Med Child Neurol* 1996;**38**:613–631.
208. Law J, Garrett Z, Nye C. Speech and language therapy interventions for children with primary speech and language delay or disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;**3**:CD004110.
209. Law J, Boyle J, Harris F, Harkness A, Nye C. Screening for speech and language delay: a systematic review of the literature. *Health Technol Assess* 1998;**2**:1– 184.
210. Sundheim ST, Voeller KK. Psychiatric implications of language disorders and learning disabilities: risks and management. *J Child Neurol* 2004;**19**:814–826.
211. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and

- Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015 (5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30. PMID: 25741868.
212. Krgovic, D., et al., Impaired neurodevelopmental genes in Slovenian autistic children elucidate the comorbidity of autism with other developmental disorders. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2022: p. 260.212. Boyle J. Speech and language delays in preschool children. *BMJ* 2011;343:d5181.
 213. Levenson, D., Dual testing strategy in autism increases diagnostic yield: Chromosomal microarray and whole-exome sequencing combination may be best for children with multiple physical anomalies, study suggests. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2016. **170**(1): p. 7-8.
 214. Kumar, R.A. and S.L. Christian, Genetics of autism spectrum disorders. *Current neurology and neuroscience reports*, 2009. **9**(3): p. 188-197.
 215. Kimura, H., et al., Exome sequencing analysis of Japanese autism spectrum disorder case-control sample supports an increased burden of synaptic function-related genes. *Translational psychiatry*, 2022. **12**(1): p. 1-9.
 216. Costa, C.I.S., et al., Copy number variations in a Brazilian cohort with autism spectrum disorders highlight the contribution of cell adhesion genes. *Clinical Genetics*, 2022. **101**(1): p. 134-141.
 217. Wu, H., et al., Phenotype-to-genotype approach reveals head-circumference-associated genes in an autism spectrum disorder cohort. *Clinical genetics*, 2020. **97**(2): p. 338-346.
 218. Valilou, S.F., et al., Whole-exome sequencing identifies three candidate homozygous variants in a consanguineous iranian family with autism spectrum disorder and skeletal problems. *Molecular Syndromology*, 2020. **11**(2): p. 62-72.