



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



ATİPİK PSİKİYATRİK BELİRTİLERİ OLAN HASTALARDA FRAJİL X TARAMASI

Dr. İrem AKYOL ERTEKİN

**RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Doç. Dr. Berker DUMAN

ANKARA

2025

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATİPİK PSİKİYATRİK BELİRTİLERİ OLAN HASTALARDA
FRAJİL X TARAMASI

Dr. İrem AKYOL ERTEKİN

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Berker DUMAN

ANKARA
2025

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Atipik Psikiyatrik Belirtileri Olan Hastalarda Frajil X Taraması” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 27.07.2023 tarihinde, İ07-444-23 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

Atipik Psikiyatrik Belirtileri Olan Hastalarda Frajil X Taraması

Yazar İrem Akyol Ertekin



İrem Akyol Ertekin Tez

ORJİNALLİK RAPORU

%**9**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**6**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**7**

YAYINLAR

%**5**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL ONAY SAYFASI

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı, Soyadı	: İrem AKYOL ERTEKİN	Sınav tarihi:
Anabilim/Bilim Dalı	: Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	13/01/ 2025...
Tez Danışmanı	: Doç.Dr.Berker DUMAN	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı : Atipik Psikiyatrik Belirtileri Olan Hastalarda Frajil X Taraması

Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☐ Kabulüne

☐ Reddine

☒ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☒ Oy birliği

☐ Oy çokluğu

ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı

Prof.Dr.Meram Can SAKA

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Doç.Dr.Berker DUMAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Dr.Öğretim Üyesi Kazım Cihan CAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın ilk günlerinden bu yana bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, bana her zaman sabır ve hoşgörüyle destek olan değerli tez danışmanım Doç. Dr. Berker DUMAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerinden faydalanma fırsatı bulduğum, akademik ve mesleki gelişimime katkı sağlayan başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Meram Can SAKA, Dr. Öğr. Üyesi Rifat Serav İLHAN ve Doç. Dr. Burçin ÇOLAK olmak üzere Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD'nin tüm değerli öğretim üyelerine,

Tez çalışmam sürecinde tanıma fırsatı bulduğum ve bu süreçte özverisini ve desteğini her zaman hissettiğim Doç. Dr. Mustafa Türker DUMAN'a,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum için kendimi şanslı hissettiğim ve tez çalışmam sürecinde de desteğini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Kazım Cihan CAN'a,

TTU-2024-3136 proje kodu ile çalışmamı destekleyen Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne;

Uzmanlık eğitimimin en başında tanıdığım, her geçen yılın arkadaşlığımızı daha da kuvvetlendirdiği Dr. Selin Karakaya ÇADIRCI'ya ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım, tez sürecinde yardımlarını esirgemeyen tüm değerli çalışma arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan, ilgi, sevgi ve desteklerini hissettiren sevgili annem Nesrin AKYOL ve babam Rıza Gürkan AKYOL'a,

Ve bu zorlu süreçte her zaman yanımda olan, sevgisini hep hissettiren canım eşim Dr. Erdem ERTEKİN'e

İçten teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul Onay Sayfası	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Şekiller Dizini	xi
Tablolar Dizini	xii
Çizelgeler Dizini	xiii
Grafikler Dizini	xiv
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	7
4.1. Frajil X Sendromu (FXS)	7
4.1.1. Tanım	7
4.1.2. Epidemiyoloji	7
4.1.3. Tarihçe	7
4.1.4. Patofizyoloji	8
4.1.5. FXS Klinik Bulguları	10
4.2. Frajil X Premutasyonu (FXPM) ve Gri Bölge	11
4.2.1. Tanımlar	11
4.2.2. Epidemiyoloji	11
4.2.3. Patofizyoloji	12
4.3. FXPM ve İlişkili Durumlar (FXPAC)	12
4.3.1. Frajil X ile İlişkili Tremor/Ataksi Sendromu (FXTAS)	13
4.3.2. Fragile X ile İlişkili Primer Over Yetmezliği (FXPOI) ya da Erken Over Yetmezliği (EOY)	14
4.3.3. Frajil X ile İlişkili Nöropsikiyatrik Durumlar (FXANC)	15
4.3.3.1. Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB)	15
4.3.3.2. Gelişimsel ve Bilişsel Bozukluklar	19
4.3.3.3. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite	23
4.3.3.4. Duygudurum Bozuklukları	24
4.3.3.5. Anksiyete Bozuklukları	25
	vi

4.3.3.6. Obsesif Kompulsif Bozukluk ve İlişkili Bozukluklar	26
4.3.3.7. Diğer Psikiyatrik Bozukluklar	27
4.3.3.8. Demans	28
4.3.4. Frajil X, Çeşitli İlişkili Durumlar (FXVAC) ve Hastalarda Görülen Diğer Nörolojik Belirtiler	29
5. GEREÇ ve YÖNTEM	32
5.1. Örneklem Seçimi ve Tarama Algoritmasının Oluşturulması	32
5.1.1. Örneklem Seçimi	32
5.1.1.1. Dahil Edilme Kriterleri	33
5.1.1.2. Dışlama Kriterleri	33
5.1.2. Tarama Algoritmasının Oluşturulması	33
5.2. Çalışmanın Yöntemi	34
5.2.1. DNA İzolasyonu ve Kalite Kontrolü	35
5.2.1.1. DNA İzolasyonu	35
5.2.1.2. Nanodrop ile Safılık ve Kalite Tayini	35
5.2.2. Amplifikasyon	35
5.2.2.1. TBE'nin (tris borat EDTA) Hazırlanışı	37
5.2.2.2. 5.0.5 M EDTA'nın (Etilendiamintetraasetik asit) Hazırlanışı	38
5.2.3. LabGscan FRAXA PZR Kiti	38
5.2.4. Qsep100 Bio-fragment Analyzer	38
5.3. İstatistiksel Analiz	39
6. BULGULAR	40
6.1. Tüm Hastalar	40
6.2. Tam Mutasyon ve Gri Bölge Taşıyıcıları	41
6.3. Tam Mutasyon ve Gri Bölge Taşıyıcılarının Tarama Algoritmasından Aldıkları Puanların Belirti Gruplarına Göre Dağılımı	42
6.4. Tam Mutasyon ve Gri Bölge Taşıyıcılarının Tarama Algoritmasındaki Belirti Gruplarına Göre Klinik Özelliklerinin Dağılımı	43
6.4.1. Tam Mutasyon	43
6.4.2. Dar Tanımlı Gri Bölge Taşıyıcıları	43
6.4.3. Geniş Tanımlı Gri Bölge Taşıyıcıları	45
6.5. Dar Tanımlı ve Geniş Tanımlı Gri Bölge Taşıyıcılarının Tarama Algoritmasından Aldıkları Puanların Karşılaştırılması	47

7. TARTIŞMA	48
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	55
8.1. Sonuçlar	55
8.2. Öneriler	55
9. KAYNAKLAR	57
10. EKLER	77
Ek-1: Tabakalandırılmış Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	77
Ek-2: Tarama Algoritması	80



SİMGELER VE KISALTMALAR

5' -UTR	: 5' translasyona uğramayan
AGG	: Arjinin, guanin, guanin
BAP	: Geniş otizm fenotipi
CGG	: Sitozin, guanin, guanin
DEHB	: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu
EOY	: Erken over yetmezliği
ET	: Esansiyel tremor
EY	: Entelektüel yetersizlik
FMR1	: Frajil X mental retardasyon 1 geni
FMRP	: Frajil X mental retardasyon proteini
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
FXANC	: Frajil X ile ilişkili nöropsikiyatrik durumlar
FXAND	: Frajil X ile ilişkili nöropsikiyatrik bozukluklar
FXPAC	: Frajil X premutasyonu ve ilişkili durumlar
FXPM	: Frajil X Premutasyonu
FXPOI	: Frajil X ilişkili primer over yetmezliği
FXS	: Frajil X sendromu
FXTAS	: Fragile X ile ilişkili Tremor/Ataksi Sendromu
FXVAC	: Frajil X, çeşitli ilişkili durumlar
GABA	: Gama-aminobütirik asit
L-HPA	: Limbik-hipotalamik-hipofiz-adrenal
MAPK	: Mitojen aktif protein kinaz
mGluR5	: Metabotropik glutamat reseptörü 5
MSS	: Merkezi sinir sistemi
mTOR1	: Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi 1
NMDAR	: N-metil-D-aspartat reseptörü
OKB	: Obsesif kompulsif bozukluk
OSB	: Otizm spektrum bozukluğu
PM	: Premutasyon
PMT	: Premutasyon taşıyıcılığı

PTEN : Fosfataz ve tensin homologu

PZR : Polimeraz zincir reaksiyonu



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 5.1. PZR örneklerinin %3'lük agaroz jelde yürütülmesi	37
Şekil 5.2. HaeIII Marker görüntüsü	37
Şekil 5.3. Kadın hasta örneğinin Qsep100 cihazındaki görüntüsü.....	39



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 6.1. Katılımcıların tarama algoritmasındaki belirti gruplarına göre dağılımı	40
Tablo 6.2. Dar ve geniş tanımlı gri bölge taşıyıcılarının dağılımı.....	41
Tablo 6.3. Tam mutasyon, dar ve geniş tanımlı gri bölge taşıyıcılarının tarama algoritmasından aldıkları puanların belirti gruplarına göre dağılımı	42



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 5.1. PZR reaksiyonu için mixin hazırlanışı.....	36
Çizelge 5.2. Çalıştırılan PZR programı	36
Çizelge 5.3. Çalıştırılan PZR programı (32 DÖNGÜ).....	38



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 6.1. Katılımcıların tarama algoritmasındaki belirti gruplarına göre dağılımı	41
--	----



1. ÖZET

Atipik Psikiyatrik Belirtileri Olan Hastalarda Frajil X Taraması

Amaç: Frajil X ilişkili hastalıklar, frajil X sendromu (FXS) ve frajil X premutasyonu (FXPM) içeren nöropsikiyatrik hastalık grubudur. FXS, Frajil X Mental Retardasyon 1 geninin (FMR1) 5' translasyona uğramayan bölgesindeki sitozin, guanin, guanin adacık (CGG) tekrar sayısının >200 olmasıyla karakterizedir. Tekrar sayısının 55 ila 200 arasında olmasına premutasyon (PM) denir. Premutasyon taşıyıcılığı (PMT), genel popülasyonda, erkeklerde 1:400, kadınlarda 1:200 olmak üzere oldukça sıktır. Taşıyıcılarda Erken Over Yetmezliği (EOY) ve Fragile X ile ilişkili Tremor Ataksi Sendromu (FXTAS) olmak üzere iki sendromun ortaya çıktığı bilinmektedir. Bununla birlikte, taşıyıcılarda, aşikâr fenotipik ve nörobilişsel bulgular olmadan ve ilerde FXTAS ve EOY gelişiminden bağımsız olarak bazı dahili ve psikiyatrik belirtilerin genel nüfusa göre yaygın olduğu ve atipik özellikler gösterdiği fark edilmiştir. Bu çalışmanın amacı, FMR1 geni ile ilişkili olduğu düşünülen atipik psikiyatrik ve dahili belirtileri içerecek şekilde oluşturulmuş bir tarama algoritması ile seçilecek hastalarda FXPM taraması yapmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, FXPM ile ilişkili belirtileri hedef alan ve çalışmaya özgü olarak geliştirilen tarama algoritmasından 3 puan ve üzerinde alan 75 kadın (%37,5) ve 125 erkek hasta (%62,5) dahil edilmiştir. Katılımcılardan alınan kan örnekleri, moleküler yöntemlerle analiz edilmiştir. Moleküler analizler için, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), LabGscan FRAXA PZR Kiti, Qsep100 Bio-fragment analyzer cihazı kullanılmıştır. Moleküler analizler sonucunda saptanan dar tanımlı ve geniş tanımlı gri bölge taşıyıcılarının tarama algoritmasından elde ettikleri puanlar arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlılığını belirlemeye yönelik olarak Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Bulgular: Katılımcıların birinde (%0,05) tam mutasyon saptanmıştır. FMR1 geninde 41 ila 55 arası CGG tekrar sayısının varlığı gri bölge taşıyıcılığı olarak kabul edildiğinde örneklemin %4'ü (n=8) dar tanımlı gri bölge taşıyıcısı; CGG tekrar sayısı 34 ila 55 tekrar olarak kabul edildiğinde örneklemin %18'i (n=36) geniş tanımlı gri bölge taşıyıcısı olmaktadır. Dar tanımlı (n=8) ve geniş tanımlı (n=28) gri bölge taşıyıcılarının tarama algoritmasından aldıkları

puanların karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi uygulandığında iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür ($U= 98,50$, $Z=-0,517$, $p=0.605$)

Sonuç: Atipik psikiyatrik belirtileri olan hastalarda gri bölge taşıyıcılığının genel popülasyona göre daha yüksek sıklıkta görüldüğü saptanmıştır. Dar tanımlı ve geniş tanımlı gri bölge taşıyıcılarının tarama algoritmasından aldıkları puanlar karşılaştırıldığında aradaki farkın anlamlı olmaması, “geniş tanımlı gri bölge” tanımının daha doğru bir tanımlama olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Frajil X sendromu, Frajil X mental retardasyon 1 geni (FMR1 geni), Frajil X premutasyonu, atipik psikiyatrik belirtiler, Frajil X gri bölge taşıyıcılığı

2. ABSTRACT

Fragile X Screening in Patients with Atypical Psychiatric Symptoms

Aim: Fragile X-related disorders are a group of neuropsychiatric disorders that include fragile X syndrome (FXS) and fragile X premutation (FXPM). FXS is characterized by more than 200 cytosine-guanine-guanine (CGG) repeats in the 5' untranslated region of the Fragile X Mental Retardation 1 (FMR1) gene. A repeat number between 55-200 is called premutation (PM). PM carrier status (PMC) is relatively common in the general population, with an estimated prevalence of 1 in 400 males and 1 in 200 females. Two syndromes associated with carriers are Premature Ovarian Failure (FXPOI) and Fragile X Tremor Ataxia Syndrome (FXTAS). However, it has been observed that regardless of the future development of FXTAS or POI, some physical and psychiatric symptoms are prevalent and show atypical features in carriers compared to the general population, without overt phenotypic and neurocognitive findings. The aim of this study is to screen for FXPM in selected patients with a screening algorithm designed to include atypical psychiatric/internal symptoms thought to be associated with the FMR1 gene.

Materials and Methods: 75 female (37.5%) and 125 male patients (62.5%) are included to study who scored 3 or higher on a screening algorithm which is specifically developed for this study to target symptoms associated with FXPM. Blood samples collected from the participants were analyzed using molecular methods, including polymerase chain reaction (PCR), the LabGscan FRAXA PCR Kit, and Qsep100 Bio-fragment analyzer. Mann-Whitney U test was used to determine the statistical significance of the differences between the scores obtained from the screening algorithm of narrowly defined and broadly defined gray zone carriers detected as a result of molecular analysis.

Results: A full mutation was identified in one participant (0.05%). In the case that gray zone carrier status was defined by the presence of 41–55 CGG repeats in the FMR1 gene, 4% of the sample (n=8) were identified as narrowly defined gray zone carriers. Expanding the definition to include 34–55 CGG repeats classified 18% of the sample (n=36) as broadly defined gray zone carriers. The Mann-Whitney U test comparing the screening algorithm scores of

narrowly defined (n=8) and broadly defined (n=28) gray zone carriers revealed no significant differences between the two groups ($U= 98,50$, $Z=-0,517$, $p=0.605$)

Conclusions: Gray zone carrier status was found to be more frequent in patients with atypical psychiatric symptoms than in the general population. The absence of significant differences in the screening algorithm scores between narrowly defined and broadly defined gray zone carriers suggests that the term “broadly defined gray zone” may be a more accurate definition.

Key Words: Fragile X syndrome, Fragile X mental retardation 1 gene (FMR1 gene), Fragile X premutation, atypical psychiatric symptoms, Fragile X gray zone carrier

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Frajl X ilişkili bozukluklar, merkezi sinir sistemini (MSS) gelişimsel olarak etkileyen ve frajl X sendromu (FXS) ve frajl X premutasyonu (FXPM) gibi nöropsikiyatrik bozuklukları içeren bir grup sendromdur [1]. FXS, Down Sendromundan sonra kalıtsal zekâ geriliğinin ikinci; otizm spektrum bozukluğunun (OSB) monogenik en sık sebebidir. Erkeklerde 1:3600, kadınlarda 1:4000-6000 oranlarında görülmektedir [2, 3]. FXS etiyolojisinde, X kromozomunun uzun kolunun distalinde yer alan, Xq27.3, frajl X mental retardasyon 1 geninin (FMR1) 5' ucun translasyona uğramayan bölgesindeki CGG tekrar sayısı artışı rol oynamaktadır [2, 4-6]. CGG tekrar sayısı 200'den fazla olduğunda FMR1 geni metilasyona uğrayarak susturulur ve ilgili protein, *Frajl X Mental Retardasyon Proteini* (FMRP), üretilmez. CGG tekrarının 200'ü aştığı tekrar sayıları tam mutasyon olarak adlandırılır ve klinikte tipik FXS belirtilerine neden olur. Tekrar sayısının 55 ila 200 arasında olması premutasyon taşıyıcılığı (PMT) olarak isimlendirilir [7]. Erkeklerde 1:400, kadınlarda 1:200 olmak üzere genel popülasyonda PMT oldukça sıktır [8]. Güncel çalışmalar, taşıyıcılarda erken over yetmezliği (EOY) ve frajl X tremor ataksi sendromunun (FXTAS) genel popülasyona göre daha sık görüldüğünü bildirmektedir [7]. Ancak FXTAS veya EOY gelişim riskinden bağımsız, aşikâr fenotipik ve nörobilişsel bulgular olmadan dahi bazı psikiyatrik belirtilerin genel nüfusa göre yaygın olduğu klinik pratikte gözlenmektedir. Özellikle kadınlarda bu belirtiler sıklıkla eşik altı seviyede olmaktadır [3].

Eşik altı OSB belirtileri [9], bilişsel bozukluklar [10], anksiyete bozuklukları [11], duygudurum bozuklukları [12], obsesif kompulsif bozukluk (OKB) [13], uyku bozukluğu [14] ve kişilik bozuklukları [15] taşıyıcılarda görülen psikiyatrik belirti ve bozukluklardan bazılarıdır. Bu belirtilerin belirli bir kümelenme gösterdiği düşünülmekle birlikte halen güncel literatürde herhangi bir örüntü tanımlanmamıştır. Bu durumun olası sebepleri arasında, FXS, FXTAS ya da EOY ile ilişkili fenotipik bulgular ve majör nörobilişsel bulguların yokluğunda PMT'lerde görülen psikiyatrik belirtilerin genel toplumda sıklıkla rastlanan belirtiler olması ve bu hastaların genellikle bir veya birden çok deskriptif psikiyatrik tanı ile takip edilmesi olabilir. Ne var ki bu hastaların belirtilerindeki atipi, tedaviye yetersiz klinik yanıt, ilaç yan etkilerine karşı artmış duyarlılık gibi klinik özellikler dikkat çekmektedir [3].

