

PAPER DETAILS

TITLE: Gelisim Geriligi/Entellektüel Yetersizligi Olan Çocuklarda Etiyolojiye Yönelik Genetik Testlerin Planlama ve Degerlendirmesinde Güncel Durum: Tek Merkez Deneyimi

AUTHORS: Hilmi BOLAT,Hamide Betul GERİK CELEBİ,Gül ÜNSELBOLAT,Esra ÇOLAK GENIS,Özge DEMIRCAN,Sirri ÇAM

PAGES: 305-309

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/2213927>



ARAŞTIRMA MAKALESİ
RESEARCH ARTICLE
CBU-SBED, 2022, 9(2): 305-309

Gelişim Geriliği/Entellektüel Yetersizliği Olan Çocuklarda Etiyolojiye Yönelik Genetik Testlerin Planlama ve Değerlendirmesinde Güncel Durum: Tek Merkez Deneyimi

Current Situation in Planning and Evaluation of Etiological Genetic Tests in Children with Developmental Delay/Intellectual Disability: Single Center Experience

Hilmi Bolat^{1*}, Hamide Betül Gerik-Çelebi², Gül Ünşel-Bolat³, Esra Çolak-Geniş⁴, Özge Demircan-Tulacı⁵, Fethi Sırrı Çam⁶

¹Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye.

²Tıbbi Genetik Kliniği, Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Balıkesir, Türkiye.

³Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balıkesir, Türkiye.

⁴Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Afyon, Türkiye.

⁵Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Balıkesir, Türkiye.

⁶Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Manisa, Türkiye.

e-mail: hilmi_bolat@hotmail.com, drbetulgerik07@gmail.com, gul.unsel.bolat@gmail.com, esra89colak@gmail.com, ozgedemircantulaci@gmail.com, sirricam@gmail.com

ORCID Numarası: 0000-0001-6574-8149

ORCID Numarası: 0000-0001-5218-7880

ORCID Numarası: 0000-0002-4574-421X

ORCID Numarası: 0000-0003-4222-0530

ORCID Numarası: 0000-0002-7174-2154

ORCID Numarası: 0000-0002-0972-8896

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Hilmi Bolat

Gönderim Tarihi / Received: 26.01.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 12.04.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1063262

Öz

Giriş ve Amaç: Gelişim geriliği (GG) ve entelektüel yetersizlik (EY) fenotipik ve genetik olarak heterojen bir grup hastalıktır. GG/EY olguların etiyolojisinde altta yatan önemli bir kısmını genetik nedenler oluşturmaktadır. Bu araştırmadaki amacımız, GG/EY tanısı olan olguların genetik tanılama oranlarına ilişkin verilerin araştırılmasıydı.

Gereç ve Yöntemler: GG/EY ön tanısıyla Ocak 2020 ile Aralık 2020 tarihleri arasında gelişim testlerine yönlendirilen 0-6 yaş arasında 578 olgunun hastane kayıtları retrospektif incelendi. Bu olgulara yönelik yapılan genetik testlerin sonuçları değerlendirmeye alındı.

Bulgular: Yapılan gelişim testi sonucunda GG/EY saptanan olguların oranı %68,3 idi. GG/EY tanısı alan olguların içerisinde genetik polikliniğine başvuruda bulunan olguların oranı ise %7,4 idi. Uygulanan genetik testler sonucunda GG/EY ile ilişkili genetik varyant saptanma oranı %37,9 idi.

Sonuç: Nörogelişimsel bozukluklarda genetik değerlendirme ve genetik testlere ulaşımına ilişkin kısıtlılıklar tüm dünyada önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda GG/EY olgularının genetiğe yönlendirme oranı ulaşılabilir birçok ülke verileri ile kıyaslandığında düşük olarak saptanmıştır. Ülkemizde GG/EY tanılı olgular için uygun genetik danışmanlığı sağlamak, prognozu belirleyebilmek ve gelecek nesillere yönelik birincil koruma sağlayabilmek için ülke genelinde uygulanabilecek sağlık politikalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Gelişme geriliği, Kromozomal Karyotipleme, Kromozomal Mikroarray, MECP2, Tüm Ekzom Dizileme

Abstract

Objective: Developmental delay (DD) and intellectual disability (ID) are a phenotypically and genetically heterogeneous group of diseases. Genetic causes constitute an important part of the underlying etiology of DD/ID cases. Our aim in this study was to investigate the data on the genetic diagnosis rates of cases with DD/ID.

