# Araştırma / Research

Epilepsi ve anlıksal yetiyitimi olan hastalarda moleküler karyotiplemenin klinik yararı

Clinical utility of of molecular karyotyping in epilepsy and intellectual disabilities patients

Atıl Bişgin1,2, Sevcan Tuğ Bozdoğan1,2

1Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Adana, Turkey

2Çukurova Üniversitesi AGENTEM (Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi), Adana, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2018;43(Suppl 1):.*

|  |  |
| --- | --- |
| **Abstract** | **Öz** |
| **Purpose:** The aim of this study was to investigate molecular karyotyping of epilepsy and intellectual disabilites and to reveal its relationship with these diseases. **Materials and Methods:** A total of 580 patients with a wide range of clinical problems underwent molecular karyotyping by Affymetrix CytoScan platform included in the study that were presented to Medical Genetics Policlinics of Balcali Hospital and Clinics, Cukurova University Faculty of Medicine. **Results:** Molecular karyotyping identified 41% microdeletions, 32% duplications and 50% both deletions and duplications in mental retardation patients; 16% microdeletion, 34% duplications and 50% both deletions and duplications in epilepsy patients; and 33.3% microdeletions, 44.4% duplications and 22.2% both deletions and duplications in mental retardation with epilepsy group. In addition, one of epilepsy group with uniparental disomy and 2 marker chromosomes were detected in this study. **Conclusion:** Our results demonstrate that molecular karyotyping and clinical interpretation by a medical geneticist is efficient in diagnosing chromosomal diseases. Moreover, molecular karyotyping might be more effective as a first tier testing in epilepsy and psychomotor retardation patients. | **Amaç:** Çalışmamızda epilepsi ve anlıksal yetiyitimlerinde ilk basamak tanı testi olarak moleküler karyotipleme yapmayı ve bu hastalıklar ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.**Gereç ve Yöntem:** Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Tıbbi Genetik Polikliniği'ne başvuran ve geniş bir klinik problem yelpazesi sergileyen 580 hastaya Affymetrix CytoScan platform aracılı moleküler karyotipleme yapıldı.**Bulgular:** Moleküler karyotipleme sonucunda anlıksal yetiyitimi olan hastaların %41’inde mikrodelesyon, %32’sinde duplikasyon ve %50’sinde hem delesyon hem de duplikasyon tespit edildi. Epilepsi hastalarının %16’sında mikrodelesyon, %34’ünde duplikasyon ve %50’sinde delesyon ve duplikasyon; anlıksal yetiyitiminin eşlik ettiği epileptik hastalarda %33,3 mikrodelesyon, %44,4 duplikasyon ve %22,2 hem delesyonlar hem de duplikasyon bulundu. Ayrıca, bu çalışmada bir epileptik hastada uniparental dizomi ve 2 hastada marker kromozom saptandı. **Sonuç:** Elde edilen sonuçlar, moleküler karyotipleme tekniğinin klinik rutinde uygulanmasının ve elde edilen verilerin tıbbi genetik uzmanı tarafından yorumlanmasının kromozom düzeyindeki anomalilerin veya sendromların tanınmasında faydalı olduğunu göstermektedir. Özellikle epilepsi ve anlıksal yetiyitimi olan hastaların tanısında ilk basamak tanı testi olarak moleküler karyotipleme tercih edilebilir. |
| **Key words:** Molecular karyotyping, epilepsy, intellectual disabilities | **Anahtar kelimeler**: Moleküler karyotipleme, epilepsi, anlıksal yetiyitimi |

# GİRİŞ

Serebral kortikal veya subkortikal nöronların, periyodik ve aşırı elektriksel deşarjlarına bağlı olarak ortaya çıkan semptomlar nöbet; nöbetlerin tekrarlayarak kronikleşmesi ise epilepsi olarak tanımlanır1,2. Epilepsi, her yaş grubunda görülebilen, kişideki serebral ve genetik bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkan tekrarlayıcı nöbetlerdir3. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) tarafından epilepsi ve nöbetlerin mevcut bilgi birikimine paralel olarak yeniden sınıflandırılması önerilmiştir2. ILAE’nin 2010 yılında tekrar düzenlenmesi sonucunda epilepsinin sınıflandırılmasında genetik, metabolik/yapısal ve nedeni bilinmeyen terimleri önerilmiştir2. ILAE’nin bu yeni sınıflandırılması ile epilepsi hastalarının etyolojisinde genetik faktörlerin etkili olduğu görüşü dikkat çekmiştir.