Klinik pratikte genetik etiyoloji düşünülmeksizin tedavi edilen bazı PM vakaları, altta yatan genetik hastalıkları sebebiyle, tedaviye dirençli olarak değerlendirilip çoklu ilaç kullanımına ve artmış yan etki yüküne maruz kalıyor olabilir. Bu sebeple psikiyatriye başvuran hastalarda hangi klinik tabloların FXPM'ye işaret edebileceğinin anlaşılması önemlidir. Bu hastalarda klinik bir belirti örüntüsünün tespit edilip FXPM tanısının konulması, ilerde ortaya çıkabilecek FXTAS ve EOY gibi sendromları açısından klinik dikkate, ilaca dirençli olarak değerlendirilen vakalarda davranışsal problemlere odaklanamaya ve ailelere genetik danışmanlık yapılmasına yardımcı olabilir. Tanıda FXPM düşünülmesi belirtilerin çoklu olduğu, ek dahili belirtilerin olduğu karmaşık durumlarda gereksiz tetkik ve tedavilerin yapılmasının önüne geçebilir. Tüm bunların ışığında çalışmadaki amacımız, psikiyatri kliniğine başvuran hastalarda, önceki çalışmalar ve klinik deneyimlerimizden elde ettiğimiz bilgilerle oluşturduğumuz tarama algoritmasından yararlanarak, algoritmaya göre riskli olarak değerlendirilen olgularda FXPM taraması yapmak ve eğer varsa FXPM için karakteristik bir belirti örüntüsü tanımlamaktır. Ana hipotezimiz, psikiyatrik belirtilerin FXPM'li hastalarda oldukça sık görüldüğüdür. İkinci hipotezimiz, FXPM'nin konvansiyonel psikiyatrik tanılardan çok karmaşık/atipik psikiyatrik tablolara sebep olduğudur.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Frajil X Sendromu (FXS)

4.1.1.Tanım

FXS, X kromozomunda yer alan FMR1 genindeki mutasyondan kaynaklanan genetik ve nörogelişimsel bir bozukluktur [1]. Bu gendeki CGG tekrar sayısının 200'ün üzerinde olması etkilenen bireylerde tam mutasyona sebep olmakta ve OSB, entelektüel yetersizlik (EY) ve bazı dismorfik özellikler gibi belirtilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır [16]. FXS, monogenik nedene bağlı OSB'nin en sık, kalıtsal zeka geriliğinin Down Sendromundan sonra ikinci en sık nedenidir [1].

4.1.2. Epidemiyoloji

Genetik ve klinik heterojenite, FXS'de tanı konulmasını ve dolayısıyla yaygınlığın değerlendirilmesini zorlaştırmıştır. Genel popülasyonda yapılan yaygınlık çalışmaları, EY ya da OSB gibi özgül tanıli hasta gruplarında yapılan çalışmalara göre oldukça azdır. 2014 yılında yapılan bir meta-analizde, FXS'nin genel popülasyondaki sıklığı erkekler için 1:7000, kadınlar için 1:11000 olarak değerlendirilmiştir [17]. Hastalığın X kromozomuna bağlı doğası, semptom şiddeti bakımından erkek ve kadınlar arasında önemli farklara sebep olmaktadır. Normal bir X kromozomu sayesinde kadınlar daha az etkilenme eğilimindedir ve bu nedenle FXS tanısı alan erkeklerin %10'u bağımsız yaşayabilirken bu oran kadınlarda %44'tür [18].

4.1.3. Tarihçe

Frajl X Sendromu ilk kez, 1943 yılında Julia Bell ve James Purdon Martin tarafından tanımlanmıştır. Martin ve Bell, 17 yılı aşkın süre takip ettikleri geniş bir ailenin soyağacında sağlıklı olarak tanımlanan annelerden doğan 11 erkek bireyde EY olduğunu görmüştür. Ayrıca bu ailede, daha hafif etkilenme gösteren kadın üyeler de tanımlamışlardır. Bu, X kromozomuna

bağlı kalıtım gösteren EY'nin ilk bildirimidir [19]. 1969 yılında Lubs, 3 kuşakta EY'ye sahip bireyleri bulunan bir ailede, X kromozomu üzerinde sekonder konstrüksiyona sahip "marker kromozom" tanımlamıştır [4]. Sonraki araştırmalar erkeklerde, X kromozomunun uzun kolunun distal kısmına yakın kırılğan bir bölgeyi ortaya çıkarmıştır. Yüksek rezolüsyonlu mikroskop ile kırılğan bölge, Xq27.3 bandında sublokalize edilmiştir [20]. 1991 yılında Verkerk ve ark. ilk kez insan FMR1 genini tanımlayarak FMR1'in 5' translayona uğramayan (5' -UTR) bölgesindeki CGG trinükleotid tekrar sayısının yüksek olmasının FMR1 ekspresyonu eksikliğine ve böylece FXS'ye neden olduğunu göstermiştir [21].

4.1.4. Patofizyoloji

FXS, FMR1 geninin inaktivasyonundan kaynaklanır. FMR1 geni, 38 kb büyüklüğünde olup 17 ekzon içerir ve 3.9 kb'lık bir mRNA'yı transkribe eder. FMR1 geninin 5' UTR bölgesinde polimorfik CGG üçlü tekrarları bulunmaktadır [22]. 5' ucundaki CGG tekrar sayısının artışı, genin promotör bölgesindeki CpG adasındaki sitozinlerin metilasyonuna sebep olur [23].

CGG tekrar sayısındaki artış vakaların %98'inden sorumluyken FMR1 genindeki nokta mutasyonları veya delesyonlar da %1-2'sinden sorumludur [22]. CGG tekrar sayısının 200'den fazla olması durumuna tam mutasyon denilmektedir. Tam mutasyon CpG adasının metillenmesi sonucu genin susturulmasına ve gen ürünü olan FMRP'nin üretilmemesine yol açar. Tam mutasyon, erkek bireylerde her zaman FXS'ye neden olurken kadınlarda X inaktivasyonu (Lyon hipotezi ya da Lyonizasyon) sebebiyle etkilenme oranı %30-50'dir [22, 24]. Ayrıca tam mutasyon taşıyan bireylerde boyut (tekrar sayısı) ve metilasyon mozaizmi de görülebilmektedir ve bu bireylerde de etkilenme oranları değişkendir. [25].

FMRP, FMR1 geni tarafından kodlanır ve hedef mRNA'ya bağlanarak translayonu seçici bir şekilde inhibe eder. Esas olarak sitoplazmada lokalizedir. Beyin ve spermatogonyumda en yüksek düzeyde eksprese edilse de erken gelişimden itibaren tüm vücutta bulunur. Endoplazmik retikuluma bağlı poliribozomlar ve dendrit tabanı ile dentritik dikenlerdeki serbest ribozomlarla ilişkilidir [22, 26]. 2 KH domaini ve bir RGG (arjinin-glisin-glisin) kutusu içerir. FMRP'nin poliribozomal ilişkisi KH2 domainine bağlıdır ve fonksiyon için kritik öneme sahiptir. Bunun yanında, FMRP, protein-protein etkileşiminde görevli, 1-5.

ekzonda bir nükleer lokalizasyon sinyali ve bir nükleer eksport sinyali de içermektedir. Bu durum FMRP'nin nükleus ve sitoplazma arasında gidip geldiğini gösterir [26, 27]. FMRP'nin memeli beynindeki mRNA'ların yaklaşık %4'üne bağlandığı bilinmektedir. Fare ve insan çalışmalarında, translasyonu yavaşlatma ve durdurmanın yanında, kodon optimalizasyonu, RNA stabilizasyonu veya translasyonu başlatma aşamasında etki gösterdiği anlaşılmıştır. [22, 28].

FMRP, RNA translasyonunun temel düzenleyicilerinden biri olarak sinaptik plastisite üzerinde önemli rol oynar. FMRP yokluğunda dendritik diken oluşumu ve iyon kanallarının aktivitesi bozulur ve nöronal uyarılma ve inhibisyon arasında dengesizlik meydana gelir [29]. FMRP kaybı, metabotropik glutamat reseptörü 5 (mGluR5) ekspresyonunu artırır [30]. Ek olarak, FMRP kaybının gama-aminobütirik asit (GABA) ve reseptörünün sentezini azalttığı gösterilmiştir [31]. Uzun süreli potansiyasyon (LTP) ve uzun süreli depresyon (LTD), öğrenme ve hafıza için gerekli olan sinaptik plastisite modelleridir. FXS fare modellerinin korteksinde, LTP'nin bozulduğu, mGluR1/5 aracılı LTD'nin hipokampüste arttığı ve bu değişikliklerin bilişsel eksikliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durum mGluR Teorisi'nin ortaya çıkmasını sağlamıştır [29, 30, 32]. FMR1 knock out (Fmr1-KO) farelerde N-metil-D-aspartat reseptörü (NMDAR) aracılı sinaptik plastisitede bozulmalar görülmüştür [33]. NMDAR ve mGluR5'in uyarılması aynı zamanda rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi 1 (mTOR1) yolağını aktive ederek sinaptik işlev ve olgunlaşmada görevli hücre dışı proteinlerin bozulmasına neden olan matris metalloproteinaz 9 (MMP-9)'un translasyonunu arttırmaktadır [34].

FMRP'nin voltaj kapılı potasyum kanalları (Kv3.1 ve Kv4.2) mRNA'larına bağlanıp bu kanalların nöronun somatodendritik bölgesindeki ifadelerini düzenlediği bilinmektedir. RNA düzenlemesinin yanında iyon kanalı kompleksleri ile doğrudan etkileşim modüle ettiği ortaya çıkmıştır. Sodyum ile aktive edilen potasyum kanalı (Slack), kalsiyum ile aktive edilen potasyum kanalı (BK) b4 alt birimi ve voltaj kapılı kalsiyum kanalı (Cav2.2) de FMRP'nin doğrudan etkileşime girdiği iyon kanallarıdır. Bu etkileşimler sonucunda sinaptik plastisite ve entelektüel gelişim olumsuz etkilenmektedir [35]. Son olarak FMRP'nin nükleusta, DNA hasar yanıtında ve transkripsiyon aşamasında etkili olduğu, epigenetik mekanizmalarla DNA ekspresyonunun düzenlenmesi ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir [28].

4.1.5. FXS Klinik Bulguları

FXS kliniği, cinsiyet, mutasyon durumu (tam mutasyon, premutasyon), metilasyon derecesi ve buna bağlı olarak üretilen işlevsel FMRP miktarı gibi etmenler sebebiyle değişkenlik gösterir [36]. Tam mutasyonu olan erkekler ciddi düzeyde etkilenir ve FXS'nin tüm klinik özelliklerini taşırlar. Fiziksel belirtiler, yaşa göre değişkenlik gösterir. Ergenlerde klasik fiziksel belirtiler; uzun yüz ve dar yüz, belirgin alın ve çene (prognatizm), büyük kulaklar ve büyük testislerdir [29, 37]. Bebek ve çocuklarda, fiziksel belirtiler daha silik olabilir; ancak bazı kraniyofasiyal ve yumuşak doku anormallikleri görülebilmektedir. Rölatif makrosefali (baş çevresi 50 persentil üstünde), strabismus, mitral kapak prolapsusu, yüksek damak, özellikle baş parmak, diğer parmaklar ve bileklerde eklem hiperlaksitesi, hipotoni, düz tabanlığa rastlanabilir [38].

Gelişimsel olarak, FXS'li çocuklar motor ve dil alanında geridirler [39]. İfade edici dil becerileri, alıcı dil becerilerinden daha yavaş gelişir ve yaşla birlikte aradaki fark daha da belirginleşir. Pragmatik güçlükler, teğetsel konuşma, perseverasyonlar, hızlı ve bozuk konuşma (cluttering) ve artikülasyon kusurları yaygındır [38].

EY ve özellikle aritmetik beceride zayıflık, sözel akıl yürütme, soyutlama, görsel akıl yürütme, nitel beceriler, kısa süreli bellek ve planlama, problem çözme gibi diğer yürütücü işlevlerdeki bozukluk FXS'deki başlıca bilişsel güçlüklerdir [38].

FXS'de bazı davranış bozukluklarının normal popülasyona göre sık olduğu bilinmektedir. Sosyal kaçınma bunlardan biridir. Diğer bireylerle karşılaştırıldıklarında FXS'de daha fazla dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik görülür. Bu nedenle pek çok FXS'li çocuk dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tanısı almaktadır. Sosyal etkileşimden kaçınma, göz temasından kaçınma, el çırpma gibi stereotipik davranışlar, ekolali, perseverasyonlar gibi davranışsal özellikler FXS'li bireylerin yaklaşık %25'inin eş zamanlı olarak OSB kriterlerini karşılamasına neden olmaktadır [40]. Ek olarak; anksiyete semptomları, depresyon, agresyon, kendine zarar verme davranışı da FXS'de görülebilmektedir [38, 41].

Son olarak FXS'de bazı nörolojik sorunlar da görülebilmektedir. EEG anormallikleri, nöbetler, hipotoni bunlardan bazılarıdır. Hipotoni ve yumuşak doku anormallikleri ile ilişkili

beslenme problemleri gastroözefageal reflü ve tekrarlayan otitis media da diğer sorunlardandır [41].

4.2. Frajil X Premutasyonu (FXPM) ve Gri Bölge

4.2.1. Tanımlar

CGG tekrar sayısına göre FMR1 geninin dört alelik formu tanımlanmıştır. Normal aleller 5 ila 41 aralığında tekrar sayısına sahiptir. En yaygın olarak 29-30 tekrar görülür. Normal alellerde CGG tekrar bölgesi her 9-10 CGG tekrarı sonrası bir AGG üçlüsü ile kesilir. AGG üçlülerinin replikasyon sırasında bu bölgeyi sabitlediği ve iplik kaymasını önlediği düşünülmektedir. Tekrar sayısının 200'ün üzerinde olduğu alelik form tam mutasyon olarak isimlendirilir. Tipik olarak birkaç yüz ila birkaç bin tekrar bulunur. PM alelleri yaklaşık 55 ila 200 tekrar arasında değişir [42]. PMT'li kadınlarda, CGG tekrar sayısı mayoz bölünmede artarak sonraki nesillerde tam mutasyona neden olabilir. Bu durum antisipasyon olarak adlandırılır [43]. FMR1 genindeki daha küçük genişlemeler, gri bölge veya ara alel olarak adlandırılmıştır, çünkü bu CGG tekrarlarının artma ve gelecek nesillerde frajil X sendromuna neden olma olasılığı daha düşüktür. Gri bölge alellerinin iki nesilde tam mutasyona genişleyebildiği bildirilmiş olsa da genellikle en az üç nesil gerekmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda gri bölgenin tanımı değişken olup tekrar sayıları 34 ila 60 arasında değişmekle birlikte genellikle 41-54 ve 45-54 tekrar aralıkları gri bölge olarak tanımlanmıştır. Daha yakın zamanda yapılan popülasyon çalışmaları aralığı 41-54 kabul ederek yapılmıştır [44].

4.2.2. Epidemiyoloji

PMT, her 209 kadından birinde ve her 430 erkekten birinde görülmektedir [45, 46]. Epidemiyolojik çalışmalarda gri bölgenin tanımı değişmekle birlikte genel popülasyonda 41 ila 54 tekrar sayısı için prevalans hızı %0.8 ve %3.0 arasında bildirilmiştir [44].

4.2.3. Patofizyoloji

FXS ve FXPM'nin altında yatan mekanizmalar farklıdır. FXS'de FMR1 geninde fonksiyon kaybı ve FMRP'nin üretilmemesi söz konusuyken FXPM'de FMR1 mRNA miktarı normale göre 2-8 kat artmıştır. FMRP miktarı ise genellikle aynı kalmakta veya bir miktar azalma göstermektedir. FMR1 mRNA miktarının artışı CGG tekrar artışına bağlı olarak ortaya çıkan alternatif transkripsiyon başlama bölgeleri ve poliadenilasyon bölgelerinin kullanımı ile açıklanmaktadır ve aksi görüşler olsa da CGG tekrar artışı ile korele olduğu düşünülmektedir [22, 47]. FMRP miktarındaki azalma ise translasyon verimliliğindeki düşüşe bağlıdır [47]; ancak Peprah ve ark. tekrar sayısının 80-89 olduğu PMT'lerde FMRP miktarının arttığını göstermiştir [48].

Yüksek mRNA seviyeleri, nöron fonksiyonu için önemli RNA bağlayıcı proteinlerin sekestrasyonuna ve bununla ilişkili toksisiteye neden olur [22, 49]. PM nöronları hücre kültüründe daha kolay ölür ve alkol ve pestisitler gibi çevresel toksinlere karşı daha hassastır [50, 51]. Ayrıca, PM toksisitesi, hücre içi kalsiyum düzenlemesinin bozulması [52], oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon [53, 54] ve kronik DNA hasarı ile de ilişkilidir [22].

4.3. FXPM ve İlişkili Durumlar (FXPAC)

FMR1 geninin keşfedildiği 1991 yılından bu yana PMT'lerde sıklığı artan bazı klinik durumlar bildirilmektedir. Bu klinik durumlardan FXTAS ve EOY sistematik olarak tanımlanmış durumdadır. PMT'lerde bazı fiziksel ve mental semptomların genel popülasyona oranla daha fazla görüldüğü bilinmektedir ve FXTAS ve EOY bu semptomları kapsamamaktadır [3, 55]. Avrupa Frajil X Ağı, PMT ile ilgili sorunları kapsayan genel bir terim olarak Frajil X Premutasyonu ile İlişkili Durumlar (FXPAC) terimini önermiş ve bu durumları dört başlık altında toplamıştır [56]:

1. FXTAS (Frajil X ile İlişkili Tremor/Ataksi Sendromu)
2. FXPOI (Frajil X ile İlişkili Primer Over Yetmezliği)
3. FXANC (Frajil X ile İlişkili Nöropsikiyatrik Durumlar)
4. FXVAC (Frajil X, Çeşitli İlişkili Durumlar)

FXPAC'nin yanında, 55 tekrar sayısı altındaki tekrar sayılarında da alellerin mayotik ve mitotik instabilite gösterebildiğinin anlaşılması ve bu tekrar sayısının altında da FMR1 mRNA birikimi olduğunun anlaşılmasıyla gri bölge tanımı konuşulur olmuştur. Bu kavram, gri bölge alelleriyle ilişkili nörolojik bulgular ve üreme sorunları gibi olası klinik etkilerin araştırmalarla tanımlanmasıyla önem kazanmıştır [57, 58]. Ancak, bu konu hala gelişmekte olan bir araştırma alanıdır ve mevcut çalışmalar sınırlı kalmaktadır. Literatürde, gri bölgeyi tanımlayan CGG tekrar aralığının sınırları konusu da henüz netleşmemiştir [59].