Materials and Methods: Hospital records of 578 cases aged 0-6 years, who were referred to developmental tests between January 2020 and December 2020 with a preliminary diagnosis of DD/EY, were retrospectively analyzed. The results of genetic tests for these cases were evaluated.

Results: The rate of cases with DD/ID as a result of the developmental test was 68.3%. Among the cases diagnosed as DD/ID, the rate of the cases who applied to the genetic polyclinic was 7.4%. As a result of the applied genetic tests, the rate of detection of genetic variants associated with DD/ID was 37.9%.

Conclusion: Restrictions on genetic evaluation and access to genetic tests in neurodevelopmental disorders are an important problem all over the world. In our study, the rate of referral to genetics of DD/ID cases was found to be low when compared to the data of many available countries. In our country, health policies that can be implemented throughout the country are needed in order to provide appropriate genetic counseling for cases diagnosed with DD/ID, to determine the prognosis, and to provide primary protection for future generations.

Key words: Chromosomal Karyotyping, Chromosomal Microarray, Developmental delay , MECP2, Whole Exome Sequencing

1. Giriş

Gelişim geriliği (GG) ve entelektüel yetersizlik (EY), muhakeme, öğrenme ve problem çözme gibi zihinsel işlevlerde ve günlük sosyal ve pratik becerilerde belirgin kısıtlılıklarla karakterizedir [1]. Başlangıcı 18 yaşından önce olmalıdır ve GG/EY tanısı 18 yaş altında sıklıkla karşılaşılan nörogelişimsel bozukluklardandır [2]. Dünyadaki prevalansı yaklaşık %1-3 arasında saptanmıştır [3,4]. Ülkemizde 2002 yılında “Türkiye Özürlüler Araştırması” adı altında yapılan araştırmaya göre GG/EY toplum oranı %5,49 olarak hesaplanmıştır (Devlet İstatistik Enstitüsü Özürlüler İdaresi Başkanlığı “Türkiye Özürlüler Araştırması 2002). İzmir il merkezinde 3 ila 60 ay arasındaki GG/EY sıklığını değerlendiren bir çalışmada bu oran %6,4 olarak saptanmıştır [5]. Ülkemizde oranların yüksek olmasının sebeplerinden birisi olarak akraba evliliği vurgulanmaktadır.

GG/EY etiyolojisi heterojendir. Tanıyı netleştirmek için yaş grubuna uygun testler uygulanmaktadır. Ülkemizde GG’de gelişim değerlendirmesinde sık kullanılan ve standardize edilmiş araçlardan bazıları şunlardır: Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE), Denver-II, Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi (GİDR) [6,7]. Ağır düzeyde gelişim geriliği olan olgular motor, dil ve sosyal iletişim becerilerinin belirgin derecede geri kalması nedeniyle daha erken yaşta fark edilirken, hafif düzey gelişim geriliği gösteren olgular okul hayatına başlayasıya kadar gizli kalabilmektedir. Hafif düzeydeki olgular okul dönemine kadar başvuruda bulunmamaktadır. Okul öncesi dönemde başvuruda bulunan olgular çoğunlukla orta ve ağır düzey geriliği olup erken belirti veren olgulardan oluşmaktadır.