Anlıksal yeti yitimi; kavramsal, toplumsal ve uygulamalı alanlarda işlev eksiklikleri ile giden bir bozukluktur. Bireye uygun gelişim testleri ile doğrulanan akıl yürütme, sorun çözme, tasarlama, soyut düşünme, yargılama ve öğrenme gibi anlıksal işlevlerde eksiklikler vardır 4,5. Erken yaşta geçirilen enfeksiyonlar, metabolik olaylar, malnütrisyonlar, toksisite, kromozom anormallikleri (Down Sendromu, Frajil X) gibi etmenler anlıksal yetiyitimine neden olmaktadır6. Anlıksal yetiyitimi; kişisel sosyal, ince motor, dil ve kaba motor alanlardan en az ikisini kapsar. Beş yaş altı çocuklarda psikomotor gerilik terimi kullanılırken, beş yaş sonrası dönemde ise mental motor gerilik ifadesi kullanılır7.

Uzun yıllardır gerekli görülmesi durumunda klasik yöntemlerle birçok hastada kromozom analizleri gerçekleştirilmektedir. Konvansiyonel sitogenetik olarak adlandırılan bu yöntem ile yapılan kromozom analizinde kromozomlardaki sayısal ve yapısal anomaliler saptanabilmektedir. Mikroskop altında yapılan değerlendirme ile sayısal kromozom bozuklukları rahatlıkla tespit edilirken delesyon (parça kopması) ile duplikasyon (parça artışı) gibi yapısal kromozom bozuklarından sadece çok büyük olanlar saptanabilmektedir8,9. Konvansiyonel kromozom analizi ile 5 megabazdan daha büyük delesyon ve duplikasyonlar mikroskop altında ayırt edilebilmektedir. Son yıllarda gelişen mikrodizi tabanlı kopya sayısı değişikliklerinin analizine dayalı moleküler karyotipleme yöntemi ile ileri düzeyde analizlere imkan doğmuştur. Moleküler karytipleme yöntemleri ile tüm genom boyunca 300000 SNP taranarak her 10 kb’da bir baz kaybı veya kazancı saptanabilmekte, bu da konvansiyonel sitogenetik tetkiklere göre duyarlılığın 100-1000 kat arttığı anlamına gelmektedir 10,11. Genetik tanı laboratuvarlarında karyotip analizi ve moleküler karyotipleme ile kromozomların sayıları ve yapıları incelenerek epilepsi ve anlıksal yetiyitimi gibi hastalıkların nedenleri tanımlanabilmektedir. Özellikle de metafaz karyotiplemeye dayalı sitogenetik yöntemlerin hücre kültürüne dayalı bir tetkik olması, büyük oranda düşebilen bir güvenilirlik oranına sahip olması ve subjektif bir yöntem olması pratik uygulamada moleküler karyotiplemenin son yıllarda altın standart haline gelmesine neden olmuştur.

Epilepsi ve anlıksal yetiyitimi; dünya genelinde %1-3 oranında görülmekte ve bu oranın yarıdan fazlasının etyolojisinde genetik nedenler bulunmaktadır6,12. Bu genetik nedenlerin önemli bir kısmını kromozomal anomaliler oluşturmaktadır. Hemen her kromozomun anomalisi epilepside bildirilmiştir. Delesyonlar, duplikasyonlar ve ring kromozomlar literatürde en sık yer alan kromozomal anomalilerdir13-18. Ancak ülkemizde bu hastalıkların genetik etyolojisine yönelik bugüne kadar sınırlı sayıda çalışma yapılmış ve hastalara uygun şekilde ve yeteri kadar genetik danışmanlık verilmemiştir. Çalışmamızda, epilepsi ve anlıksal yetiyitimi görülen hastalarda moleküler karyotipleme yöntemiyle genom genelinde mikroskobik düzeyde saptanamayan delesyon ve duplikasyonların araştırılması amaçlanmıştır.