4.3.1. Frajil X ile İlişkili Tremor/Ataksi Sendromu (FXTAS)

FXTAS, ilk kez 2001 yılında tanımlanan, FMR1 premutasyonu ile ilişkili, geç başlangıçlı bir nörodejeneratif bozukluktur. Elli yaşın üstündeki PMT'li erkeklerin yaklaşık %40'ını, kadınların ise %8'ini etkilemektedir [60, 61]. Hastalığın moleküler mekanizmasını aydınlatmak için çeşitli modeller tanımlanmıştır. Bu modellerden biri olan sekestrasyon hipotezine göre, RNA'nın toksik fonksiyon kazanımı mekanizması ile hücrede RNA bağlayıcı proteinlerin tutulması, bu proteinlerin normal fonksiyonunu yitirmesine neden olur. Tutulan proteinlerin çeşitli dokularda oluşturduğu eozinofilik ubiquitin-pozitif intranükleer inklüzyonlar, FXTAS'ta RNA aracılı nörodejenerasyonun ilk göstergelerindendir. Tam mutasyona sahip bireylerde FXTAS'ın görülmemesi de nörodejenerasyonun RNA aracılı olarak meydana geldiğini desteklemektedir. Bir diğer modele göre FXTAS'ta, nörodejeneratif bozukluklarda da tanımlanmış bir mekanizma olan tekrarlayan dizilerle ilişkili non-ATG translasyonunu ortaya çıkar. Tekrarlayan RNA motifleri, AUG başlatma kodunu olmaksızın translasyonun başlamasına ve nöronal toksisiteye sebep olan polipeptidlerin üretimine neden olmaktadır [62]. Todd. ve ark. FXTAS'lı hastaların postmortem beyin örneklerinin intranükleer inklüzyonlarında FMRPolyG isimli toksik bir poli-glisin peptidinin varlığını keşfetmişlerdir [63]. Bunlardan başka; hücre sağkalımı, proliferasyon ve apoptoz mekanizmalarında rolü olan FMR4, FMR6 gibi antisens uzun kodlanmayan RNA transkripsiyonu (lncRNA) [64-66], transkripsiyon sırasında oluşan RNA-DNA hibritleri yani R-döngülerinin neden olduğu DNA hasarı [67], kalsiyum metabolizmasında bozulma [52] ve mitokondriyal hasar [53, 54] da önerilen diğer modellerdir.

FXTAS klinik belirtileri 50 yaşın üzerinde, genellikle 60 yaş civarında başlar. Tremorla başlayıp ortalama 2 yıl sonra ortaya çıkan ataksi tipiktir [68, 69]. Tremor çoğunlukla

intansiyonel tremor ya da hareket tremoru şeklinde dominant elde başlar ve yaklaşık bir yıl içinde bilateral olur. İlerleyen zamanlarda istirahat tremoru ve diğer parkinsonizm belirtileri de eklenebilir [57]. Ataksi, yaklaşık 6 yılda düşmelere ve 15 yıl içinde baston veya yürüteç kullanımına neden olur [68]. Artan güçsüzlüğün progresif mitokondriyal disfonksiyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [70]. FXTAS'ta nöropsikiyatrik belirtiler de görülmektedir. Dürtüsellik, uygunsuz davranışlar, apati ve perseverasyonlar gibi yürütücü bilişsel işlev bozuklukları ve çalışma belleği bozuklukları iyi tanımlanmıştır. Depresyon, anksiyete, sinirlilik, obsesif-kompulsif davranışlar ve psikotik belirtiler de FXTAS'ta sık görülen psikiyatrik belirtiler arasındadır [71]. FXTAS olsun olmasın kadın ve erkek PMT'lerde otizm benzeri davranışlar, dikkat eksikliği, depresyon, dürtü kontrol bozukluğu, madde kullanım bozukluğu, panik bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu, sosyal fobi ve özgül fobi görülebilmektedir ve bu semptomlar Frajil X ile ilişkili nöropsikiyatrik bozukluklar (FXAND) terimi altında toplanmıştır [72]. Bilişsel bozulma ileri evreye kadar görülmez ve ileri evrelerde erkeklerin %50'sinde demans gelişir [73]. Özellikle erkeklerde tremor öncesi prodrom olarak nöropati, otonomik disfonksiyon yürütücü işlev bozuklukları görülebilir [74]. Migren, fibromiyalji ve tiroit hastalıkları da FXTAS'ta görülen otoimmün sorunlardır [75].

FXTAS'lı hastaların beyinlerinde genel atrofi ve beyaz cevher hastalığı görülür ve özellikle pons, orta serebellar pedünkül (MCP), insula ve periventriküler bölgede belirgindir. FXTAS'ın en belirgin radyolojik işareti T2 ağırlıklı FLAIR manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) orta serebellar pedünkülde bilateral hiperintens lezyonlardır [69, 76].

4.3.2. Fragile X ile İlişkili Primer Over Yetmezliği (FXPOI) ya da Erken Over Yetmezliği (EOY)

EOY, 40 yaşından önce herhangi bir nedenle 4 aydan uzun süren düzensiz adet görme ve yüksek gonadotropin seviyeleri ile tanımlanır. FXPM, EOY'nin en sık görülen tek gen nedenidir ve FMR1 premutasyonu taşıyan kadınların yaklaşık %20'sinde görülmektedir [77]. PMT'li kadınlarda menopoza yaşı genel popülasyona göre ortalama olarak 5 yıl daha erkendir. Düzensiz adetler, doğurganlıkta azalma, ikiz doğumda artma, anti-Müllerian hormon (AMH) seviyelerinin düşmesi ve folikül uyarıcı hormon (FSH) seviyelerinin artmasına PMT'li kadınlarda daha sık rastlanmaktadır. Bu kadınlarda, östrojen azalmasına bağlı olarak osteoporoz ve artmış koroner arter hastalığı riski de sık görülür. EOY, tam mutasyonlu

hastalarda değil PMT’de yüksek olması nedeniyle özel önem taşır [78]. Yapılan çalışmalarda ovaryan disfonksiyonunun tekrar sayısı ile bağlantılı olduğu ancak bu ilişkinin doğrusal olmadığı tespit edilmiştir. Örneğin 80-100 tekrar sayısına sahip kadınlarda EOY diğer taşıyıcı kadınlara göre daha sık ve daha erken ortaya çıkmaktadır [79].

4.3.3. Frajil X ile İlişkili Nöropsikiyatrik Durumlar (FXANC)

FXANC, FMR1 premutasyon taşıyıcıları ile ilişkili, FXTAS’tan daha erken ortaya çıkan bir dizi psikiyatrik ve davranışsal belirtiyi kapsar. Nöropsikiyatrik bozukluklar, PMT ile ilişkili en yaygın sorunlardır ve PMT’li bireylerin yaklaşık %50’sini etkiler [49]; ancak bu bozukluklar FXTAS ya da EOY gibi isimlendirilmediğinden PM ile ilişkili olarak tanınmaz. FXTAS’tan önce ortaya çıkan bu durumların FXTAS’a prodrom olarak mı geliştiği yoksa FXTAS patogenezinden bağımsız mı olduğu konusunda tartışmalar vardır [80]. FXTAS’lı veya FXTAS’sız PMT’lerin nöropatolojisi, her ikisinin de mitokondriyal disfonksiyona sahip olması bakımından benzerdir; FXTAS olmayan PMT’li bireylerin astrositlerinde daha az intranükleer inklüzyon olduğu ve beyaz cevher hastalığı olmadığı bildirilmiştir [49]. 46 çalışmanın değerlendirildiği bir sistematik derlemede, FXPM’de gelişimsel gerilik, EY, DEHB, OSB, depresyon, sosyal fobi, yaygın anksiyete bozukluğu genel popülasyona göre daha sık görülmektedir [11].

4.3.3.1. Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB)

FXS’li hastaların yaklaşık %30’unda otizm görülür ve buna ek %30 hastada da başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk, atipik otizm, görülür [81]. FMR1 genindeki değişikliklerin otizm semptomlarıyla ilişkisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte bu değişikliklerin, OSB’deki genetik değişikliklerin klinik etkisine benzer semptomatolojiye sebep olabileceği ya da FMR1’in otizm duyarlılık genleriyle aditif veya epistatik etkileşiminin otizm belirtilerine sebep olabileceği düşünülmektedir [9]. Bu hipotez, FMR1 mutasyonlarının yalnızca bazı FXS hastalarında otizmle ilişkilendirilmesi gözlemiyle tutarlıdır. Benzer şekilde, FMR1-KO fareler üzerinde yapılan çalışmalar, otizmle ilişkili sosyal fenotiplerin yalnızca belirli genetik arka planlarda ortaya çıktığını göstermiştir. Bu durum, modifiye edici genlerin önemini ortaya koymaktadır [9]. FXS’de FMRP proteininin yokluğu ile otizmle ilişkili birçok

protein arasında bağlantı bulunmuştur. Bu proteinlerin çoğu sinaps oluşumu ve sinaptik plastisite ile ilişkilidir. Neuroglin 3,4 (NLGN 3,4), sitoplazmik FMR1 ilişkili protein 1,2 (CYFIP 1,2), SH3 ve çoklu ankrin tekrar alanları 3 (SHANK 3), fosfataz ve tensin homoloğu (PTEN), mitojen aktif protein kinaz (MAPK) bu proteinlerden bazılarıdır [81]. Bulgular, FXS ve OSB'nin anormal sinaptik diken morfolojisi ve yoğunluğu nedeniyle sinaptopatiler arasında sınıflandırılabilirliğini göstermektedir. Hem FXS hem de OSB'de dendritik diken yoğunluğu artmıştır ve olgunlaşmamış yapıdadır. OSB ve FXS'de eksitatör/inhibitör nöron dengesinin de bozulduğu gösterilmiştir [82]. PTEN, hücre döngüsü ve apoptoz ile ilişkilidir ve otizm ve makrosefali olan bireylerin %17'sinde PTEN mutasyonu saptanmıştır. Makrosefali FXS'de de gözlemlenen bir durumdur [83]. Hücresel büyüme, sinaptik plastisite ve hafızada görevli m-TOR ve MAPK yolları FXS ve OSB'de etkilenmiştir. FXS'de m-TOR'un aşırı aktivasyonu otofajiye engelleyebilir. Bu durum, sinapslarda protein birikimine ve sinaptik stabilitede bozulmalara yol açar [82]. Aynı mekanizma, otizmle ilişkili bazı diğer genetik bozukluklarda da gözlenmiştir [32].

PMT'lerde, OSB sıklığı erkek hastalarda yaklaşık %14 ve kadın hastalarda %5 sıklığındadır ve genel popülasyona göre artmıştır. FXTAS, başlangıçta geç yetişkinlikte ortaya çıkan bir sorun olarak tanımlanmışsa da aslında PMT'lerde erken dönemde başlayan ve çeşitli nöropsikiyatrik ve dahili sorunlarla seyreden bir sürecin son aşaması olduğu görüşü öne çıkmaktadır. Sekestrasyon modeli, RNA toksisitesi için en geçerli model olmasına rağmen RNA aracılı sinyal yolları, ko-transkripsiyonel mekanizmalar ve mitokondriyal disfonksiyon gibi mekanizmaların da PM ile ilişkili toksisiteye neden olduğu bilinmektedir [81]. PM, tam mutasyonda olduğu gibi FMRP yokluğu ile karakterize değildir. Tekrar sayısına göre FMRP seviyeleri değişir ve özellikle 120 tekrar ve üstünde FMRP seviyelerinde azalma olabilir [84]. Otizmle ilişkilendirilmiş genlerin yaklaşık %30'u FMRP tarafından düzenlenen mRNA'lara sahiptir [85]. Bu nedenle, özellikle yüksek CGG tekrar sayısına sahip PMT'li hastalarda otizmle ilişkili belirtiler görülmesi beklenir. PMT'lerde mRNA toksisitesi mitokondriyal hasara yol açar ve bu sebeple artan reaktif oksijen türleri (ROS), mitokondriyal disfonksiyonu artırır ve kalsiyum disregülasyonu, oksidatif stres, kronik DNA hasarı, amigdala gibi çeşitli beyin yapılarında inklüzyon birikimi gibi mekanizmalarla nöropsikiyatrik sorunlara neden olur. Benzer mitokondriyal işlev bozukluklarına OSB'li hastalarda da rastlanmıştır [84]. Çevresel toksin maruziyetinin epigenetik mekanizmalarla otizme yatkınlık yaratabileceği bilinmektedir. PM'li hücreler de çevresel toksinlere karşı daha hassastır. Klinik olarak bu durumun PMT'li bebeklerin kontrollere kıyasla duyuşal uyarılara karşı daha hassas olmasına sebep olduğu

saptanmıştır [86]. Hem hayvan modellerinde hem de insanlarda PMT'li annelerin sütünde kontrollere kıyasla çinko eksikliği olduğu gösterilmiştir. Bu durum, çinko homeostazında düzensizliğe, Shank3 seviyelerinde eksikliklere yol açabilir ve bebekte otizm semptomlarına yatkınlık oluşturabilir [54]. PMT'li kadınların amniyotik sıvısında serin biyosentezinde eksiklikler tespit edilmiş olup, bu durum mitokondriyal işlev bozukluğunun altında yatan bir neden olarak tanımlanmıştır. Bu eksiklik, yalnızca mitokondride enerji yönetimini etkilemekle kalmaz, aynı zamanda lipid ve protein sentezini de etkileyebilir; bu yolların anormallikleri otizm dahil nörogelişimsel bozuklukların patogenezinde rol oynamaktadır [87]. Son olarak çift vuruş hipotezinin PMT ve otizm birlikteliğinde açıklayıcı olabileceği düşünülmektedir. CGG tekrar sayısı 55-192 arasında değişen 56 PMT'de yapılan bir pilot çalışmada kopya sayısı değişiklikleri (CNV), OSB ve ek nörolojik sorunları olan bireylerde daha yaygın olarak tespit edilmiştir [88].

FMR1 genindeki değişikliklerin otizm belirtilerine nasıl yol açtığı sorusu önemlidir. Literatürdeki birçok çalışma, otizmde FMR1 mutasyonlarının yaygın olmadığını ve otizmlili bireylerde FMRP'nin genellikle değişmediğini göstermektedir. Ancak, bazı otopsi çalışmalarında, otizmlili bireylerin serebellum ve süperior frontal korteksinde FMRP seviyelerinin daha düşük olduğu rapor edilmiştir. Bu durum, FMR1 genindeki anormalliklerin otizmle ilişkili fenotiplere nasıl yol açtığının karmaşık mekanizmalarla açıklanabileceğini göstermektedir [9]. FXS'li hastalar ile idiyopatik otizmlili hastaları karşılaştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Semptomlar standart davranışsal ölçümlerle değerlendirilen birçok alanda benzer olmasına rağmen iki durum arasında MSS'de önemli yapısal farklılıklar bulunmaktadır [81]. FXS ve OSB'si olan bireylerde kaudat çekirdek büyük, amigdala ise küçükken idiyopatik otizmde her ikisinin de büyüdüğü gösterilmiştir. FXS'de sosyal kaçınmanın nöroendokrin disfonksiyon ile ilişkili olduğu, idiyopatik otizmde ise amigdala disfonksiyonu ve büyümesinin sosyal ilgisizlik ve sosyal ipuçlarına dikkat edememeye neden olduğu düşünülmektedir [89]. Tam mutasyonlu bireylerde, kaudat çekirdekteki etkilenmenin yanında hipokampal anormallikler ve serebellumun posterior vermiş boyutunda azalma olduğu gösterilmiştir [90]. Posterior vermiş hacminin zeka, görsel-uzamsal ve yürütücü işlevlerdeki bozulma ile korele olduğunu gösteren çalışmalar vardır [91]. Beyindeki anormal yapıların geniş çapta dağılmış ağların bir parçası olduğunu vurgulamak önemlidir. Örneğin, serebellumun motor işlevlerin yanında frontal loblarla bağlantılı olarak daha üst düzeyde sosyal bilişsel işlevlerde rolü olduğu bilinmektedir [92].

Tekrarlayıcı davranışlar, otizm tanısı olsun olmasın FXS’de yaygın görülür. Ancak FXS ve OSB birlikteliğinde stereotipi ve kendine zarar verme davranışları oldukça sık gözlenirken kompulsif ve ritüelistik davranışlara daha az rastlanmıştır. Ek olarak FXS ve OSB’li bireylerde ortak dikkat becerisi, yüz ifadelerini tanıma, sosyal gülümseme alanlarında bozulma idiyopatik otizmlili bireylere göre oldukça azdır. Bu bireyler sosyal ipuçlarına daha duyarlıdır ve uygun sosyal tepkiler verme kapasitesine sahiptir. FXS ve OSB eş tanısı olanlarda sosyal iletişim sorunlarının, bu hastalarda oldukça yaygın olarak görülen sosyal anksiyeteye ilişkili olduğu düşünülmektedir. İdiyopatik otizmde ise bu durum sosyal ipuçlarına dikkat etmeme ve genel sosyal ilgisizlikle ilişkilidir. FXS ve OSB’li bireyler sosyal girişimde bulunmaktan kaçınırsalar da (gösterme, talep etme, ortak dikkati başlatma) diğerlerinin sosyal girişimlerine uygun şekilde yanıt verebilirler. Yani FXS ve OSB’li bireylerde özellikle yabancılarla iletişimde zorluklar bulunurken aile üyeleriyle ya da diğer yakınlarıyla olan iletişimde bu sorunlar azalır; ancak idiyopatik otizmde böyle bir ayrım görülmez [89]. FXS’li bireyler, daha kaygılı, daha otistik ancak paradoksal olarak daha empatik olarak tanımlanmıştır. Diğer insanlarla bağ kurma eğilimindedirler; ancak yoğun kaygı yaşarlar [93]. Göz temasından kaçınma FXS ve otizmlili bireylerin her ikisinde de görülse de FXS’de anksiyete ve aşırı uyarılma nedeniyle olurken OSB’de yüz işleme eksiklikleri ilişkilidir ve göz temasından kaçınmaktan çok göz teması kurmama şeklindedir [94]. FXS’li bireylerde DEHB ve Down Sendromlu bireylerle karşılaştırıldığında göz teması sırasında daha yüksek deri iletkenlik seviyeleri tespit edilmiştir [95].

PMT’lerde; sosyal çekingenlik, katı ve mükemmeliyetçi kişilik özellikleri gibi otizm özellikleri dikkati çekmektedir. Bu özellikler geniş otizm fenotipi (BAP) olarak bilinir. BAP, otizmin hafif belirtileriyle karakterize, eşik altı sosyal-iletişim belirtileri, sıra dışı kişilik özellikleri gösteren bir grubu tanımlar. Sıklıkla otizmlili bireylerin yakınlarında saptanır. Sözel ve sözel olmayan iletişimde güçlükler, yakın ilişki kurmaktan kaçınma, dil gelişiminde gecikme, pragmatik dil kusurları, yürütücü işlevlerde bozulma, duygu ifadesinde azalma, zihin kuramı eksiklikleri, katılık, rutine bağlılık, özel ilgi alanları, stereotipik davranışlar ve obsesif belirtileri içerir [9, 96]. PMT’lerde sosyal bilişte eksiklikler saptanmıştır. Erkek PMT’leri inceleyen çalışmalarda, azalmış sosyal bilişsel performans, zihin kuramı bozukluğu, azalmış sosyal ödül işleme ve yüz ifadelerinden duyguları tanıma zorluk dikkati çekmektedir. Cornish ve ark. çalışmalarında gözlerden duyguları tanıma konusunda PMT’lerdeki bozulmanın IQ’dan bağımsız olduğu bulunmuştur. PMT grubu en çok nötr ifadeleri tanıma zorlanmıştır [90]. Erkek PMT’lerin korkmuş yüz ifadelerine amigdala ve sosyal bilişi

düzenleyen bilateral süperior temporal sulkus, bilateral orbital girus ve bilateral insula gibi beyin bölgelerinin tepkilerinde azalma olduğu ve bunun obsesif kompulsif özellikler ve otizm semptomlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir [13, 97]. Hipokampal ve prefrontal anormallikler de PMT'lerin beyinlerinde saptanmıştır [9]. Kadın PMT'lerle yapılan bir çalışmada, taşıyıcıların, diğerlerinin doğrudan bakışına dikkatlerinde azalma olduğu gösterilmiştir [98]. Bu durum niyet okumayı zorlaştırabilir. Losh ve ark., çalışmalarında, PMT'li kadınlarda, katı kişilik özellikleri ve pragmatik dil kusurlarının anlamlı olarak daha fazla görüldüğü bildirilmiştir [9]. PMT'lerdeki sosyal bilişsel kusurlar, pragmatik dil kusurlarıyla da ilişkilidir [96]. PMT'ler dikkat testlerinde en çok dikkati değiştirme ve yönlendirmede zorlanmaktadır. Dikkati değiştirme için uyarılma ve inhibisyon dengesinin sağlam olmasını gerektirdiği öne sürülmüştür ve bu bozuklukların PMT'lerdeki yürütücü işlev bozuklukları ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Davranışsal düzeyde bu bozukluk PMT'li bireylerin aşırı odaklanma ve detaylara takılma sorunlarına yol açar. Prefrontal alanlardan serebelluma doğru kortikopontin yollarının bulunduğu ve serebellumun yüksek düzey bilişsel süreçler için kritik olan beyin ağlarına katkıda bulunduğu bilinmektedir. Bu nedenle PMT'lerdeki serebellar bozulma yürütücü işlevlerdeki bozulmayı açıklayabilir. Otizmle ilgili çalışmalarda da, serebellumda yapısal anormallikler tespit edilmiştir [90].