GG/EY, yaşam boyu devam eden kronik bir hastalık grubu olduğundan bu hastalığı önlemeye yönelik çalışmalar önem taşımaktadır. EY tanılı olguların ailelerine uygun genetik danışmanlığın verilmesi yeni nesiller için birincil önleme stratejileri arasında yer almaktadır. Bu nedenle, bu olguların değerlendirilmesi ve takibi sırasında disiplinlerarası iş birliği gerekmektedir. GG/EY ile ilişkili olduğu bilinen genetik

variantların sayısı yeni gelişen teknolojiler sayesinde her geçen gün artmaktadır.

Ülkemizde GG/EY tanılı olguların hangi sıklıkta genetik polikliniğine başvurduğu ve genetik tanılama oranlarına dair yeterince çalışma bulunmamaktadır. Bu araştırmadaki amacımız, GG/EY tanısı olan olguların genetik tanılama oranlarına ilişkin bilgilerin toplanmasıydı. Bu sayede, ülkemizde GG/EY tanısı olan olguların özelliklerinin belirlenmesi ile ilgili bilgiler ışığında farkındalık oluşturup eksiklerimizi tespit ederek mümkün olduğunca koruyucu sağlık politikaları geliştirmek sonraki hedeflerimiz arasındadır.

2. Materyal ve Metot

2.1 Örneklem

Geçmiş tıbbi kayıt incelemesine dayanarak, Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi’nde GG/EY ön tanısıyla 1 Ocak 2020- 31 Aralık 2020 tarihleri arasında gelişim testlerin yönlendirilen olgular çalışmamıza dahil edildi. Aşağıdaki alanlardan iki veya daha fazlasında önemli gelişimsel gerilik (>2 standart sapma) olarak GG/EY olarak çalışmaya dahil edildi: dil-bilişsel alanı, ince motor alanı, kaba motor alanı ve sosyal beceri-özbakım alanı. GG/EY öntanısıyla gelişim testlerine yönlendirilen tüm olguların genetik polikliniğine başvuru kayıtları, uygulanan genetik testler ve bu testlerin sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

2.2 Araştırma izni

Bu çalışma için Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığından etik kurul onamı alınmıştır (2021/98-14/01/2021)

2.3 Genetik Analiz

2.3.1 Kromozomal karyotipleme

Periferik venöz kandan kromozom analizi yapıldı. Çalışma için fitohemaglutinin (PHA) ile indüklenmiş periferik kan T-lenfosit kültürleri kullanıldı. Sayısal ve yapısal kromozom anomalileri için Giemsa tripsin bantlama tekniği (500-550 bant seviyesi) ile kromozomlar incelendi. G-bandlı 30 metafaz alanı, 2020 Uluslararası İnsan Sitogenetik Adlandırma Sistemi

(International System for Human Cytogenetic Nomenclature; ISCN)'ne göre değerlendirildi.

2.3.2 DNA dizi analizi

Genomik DNA (gDNA), periferik venöz kan örneklerinden QIAamp Blood&Tissue kit protokolüne (Qiagen, Hilden, Almanya) göre izole edildi. Tüm kodlayan bölgeler ve ekzon-intron bölgelerini içeren MECP2 geni dizi analizi yapıldı.

2.3.3 Frajil X FMR1 Geni CGG Üçlü Tekrar Sayısı Analizi

Hastanın periferik kanından izole edilen DNA örneğinde Frajil X hastalığı ile ilişkili FMR1 geni CGG üçlü tekrar sayısı LabGscan FRAXA kiti kullanılarak analiz edildi.

2.3.4 Kromozomal mikroarray

Kopya sayısı değişikliklerini saptamak için kullanılan moleküler karyotipleme, Illumina CytoSNP-12 v2.1 mikrodizileme sistemi kullanılarak yapıldı. Elde edilen sonuçlar BlueFuse Multi 4.5(32178) programı ile analiz edildi. 1Mb ve/veya üzerindeki kayıp ve kazanç değişkenleri değerlendirildi.