# GEREÇ VE YÖNTEM

2014 - 2017 tarihleri arası Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Klinik Genetik Polikliniğine başvuran ve endikasyon doğrultusunda moleküler karyotipleme istenen hastaların tümü (toplam 580 hasta) retrospektif olarak taranarak bu çalışma kapsamına alınmıştır. Hastaların hepsinden çalışma öncesinde onam formu alınmıştır. Bu çalışma yerel etik kurul tarafından da onaylanmıştır.

Hastaların periferik kanından elde edilen DNA örnekleri Affymetrix CytoScan platformu kullanılarak kayıplar için minimum 1 megabazlık, kazançlar için 2 megabazlık ve heterozigosite kaybı için de 5 megabazlık çözünürlükte tüm genom boyunca taranmıştır. Bu işlemler iki ana başlık altında sınıflandırılabilir:

Hibridizasyon: Her bir hastadan elde edilen yüksek kalite 500 ng DNA ilgili firmanın kullanım kılavuzu doğrultusunda (Affymetrix GeneChip Assay Manual) *Xbal* veya *HindIII* ile muamele edildikten sonra *Xbal* veya *HindIII* adaptörlere bağlanmıştır. Takip eden PCR amplifikasyonu sonrası fragmentasyon ve barkodlama işlemleri gerçekleştirilmiş ve hibridizasyonun gerçekleşmesi için çiplere örnekler yüklenerek hibridizasyon fırınına (Affymetrix Hybridisation Oven 640) yerleştirilmiştir. Sonrasında yıkama ve boyama işlemleri akışkanlar için olan otomatik sistemde (Affymetrix Fluidics Station 450) gerçekleştirilmiştir. Son olarak da okumaları yapmak üzere çip tarayıcıya (Affymetrix GeneChip Scanner 3000) yüklemeler yapılmıştır.

## İstatistiksel analiz

Elde edilen ham veriler CNAT V.2.0.0.9 (Affymeytix) yazılımı aracılığıyla genomik veri düzenleme algoritması doğrultusunda analiz edilmiştir. CNAT yazılımından elde edilen işlenmiş veriler bir veri tablosuna aktarılmış, kalite kontroller neticesinde sistem ve laboratuvar standartlarını karşılayan veriler; delesyonlar, duplikasyonlar ve normal veri olmak üzere üç ana gruba ayrılmıştır. Moleküler karyotipleme neticesinde elde edilen veriler yine ilgili firmanın analiz programı aracılı (Chromosome Analysis Suite – ChAS) yapılmış, elde edilen bulgular DECIPHER (Database of chromosomal imbalance and phenotype in humans), ECARUCA (European cytogeneticists association register of unbalanced chromosome aberrations) ve ISCA (International standards for cytogenomic arrays) veri bankaları üzerinden klinik önem açısından değerlendirmeye alınmıştır. Bulgular ışığında, çalışmaya dahil edilen hastaların klinik bilgileri, dosyaları ve polikliniğimizde tutulan kayıtları tekrar değerlendirilmiştir. Hastaların dismorfik özelliklerine göre re-fenotiplendirme yapılmış, yapılan genetik test sonucu tespit edilen değişikliklerin patojenik olup olmadıkları ayırt edilmiştir.