FXS ve OSB birlikteliğinde anksiyete, özellikle de sosyal anksiyete bozukluğu birlikteliği hastaların yaklaşık yarısında bulunmaktadır. Otizm ve anksiyetenin birlikte bulunduğu bireylerde, dikkat eksiklikleri, agresyon, hiperaktivite, dürtüsellik ve kendine zarar verme davranışları açısından risk artmaktadır. Bir çalışmada yalnızca otizmi olan çocuklara göre otizm ve anksiyete birlikteliğinin bu davranışlar için riski belirgin olarak daha çok artırdığı saptanmıştır. Bu ilişki çocukluk döneminde daha belirginken ergenlik ve yetişkinlikle birlikte azalmıştır [99]. Bu bulgular, FXS'deki davranışsal ve bazı nöropsikiyatrik durumların otizmden çok anksiyete ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

4.3.3.2. Gelişimsel ve Bilişsel Bozukluklar

FXS'li bireylerin gelişimsel ve bilişsel profili kapsamlı şekilde tanımlanmıştır. Tam mutasyonlu erkeklerde genellikle orta ila şiddetli EY görülür ve ortalama IQ puanları 55'in altındadır. Uzunlamasına çalışmalar, ergenlik ve yetişkinlikteki IQ puanlarının çocukluğa göre daha düşük olduğunu göstermektedir. Bu durum ergenlikte sembolik düşüncenin öneminin

artması, metilasyon seviyesi, frontal olgunlaşmanın gecikmesi, eşlik eden otizm belirtileri ve anne eğitimi ile ilişkili olabilir [100]. Yakın tarihli çalışmalar, bilişsel gerilemenin 9 aylıkken başlayabildiğini ve en fazla iletişimin ve bilişsel yeteneklerin etkilendiğini göstermiştir [101]. Ayrıca çalışmalar FXS'li bireylerde performans zeka puanlarının sözel zeka puanlarından daha düşük olduğunu göstermiştir [102, 103]. FXS'li bireyler kısa süreli bellek, çalışma belleği, mekansal bellek, görsel-mekansal akıl yürütme, görsel-motor koordinasyon, işitsel ve sıralı işleme, soyut düşünme, yürütücü işlevler, ardışık bilgilerin işlenmesi ve matematiksel düşünme alanlarında zayıftırlar. Alıcı dil, uzun süreli bellek ve geri çağırma, görsel bellek, eş zamanlı bilgilerin işlenmesi, deneyimsel öğrenme ve taklit yeteneği ise görece güçlü oldukları alanlardır. FXS'deki bilişsel eksikliklerin birçoğu yürütücü işlevler veya frontal lob işlevleri olarak adlandırılan süreçlerde bozulmayı içermektedir. Yürütücü işlev bozukluğu bazı araştırmacılar tarafından FXS'de temel bir sorun olarak adlandırılmıştır. Benzer şekilde otizm ve DEHB gibi diğer nörogelişimsel bozukluklarda da yürütücü işlev bozuklukları tanımlanmıştır [100]. Volumetrik incelemelerde, FXTAS hastalarında dorsomedial ve dorsolateral prefrontal korteks, orbitofrontal korteks ve anterior singulat korteks gibi bir dizi frontal beyin bölgesinde belirgin atrofi tespit edilmiştir [62]. Yang ve ark. çalışmalarında, seçici dikkat ve çalışma belleğinin güncellenmesi süreçlerinde aktif rol oynayan olay ilişkili P300 potansiyelinde (OİP/P3) belirgin bozulmalar tespit etmiş ve bunu yürütücü işlev bozukluklarıyla ilişkilendirmiştir [104]. Kadınlar erkeklere göre daha hafif düzeyde etkilenebilirler. Matematik alanında özellikle de sayıların kavramsal anlaşılmasında güçlük yaşarlar ve bunun mekansal düşünme becerisindeki eksikliklerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir [100, 105]. FXS'li çocuklar iyi tanımlanmış dikkat ve çalışma belleği testlerinde sağlıklı çocuklar ve Down Sendromlu çocuklar gibi uygun kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında özellikle engelleyici kontrol alanında kötü performans göstermektedir. Karmaşık, sıralı bilgileri işlemedeki bu eksiklik spesifik olarak çalışma belleği veya onun alt bileşenlerinden birinin disfonksiyonuna atfedilebilir gibi görünmemektedir. Sözel ve sözel olmayan alanda soyut ve anlamsız bilgilerin işlenmesi FXS'de kusurludur. Buna karşın soyut olmayan, karmaşık olmayan bilgilerin işlenmesi benzer gelişim düzeyindeki çocuklarla karşılaştırılabilir düzeydedir [106]. Engelleme alanında yürütücü işlev eksikliklerinin gözlemlenmesi FXS'de sık görülen hiperaktivite ve dürtüsellik gibi belirtilerle örtüşmektedir [107]. Ayrıca, çalışma belleği ve görev değiştirme alanlarında da yürütücü işlev eksiklikleri tespit edilmiştir. Çalışma belleğindeki zayıflıklar, bireyin yeni bilgileri tutma, manipüle etme ve işleme becerisini sınırlar [108]. Araştırmalarda, FXTAS'lı veya FXTAS olmayan PMT'lerin, sağ ventral inferior frontal korteks ve sol dorsal inferior frontal korteks gibi temel

Çalışma belleği alanlarında sağlıklı kontrollere kıyasla azalmış aktivasyon gösterdiği tespit edilmiştir [62].

FXS, dil gelişimini pek çok yönden etkilemektedir ve daha fazla otistik davranış gösteren çocuklarda etkilenme artmaktadır. Erken dönemde jestler gibi sözel olmayan iletişim basamaklarında gecikme olmaktadır. Alıcı dil becerileri akranlarına göre geridir; ancak ifade edici dil becerilerine göre görece güçlü yönleridir. Sözdizimi, FXS’li bireyler için bir zorluktur ve daha az karmaşık, kısa cümleler kurarlar. Sözdizimi yeteneği, alıcı kelime dağarcığı ve fonolojik çalışma belleği ile ilişkilidir. Dil becerilerinin sosyal etkileşimde kullanımı olan pragmatik beceriler FXS’de kusurludur [100]. Pragmatik beceriler, genellikle sosyal biliş veya zihin kuramı olarak adlandırılan becerilere bağlıdır. Bu, diğer insanların düşüncelerini, duygularını, inançlarını ve arzularını değerlendirme ve onların kendisinininkilerden farklı olabileceğini anlama yeteneğini içerir. Zihin kuramının pragmatik dil becerilerindeki rolü, otizm üzerine yapılan çalışmalarda açıkça gösterilmiştir [109]. Gz temasından kaçınma, jestlerin atipik kullanımı ve perseverasyon görülür [110]. Özellikle perseverasyonlar, Frajil X popülasyonunda en çok çalışılan alanlardan biridir ve perseverasyonların Frajil X için benzersiz ve tanımlayıcı alanlardan biri olduğu birçok araştırmacı tarafından ne srlmştir [111, 112]. Konuşmada çok heceli ve karmaşık kelimelerde artiklasyon hataları ve konuşma hızında düzensizlikler dikkat çeker. FXS’li bireyler konuşma sırasında daha az söz alır ve konuşmayı devam ettirmek için daha az soru sorarlar, daha fazla konuyla ilgisi olmayan katkılarda bulunurlar ancak hikaye anlatımı konusunda görece gldrlr. Bu, otomatik ifadelerin konuşmada daha fazla kullanımıyla ilişkili olabilir [109]. Okuma becerileri görece güçlü olsa da fonolojik farkındalıkta zorluk yaşarlar ve okuma becerileri genellikle 10 yaşından itibaren geriler. Dil becerileri FXS’de bozulmuş olan sözel olmayan bilişsel yetilerden doğrudan etkilenir. Ek olarak otizm belirtilerinin görülmesi de iletişim ve dil becerilerini olumsuz etkiler. FXS’li bireylerde işitsel sıralama ve işitsel dikkat gerektiren görevlerde zorluklar bildirilmiştir. Bu, özellikle alıcı dil ve konuşmanın anlaşılabilirliğini etkiler[110].

FXS’de davranışla ilgili dürtüsellik, aşırı uyarılma ve anksiyete olmak üzere üç temel alanda önemli sorunlar bulunmaktadır [106]. İşlevsel beceriler ve uyum alanında, FXS’li yetişkinler genellikle zbakım konusunda bağımsız olsalar da para yönetimi, sosyalleşme, problem çözme gibi daha karmaşık alanlarda güçlük yaşamaktadır. Otizm birlikteliğinde bu güçlük daha da fazla olmaktadır [100].

Eksitator ve inhibitör sinaptik yollardaki dengesizlik ve kortikal aşırı uyarılabilirliğin neden olduğu duyuşal düzenleme zorlukları ve aşırı uyarılma FXS’de önemli bir sorundur [113]. Duyusal stimölasyonun fazla olması, bireylerde aşırı uyarılma ve anksiyeteye neden olabilir, gürültölü veya yoğun duyuşal girdinin olduğu ortamlardan kaçınma davranışı sosyal çekilmeye ve sosyal zorluklara neden olur. Duyusal hassasiyet, bireylerin dikkatlerini odaklamalarını zorlaştıracabilir. İşitsel korteksteki anormallikler, dil işleme, konuşma ve öğrenme süreçlerini etkileyebilir. Duyusal girdilerin doğru şekilde işlenememesi, bilişsel işlevlerin gelişimini sınırlar. Yine görsel uyarıların işlenmesinde bozulma, görsel-mekansal görevlerde zorluk yaşamalarına neden olur [114]. FXS’de dokunma hassasiyeti, hiperaktivite, el çırpma, zayıf göz teması, dürtüsellik, öfke nöbetleri yine bu nedenlerle çok görülür. Bir çalışma, FXS’li bireylerde sık görülen saldırganlık davranışlarının temel işlevlerinden birinin kaçış olduğunu göstermiştir [115]. Kendine zarar verme davranışları FXS’de genellikle el ve parmakları ısırma şeklindedir ve diğere genetik durumlar ve EY durumlarına oranla FXS’de daha hafiftir [100].

FXS’deki temel nörobilişsel eksikliğin sıralı bilgi girdi çıktısını takip edememek olduğu gösterilmiştir. Bu kontrol, bir dikkat odağından diğesine geçişte inhibitör ve eksitator dengesinin sağlanmasını gerektirmektedir. Bu durum, yüz işleme, duygu tanıma ve kelime bilgisi gibi yürütücü işlevlerle bağlantısı çok olmayan işlevlerin görece korunduğunu açıklayabilir. Ayrıca bu atipik kortikal gelişim, bilginin seçilmesi ve işlenmesini etkileyerek bilişsel gelişimi de bozacaktır. Bu durumun birkaç üst düzey beceride bozulmadan ziyade geniş bilişsel işlevler yelpazesinde kademeli eksikliklere yol açması muhtemeldir. Bu eksikliklerin boyutu, FXS’deki semptomların heterojenliğini de açıklayabilir. Örneğin, bazı uzamsal beceriler görece korunmuş olsa da bunların sıralama ve koordinasyonunu gerektiren görsel-uzamsal yapılandırmaya yönelik görevlerde eksiklikler görülebilir. Dil gibi daha otomatik olarak gelişen beceriler için konuşma sürecinin düzenlenmesine yönelik konuşmanın sıralanması gibi ifade edici kısımda eksiklikler görülür [106].

PMT’lerle ilgili araştırmalar sınırlı olsa da klinik deneyimler ve vaka raporları, PMT ve gri bölgede taşıyıcılarının tam mutasyon taşıyan bireylere benzer, ancak muhtemelen daha hafif klinik özellikler gösterebileceğini ileri sürmektedir. Aziz ve ark. çalışmalarında; PMT’lerde, tam mutasyona benzer şekilde pragmatik bozukluklar, alıcı ve ifade edici dilde gecikmeler, morfosentaksta bozulmalar, konuşma hızında düzensizlikler, artikölasyon kusurları, alışılmadık tonlama kullanımı, zihin kuramı bozuklukları, diğere düzeyde bilişsel yetersizlikler saptamıştır [10]. PMT’lerde öğrenme güçlükleri olduğu, yürütücü işlevlerde

bozulmalar olduğu da çalışmalarda gösterilmiştir [74, 116, 117]. Moore ve ark. PMT’lerde yürütücü işlevler ve bellek alanında bozulmalar olduğunu göstermiş ve bunun FMR1 mRNA’nın toksik birikimiyle ilişkili olabileceğini söylemiştir [118].

4.3.3.3. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite

FXS’li bireyler, DEHB belirtileri açısından artmış riske sahiptir. FXS’li erkek çocukların yaklaşık %84’ ve kızların %67’si dikkat eksikliği ve dürtüsellik belirtileri gösterirken, erkeklerin %66’sı ve kızların %30’u hiperaktivite belirtileri gösterir [119, 120]. FXS’de DEHB’nin dikkat eksikliği alt tipi daha yaygın olarak görülmektedir [102, 120]. Yakın tarihli alışmalar FXS’li çocukların akranlarına göre daha dikkatsiz, huzursuz ve kıpır kıpır olduğunu söylemektedir. Aşır hareketlilikse FXS’de belirgin bir özellik değildir [121]. Dikkat eksikliğinin öğrenme güçlüğü olmayan tam mutasyonlu çocuklarda da gözlenmesi belirtilerin öğrenme güçlüğüyle değil klinik olarak DEHB ile açıklanabilmesine olanak sağlamaktadır. Ayrıca bu çocuklarda belirtiler spesifik öğrenme güçlüğü olan çocukların aksine yaşla birlikte iyileşme göstermiyor gibi görünmektedir [106, 121]. Cornish ve ark. FXS’li bireylerin sürekli dikkat alanında görece güçlü ancak görevler arasında geçiş yaparken dikkati değiştirme ve inhibisyon kontrolünde zayıf olduğu göstermiştir [102]. Bu durumun daha fazla perseveratif hataya yol açtığı gösterilmiştir [122]. Bildirilen vakalarda FXS ve eşlik eden DEHB belirtileri olan hastaların hem metilfenidat hem de amfetamin türevlerine kötü yanıt verdiği, daha sinirli ve kaygılı hale geldikleri görülmüştür [123]. FXS’de, glutaminerjik yolakların aşır uyarılması, GABA reseptör ekspresyonunun azalması ve buna bağlı inhibitör ve eksitatör dengesizlikler dikkat eksikliği ve dürtüsellik semptomlarına ve özellikle amigdala ve striatumdaki büyüme duygu disregülasyonu ve dürtü kontrolünün bozulmasına neden oluyor gibi görünmektedir [31, 97, 124, 125].

Çalışmalarda, PMT’ler dikkatsizlik, dürtüsellik, duygu disregülasyonu açısından taşıyıcı olmayan popülasyona göre riskli bulunmuştur. Bu belirtiler her zaman klinik olarak DEHB tanısı almaya yeterli olmamaktadır ve oldukça heterojendir [126]. Kraan ve ark., kadın taşıyıcılarda yürütücü işlev bozukluklarının, özellikle yanıt engelleme ve çalışma belleği, DEHB semptomları için önemli bir risk faktörü olduğunu belirtmiştir [127].

4.3.3.4. Duygudurum Bozuklukları

Duygudurum bozuklukları PMT'lerde sık görülür. FXTAS hastalarında duygudurum bozukluklarının yaşam boyu prevalansı %65'tir [12]. FXTAS hastalarında, depresif semptomlar genellikle motor semptomların başlangıcından önce görülür. Bu durum, depresyonun ileride gelişecek motor bozuklukların bir prodromu olabileceğini düşündürmektedir [49]. FXTAS olmayan PMT'lerde görülen psikiyatrik bozuklukların incelendiği bir derlemede ise, taşıyıcılarda depresif bozuklukların ortalama yaşam boyu prevalansı %40,7 saptanmıştır [11]. Kadınlarda, erkeklere kıyasla depresif belirtilerin daha erken yaşta başladığı gösterilmiştir [128, 129]. Bunun önemli bir nedeni, FXS'li çocuk yetiştirmenin getirdiği yoğun stres olabilir; ancak, FXS'li çocukları olmayan kadınlarda da depresyon yaygındır [129, 130]. PMT'lerde genel olarak depresif semptomların başlangıç yaşı ise genel popülasyona kıyasla anlamlı olarak daha yüksektir [129]. Bu durum, RNA toksisitesinin yaşla birlikte artması ve beyin hacminin yaşla birlikte azalması ile ilişkili olabilir [49, 131]. FXS ve FXPM'de depresif semptomlar sık görülmesine rağmen hastalar majör depresif bozukluk için tanı kriterlerini nadiren karşılar. FXS'li bireylerde duygudurum değişimi daha kısa periyodlar halindedir. Bu periyodlar genellikle çevresel stresörler tarafından tetiklenir ve tanıdık veya daha yapılandırılmış ortamlarda daha az sıklıkla görülür. İrritabilite ve öfke nöbetleri daha yaygındır. Kendine zarar verme davranışı sık görülür. Uyku bozukluğu genellikle duygudurum ile korele değildir [132, 133]. Reiss ve ark. çalışmalarında, kronik depresyon ve tekrarlayan atakların PMT'lerde daha sık görüldüğünü ve şizotipal özelliklerin yaygın olduğunu göstermiştir [134]. Taşıyıcı annelerde postpartum depresyon görülme oranlarını inceleyen bir pilot çalışmada, FXS'li çocuklara sahip annelerin, etkilenmemiş çocuklara sahip taşıyıcılara göre daha yüksek risk taşıdığı saptanmıştır [135].

Roberts ve ark. CGG tekrar sayısı ile majör depresif bozukluk arasında doğrusal olmayan bir ilişki olduğunu ve orta düzey tekrar uzunluğuna sahip kadınların yüksek tekrar sayısına göre daha fazla risk taşıdığını göstermiştir [128]. Bu durum PMT'lerde over yetmezliği ile ilgili rapor edilen bulgularla paralellik göstermektedir [79, 136].

Bipolar bozukluğa bakıldığında PMT'ler arasında bipolar tip 2 için risk artmıştır ve yaşam boyu prevalansı %11,3 olarak rapor edilmiştir. Bipolar tip 1 içinse risk artışı saptanmamıştır [11].