2.3.5 Tüm ekzom dizileme (TED)

Olguların genom tüm kodlama bölgeleri, Twist Bioscience (Güney San Francisco, ABD) tarafından Twist Library Preparasyon EF Kiti (Enzimatik Parçalanma) kullanılarak MGI DNBSEQ-G400 Platformu aracılığıyla TED analizi kullanılarak dizilendi. Ham verileri Genomize ®(<https://seq.genomize.com>) veri analiz platformu üzerinden değerlendirildi. Klinik özelliklerle ilişkili patojenik varyantlar sırasıyla ilerleyen adımlara göre filtreledi: 1) tüm yanlış anlamlı, anlamsız, çerçeve kayması, çerçeve ve sinonim varyantlar, 2) popülasyon çalışmalarında minör allel frekansı <%1,0 olan varyantlar [1000 Genom (1000G), ESP, ExAC ve Genom Toplama Veritabanı (gnomAD)]. Genome Integrative Viewer, dizi verilerini görüntülemek için kullanıldı. HGMD® ve ClinVar (<http://ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>) veritabanlarındaki yeni varyantlar kontrol edildi. Yeni varyantların patojenitesi, in-siliko varyant tahmin programları [Mutation Taster, CADD (Combined Annotation Dependent Depletion)] kullanılarak yorumlandı. Patojenite sınıflandırması

Amerika Tıbbi Genetik ve Genomik Topluluğu (American College of Medical Genetics and Genomics; ACMG) kriterlerine göre yapıldı [8].

2.4 İstatistiksel Analiz

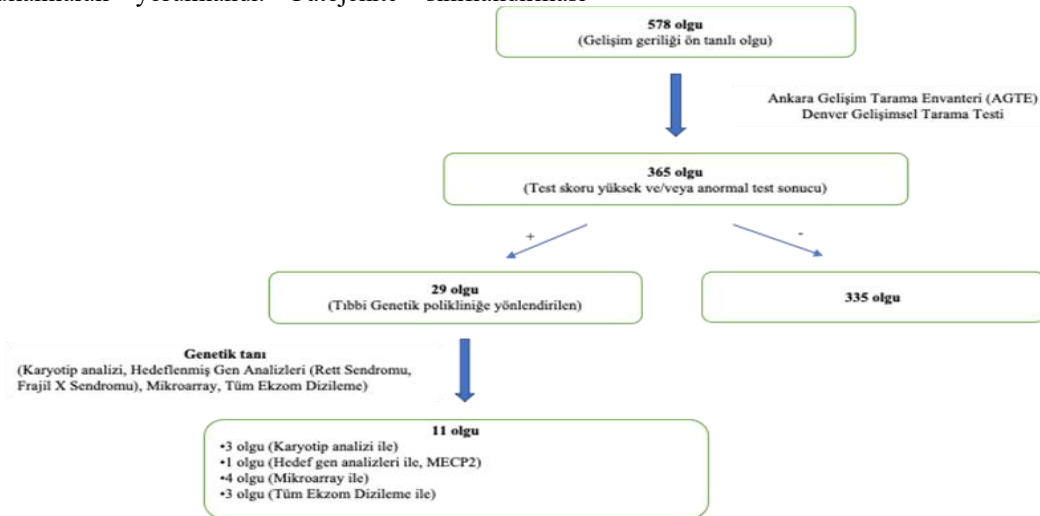
İstatistiksel analiz, R yazılımı (R software, version 4.0.5, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://r-project.org>) kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmada nümerik veriler için ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum değerler kullanılırken kategorik veriler için frekans ve yüzde değerleri kullanılmıştır.