# BULGULAR

Moleküler karyotipleme sonucunda 580 hastanın 77’sinde (%13.3) anomali tespit edilirken, hastaların 503’ünde (%86.7) herhangi bir anomali tespit edilmemiştir. Kromozom anomalisi tespit edilen hastalar klinik semptomlarına göre 10 farklı grup altında toplanmıştır (Şekil 2). Bu hastaların %25.5’i anlıksal yetiyitimi, %19.7’si epilepsi, %14.6’sı çoklu konjenital anomaliler, %11,7’si yapısal beyin anomalileri, %7.3’ü gelişim geriliği, %7.3’ü disformik özellikler, %5.8’i mikrosefali/makrosefali, %2.9’u marker kromozom, %2.9’u otistik spektrum bozuklukları ve %2.2’si hipotonik infant olarak tanımlanmıştır.

Moleküler karyotiplenme sonucunda epilepsi hastalarının %16’sında mikrodelesyon, %34’ünde duplikasyon ve %50’sinde hem delesyon hem de duplikasyon saptandı. Anlıksal yetiyitimi olan hastaların %41’inde mikrodelesyon, %32’sinde duplikasyon, %50’sinde hem delesyon hem duplikasyon bulundu.

Tablo 1. Endikasyonlarına göre delesyon- duplikasyon oranları

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Endikasyon** | **% Delesyon** | **% Duplikasyon** | **% Delesyon + Duplikasyon** |
| Anlıksal yetiyitimi | 38 | 31 | 31 |
| Epilepsi | 35 | 44 | 22 |
| Çoklu konjenital anomali | 17 | 39 | 44 |
| Yapısal beyin anomalileri | 43 | 29 | 29 |
| Büyüme gelişme geriliği | 37.5 | 37.5 | 25 |
| Dismorfik bulgular | 25 | 25 | 50 |
| Mikrosefali/makrosefali | 28.5 | 62.5 |  |
| Marker kromozom |  | 100 |  |
| Otistik spektrum bozuklukları | 100 |  |  |
| Hipotonisite | 33 | 67 |  |
| Toplam | 36 | 43.8 | 20.2 |

Epilepsi ve anlıksal yetiyitiminin birlikte görüldüğü hastalarda ise % 33,3 oranında mikrodelesyon, %44,4 oranında duplikasyon ve %22,2 oranında hem delesyon hem de duplikasyon görüldü. Kromozom anomalisi tespit edilen hastaların birinin (%2,2) uniparental dizomili epilepsi, ikisinde (%4,3) ise marker kromozomu olduğu tespit edildi. Epilepsi ve anlıksal yetiyitimi görülen hastaların moleküler karyotipleme sonuçları Tablo 1’de verilmiştir.

# TARTIŞMA

İnsandaki genetik hastalıklar, kompleks kalıtım ile geçen hastalıklar, tek gen hastalıkları, kromozomal hastalıklar olmak üzere üç başlık altında toplanır. Kromozomal hastalıklar 5/1000 oranında görülmektedir19. Kromozom hastalıklar kromozom sayısı veya yapısında meydana gelen değişikliklerden ileri gelmektedir19. Moleküler yöntemlerin gelişmesi ile birlikte epilepsi ve anlıksal yetiyitimi hastalıklarının nedenleri arasında genetik sepeblerin de olduğu rapor edilmiştir. Ancak hala günümüzde toplum ve sağlık personeli bu konu hakkında yeterli bilgiye sahip değildir.

Epilepsi tüm dünyada sık görülen kronik nörolojik hastalıklardan biridir ve dünya üzerinde yaklaşık 50 milyon epilepsi hastası olduğu, bunun da yaklaşık %80’inin gelişmekte olan ülkelerde görüldüğü rapor edilmiştir20. Epilepsi nöbetlerinin ayrıcı tanısı oldukça çeşitlidir ve karmaşıktır12. Bu nedenle epilepsi hastaları uzun nöbetsiz dönemlerden sonra epilepsinin kronik bir hastalık olduğunu fark etmeyebilirler21. Febril konvülziyon (%23.3), kafa travması (%21.7) ve ailede epilepsi öyküsü (%18.3) olanlarda epilepsi görülme riski bulunmaktadır21. Aile öyküsü bulunanlarda epilepsi görülme riskinin olması ve son yıllarda moleküler tanı yöntemlerinin gelişmesi sonucu, genetik nedenler epilepsi hastalıklarının sebepleri arasında yer almıştır.