4.3.3.5. Anksiyete Bozuklukları

PMT'lerde anksiyete bozuklukları oldukça sık görülür ve bir derlemede yaşam boyu prevalansı %40 olarak saptanmıştır ve IQ, yaş ve otizm durumundan etkilenmemektedir [11, 137]. Tam mutasyon durumunda bu oran %86'ya kadar çıkmaktadır [99]. Sosyal anksiyete bozukluğu, % 6 ila 38 aralığında görülen en sık anksiyete bozukluğudur [128]. Duygudurum bozukluklarında olduğu gibi anksiyete semptomları da genellikle tanı kriterlerini tam olarak karşılamaz, ek olarak bu bireylerde tüm anksiyete bozukluklarının semptomlarını aynı anda sergilemek gibi alışılmadık bir durum da sıklıkla gözlenir [93].

Anksiyetenin düzenlenmesinde inhibitör GABAerjik devrelerin düzgün çalışmasının önemi büyüktür. Artan mGluR5 reseptör aktivitesi, azalan GABA aktivitesi ve eksitator inhibitör dengesinin bozulmasının anksiyete semptomlarının temelinde yattığı düşünülmektedir [93, 137]. Nörogörüntüleme çalışmaları, amigdala ve insula gibi limbik yapıların, duygusal düzenleme, korku tepkileri ve sosyal uyaranların işlenmesinde önemli bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Limbik-hipotalamik-hipofiz-adrenal (L-HPA) eksenin aktivitesindeki bozulmalar ve sempatik-parasempatik sinir sistemi modülasyonundaki düzensizlikler, hem insan çalışmalarında hem de FXS hayvan modellerinde anksiyete ile ilişkili bulunmuştur [97]. Adams ve ark., kadın PMT'lerde, özellikle sağ hipokampus hacmi olmak üzere toplam hipokampus hacmi ile anksiyete semptomunun şiddeti arasında negatif bir ilişki bulmuştur. Erkeklerde ise ilişki anlamlı bulunmamıştır. Kadınlarda, FXTAS belirtileri daha az yaygın olmasına rağmen, anksiyete semptomlarının yaygın olduğu ve bu durumun hipokampal değişikliklerle ilişkili olabileceği düşünülmüştür [138]. Limbik-hipotalamik-hipofiz-adrenal (L-HPA) ekseninin anormal aktivasyonunun da FXS'li bireylerde duygusal ve davranışsal bozukluklara katkıda bulunabileceği hipotezi öne sürülmüştür. Wisbeck ve ark. çalışmalarında, FXS'li çocuklarda, bazal kortizol seviyelerinin kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu ve sosyal açıdan zorlu bir görevden sonra erkeklerin kortizol seviyelerinin arttığını bildirmiştir [139]. Bir başka çalışmada, FXS'li çocuklarda, göz kaçırma davranışı sergileyenlerde kortizol seviyelerinde azalma görülürken, daha fazla göz teması kuran çocuklarda kortizol reaktivitesini gözlenmiştir. [140]. PMT'lerde anksiyete semptomları ve kortizol arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalar sınırlıdır; ancak, bazı çalışmalar PMT'lerin stres faktörlerine karşı artan duyarlılık gösterdiğini ve bunun da anksiyete semptomlarına katkıda bulunabileceğini öne sürmektedir [45].

Utangaçlık ve içe dönük olma bu bireylerde anksiyete bozukluklarına sık eşlik eder. Sosyal anksiyete bozukluğu olan ve FXS olmayan bireyler anksiyetenin arttığı ortamlardan kaçınır ve uzaklaşır; ancak sınırlı bilişsel başa çıkma stratejilerine sahip FXS’li çocuklar, aşırı uyarıcı ortamlardan kaçınmak, görevlerden kaçmak, taleplerden kurtulmak ve hassas merkezi sinir sistemi içinde homeostazı sürdürmek için öfke nöbetleri, saldırganlık, kendine zarar verme davranışlarını içeren bir davranış modeli geliştirebilirler [141]. FXS ve otizm birlikteliğinde ek olarak anksiyetenin olması hiperaktivite, dürtüsellik, saldırganlık ve kendine zarar verme davranışlarını önemli ölçüde arttırmaktadır [142]. FXS’nin klasik davranışsal fenotipi içinde sayılan göz temasından kaçınma ve utangaçlığın anksiyete temelli olduğu ve sosyal anksiyete bozukluğuna benzediği açıktır [93]. FXS’li bireyler gibi nörogelişimsel bozukluğu olanlarda belirtilerin ifadesi klasik olmayacağından anksiyetenin davranışsal eşdeğerlerinin belirlenmesi konusu gündeme gelmiştir. Sullivan ve ark. FXS’li çocuklarda çatışmacı kaçınma ve çatışmasız kaçınma davranışlarını anksiyetenin davranışsal belirtileri olarak tanımlamışlardır [143]. FXS’li bireylerde sosyal etkileşimin başındaki kaçınma zamanla azalır. Buna ısınma etkisi denilmektedir [144]. Sosyal anksiyete ve kaçınma düzeyi yüksek olmasına rağmen FXS’li bireyler başkalarıyla etkileşim kurma isteklerinin olduğunu gösteren davranışlar sergileyebilirler. “Fragile X el sıkışması” olarak adlandırılan davranış, bireylerin etkileşimi başlatma isteğini, el sıkışma teklifiyle gösterirken aynı anda göz temasından kaçınması olarak tanımlanır [145]. FXS ve PMT’li bireylerin sosyal uyaranlara karşı aşırı ve alışılmadık tepki verdiği ve bunun sonucunda ortaya çıkan aşırı uyarılma halinin sosyal etkileşimler sırasında uzun sürdüğü bilinmektedir. FXS’li bireylerde bu aşırı uyarılmışlık durumu sözel çıktının miktarını azaltarak seçici mutizme neden olabilir [102]. PMT’lerde tüm bu özellikler ve anksiyete bozukluklarının genellikle depresyon, DEHB ve OKB gibi diğer durumlarla komorbid olması standart tanı kriterlerine uymayan atipik anksiyete tablolarına neden olabilmektedir [49].

4.3.3.6. Obsesif Kompulsif Bozukluk ve İlişkili Bozukluklar

FXS’li bireylerde, “Compulsive Behavior Checklist” kullanılarak yapılan bir çalışmada, kadınların %18,4’ü ve erkeklerin %27,3’ü OKB kriterlerini karşılamıştır. Yalnızca kompulsif davranışlar ise erkeklerin %72’sinde ve kadınların %55’inde gözlemlenmiştir [146]. Bu bulgular, kompulsif davranışların FXS’de oldukça yaygın olduğunu ve altta yatan nedenin OKB’den farklı olabileceğini göstermektedir. Örneğin, FXS’li bir çocuğun aynı videoyu tekrar

tekrar izlemekten veya belirli bir konuyu tekrar etmekten zevk alabileceği gözlemlenmiştir. Bu davranışlar, OKB'de görülen ego-distonik obsesyonlardan farklıdır ve FXS'de görülen kompulsif davranışların otizme özgü tekrarlayıcı davranışlarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir [133]. FXS'li bireylerde görülen el çırpma, düzenleme ve sıralama, rutine bağlılık, tam doğru davranışları, kısıtlı konuşma, ekolali, perseverasyonlar ve sınırlı ilgi alanlarını obsesif kompulsif bozukluk olarak nitelendirmek doğru olmayacaktır. Bu belirtiler obsesyonlarda olduğu gibi intrüzif düşüncelerle birlikte değildir ve kompülsiyonlarda olduğu gibi nötralizasyon amacı taşımaz [147]. Bu bireylerdeki bilişsel işlevlerdeki bozukluklar ve artan anksiyeteyi azaltma amacı tekrarlayıcı davranışların altında yatan ana nedendir [148]. Erkek PMT'lerde, atipik sosyal etkileşim ve stereotipik davranışlar olmak üzere geniş otizm fenotipi semptomları öne çıkarken kadınlarda obsesif kompulsif belirtilerin ön plana çıkması obsesif kompulsif belirtilerin kadın taşıyıcılara özgü bir alt tip olabileceği düşüncesini akla getirmiştir ve bu sonuçlar Losh ve ark. tarafından tanımlanan, FXS'li çocukların annelerinde görülen rijid kişilik ve aşırı vicdanlılık gibi özelliklerle paralellik göstermektedir [9, 13].

4.3.3.7. Diğer Psikiyatrik Bozukluklar

PMT'ler, FXTAS olsun olmasın eşlik eden nöropsikiyatrik durumlar açısından artmış risk taşımaktadır. Franke ve ark., PMT'lerde, çekingen (%8,2) ve şizotipal kişilik bozukluğu (%4,9) sıklığını genel popülasyondan yüksek bulmuştur [15]. Reiss ve ark. da tam mutasyonlu bireylerin kadın akrabalarında, şizoaftif bozukluk ve affektif bozukluk oranlarını yüksek bulmuştur [149]. PMT'lerde, psikotik bozukluk oranları kontrollere göre düşük olsa da [11], bir başka çalışma, PMT'li kadınlarda şizofreni spektrum bozukluklarının ve özellikle de şizotipal özelliklerin daha fazla görüldüğü raporlamıştır. Bu hastaların tuhaf olduğu, tuhaf iletişim, uygunsuz duygulanım, çekingenlik, olağandışı düşünce içeriği ve dezorganizasyon sergilediği, şüphecilik ve duygulanımda küntleşmeninse daha az görüldüğü saptanmıştır. Bu kadınlar daha fazla duygusal reaktivite ve affektif semptom sergilemiştir ve belirtiler daha erken yaşta görülme eğilimindedir. Bu hastalarda, hastalık sürecinde daha fazla defisit semptomu görülmüştür [150, 151]. Travma sonrası stres bozukluğuna da PMT'li bireylerde rastlanmaktadır ve bu bireylerin kontrollere kıyasla aşırı uyarılma ve daha fazla anksiyete yaşadığı, TSSB belirtilerinin daha uzun sürdüğü ve travmatik olaylar karşısında daha uyumsuz bir stres yanıtı geliştirdiği bilinmektedir [152, 153]. Son olarak taşıyıcılarda alkol ve madde

kullanım bozuklukları da bildirilmiştir ve bu durum nöropsikiyatrik komorbidite riskini artırır [154].

Klinik deneyimler, taşıyıcıların yalnızca belirli ortamlarda veya yalnızca belirli durumlarda varlığında sergilediği ve psikiyatrik bir tanıdan çok PMT'li olmanın sebep olduğu ince bilişsel eksikliklerin bir yansıması olan (örneğin yürütücü işlevler) davranış sorunlarının ve psikiyatrik belirtilerin psikiyatrik ilaçlara iyi yanıt vermediğini ve ilaçlarla yan etki olasılığının fazla olduğunu göstermektedir [141].

4.3.3.8. Demans

FXTAS'ın genellikle 60 yaş civarında tremorla başladığı bilinmekle birlikte nadiren ilk semptomlar bilişsel bozulma da olabilmektedir. 50 yaş üstü taşıyıcılar arasında yapılan bir çalışmada, belirgin motor eksiklikler olmaksızın bilişsel gerileme gösteren birçok birey tanımlanmıştır [155]. Seritan ve ark. geç evre FXTAS'lı hastaların %42'sinin ciddi bilişsel disfonksiyon yaşadığını ve demans tanı kriterlerini karşıladığını göstermiştir [156].

PMT'li kadın ve erkeklerde hipokampal hacimlerin daha küçük olduğu ve bunun bellek bozukluklarıyla ilişkili olduğu rapor edilmiştir [157]. Kadın taşıyıcılarda özellikle çift taraflı kaudat ve talamik çekirdekler olmak üzere tüm beyin hacminde azalma saptanmıştır [158]. Ek olarak erkek PMT'lerde; serebellum, kaudat, insula, amigdalo-hipokampal kompleks, beyin sapı ve talamusta gri cevher yoğunluğunda azalma saptanmıştır ve bu azalma yaş ve CGG tekrar sayısı ile orantılı bulunmuştur [159]. Etkilenen yetişkin PMT'lerde FXTAS olsun olmasın hafif bilişsel eksikliklerden demansa kadar değişen bozukluklar mevcut olabilir [118, 160].

FXTAS, hem frontal lob disfonksiyonu disinhibisyon, uygunsuz sosyal davranış, yürütücü işlevlerde bozulma, perseverasyon, sinirlilik, duygudurum bozuklukları hem de subkortikal disfonksiyon, psikomotor yavaşlama, bradifreni, dikkat ve konsantrasyon güçlükleri ile karakterize bir demans tablosudur [74]. Bellek bozuklukları hafif ve orta derecede olmakla birlikte baskın bilişsel eksiklik yürütücü işlev bozukluklarıdır. Mini Mental Test'te (MMT) hafif düşüşler ve bununla orantılı olmayan belirgin ajitasyon, disinhibisyon, sinirlilik, apati ve depresyon FXTAS'lı hastalarda tespit edilmiştir. Alzheimer hastalığına bağlı demansın erken dönemlerinde bozulan dil ve görsel-uzamsal beceriler, FXTAS'ta nispeten sağlamdır

ancak özellikle ileri dönemde FXTAS hastalarında dizatri görülebilmektedir [161]. Bu desen, FXTAS demansının, kortikobazal dejenerasyon (CBD), progresif supranükleer palsi (PSP), multisistem atrofi (MSA) ve Lewy cisimcikli demans gibi parkinsonizmin belirgin özellik olduğu karma kortikal-subkortikal demanslardan biri olduğunu göstermektedir. FXTAS demansını hareket bozukluklarıyla seyreden diğer demanslardan ayırt etmek zordur. Ancak, hipokampal inklüzyonların varlığı nedeniyle [162], FXTAS'ta öğrenme ve geri çağırma bozuklukları da görülebilir ve bu özellikler subkortikal demanslar için tipik değildir. Bellek bozukluğunun disekzekütif yapısı hipokampal inklüzyon birikimi ile ileri evrelerde değişerek konsolidasyon sorunlarına evrilebilir[163]. Bir çalışmada, FXTAS durumunda bağımsız olarak PMT'lerde, kontrollere kıyasla önemli düzeyde sözel öğrenme ve bellek bozuklukları gözlenmiştir [73]. Ek olarak, FXTAS'lı hastaların muhtemelen hareket bozukluğunun da etkisiyle performans zeka puanlarının sözel zeka puanlarından daha düşük olduğu saptanmıştır [74].

4.3.4. Frajil X, Çeşitli İlişkili Durumlar (FXVAC) ve Hastalarda Görülen Diğer Nörolojik Belirtiler

FXVAC terimi, FXPM olan bireylerde nöropsikiyatrik olmayan diğer sorunları kapsar [56]. Kronik ağrı, uyku apnesi, fibromiyalji, tiroid hastalıkları, hipertansiyon, migren, otoimmün hastalıklar ve nöbetler PMT'lerde genel popülasyona oranla daha sık görülmektedir [55]. Kardiyak aritmi, empotans, otonomik disfonksiyon, bağırsak ve mesane disfonksiyonu, uyku problemleri, huzursuz bacak sendromu FXTAS'lı erkek PMT'lerde gözlenen diğer sorunlardır [14].

PMT'lerde nöbetler sık görülür [164, 165]. FXS'de nöbetlerin, özellikle mGluR5 ve GABA-A olmak üzere eksitator ve inhibitör nörotransmitter sistemleri arasındaki dengesizlikle ilişkili olduğu düşünülmektedir ve nöbetler FXS'de OSB semptomlarıyla da ilişkilendirilmiştir [166, 167]. PMT'lere bakıldığında ise nöbetler özellikle kadın FXTAS taşıyıcılarında yaygın olarak görülmektedir. Kadın FXTAS'lı hastalarda nöbetlerin yanında tiroid hastalığı ve diğer otoimmün hastalıklar, hipertansiyon, periferik nöropati ve fibromiyalji de daha sık görülmektedir. Ayrıca bu kadınlarda, migren, tandem yürüme anormallikleri, vestibüler disfonksiyon, huzursuz bacak sendromu, uyku apnesi sıklığı da artmıştır [6, 45, 89-93]. Bu hastalarda kronik yorgunluk, irritabl bağırsak sendromu, temporomandibüler eklem

disfonksiyonu, miyofasiyal ağrı sendromları ve kimyasal maddelere aşırı duyarlılık gibi merkezi duyarlılık sendromları fenomenleri görülebilir [91].

Merkezi duyarlılık sendromları, MSS'deki nöronların aşırı uyarılmasına bağlı olarak eşik altı uyaranlara aşırı cevap vermesiyle karakterize olan sendromları kapsar. Bu sendromların, genetik faktörler, nöroendokrin ve immün sistem disfonksiyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [168]. Otoimmün hastalıkların kadın PMT'ler için ayrı bir önemi vardır. FXTAS'lı kadınların %72,3'ü en az bir otoimmün bozukluğa sahipken, bu oran FXTAS olmayan kadın taşıyıcılarda %46,5 ve kontrol grubunda %31,5'tir [169]. Tiroit problemleri kadın PMT'lerde artmıştır ve görülme sıklığı FXTAS'lı olanlarda %50'ye kadar çıkmaktadır [75]. Otoimmün sorunlar arasında tiroid problemlerinden sonra ikinci sırada fibromiyalji gelmektedir [169]. Otoimmün sorunlar ve özellikle tiroid problemlerinin bilişsel eksiklikleri şiddetlendirebileceği ve duygudurum bozukluklarına yatkınlığı arttırdığı bilinmektedir [75, 170, 171]. Depresyon ve tiroid hastalıklarının her ikisi de HPA aksı disfonksiyonu ile ilişkilidir ve PMT'lerde mRNA toksisitesine bağlı HPA aksı disfonksiyonun olduğu bilinmektedir [172]. PMT'li kadınlarda, otoimmün hastalıklara yatkınlığın nedeni bilinmemektedir. RNA toksisitesinin ısı şok proteinlerinin (Hsp70 ve α B-kristalin) gen ifadesini arttırdığı [173, 174] ve bu proteinlerin otoimmüniteyi uyardığı bilinmektedir [175]. Ek olarak EOY'li kadınlarda östrojen eksikliği otoimmün hastalıkların oluşumunda etkili olabilir [170]. FXS'li çocukları büyütmeyle ilişkili yüksek stres ve anksiyetenin de, PM taşıyıcısı annelerde otoimmüniteye eğilimi kolaylaştırabilecek pro-enflamatuvar bir ortam oluşturabileceği düşünülmektedir [176, 177]. Hipotiroidizm ve düzensiz tiroid hormon düzeylerinin de düzensiz menstrüel döngülerle ilişkili olduğu bilinmektedir [154]. Görüldüğü gibi PMT'lerde, EOY, tiroid hastalıkları ve otoimmün hastalıklar ile duygudurum bozuklukları arasındaki ilişki karmaşıktır ve bu alanda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

FXTAS hastalarında esansiyel tremora (ET) sık rastlandığı bilinmektedir; ancak FXTAS hastalarındaki tremor tipik ET'den biraz farklıdır. ET genellikle simetrik iken FXTAS'ta tremor asimetrik olabilmektedir. FXTAS'ta tremor genellikle üst ekstremitelerde görülürken ET'de; baş, dil, çene/yüz, alt ekstremiteler ve gövdede de görülebilmektedir [178].