3. Bulgular ve Tartışma

3.1 Bulgular

GG/EY ön tanısı ile gelişim testi uygulanan 0-6 yaş arasında 578 olgu çalışmaya dahil edildi. Beş yüz yetmiş sekiz hastanın; %33,5'i (n=205) kız; %64,5'i (n=373) erkekti. Ortalama yaşları 39,1±17,4 (4-72) aydı. Uygulanan gelişim testi sonucunda GG/EY saptanan olguların sayısı 395 ve gelişim testi uygulanan tüm olguların içerisindeki oranı ise %68,3 idi. GG/EY saptanan olguların %33,4'ü (n=132) kız; %66,6'sı (n=263) erkekti. Ortalama yaşları 41,1±16,1 (5-72) aydı. GG/EY tanısı alan olguların içerisinde genetik polikliniğine başvuruda bulunan olguların sayısı 29 ve tanı alan olguların içerisindeki oranı ise %7,4 idi. Genetik polikliniğine başvuran GG tanılı olguların %37,9'u (n=11) kız; %62,1'i (n=18) erkekti. Ortalama yaşları 34,2±15,3 (7-72) aydı.

Uygulanan genetik testler sonucunda GG ile ilişkili genetik varyant saptanan olgu sayısı 11 olup genetik polikliniğe başvuran olgular arasında genetik tanı oranı %37,9 idi. Karyotip analizi ile 3 olguda, hedef gen analizi ile 1 olguda, kromozomal mikroarray ile 4 olguda ve TED ile 3 olguda klinik ile ilişkili varyant saptanmıştır. Çalışmamızdaki olgulara uygulanan genetik tanısal değerlendirme ve sonuçları şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Gelişim geriliği/entelektüel yetersizliği olan olgulara yaklaşım

3.2 Tartışma

GG/EY nedeniyle izlenen olguların genetik polikliniğine yönlendirilmesi konusunda uluslararası yazında fikir birliği vardır [9–13]. Ayrıca, klinik kullanımda uygulanması için çeşitli kılavuzlar ve algoritmalar da oluşturulmuştur. Oluşturulan bu algoritmalara rağmen dünyada nörogelişimsel bozukluk tanısı olan çocukların genetik değerlendirmesinin yetersiz düzeyde kaldığı vurgulanmaktadır. Genetik testleri yapılan otizm spektrum bozukluğu tanılı çocukların oranı %16,5-%45 arasında bildirilmektedir. GG/EY tanılı olan olguların ise %43 kadarına bir genetik test uygulandığı bildirilmektedir [14–16]. Bu oranlar Amerika Birleşik Devletleri'ne ait iken Avrupa ülkelerinde ise bu oranlar ülkeden ülkeye farklılıklar göstermektedir. Örneğin, Fransa'da otizm spektrum tanısı olan çocukların %61,7'si genetik test ile değerlendirilmiş olduğu bildirilirken, İspanya'da ise bu oran %13'e

düşmektedir [17,18]. Her ne kadar kılavuzlar GG/EY veya otizm spektrum bozukluğu tanısı olan olguların mutlaka genetik değerlendirmesinin yapılması gerekliliğini vurgulasa da çalışmalar uygulamanın klinik pratikte kısıtlı olduğunu göstermektedir. Bu amaçla, özellikle pediatrik yaş grubuyla çalışan hekimlerin bu alanda çalışmalarını arttırmayı amaçlayan yazılar yayınlanmaktadır. Yazını incelediğimizde, ülkemizde GG/EY tanılı olgularda genetik değerlendirme ve tanılama oranlarına yönelik olarak bir oran bulunamamıştır. Çalışmamızın sonucunda elde ettiğimiz GG/EY tanısında genetik değerlendirmenin %7,4 oranında saptanması Amerika Birleşik Devletleri ya da Avrupa ülkelerinde bildirilen oranların da altında kalmaktadır. GG/EY veya otizm spektrum bozukluğu tanısı olan olgularda uygulanacak olan genetik test algoritması yönelik kılavuzlarda önerilerde bulunmaktadır. İlk aşamada şüphe duyulan spesifik bir genetik tanı mevcut ise buna yönelik hedeflenmiş gen analizi planlanmaktadır (Örneğin; Rett Sendromu, Frajil X sendromu..). Fakat, nörogelişimsel bozukluğu olan çoğu olguda anamnez, fizik muayene ve aile öyküsü sonucunda spesifik bir ön tanı oluşturmak mümkün olmamaktadır. Bu olgularda ilk basamak test olarak kromozomal karyotipleme ve kromozomal mikroarray testi önerilmektedir [12]. Birinci basamak testlerinde klinik ilişkili varyant saptanmayan olgulara yönelik hedeflenmiş gen panelleri ve/veya TED önerilmektedir. Anne-baba arasında akrabalık ve/veya aynı aileden etkilenmiş birden fazla birey olması durumunda özelleşmiş basamaklar kullanılabilir. Özellikle bu ailelerde hedeflenmiş gen panelleri ve/veya TED tanı amacıyla kullanımda büyük fayda sağlamaktadır. Nörogelişimsel bozuklukların genetik tanı oranlarını inceleyen bir çalışmada, 19 çalışmanın kromozomal mikroarray verileri ve 7 çalışmanın TED verileri incelenmiştir. Bu çalışmada GG/EY tanısında kromozomal mikroarray için tanı oranı ortalama %13,7 (%4,5-%28), TED için ortalama %34 (%28-%43) olarak bildirilmiştir [16]. Bizim çalışmamızda GG/EY nedeniyle genetik polikliniğinde değerlendirmesi yapılan