Iourov ve arkadaşları, Rusya’da epilepsili hastalarda yaptıkları moleküler karyotiplendirme çalışmasında, kromozomlarda bulunan delesyon ve duplikasyonların epilepsi hastalığı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir22. Yeung ve arkadaşları epilepsi hastası bir kız çocuğunda mikroduplikasyon rapor etmişlerdir23. Çalışmamızda epilepsi hastalarında mikrodelesyonlar ve duplikasyonlar tespit edilmiş olup, çalışma sonuçlarımız daha önceki araştırmaları desteklemektedir.

Çocukların motor gelişimindeki problemlerin erken dönemde saptanması sınırlamaları ve kısıtlamaları hakkında bilgi sağlayarak, eğitim programında düzenlemeler yapılarak çocuğun tam gelişimine ulaşması sağlanabilir. Psikomotor gelişimin çocuklardaki psikolojik ve sosyolojik becerilerin organizasyonudur ve bu organizasyonun %75’i kişisel genetik süreç ve %25’i ise çevresel uyaranlar ve deneyim ile ilişkilidir24,25. Uluslararası göstergeler anlıksal yetiyitiminin %12-18 oranında olduğunu göstermektedir. Ancak Delgado ve arkadaşlarının İspanya’da yaptıkları çalışmada %20 anlıksal yetiyitimi tespit etmişlerdir24. Bu da son yıllarda anlıksal yetiyitiminin giderek arttığını ve erken tanının hastanın yaşam standartlarını etkileyebileceğini ortaya koymaktadır.

Anlıksal yetiyitimine yol açan birçok faktör sıralanabilir ancak olguların sadece dörtte birinde etyolojik nedenler ortaya konulmuştur6. Genetik nedenlerde anlıksal yetiyitimi nedenleri arasında yer almaktadır. Çalışmalarda anlıksal yetiyitimine etyolojik faktörlerini ortaya koymada genetik tanı testlerin ve genetikçilerin önemi vurgulanmaktadır6. Stankiewicz ve arkadaşları karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (CGH array) yöntemi idiopatik mental motor geriliği görülen hastalarda kromozom bozuklukları saptamışlardır26. Cardoso ve arkadaşları mental motor geriliği ve epilepsi hastalarında yaptıkları moleküler çalışma sonucunda bu hastalıkların 5q14.3-q15 delesyonunun ilgili olduğunu rapor etmişlerdir27. Bizim çalışma snuçlarımızda anlıksal yetiyitimi görülen hastalarda mikrodelesyon ve duplikasyonlar tespit edilmiştir. Araştırma sonuçlarımız daha önceki çalışmaları desteklemektedir. Çalışmamızda %4.3 oranında marker kromozom bulunmuştur. Literatürde her 1000 yeni doğanın %0.45’inde marker kromozomun ortaya çıktığı bildirilmektedir. Crolla ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada marker kromozoma sahip hastaların yaklaşık % 40’ında anormal fenotip saptanmıştır28.

Son yıllarda genlerin, dizilimlerinin, yapılarının ve fonksiyonlarının anlaşılmasıyla da genetik tıp alanında daha da önem kazanmıştır. Bu süreç içerisinde uygulanan genetik tanı yöntemleri de giderek çeşitlenmiş ve yeni gelişen teknikler ile çok sayıda klinik branşa tanı ve araştırma alanında hizmet verir hale gelmiştir. Kromozomal evreye girmiş olan DNA’da meydana gelen translokasyon, delesyon, insersiyon, inversiyon, duplikasyon gibi sayısal değişiklikler birçok hastalığın etyoloji hakkında bilgi vermektedir. Ayrıca iyi alınan bir aile öyküsü genetik hastalıkla ilgili bilgi vermekte ve kromozom analizi ile moeküler testleringenetik uzmanları tarafından hasta kliniği ile birlikte yorumlanması tanıyı kolaylaştırmaktadır. Çalışmamız, aile öyküsünde epilepsi ve anlıksal yetiyitimi olan hastaların klinik genetik polikliniğine konsülte edilmesi ve tanı için moleküler karyotipleme gibi testlerin yapılması gerektiğini vurgulamaktadır.