Görüldüğü gibi FXPM, karmaşık/atipik psikiyatrik tablolara ve dahili semptomlara sebep olabilmekte ve bunların genetik etiyoloji düşünülmeksizin tedavi edilmeye çalışılması tedavinin eksik kalmasına, bilgilendirme ve genetik danışmanlık yapılamamasına neden

olmaktadır. Bu nedenle, psikiyatriye başvuran hastalarda hangi klinik tabloların FXPM'ye işaret edebileceğinin anlaşılması çok önemlidir. Bu hastalarda klinik bir belirti örüntüsünün tespit edilip FXPM tanısının konulması; ileride ortaya çıkabilecek FXTAS ve EOY gibi sendromların önceden bilinmesine, ilaca dirençli olgularda davranışsal problemlere yoğunlaşabilmeye ve ailelere genetik danışmanlık verilmesine yardımcı olabilir.



5. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Etik Kurul onayının alınmasının (Karar no: İ07-444-23, Karar tarihi 27.07.2023) ardından Şubat-Kasım 2024 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışma, TTU-2024-3136 proje kodu ile Ankara Üniversitesi “Bilimsel Araştırma Projeleri” kapsamında desteklenmiştir.

5.1. Örneklem Seçimi ve Tarama Algoritmasının Oluşturulması

5.1.1. Örneklem Seçimi

FXS’de beklenen %4,8’lik yaygınlık için [179] örneklem büyüklüğü, %95 güven aralığında, %2’lik hata payı ile 463 olarak hesaplanmıştır. Bu örneklem büyüklüğü ile beklenen %95 güven aralığı 2,8%, 6,8%’dir. Örneklem büyüklüğü, Scalex SP [180] kullanılarak hesaplanmıştır. Bu konuda yapılan çalışma sayısı daha az olmasına rağmen FXPM için yaygınlık FXS için beklenen yaygınlığın yaklaşık 4 katıdır [84]. Bu nedenle çalışmaya 200 hastanın dahil edilmesi planlanmıştır. Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalına başvuran 18 yaş üstü, önceki araştırmalardan elde edilen bulgular doğrultusunda FMR1 geni ile ilişkili belirtilere sahip olabileceği düşünülen hastalar dahil edilmiştir. Katılımcıların seçimi, bu belirtileri hedef alan ve çalışmaya özgü olarak geliştirilen bir tarama algoritması kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Algoritmada, psikiyatrik tanımlar için DSM-5 tanı ölçütleri temel alınmıştır [181]. Çalışmaya, 75 kadın ve 125 erkek olmak üzere toplam 200 katılımcı dahil edilmiştir. Tüm katılımcılar, araştırma hakkında ayrıntılı şekilde bilgilendirilmiş ve gönüllü onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya uygun bulunan katılımcılara, onamlarının ardından "Tabakalandırılmış Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu" imzalatılmıştır. **(Ek-1)**

5.1.1.1. Dahil Edilme Kriterleri

Psikiyatri polikliniğine, ayaktan başvuran veya psikiyatri servisinde yatarak tedavi gören 18 yaşından büyük kadın ve erkek hastalar klinik görüşmelerin ardından tarama algoritmasından 3 puan ve üzerinde almaları durumunda çalışmaya dahil edilmiştir.

5.1.1.2. Dışlama Kriterleri

Daha önce FXS tanısı almış ya da FXPM taşıyıcısı olduğu bilinen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

5.1.2. Tarama Algoritmasının Oluşturulması

Literatürde, mevcut çalışmamızda kullanmayı düşündüğümüz tarama algoritmasına benzer bir algoritma örneği bulunmamaktadır. Algoritma, literatürde FXPM ile ilişkili olduğu gösterilen tanı veya belirtiler kapsamlı ve sistematik bir şekilde incelenerek ve buna klinisyen görüşü katılarak oluşturulmuştur. Tanı ve belirtiler için dört grup oluşturulmuştur. İlk grupta bulunan, direkt olarak teste alınması planlanan ve destekleyici çalışma verileri en fazla olan tanı ve belirtiler 3 puan, ikinci grupta bulunan, Frajil X ile ilişkili hastalıklar ve belirtiler 2 puan, literatürde FXPM’de sık görüldüğü bildirilen; ancak premutasyona spesifikliği düşük olan hastalıklar ve belirtiler 1 puan ve dördüncü grupta bulunan, FXPM’de vaka düzeyinde bildirimleri olan ancak sık görülmeyen hastalıklar ve belirtiler 0,5 puan olarak tabakalandırılmıştır. Kesme noktasının belirlenmesinin nedeni, bütçe kısıtlılığı nedeniyle teste gönderilecek hasta popülasyonunun sınırlandırılmasıdır. Kesme noktasının 3 puan olarak belirlenmesinin nedeni ise, FXPM ile ilişkilendirilen hastalıklar veya belirtiler içinde destekleyici çalışma verisi fazla olan hastalık ve belirtilere sahip olan hastaların ek belirtiye ihtiyaç duymadan teste gönderilmesini sağlamaktır.

Yapılan literatür taraması sonucunda, FXPM ile birlikte görülme sıklığı en fazla olan, FXPM’nin yanısıra FXS’nin tanı koydurucu temel özelliklerinden olan OSB ve EY tanılarına sahip hastaların direkt olarak teste alınması planlanmıştır [1, 16]. Bunun yanında, OSB ve EY’nin yanısıra kadınlarda görülen EOY, PMT ile ilişkili en önemli ipucu olduğundan EOY’si

olan hastaların da ek belirti aranmaksızın teste alınması planlanmıştır [42, 182]. İkinci grupta, DEHB [49, 183, 184], Şizotipal Kişilik Bozukluğu [163, 185], sosyal anksiyete bozukluğu [170] gibi FXAND olarak tanımlanan ancak varlığı tek başına PMT için teste göndermeye yeterli olmayan hastalıklar bulunmaktadır. Örneğin, Şizotipal Kişilik Bozukluğu FXPM olan hastalarda sık görülmekle birlikte FXPM’li hastalarda şizotipal özelliklere depresif semptomların eşlik etmesi daha sıktır [15]. Böylece algoritmaya göre yalnızca Şizotipal Kişilik Bozukluğu tanısı olan bir hasta 2 puan alıp teste gidemezken, ek olarak depresyon (1 puan) tanısı olan bir hasta 3 puan alarak teste gidebilecektir. Üçüncü grupta yer alan tanı ve belirtiler FXPM’de sık görülen ancak bu tanıya spesifikliği düşük olan tanı ve belirtilerdir. Örneğin FXPM’li bireylerin %40’ında depresyon görülürken depresyonun ve FXPM’nin yaygınlığı göz önüne alındığında bunun tersini söylemek mümkün değildir. Aynı durum anksiyete bozuklukları ve bilişsel bozukluklar gibi diğer tanımlar için de genellenebilir [163]. Dördüncü grupta yer alan tanı ve belirtiler ise FXPM’de yaygın olarak görülmeyp literatürde vaka bazında bildirimi olan bipolar bozukluk tip 1 [186] gibi tanı ve belirtiler ya da FXPM’de görülebilen, preeklampsi [187], ve tip 2 diyabet [188] gibi psikiyatri dışı tanı ve belirtilerdir [189].

Oluşturulan tarama algoritması ek-2’de verilmiştir. **(Ek-2)**

5.2. Çalışmanın Yöntemi

İlk adımda, DNA izolasyonları yapılmak üzere katılımcılardan yaklaşık 3 ml periferik kan örnekleri alınmıştır. Örneklerin saklanması ve analizi, Ankara Üniversitesi “Bilimsel Araştırma Projeleri” desteği ile yapılan hizmet alımı sonrasında Ankara Üniversitesi Nadir Hastalıklar Uygulama ve Araştırma Merkezi’nde yapılmıştır. Alınan her örnek kendine özgü bir laboratuvar numarasıyla kodlanarak kaydedilmiştir. Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) amplifikasyonu sonucunda elde edilen ürünler agaroz jel elektroforezi ile ayrıştırılmıştır. Jel elektroforez yöntemi sonucunda herhangi bir banta rastlanmayan örnekler, LabGscan FRAXA PZR Kiti (Suwon, Güney Kore) ile çalışılmıştır. Ek olarak, kadın ve tek bantlı PZR örnekleri, Qsep100 Bio-fragment analyzer (New Taipei, Tayvan) cihazında ayrıca yürütülerek tekrar boyutları yeniden hesaplanmıştır.

5.2.1. DNA İzolasyonu ve Kalite Kontrolü

5.2.1.1.DNA İzolasyonu

Zeesan Lab-Aid 824s cihazı ve Lab-Aid 824s Blood DNA Extraction kiti kullanılarak, protokole uygun DNA izolasyonu yapılmıştır. DTT (Dithiothreitol) solüsyonu kitin önerdiği şartlar doğrultusunda hazırlanmıştır. Kapalı kuyucuklar tablaya yerleştirilmiş ve başlangıç kuyucuğuna 60 µl DTT eklenmiştir. Aynı kuyucuğa 500 µl kan örneği pipetaj yapılarak karıştırılmıştır. Manyetik cover ve tabla cihaza yerleştirilmiş, 6 NA-DNA programı seçilerek cihaz çalıştırılmıştır. Yaklaşık 30 dk süren izolasyon işleminin ardından, önceden etiketlenirilmiş 1.5 ml'lik temiz tüplere elde edilen DNA'lar alınmış, saflık ve kalite ölçümleri Nanodrop cihazı kullanılarak yapılmıştır.

5.2.1.2. Nanodrop ile Saflık ve Kalite Tayini

Ölçüm için Thermo NanaDrop (ND-1000 UV/Vis Spectrophotometer) kullanılmıştır. Nanodrop 1 µl distile su ile blank edildikten sonra ölçüm aşamasına geçilmiştir. DNA'lar 1 µl ile ölçülmüş; absorbansı 30 µl'den yüksek ve 260/280 oranı 1.8-2.0 arasında olan ölçümler bir sonraki aşama için kabul edilmiştir. 200 örneğin absorbans ortalaması 63.5; 260/280 oranı ortalaması ise 1.88 olarak belirlenmiştir.

5.2.2. Amplifikasyon

Primerler Primer3 Plus programı ile tasarlanmıştır. Frajl X için çoğaltılan bölge ve primerler aşağıda verilmiştir (305 bp, 20 tekrar) ve primerler koyu olarak belirtilmiştir.

TCAGCTCCGTTTTCGGTTTCACTTccggtggagggccgcctctgagcggggcggcgggcccacggcgag
cgcggggcggcggcggtgacggaggcgccgctgccagggggcgctgcggcagcgcgcccgcccgcccgcccgcccgcccgcc
ggagggcgcccgcccgcccgcccgcccgcccgcccgcccgcccgcccgcccgcccgcccgcccgcccgcccgcccgcccgcccgcccgcc
ctagcagggctgaagagaagatggaggagctggtggtggaagtgcggggctcCAATGGCGCTTTCTACAAGGT
ACTT

Bu bölge için aşağıdaki çizelgede verilen PZR protokolü kullanılarak program çalıştırılmıştır.

Çizelge 5.1. PZR reaksiyonu için mixin hazırlanışı

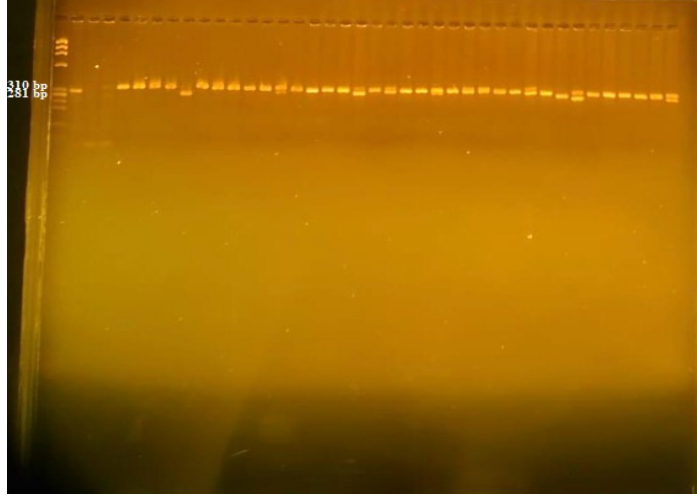
Malzeme Adı	Miktar (µl)
dNTP (5mM)	1
Buffer 10X	3
Mg ⁺²	2
Primer F (10 pm/µl)	1
Primer R (10 pm/µl)	1
DNA	3
Taq DNA Polimeraz (5U/µl)	1
dH ₂ O	7
Betain	10
DMSO	1

Çalıştırılan PZR programı aşağıdaki çizelgede verilmiştir.

Çizelge 5. 2. Çalıştırılan PZR programı

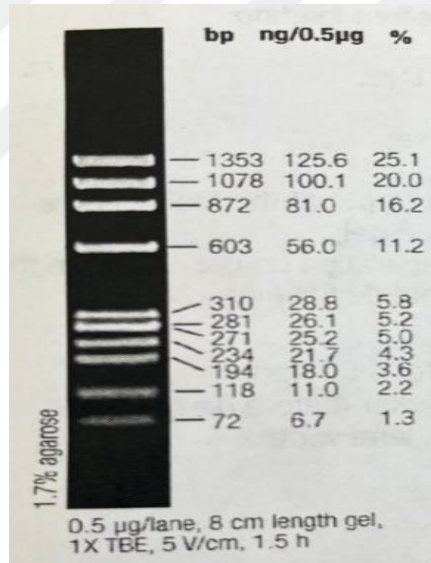
Sıcaklık	95 °C	95 °C	60 °C	72°C	72°C	4°C
Süre	8 dakika	2 dakika	1 dakika	90 saniye	10 dakika	sonsuz

PZR işleminin ardından %3'lük agaroz jel hazırlanmıştır. PZR ürünleri agaroz jelde 120 Volt ile 50 dakika boyunca yürütülmüş, işlemin doğruluğu kontrol edilmiştir. %3'lük agaroz jelin hazırlanması sırasında; 100 ml 1X TBE (Tris Borik Asit EDTA) çözeltisi ve 3 gram agaroz (peqGOLD Universal Agarose, Lot: 208263) erlene aktarılmıştır. Erlen mikrodalga fırına alınmış, agaroz tamamen çözünene kadar ısıtılmıştır. Tanka alınan karışıma 3 µl Etidyum Bromür (Sigma, E7637) solüsyonu eklenmiş ve soğumaya bırakılmıştır. Soğuyarak katılaştıran jelin ilk kuyucuğuna 3 µl DNA Ladder [(marker, Thermo Scientific, Lot: 00226885)] ve sonraki kuyucuklarına 6x DNA Loading Dye Buffer (Thermo Scientific, Lot: 00216922) ile karıştırılan 5 µl PZR ürünü yüklenmiştir. Yükleme tamamlandıktan sonra güç kaynağı (Thermo Scientific, EC 3000 XL) çalıştırılmış ve ürünler yürütülmüştür. UV Transilluminator (Light VU Transilluminator TUV-20) ile görüntü alınmıştır. Örneklere ait jel görüntülerinden bir kesit aşağıdaki şekilde verilmiştir.



Şekil 5.1. PZR örneklerinin %3'lük agaroz jelde yürütülmesi

PZR için kullanılan markerın görüntüsü aşağıdaki şekilde verilmiştir.



Şekil 5.2. HaeIII Marker görüntüsü (Thermo Scientific, Lot: 00134301)

5.2.2.1. TBE'nin (tris borat EDTA) Hazırlanışı

54 gram Tris Base (Vivantis, PRO612) 27.5 gram Borik asit (Multicell, Lot: 800320 LG) 20 ml 0.5 M EDTA (Multicell, Lot: 625060010) erlene alınmış, üzeri distile su ile 1 litreye tamamlanmıştır. Manyetik karıştırıcı ile homojen olana kadar karıştırıldıktan sonra 5X TBE elde edilmiştir. 200 ml 5X TBE ile 800 ml distile su karıştırılarak 1 litre 1X TBE hazırlanmıştır.

5.2.2.2. 5.0.5 M EDTA'nın (Etilendiamintetraasetik asit) Hazırlanışı

18.61 gram EDTA (Multicell, Lot: 625060010) ve 2 gram NaOH tableti (Isolab, 1310-73-2) 80 ml distile su içerisinde çözündürülmüştür. pH:8.0'e ayarlanarak, hacim distile su ile 100 ml'ye tamamlanmıştır.

5.2.3. LabGscan FRAXA PZR Kiti

Jel elektroforez yöntemi sonucunda herhangi bir banta rastlanmayan örnekler, LabGscan FRAXA PZR Kiti ile çalışılmıştır. Kit protokole uygun olarak çalıştırılmıştır. DNA örneği (2 µl), 10X PZR tamponu, dNTP karışımı (200 µM), primerler (0.5 µM), DNA polimeraz (2 U), nükleozit-free su ile mix hazırlanmıştır. Çalıştırılan PZR programı aşağıdaki çizelgede verilmiştir.

Çizelge 5.3. Çalıştırılan PZR programı (32 DÖNGÜ)

Sıcaklık	95 °C	95 °C	62 °C	72°C	72°C	4°C
Süre	4 dakika	30 saniye	30 saniye	1 dakika	8 dakika	sonsuz

5.2.4. Qsep100 Bio-fragment Analyzer

Kadın ve tek bantlı PZR örnekleri, Qsep100 bio-fragment analyzer cihazında ayrıca yürütülerek boyutları yeniden hesaplanmıştır. Hesaplama yapılırken aşağıdaki formül kullanılmıştır:

$$\text{Tekrar Sayısı} = (\text{PZR BOYUTU}-245)/3$$

Kadın hasta örneğinin Qsep100 bio-fragment analyzer cihazındaki görüntüsü şekilde verilmiştir.



Şekil 5.3. Kadın hasta örneğinin Qsep100 cihazındaki görüntüsü

5.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 30.0 for Windows (SPSS, Inc.; Chicago, USA) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Dar tanımlı ve geniş tanımlı gri bölge taşıyıcılarının tarama algoritmasından elde ettikleri puanlar arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlılığını belirlemeye yönelik Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

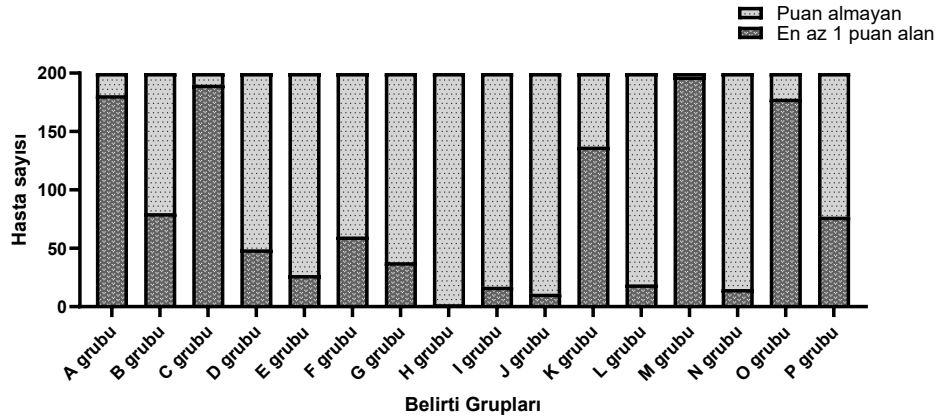
6. BULGULAR

6.1. Tüm Hastalar

Çalışmamıza, 75 kadın (%37,5), 125 erkek (%62,5) olmak üzere toplam 200 hasta dahil edilmiştir. Yaş ortalaması 39,44 ($\pm$ 12,62) olup kadınların yaş ortalaması 40,88 ($\pm$ 13,14), erkeklerin ise 38,58 ($\pm$ 12,28) olarak hesaplanmıştır. Katılımcılar arasında eğitimsizler %3,5 (n=7), ilköğretim mezunu olanlar %20,5 (n=41), ortaokul veya lise mezunu olanlar %50 (n=100) ve üniversite mezunu olanlar %26 (n=52) idi. Katılımcıların %25,5'i (n=51) evli, %74,5'i (n=149) bekarı. EK-1'de sunulan tarama algoritmasına göre katılımcıların en fazla puan aldığı ilk 3 grup M, C ve A grupları olmuştur. M grubunda en az 1 puan alan katılımcı sayısı 197 (%98,5), C grubunda, 190 (%95) ve A grubunda 181'dir (%90,5). Katılımcıların belirti gruplarına göre dağılımları Tablo 6.1. ve Grafik 6.1'de verilmiştir.