olgularda genetik tanı oranı %37,9'du. Genetik tanısını koyduğumuz olguların farklı genetik test basamaklarından tanılama açısından faydalandığını belirledik. Klinikle ilişkili genetik varyant saptadığımız genetik test yöntemleri şu şekildeydi; kromozomal karyotipleme, kromozomal mikroarray, TED ve hedeflenmiş gen analizi. Bu sonuçlar, GG/EY genetik etiolojisini araştıran merkezler için kılavuzlarda önerilen tüm genetik testlere ulaşılabilir olmasının önemini göstermektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından birisi tek merkez verilerini içeriyor olmasıydı. Ancak çalışmanın kapsadığı tarihlerde ilimizde genetik değerlendirmenin yapılabildiği tek kurum olmasının çalışmanın güvenilirliğini arttırdığını düşünmekteyiz. Çalışmamızın sonuçlarının tüm ülkede sağlık kayıtlarını içeren verilerle test edilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Ek olarak, çalışmamızda GG/EY tanısında genetik başvurularındaki düşük oranların nedenlerine yönelik olarak bir değerlendirme yapılmamıştır.

4. Sonuç

Nörogelişimsel bozukluklar için genetik değerlendirme ve genetik testlere ulaşımına ilişkin kısıtlılıklar sadece ülkemizde değil tüm dünyada vurgulanmaktadır. Ayrıca GG/EY'li çocukları takip eden klinikler tarafından, önerilen genetik testlerin yeterince kullanılmadığı da anlaşılmaktadır. GG/EY'li çocuklar için genetik testlerin kullanımıyla ilgili güncel eğitimlerin, pediatri uzmanlık müfredatından tıp eğitimi de kapsayacak şekilde eğitim seviyelerinin tüm basamaklara entegre edilmesi bu problemi çözmede son derece yardımcı olacaktır. En önemlisi ülkemizde GG/EY tanılı olgular için uygun genetik danışmanlığı sağlamak, prognozu belirleyebilmek ve gelecek nesillere yönelik birincil koruma sağlayabilmek için ülke genelinde uygulanabilecek sağlık politikalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Referanslar