# KAYNAKLAR

1. Erdinç OO. İskemik strok ve epileptik nöbetler. Turk Serebrovaskuler Hastalıklar Dergisi. 2010;16:31-5.
2. Bingöl CA. Epilepsi rehberi, Türk Nöroloji Derneği Epilepsi Çalışma Grubu. Epilepsi. 2012;18:26-38.
3. Adadıoğlu Ö, Oğuz S. Epilepsi ve öz yönetim. Epilepsi. 2016;22:1-4.
4. American Psychiatric Association. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.; DSM–5). WashingtonDC, American Psychiatric Association, 2013.
5. Harris JC, Greenspan S. Definition and Nature of Intellectual Disability. In: Singh N. (eds) Handbook of Evidence-Based Practices in Intellectual and Developmental Disabilities. Evidence-Based Practices in Behavioral Health, Springer, Cham. 2016.
6. Kozan S, Torun D, Bahçe M, Güran S. Psikomotor gerilik ile refere edilen bir olguda saptanan marker kromozom ve klinik bulgularla korelasyon. Cumhuriyet Tıp Dergisi. 2010;32:247-250.
7. Bennabi D, Vandel P, Papaxanths C, Pozzo T, Haffen E. Psychomotor retardation in depression: a systematic review of diagnostic, pathophysiologic, and therapeutic implications. Biomed Res Int. 2013;2013:158746.
8. Saltık S, Karatoprak EY, Taşel B. Tüberoskleroz kompleksi tanılı hastalarda epilepsinin özellikleri ve klinik seyri. Türk Ped Arş. 2013;123-130.
9. Esposito G, Tremmolaterra MR, Savarese M, Spiniello M, Patrizio MP, Lombardo B et al. Unraveling unusual X-chromosome patterns durng fragile-X syndrome genetic testing. Clin Chim Acta. 2018;476:167-172.
10. Rauch A, Rüschendorf F, Huang J, Trautmann U, Becker C, Thiel C et al. Molecular karyotyping using an SNP array for genomewide genotyping. J Med Genet. 2004;41:916-922.
11. Hagenkord JM, Monzon FA, Kash SF, Lilleberg S, Xie Q and Kant JA. Array-Based Karyotyping for Prognostic Assessment in Chronic Lymphocytic Leukemia: Performance Comparison of Affymetrix 10K2.0, 250K Nsp, and SNP6.0 Arrays. [J Mol Diagn.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jill+M.+Hagenkord%2C*+Federico+A.+Monzon%2C%E2%80%A0%E2%80%A1+Shera+F.+Kash%2C*+Stan+Lilleberg%2C*+Qingmei+Xie%2C*+and+Jeffrey+A.+Kant%C2%A7) 2010;12:184-96.
12. Noh GJ, Asher JT, Graham JM. Clinical review of genetic epileptic encephalopathies. Eur J Med Genet. 2012;55:281-298.
13. [Specchio N](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Specchio%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23159383), [Trivisano M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Trivisano%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23159383), [Serino D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Serino%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23159383), [Cappelletti S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cappelletti%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23159383), [Carotenuto A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Carotenuto%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23159383), [Claps D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Claps%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23159383) et al. Epilepsy in ring 14 chromosome syndrome. Epilepsy Behav. 2012;25:585-92.
14. [Kluger G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kluger%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23483447), [Koehler U](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Koehler%20U%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23483447), [Neuhann TM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Neuhann%20TM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23483447), [Pieper T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pieper%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23483447), [Staudt M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Staudt%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23483447), [von Stülpnagel C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=von%20St%C3%BClpnagel%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23483447). Generalized epilepsy in two patients with 5p duplication. Neuropediatrics. 2013;44:225-9.
15. [Incecik F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Incecik%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24382541), [Hergüner MO](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Herg%C3%BCner%20MO%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24382541), [Mert G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mert%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24382541), [Erdem S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Erdem%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24382541), [Altunbaşak S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Altunba%C5%9Fak%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24382541). Ring chromosome 14 syndrome presenting with intractable epilepsy: a case report. [Turk J Pediatr.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ring+chromosome+14+syndrome+presenting+with+intractable+epilepsy%3A+a+case+report.) 2013;55:549-51.