Tablo 6.1. Katılımcıların tarama algoritmasındaki belirti gruplarına göre dağılımı

Tarama Algoritması Gruplar		En az 1 puan alan hasta sayısı ve %
A	Nörogelişimsel Bozukluklar	181 (%90,5)
B	Depresyon Bozuklukları	80 (%40)
C	Anksiyete Bozuklukları	190 (%95)
D	Obsesif Kompulsif ve İlişkili Bozukluklar	49 (%24,5)
E	Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu	27 (%13,5)
F	Şizofreni ve Psikozla Giden Diğer Bozukluklar	60 (%30)
G	Bipolar ve İlişkili Bozukluklar	38 (%19)
H	Travma ve Stresörle İlişkili Bozukluklar	2 (%1)
I	Kişilik Bozuklukları	17 (%8,5)
J	Madde ile İlişkili Bozukluklar	11 (%5,5)
K	İlaç Yanıtı ve Yan Etkiler	137 (%68,5)
L	Birinci Derece Yakınlardaki Bozukluklar	19 (%9,5)
M	Bilişsel Belirtiler	197 (%98,5)
N	Nörobilişsel Bozukluklar	15 (%7,5)
O	Dahili Hastalıklar ve Belirtiler	178 (%89)
P	Nörolojik Belirtiler	77 (%38,5)



Grafik 6.1. Katılımcıların tarama algoritmasındaki belirti gruplarına göre dağılımı

6.2. Tam Mutasyon ve Gri Bölge Taşıyıcıları

Katılımcıların birinde (%0,05) tam mutasyon saptanmıştır. FMR1 geninde 41 ila 55 arası CGG tekrar sayısının varlığı gri bölge taşıyıcılığı olarak kabul edildiğinde [44] örneklemin %4'ü (n=8) dar tanımlı gri bölge taşıyıcısı olarak değerlendirilmiştir. Gri bölge taşıyıcılığı için CGG tekrar sayısı 34-55 olarak kabul edildiğinde [190-192] örneklemin %18'i (n=36) geniş tanımlı gri bölge taşıyıcısı olmaktadır.

Dar tanımlı gri bölge taşıyıcılarının %85,7'si (n=7) kadın, %14,3'ü (n=1) erkektir ve dar tanımlı gri bölge taşıyıcılarında ortalama yaş 39,75 ($\pm 12,79$) olarak hesaplanmıştır. Dar tanımlı gri bölge taşıyıcılarının sıklığı, kadın ve erkekler için ayrı ayrı hesaplandığında sırasıyla %9,3 ve %0,8 olarak bulunmuştur ve kadın/erkek oranı 7:1'dir.

Geniş tanımlı gri bölge taşıyıcılarının %72,2'si (n=26) kadın, %27,8'i (n=10) erkektir ve geniş tanımlı gri bölge taşıyıcılarında ortalama yaş 43,46 ($\pm 11,75$) olarak hesaplanmıştır. Geniş tanımlı gri bölge taşıyıcılarının sıklığı, kadın ve erkekler için ayrı ayrı hesaplandığında sırasıyla %13 ve %5 olarak bulunmuştur ve kadın/erkek oranı 2,6:1'dir. Dar ve geniş tanımlı gri bölge taşıyıcılarının dağılımları tablo 6.2'de verilmiştir.

Tablo 6.2. Dar ve geniş tanımlı gri bölge taşıyıcılarının dağılımı

CGG tekrarı	N (%)	Erkek n (%)	Kadın n (%)	Yaş ort. $\pm$ SS
41-55 tekrar (Dar tanımlı gri bölge)	8 (%4)	1 (%0,8)	7 (%9,3)	39,75 (12,79)
35 -55 tekrar (Geniş tanımlı gri bölge)	36 (%18)	10 (%5)	26 (%13)	43,46 (11,75)

6.3. Tam Mutasyon ve Gri Bölge Taşıyıcılarının Tarama Algoritmasından Aldıkları Puanların Belirti Gruplarına Göre Dağılımı

Tam mutasyon, dar ve geniş tanımlı gri bölge taşıyıcılarının tarama algoritmasından aldıkları puanların belirti gruplarına göre dağılımı tablo 6.3'te verilmiştir.

Tablo 6.3. Tam mutasyon, dar ve geniş tanımlı gri bölge taşıyıcılarının tarama algoritmasından aldıkları puanların belirti gruplarına göre dağılımı

Hastalar/Belirti Grupları	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Toplam
FM-1	7	0	3	0	3	0	0	0	0	0	0	0	9	0	2,5	2	26,5
d-GZ-1	4	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	6	0	18
d-GZ-2	4	0	3	0	0	0	0,5	0	0	0	2	0	3	1	2	0,5	16
d-GZ-3	4	0	3	1	0	0	0,5	0	0	0	2	1	3	0	5,5	0	20
d-GZ-4	5	2	3	0	0	1	0	0	0	0	2	0	3	0	0,5	0	16,5
d-GZ-5	2	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	3	0	15
d-GZ-6	3	2	3	0	0	0	0,5	0	0	0	1	0	6	0	2	0	17,5
d-GZ-7	4	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	3	1	17
d-GZ-8	4	2	5	0	0	0	0	0	1	0	0	1	3	0	5,5	0	21,5
g-GZ-1	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	7
g-GZ-2	5	0	3	0	0	1	0	0	0	0	2	1	4	0	0,5	1	17,5
g-GZ-3	0	0	2	0	0	1	0	0	1	0	1	0	2	0	1	0	8
g-GZ-4	0	4	5	0	0	0	0,5	0	0	0	0	0	1	0	1,5	0	12
g-GZ-5	0	4	4	1	0	1	0	0	0	0	2	2	5	0	2	2	23
g-GZ-6	0	0	3	1	2	0	0	0	0	0	1	0	4	0	1	0	12
g-GZ-7	3	0	5	0	0	1	0	1	0	0	1	0	3	0	5	0	19
g-GZ-8	3	0	6	0	0	0	0	0	0	0	1	0	6	0	2	0	18
g-GZ-9	4	0	5	2	0	1	0	0	0	0	1	0	6	0	3	3	25
g-GZ-10	3	0	4	0	0	1	0	0	0	0	0	1	5	0	0,5	1	15,5
g-GZ-11	2	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	0	2	0	9
g-GZ-12	2	0	5	0	0	0	0	0	0	0	2	1	4	0	2,5	1	17,5
g-GZ-13	5	0	4	0	0	0	0,5	0	0	0	2	0	4	0	4	1	20,5
g-GZ-14	2	2	2	1	0	1	0	0	0	0	2	0	4	0	0,5	0	14,5
g-GZ-15	3	0	0	0	0	1	0,5	0	0	0	2	0	5	0	0,5	1	13
g-GZ-16	6	0	2	0	2	0	0	0	0	0	2	0	9	0	0	0	21
g-GZ-17	5	0	3	0	0	1,5	0	0	0	0	2	0	7	0	2	1	21,5
g-GZ-18	5	0	2	0	0	1	0	0	0	0	1	0	7	0	0	0	16
g-GZ-19	5	1	3	1	0	1,5	0	0	0	0	2	0	7	0	3	1	24,5
g-GZ-20	7	1	5	1	0	1	0	0	0	0	0	0	5	0	1,5	0	21,5
g-GZ-21	5	1	2	0	1	0	0	0	0	0	1	0	4	0	1	0	15
g-GZ-22	8	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	1	1	20
g-GZ-23	2	3	4	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	1	4,5	0	19,5
g-GZ-24	4	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	6	1	4	2	21
g-GZ-25	3	2	3	1	0	1	0	0	0	0	2	0	4	1	0	1	18
g-GZ-26	2	2	3	0	0	1	0,5	0	0	0	0	0	6	0	1,5	1	17
g-GZ-27	4	1	6	0	1	0	0	0	0	0	2	1	5	1	2	0	23
g-GZ-28	5	3	2	0	0	1,5	0	0	0	0	2	0	5	0	2	0	20,5

6.4. Tam Mutasyon ve Gri Bölge Taşıyıcılarının Tarama Algoritmasındaki Belirti Gruplarına Göre Klinik Özelliklerinin Dağılımı

6.4.1. Tam Mutasyon

Tam mutasyonlu hastada; otizm açılımı kapsamında bozukluk, EY, tanımlanmamış anksiyete bozukluğu (eşlik eden takıntılar ve kendine zarar verme davranışları), DEHB (hiperaktiviteden farklı olarak huzursuzluk ve kıpır kıpır olma hali), düşük okul başarısı, öğrenme güçlüğü, geç konuşma, pragmatik dil kusurları, yürütücü işlevlerde bozulma, uyku apnesi, hiperfaji ve nöbetler (tedavi yanıtı iyi ve 20 yaşından sonra düzelen) olduğu saptanmıştır.

6.4.2. Dar Tanımlı Gri Bölge Taşıyıcıları

Dar tanımlı gri bölge taşıyıcılarının %87,5'inde (n=7) tanımlanmamış nörogelişimsel bozukluk, %12,5'inde (n=1) otizm açılımı kapsamında bozukluk olduğu tespit edilmiştir. Bu katılımcıların %75'inde (n=6) tipik otizm belirtilerinden farklı olarak sosyal ilişki kurmaya istekli olma; ancak sosyal kaygı nedeniyle ilişki kurmaktan kaçınma; empati kurabilme ve sıcakkanlı olma özelliklerinin bulunduğu saptanmıştır. %12,5'inin (n=1), bakımverenleriyle ve ailesiyle yakın ilişki kurmakta zorlanmadığı, yeni tanıştığı kişilerden kaçındığı gözlenmiştir.

Katılımcıların %37,5'inde (n=3), majör depresif bozukluk, %25'inde (n=2) tanımlanmamış depresif bozukluk olduğu saptanırken %12,5'i (n=1) premenstrüel disforik bozukluk kriterlerini karşılamıştır. Katılımcıların %37,5'inde (n=3) atipik belirti olarak somatik özellikler görülmektedir.

Katılımcıların; %12,5'i (n=1) panik bozukluk %37,5'i (n=3) yaygın anksiyete bozukluğu ve %62,5'i (n=5) tanımlanmamış anksiyete bozukluğu olarak değerlendirilmiştir. %62,5'inde (n=5) kronik yüzen anksiyete, %12,5'inde (n=1) utangaç kişilik özellikleri, %75'inde (n=6) eşlik eden takıntılar görülmüş ve %50'sinde (n=4) sızlanma, %25'inde (n=2) çatışmacı kaçınma gibi anksiyete eşdeğerlerine rastlanmıştır.

Katılımcıların %25'inde (n=2) obsesif kompulsif bozukluk, %12,5'inde (n=1) affektif belirtilerin eşlik ettiği sanrılı bozukluk olduğu görülmüştür. %37,5'inde (n=3) tip 1 bipolar affektif bozukluk tanısı ve %12,5'inde (n=1) tanımlanmamış kişilik bozukluğu bulunmaktadır.

Katılımcıların %37,5'inde (n=3) ilaç yanıtının kötü olduğu saptanmış, %50'sinde (n=4) ilaç yan etkilerini fazla bildirilmiştir.

Katılımcıların, %25'inin (n=2) birinci derece yakınlarında EOY tanısı bulunmaktadır.

Katılımcıların; %25'i (n=2) düşük okul başarısı ve öğrenme güçlüğü bildirirken, %62,5'i (n=5) aritmetikte zorlanmaktadır ve %12,5'inde (n=1) pragmatik dil kusurları görülmüştür. %12,5'inin (n=1) konuşmasının dizartrik olduğu gözlenmiştir. Katılımcıların tümünde uyumsuz başa çıkma stratejilerinin olduğu ve sosyal muhakemenin zayıf olduğu gözlenirken %62,5'inde (n=5) planlama bozukluklarının olduğu görülmüştür.

%12,5'inde (n=1) tanımlanmamış nörobilişsel bozukluk olduğu düşünülmüştür.

Katılımcıların %12,5'inde (n=1) FXS'nin fenotipik belirtileri olduğu gözlenmiştir. Dahili sorunlara bakıldığında, katılımcıların, %12,5'inde (n=1) hipertansiyon, %37,5'inde (n=3) otoimmün tiroidit, %25'inde (n=2) diğer otoimmün patolojiler (Gullian Barre Sendromu ve Romatoid Artrit), %12,5'inde (n=1) glokom, %50'sinde (n=4) hiperfaji, %25'inde (n=2) gastrointestinal sistem sorunları, %25'inde (n=2) uykuya dalmakta güçlük, %12,5'inde (n=1) prolaktin hormon düzeyinde yükseklik, %12,5'inde (n=1) tip 2 Diyabet olduğu saptanmıştır. Otoimmün tiroidit saptanan katılımcıların tümü kadındır. Dar tanımlı kadın gri bölge taşıyıcıları arasında herhangi bir otoimmün patoloji saptanma sıklığı %57,1'dir.

Üreme sistemi patolojilerine bakıldığında kadın katılımcıların %28,5'inde (n=2) EOY, %14,2'sinde (n=1) 5 yıl erken menopoz görüldüğü saptanmıştır. %14,2'si (n=1) düzensiz döngüler bildirmiştir. %28,5'inde (n=2) bakılan FSH değeri normalin üstündedir. 1 erkek ve 1 kadın hasta ikiz olduklarını bildirmişlerdir.

Son olarak %12,5'inde (n=1) huzursuz bacak sendromu ve %37,5'inde (n=3) ET saptanmıştır.

6.4.3. Geniş Tanımlı Gri Bölge Taşıyıcıları

Geniş tanımlı gri bölge taşıyıcılarının %60,7'sinde (n=17) tanımlanmamış nörogelişimsel bozukluk, %10,7'sinde (n=3) otizm açılımı kapsamında bozukluk olduğu tespit edilmiştir. Bu katılımcıların %10,7'sinde (n=3) sosyal ilişki kurmaya istekli olma; ancak sosyal kaygı nedeniyle ilişki kurmaktan kaçınma; empati kurabilme ve sıcakkanlı olma, bakımverenleriyle ve ailesiyle yakın ilişki kurmakta zorlanmama gibi atipik özelliklerin bulunduğu saptanmıştır. %7,1'inde (n=2) aşırı uyarılmaya bağlı tırnak yeme, elleri ovuşturma, yüzü gizleme gibi geri çekilme ve telafi amaçlı tekrarlayıcı davranışlar gözlenmiştir. %39,3'ünde (n=11) EY, %10,7'sinde (n=3), tik bozuklukları olduğu saptanmıştır.

Katılımcıların %42,9'unda (n=12), majör depresif bozukluk, %3,6'sında (n=1) tanımlanmamış depresif bozukluk olduğu saptanmıştır. Atipik belirtiler olarak, katılımcıların %7,1'inde (n=2) tekrarlayan ataklar, %3,6'sında (n=1) geç başlangıç, %3,6'sında (n=1) antidepressan yan etkilerine duyarlılık, %7,1'inde (n=2) vejetatif belirtiler, %3,6'sında (n=1) şizotipal özellikler, %17,9'unda (n=5) somatik belirtiler, %7,1'inde (n=2) utangaçlık olduğu gözlenmiştir.

Katılımcıların; %14,3'ünde (n=4) toplumsal kaygı bozukluğu, %3,6'sında (n=1) panik bozukluk %21,4'ünde (n=6) yaygın anksiyete bozukluğu ve %57,1'inde (n=16) tanımlanmamış anksiyete bozukluğu olduğu saptanmıştır. %17,9'unda (n=5) kronik yüzen anksiyete, %39,3'ünde (n=11) utangaç kişilik özellikleri, %71,4'ünde (n=20) eşlik eden takıntılar görülmüş ve %21,4'ünde (n=6) sızlanma, tartışmaya girme ve kendine zarar verme davranışları, %25'inde (n=7) çatışmacı kaçınma gibi anksiyete eşdeğerlerine rastlanmıştır.

Katılımcıların %21,4'ünde (n=6) obsesif kompulsif bozukluk ve %10,7'sinde (n=3), tanımlanmamış obsesif kompulsif bozukluk olduğu görülmüş, %3,6'sında (n=1) saf kompülsiyonlar olduğu saptanmıştır. %3,6'sında (n=1) DEHB ve %3,6'sında (n=1) tanı kriterlerinin tam karşılanmadığı tanımlanmamış DEHB olduğu görülmüştür. %17,9'unda (n=5) şizofreni, %14,3'ünde (n=4) şizoaftaktif bozukluk ve %32,1'inde (n=9) tanımlanmamış psikozla giden bozukluk olduğu saptanmıştır. Atipik belirti olarak %10,7'sinde (n=3) daha fazla defisit semptomu olduğu gözlenmiştir. %3,6'sında (n=1) tip 1, %3,6'sında (n=1) tip 2 bipolar affektif bozukluk tanısı ve %10,7'sinde (n=3) tanımlanmamış ikiyeçli ve ilişkili bozukluk olduğu görülmüştür. %3,6'sında (n=1) kişilik patolojisi bulunmaktadır.

Katılımcıların %57,1'inde (n=16) ilaç yanıtının kötü olduğu saptanmış, %53,6'sında (n=15) ilaç yan etkilerini fazla bildirilmiştir.

Katılımcıların %7,1'inin (n=2) birinci derece yakınlarında otizm açılımı kapsamında bozukluk, %10,7'sinin (n=3) EY, %3,6'sının (n=1) FXTAS, %3,6'sının (n=1) EOY tanısı bulunmaktadır.

Katılımcıların; %64,3'ü (n=18) düşük okul başarısı ve %50'i (n=14) öğrenme güçlüğü bildirirken, %57,1'i (n=16) aritmetikte zorlanmaktadır ve %3,6'sı (n=1) kısa süreli hafıza güçlükleri bildirmiştir. %14,3'ü (n=4) akranlarına göre geç konuşmuştur. %10,7'sinde (n=3) pragmatik dil kusurları görülmüştür. %7,1'inin (n=2) konuşmasının dizartrik olduğu ve yine %7,1'inde (n=2) kekemelik olduğu gözlenmiştir. Katılımcıların %89,3'ünde (n=25) uyumsuz başa çıkma stratejileri ve zayıf sosyal muhakeme, %50'sinde (n=14) planlama güçlükleri, %3,6'sında (n=1) uygunsuz şakalar yapma ve %21,4'ünde (n=6) soyutlama güçlükleri gibi yürütücü işlev bozuklukları olduğu gözlenmiştir. %14,3'ünde (n=4) tanımlanmamış nörobilişsel bozukluk olduğu düşünülmüştür.