1. Tassé, M.J., Luckasson, R., Nygren, M., AAIDD proposed recommendations for ICD-11 and the condition previously known as mental retardation, *Intellectual and developmental disabilities*, 2013, 51(2), 127–31.
2. Mukaddes, N.M., Ercan, E.S., Nörogelişimsel Bozukluklar; İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2018
3. Thapar, A., Rutter, M., Neurodevelopmental disorders. *Rutter's child and adolescent psychiatry*, 2015, 31–40.
4. Ismail, F.Y., Shapiro, B.K., What are neurodevelopmental disorders? *Current opinion in neurology*, 2019, 32(4), 611–616.
5. Demirci, A., İzmir il merkezinde 3-60 ay arası çocuklarda gelişme geriliği prevalansı, 2015
6. Tunçeli, H.İ., Zemmrat, R., Erken çocukluk döneminde gelişimin değerlendirilmesi ve önemi, *Eğitim Kuram ve Uygulama Araştırmaları Dergisi*, 2017, 3(3), 1–12.
7. Demirci, A., Kartal, M., Çocukluk dönemine ait önemli bir sorun: Gelişme geriliği ve erken tanının önemi, *The Journal of Turkish Family Physician*, 2012, 3(4), 1–6.
8. Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., Grody, W.W., Hegde, M., Lyon, E., Spector, E., Voelkerding, Rehm, H.L., 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, *Genetics in medicine*, 2015, 17(5), 405–423.

9. Moeschler, J.B, Shevell, M, Saul, R.A, Chen, E, Freedenberg, D.L, Hamid, R, Jones, M.C, Stoler, J.M, MD; Tarini, B.A, Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays, *Pediatrics*, 2014, 134(3), e903–18.
10. Muhle RA, Reed HE, Vo LC, Mehta S, McGuire K, Veenstra-VanderWeele J, Pedapati E, Clinical Diagnostic Genetic Testing for Individuals With Developmental Disorders, *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2017, 56(11), 910.
11. Miller, D.T, Adam, M.P, Aradhya, S, Biesecker, L.G, Brothman, A.R, Carter, N.P, Church, D.M, Crolla, J.A, Eichler, E.E, Epstein, C.J, Faucett, W.A, Feuk, L, Friedman, J.M, Hamosh, A, Jackson, L, Kaminsky, E.B, Kok, K, Krantz, I.D, Kuhn, R.M, Lee, C, Ostell, J.M, Rosenberg, C, Scherer, S.W, Spinner, N.B, Stavropoulos, D.J, Tepperberg, J.H, Thorland, E.C, Vermeesch, J.R, Waggoner, D.J, Watson, M.S, Martin, C.L, Ledbetter, D.H, Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies, *The American Journal of Human Genetics*, 2010, 86(5), 749–64.
12. Srivastava, S, Love-Nichols, J.A, Dies, K.A, Ledbetter, D.H, Martin, C.L, Chung, W.K, Firth, Frazier, T, Hansen, R.L, Prock, L, Brunner, H, Hoang, N, Scherer, S.W, Sahin, M, Miller, D.T, NDD Exome Scoping Review Work Group, Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. *Genetics in Medicine*, 2019, 21(11), 2413–21.
13. Michelson, D.J, Shevell, M.I, Sherr, E.H, Moeschler, J.B, Gropman, A.L, Ashwal, S, Evidence report: Genetic and metabolic testing on children with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society, *Neurology*, 2011, 77(17), 1629–35.
14. McGrew, S.G, Peters, B.R, Crittendon, J.A, Veenstra-VanderWeele, J, Diagnostic yield of chromosomal microarray analysis in an autism primary care practice: which guidelines to implement? *Journal of autism and developmental disorders*, 2012, 42(8), 1582–91.
15. Roesser, J, Diagnostic yield of genetic testing in children diagnosed with autism spectrum disorders at a regional referral center, *Clinical pediatrics*, 2011, 50(9), 834–43.
16. Savatt, J.M, Myers, S.M, Genetic testing in neurodevelopmental disorders, *Frontiers in Pediatrics*, 2021, 9, 52.
17. Amiet, C, Couchon, E, Carr, K, Carayol, J, Cohen, D, Are there cultural differences in parental interest in early diagnosis and genetic risk assessment for autism spectrum disorder? *Frontiers in pediatrics*, 2014, 2, 32.
18. Codina-Solà, M, Pérez-Jurado, L.A, Cuscó, I, Serra-Juhé, C. Provision of genetic services for autism and its impact on Spanish families, *Journal of autism and developmental disorders*, 2017, 47(10), 2947–56.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