16. [Chahine L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chahine%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24021842), [Abou-Khalil B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Abou-Khalil%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24021842), [Siren A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Siren%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24021842), [Andermann F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Andermann%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24021842), [Hedera P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hedera%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24021842), [Ge Q](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ge%20Q%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24021842) et al. A new locus for familial temporal lobe epilepsy on chromosome 3q. Epilepsy Res. 2013;106:338-44.
17. [Daber RD](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Daber%20RD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22406087), [Conlin LK](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Conlin%20LK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22406087), [Leonard LD](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Leonard%20LD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22406087), [Canevini MP](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Canevini%20MP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22406087), [Vignoli A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Vignoli%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22406087), [Hosain S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hosain%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22406087) et al. Ring chromosome 20. Eur J Med Genet. 2012;55:381-7.
18. [Verrotti A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Verrotti%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26552569), [Carelli A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Carelli%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26552569), [di Genova L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=di%20Genova%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26552569), [Striano P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Striano%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26552569). Epilepsy and chromosome 18 abnormalities: A review. Seizure. 2015;32:78-83.
19. Munis Dündar. Tıbbi Genetik ve Klinik Uygulamaları. MGRUP Matbaacılık, Kayseri. 2016.
20. Brodie MJ, Kwan P. Epilepsy in elderly people. BMJ. 2005;331:1317-22.
21. Ünal Y, Kutlu G. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Epilepsi Polikliniği’nde İzlenen dirençli epilepsi hastalarının demografik ve klinik bulguları. Epilepsi. 2016;22:114-9.
22. Iourov IY, Vorsanova SG, Kurinnaia OS, Zelenova MA, Silvanovich AP and Yurov YB. Molecular karyotyping by array CGH in a Russian cohort of children with intellectual diasbility, autism, epilepsy and congenital anomalies. [Mol Cytogenet.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Molecular+karyotyping+by+array+CGH+in+a+Russian+cohort+of+children+with+intellectual+diasbility%2C+autism%2C+epilepsy+and+congenital+anomalies.) 2012;5:46.
23. Yeung A, Ingrid DB, Scheffer E, Carranza D, Burgess T, Slaer HR et al. 4.45 Mb microduplication in chromosome band 14q2 including FOXG1 in a girl with refractory epilepsy and intellectual impairment. Eur J Med Genet. 2009;52:440-2.
24. Delgado L, Montes R, Prieto JA. Prevalence of psychomotor retardation and its relation to the sensory profile in preschool children. J Hum Gowth Dev. 2016;26:323-30.
25. Buyukdura JS, McClintock SM, Croarkin PE. Psychomotor retardation in depression: Biological underprinnings, measurement, and treatment. Prog Neuropsycopharmacol Biol Psycthiatry. 2011;35:395-409.
26. Stankiewicz P, Beaudet AL. Use of array CGH in the evaluation of dysmorphology, malformations, developmental delay, and idiopathic mental retardation. Curr Opin Genet Dev. 2007;17:182-92.
27. Cardoso C, Boys A, Parrini E, Mignon-Ravix C, McMahon JM, Khantane S et al. Periventricular heterotopia, menal retardation, and epilepsy associated with 514.3-q15 deletion. Neurology. 2009;72:784-92.
28. Crolla JA, Youngs SA, Ennis S, Jacops PA. Supernumerary marker chromosomes in man: parental origin mosaicism and maternal age revised. Eur J Hum Genet. 2005;13:154-60.