Katılımcıların %7,1'inde (n=2) FXS'nin fenotipik belirtileri olduğu gözlenmiştir. Dahili sorunlara bakıldığında, katılımcıların, %17,9'unda (n=5) hipertansiyon, %7,1'inde (n=2) kardiyak aritmi, %14,3'ünde (n=4) otoimmün tiroidit, %10,7'sinde (n=3) diğer otoimmün patolojiler (Gullian Barre Sendromu ve Romatoid Artrit), %10,7'sinde (n=3) hiperfaji, %3,6'sında (n=1) gastrointestinal sistem sorunları, %32,1'inde (n=9) uykuya dalmakta güçlük, %14,3'ünde (n=4) prolaktin hormon düzeyinde yükseklik, %17,9'unda (n=5) tip 2 Diyabet olduğu saptanmıştır. %7,1'si (n=2) kronik ağrı, %3,6'sı (n=1) yorgunluk semptomları olduğunu ve %7,1'i (n=2) sık hastalandığını bildirmiştir. Otoimmün tiroidit ve diğer otoimmün hastalıkların saptandığı katılımcıların tümü kadındır. Geniş tanımlı kadın gri bölge taşıyıcıları arasında herhangi bir otoimmün patoloji saptanma sıklığı %36,8'dir.

Katılımcıların %10,7'sinde (n=3) migren, %28,6'sında (n=8) nöbetler, %10,7'sinde (n=3) esansiyel tremor saptanmıştır. %7,1'inin (n=2) Parkinson hastalığı tanısı aldığı öğrenilmiş; ancak %3,6'sında (n=1) intansiyonel tremorun baskın olduğu gözlenmiştir.

Üreme sistemi patolojilerine bakıldığında kadın katılımcıların %3,6'sında (n=1) EOY, %14,3'ünde (n=4) 5 yıl erken menopoz görüldüğü saptanmıştır. %21,4'ü (n=6) düzensiz

döngüler bildirmiştir. Erkek katılımcıların %3,6'sında (n=1) erektil disfonksiyon, %10,7'sinde (n=3) ergenlikte abartılı cinsel ilgi olduğu öğrenilmiştir.

6.5. Dar Tanımlı ve Geniş Tanımlı Gri Bölge Taşıyıcılarının Tarama Algoritmasından Aldıkları Puanların Karşılaştırılması

Dar tanımlı (n=8) ve geniş tanımlı (n=28) gri bölge taşıyıcılarının tarama algoritmasından aldıkları puanlar normal dağılım göstermemiş ve bunlar için bağımsız örnekleme Mann-Whitney U testi uygulandığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. ($U= 98,50$, $Z=-0,517$, $p=0.605$)

7. TARTIŞMA

Bu çalışmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalına başvuran 18 yaş üstü, aşikâr fenotipik bulguları olmayıp atipik psikiyatrik belirtileri olan hastalarda FXPM taraması yapılması amaçlanmıştır. Katılımcılar, önceki çalışmalar ve FMR1 gen bozukluklarıyla ilişkili olduğu düşünülen psikiyatrik belirtiler göz önüne alınarak oluşturulan tarama algoritmasına göre seçilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 200 katılımcıdan birinde tam mutasyon saptanmıştır. Gri bölge taşıyıcılığı için belirlenen CGG tekrar sayısı aralığı 41 ila 55 olarak kabul edildiğinde [59] örneklemin %4'ü (n=8) dar tanımlı gri bölge taşıyıcısı olarak değerlendirilmiştir. Gri bölge taşıyıcılığı için CGG tekrar sayısı 34 ila 55 olarak kabul edildiğinde geniş tanımlı gri bölge taşıyıcıları örneklemin %18'ini (n=36) oluşturmaktadır.

Gri bölge taşıyıcılığı tanımı, 55 tekrar sayısı altındaki tekrar sayılarında da alellerin mayotik ve mitotik instabilite gösterebildiğinin anlaşılması ve bu tekrar sayısının altında da FMR1 mRNA birikimi olduğunun anlaşılmasıyla oluşmuştur [193]. Amerikan Tıbbi Genetik Koleji'nin [42] gri bölge alelleri için 45 ila 54 tekrar sayısı olarak tanımladığı sınırlar, yapılan çalışmalar arasında farklılık göstermiş ve alt sınır için mRNA birikimi ve bölünme instabilitesi ile ilişkili güncel bulgular göz önüne alınarak 34-35 [190-192] tekrara kadar indirilmiştir.

Dar tanımlı gri bölge taşıyıcıları için saptanan %4'lük (n=8) sıklık, literatürde, genel popülasyonda gri bölge prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalarda saptanan oranlardan hafif düzeyde yüksektir. Amerika Birleşik Devletleri'nde üç farklı merkezde yapılan bir yenidoğan tarama çalışmasında, 40 ila 54 tekrar sayısı aralığı için gri bölge taşıyıcılarının prevalansı kadınlarda 1:18, erkeklerde 1:32 olarak bildirilmiştir [46]. Penagarikano ve ark. ise, Bask bölgesinde yaptıkları çalışmada gri bölge taşıyıcılığı prevalansını %3,16 olarak rapor etmiştir [194]. Genel popülasyonda prevalanslar, %0,3 (40 ila 54 tekrar) ve %3,8 (45 ila 54 tekrar) arasında değişmektedir [195, 196]. Çalışmada saptanan ve genel popülasyona göre hafif yüksek olan %4'lük (n=8) sıklık, CGG tekrar sayısı 34 ila 55 olarak alındığında geniş tanımlı gri bölge taşıyıcıları için %18'e (n=36) çıkmaktadır. Klinik olarak etkilenmenin başladığı tekrar sayısının alt sınırı net olmamakla beraber Loesch ve ark., 39 CGG tekrarı kadar küçük tekrar sayılarında bile FMR1 mRNA seviyelerinin artmış olduğunu gözlemlemiştir [193]. Chen ve ark. ise, 30 tekrar ve üzerinde FMR1 mRNA miktarının artmaya başladığını raporlamıştır [197].

PMT’lerde nöropsikiyatrik belirtilerin, artmış FMR1 mRNA seviyelerinin neden olduğu toksik fonksiyon kazanımı mekanizması ile ilişkili olması aynı mekanizmanın gri bölge taşıyıcılarında da etkili olabileceğini düşündürmektedir. Toksik fonksiyon kazanımı, hücre içi kalsiyum düzenlemesinin bozulması [52], oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon [53, 54], kronik DNA hasarı [22] gibi mekanizmalar taşıyıcılarda nöropsikiyatrik etkilenmeye sebep oluyor gibi görünmektedir. Literatürde, mRNA birikimi ve nöropsikiyatrik etkilenme arasındaki ilişkinin doğrusal olup olmadığı konusunda farklı görüşler [198, 199] bulunmasına rağmen klinik etkilenmenin gri bölge taşıyıcılarından tam mutasyona doğru bir spektrum olarak düşünülmesi doğru olacaktır. FMR1 mRNA birikiminin 30 CGG tekrar sayısı kadar düşük tekrarlarda yükselmeye başlıyor olabileceğinin gösterilmesi ve taşıyıcılarda klinik etkilenmenin bir spektrum olarak değerlendirilmesi geniş tanımlı gri bölge taşıyıcıları için hesaplanan sıklığın %18’e yükselmesinin kuvvetle muhtemel açıklamaktadır. Ek olarak çalışmada, katılımcılar arasında PM saptanmamıştır. PM ve tam mutasyon taşıyıcılarında nöropsikiyatrik belirtiler daha aşikâr olduğundan ve çoklu sistemleri ilgilendirebileceğinden bu hastaların nöroloji ya da kadın hastalıkları ve doğum klinikleri gibi farklı kliniklerde takip ediliyor olabileceği düşünülebilir. Çalışmada, dar tanımlı (n=8) ve geniş tanımlı (n=28) gri bölge taşıyıcılarının tarama algoritmasından aldıkları puanlar karşılaştırılmış ve iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. ($U= 98,50$, $Z=-0,517$, $p=0.605$) Bu bulguyla birlikte, literatürde gri bölge taşıyıcılarında CGG tekrar alt sınırı için kesin bir alt sınır belirlenememesi ve klinik etkilenmeyle ilişkili toksik mRNA birikiminin 30 CGG tekrar sayısı kadar düşük tekrarlarda dahi gösterilebilmesi bir arada düşünüldüğünde “geniş tanımlı gri bölge” tanımının daha doğru bir tanımlama olabileceği anlaşılmıştır. Çalışmamızın temel bulgusu olan gri bölgede artmış psikiyatrik tanı ve belirti yükü bu görüşü desteklemektedir.

Gri bölge taşıyıcılığı yakın zamana kadar hastalıkla ilişkilendirilmemiştir. Son dönemde seçilmiş hasta gruplarında yapılan çalışmalar ise genellikle FXTAS, EOY ve Parkinson hastaları ile sınırlıdır. 228 erkek Parkinson hastasının dahil edildiği bir çalışmada gri bölge taşıyıcılarının (40 ila 54 tekrar) prevalansı %7,4 olarak saptanmıştır [200]. 190 EOY hastasının dahil edildiği bir başka çalışmada, gri bölge genişlemelerine sahip hastaların prevalansı %4,7 bulunmuştur [58]. Hall ve ark.[57] Parkinson hastalarından oluşan bir popülasyonda, hastaların %5,5’inin gri bölge taşıyıcısı olduğunu saptamıştır. Bu hastalarda, dopaminerjik ilaçlara bağlı yan etkiler, kinetik tremor ve yürüme ataksisi gibi atipik belirtiler görüldüğü raporlanmıştır. Çalışmaya katılan kadınlar arasında ise gri bölge taşıyıcılığı oranı %12’dir ve bu kadınlarda anksiyete belirtilerine de rastlanmıştır. Çalışmanın bulguları, başka gruplar tarafından da

tekrarlanmıştır [201, 202]. Bununla birlikte, Parkinson hastalarında gri bölge taşıyıcılığı sıklığını genel toplumdan farklı bulmayan çalışmalar da bulunmaktadır [201, 203, 204]. Yapılan bazı çalışmalar gri bölge taşıyıcılarında FXTAS fenotipi saptadıklarını bildirmiştir. [205, 206]. Debrey ve ark., 31 gri bölge taşıyıcısının dahil edildiği bir vaka serisinde; dahil edilen hastalarda atipik parkinsonizm, atipik esansiyel tremor, bilişsel bozulma, periferik nöropati, depresyon ve anksiyete bozuklukları görüldüğünü tespit etmiştir [207]. Aziz ve ark. ise vaka serilerinde, gri bölge taşıyıcısı erkek çocuklarda otizm spektrum bozukluğu, dikkat eksikliği ve huzursuzluk olduğunu tespit etmiştir [10]. Renda ve ark. da, 25 gri bölge ve 4 PMT'nin dahil edildiği çalışmalarında, bu hastalarda; EY, dil ve öğrenme güçlükleri, DEHB, epilepsi ve motor bozukluklar olduğunu belirtmiştir [208]. Haddad ve ark. ise zihinsel engelli hastalarda gri bölge taşıyıcılığının daha sık görüldüğünü saptamıştır [209]. Bahsi geçen çalışmaların ortak özelliği vaka bildirimi şeklinde olmalarıdır ve gri bölge taşıyıcılarında nörolojik ya da üreme sistemiyle ilişkili belirtilere daha fazla odaklanılmıştır. Geniş tanımlı gri bölge taşıyıcıları için saptadığı %18'lik sıklıkla, bu çalışmanın bulguları, spesifik hasta gruplarıyla yapılan çalışmalarla uyumlu olsa da hastaların atipik psikiyatrik belirtilerin tarandığı bir tarama algoritmasıyla seçilmesi çalışmanın bu alanda özgün olmasını sağlamaktadır.

Çalışmada, gri bölge taşıyıcısı olduğu saptanan katılımcılarda (34 ila 55 tekrar) en fazla görülen belirtiler anksiyete belirtileri olmuştur. Sosyal anksiyete bozukluğu (n=4), panik bozukluk (n=2) ve yaygın anksiyete bozukluğu (n=9) başta olmak üzere anksiyete bozukluklarına hastaların tümünde rastlanmıştır. Atipik belirtiler ve anksiyete eşdeğerlerinin sık görülmesi nedeniyle 21 hastada tanımlanmamış anksiyete bozukluğu olduğu düşünülmüştür. PMT'lerde anksiyete bozukluklarının yaşam boyu prevalansı yaklaşık %40 [11] olmasına rağmen çalışmada hastaların tümünde anksiyete belirtilerinin görülmesi, tarama algoritmasının atipik belirtilere önem vererek anksiyete bozukluğu tanı kriterlerini tam olarak karşılamayan hastaları da tespit edebilmesi ile açıklanabilir.

Yirmi dört katılımcıda, nörogelişimsel bozukluklar grubundan tanımlanmamış nörogelişimsel bozukluk, 4 katılımcıda ise otizm açılımı kapsamında bozukluk olduğu görülmüştür. Bu hastalarda, PMT'lerde olduğu gibi, geniş otizm fenotipini düşündüren atipik otizm belirtileri dikkat çekmektedir. Literatürde PMT'ler için OSB prevalansı, erkek hastalarda yaklaşık %14 ve kadın hastalarda %5 olarak belirtilmiştir[210]. Güncel klinik pratikte atipik

otizm belirtilerine sahip hastalar, bu belirtilerin tanı kriterlerini karşılayacak düzeyde olmaması nedeniyle normal olarak nitelendiriliyor olabilir.

Depresif bozukluklar (n=18), EY (n=11), tik bozuklukları (n=3), OKB ve ilişkili bozukluklar (n=11), DEHB (n=2), psikozla giden bozukluklar (n=19), bipolar bozukluk tip 1 (n=4), tip 2 (n=1) ve kriterlerin tam olarak karşılanmadığı ikiüçlü ve ilişkili bozukluk (n=3), kişilik bozuklukları (n=2) hastalarda görülen diğer psikiyatrik bozukluklardır. PMT’lerde, bipolar affektif bozukluk tip 2 genel topluma göre sık görülmesine rağmen bipolar affektif bozukluk tip 1’in taşıyıcılarda sık görüldüğüne dair literatürde bir veri yoktur [49]. Öğrenme güçlükleri, aritmetikte zorlanma, subjektif yürütücü işlev bozuklukları, pragmatik dil kusurları gibi bilişsel belirtilere de katılımcılarda rastlanmıştır. Saptanan bu tanı ve belirtiler göstermektedir ki nöropsikiyatrik profil açısından gri bölge taşıyıcıları PMT’lere benzerdir [49, 211]. Bu da gri bölge taşıyıcılarında FXTAS, EOY veya diğer nöropsikiyatrik semptomların gelişme olasılığı olduğu ve bu hastaların “normal” olarak tanımlanmasının doğru olmadığı fikrini desteklemektedir.

Çalışmada, gri bölge taşıyıcısı olduğu saptanan katılımcıların (34 ila 55 tekrar) %8,3’ünde (n=3) EOY, %13,9’unda (n=5) 5 yıl erken menopoz olduğu saptanmıştır. Kadın PMT’lerin yaklaşık %20’sinde EOY görülmektedir [77]. Literatürde, gri bölge taşıyıcılarının EOY sıklığına ilişkin veri bulunmamakla birlikte, EOY tanısı alan kadınlarda gri bölge taşıyıcılığına rastlandığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Bodega ve ark. tarafından yapılan ve EOY’si olan 190 kadının dahil edildiği bir çalışmada gri bölge taşıyıcılarının (41 ila 58 tekrar) oranı %4.7 olarak bulunmuştur [58]. Bretherick ve ark.nın 53 EOY’li hastayı dahil ettiği çalışmada ise gri bölge taşıyıcılarının oranı (35 ila 54 tekrar) %14.2’dir[191].

Çalışmada, gri bölge taşıyıcısı olduğu saptanan katılımcıların (34 ila 55 tekrar) cinsiyet özelliklerine bakıldığında %72,2’sinin kadın (n=26), %27,8’inin erkek (n=10) olduğu görülmektedir ve kadın/erkek oranı 2,6’dır. Bu oran, literatürde taşıyıcılar için bildirilen kadın/erkek oranlarına kıyasla biraz daha yüksek olsa da mevcut çalışmaların bulgularıyla uyumludur. Genel popülasyonda PMT’lerde, kadın/erkek oranı yaklaşık 2:1 [46] ve gri bölge taşıyıcılarında ise 1.66:1’dir [212]. X kromozomunun koruyucu etkisine bağlı olarak [213] nörolojik semptomlar, erkek PMT’lerde daha sık ve şiddetli olarak görülmektedir. Kadınlarda östrojenin protektif etkisinin de bu durumda rolünün olabileceği düşünülmektedir [214]. Kadın PMT’ler, hem FXTAS’lı hem de FXTAS’sız erkek PMT’lere kıyasla klinik ve nöropatolojik

özellikleri daha az sıklıkla gösterirler, ancak bazı durumlarda bunun tersi geçerlidir [215]. FXTAS'lı kadınlarda; hipotiroidizm, otoimmün tiroit hastalığı ve fibromiyalji, kontrollere veya FXTAS'lı erkeklere göre daha fazla görülmektedir [68, 154, 172, 216]. Çalışmada, erkek taşıyıcıların %10'unda (n=1), kadın taşıyıcıların ise %42'sinde (n=11) otoimmün patolojilere rastlanması PMT'lerle ilişkili literatürle tutarlıdır. PMT durumunun erkek ve kadınlarda cinsiyete özgü fenotiplere neden olduğu düşünülmektedir. Erkek taşıyıcılarda, yürütücü işlevler, görsel-uzamsal işleme ve dikkat sorunları ön plandayken [90, 217] kadınlarda anksiyete ve depresyon semptomları, yürütücü işlevlerde ince bozulmalar, matematiksel akıl yürütme ve hafif dikkat sorunları ön plandadır [128, 183, 218, 219]. Çalışmada kullanılan tarama algoritması asıl olarak psikiyatrik belirtileri sorgulamaya yönelik hazırlanmıştır ve yanıtlar öz bildirimine dayalıdır. Nörolojik ve bilişsel belirtiler subjektif olarak sorgulanmış, kapsamlı nörolojik muayene ve nöropsikiyatrik test uygulaması yapılmamıştır. Bu durum saptanan kadın/erkek oranının PMT'lerde saptanan orana daha yüksek olmasını açıklayabilir. Erkek taşıyıcıların, nörolojik belirtilerinin fazla olması nedeniyle psikiyatri dışı kliniklerde takip ediliyor olma olasılığı da yüksektir. Özellikle erkek PMT'lerde, depresif semptomlar ve anksiyete semptomlarının başlangıç yaşı genel popülasyona göre daha yüksektir. Seritan ve ark., çalışmalarında erkek PMT'lerde majör depresif bozukluğun ortalama başlangıç yaşını 52 olarak saptanmıştır [129]. Çalışmada, erkek katılımcıların yaş ortalamasının 38,58 olması, katılımcılarda henüz depresyon ve anksiyete bozukluğu belirtilerinin ortaya çıkmamış olmasına ve sonuçta kadın/erkek oranının genel popülasyona göre yüksek bulunmasına sebep olmuş olabilir. Kadın PMT'lerde ise, depresif semptomların başlangıç yaşı daha erkendir [129]. Ek olarak, ilgili literatür incelendiğinde, erkek hastaların psikolojik yardım arama davranışlarının, duygusal ifadeden kaçınma ve geleneksel erkeklik normlarına verilen önem ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu dikkat çekmektedir [235-238]. Özellikle taşıyıcılarda sık gözlenen agresyon ve kendine zarar verme davranışları gibi anksiyete eşdeğerlerinin, geleneksel erkeklik normları ile örtüşmesi bu ilişkiyi daha da güçlendirebilir. Bu durum, çalışmada kullanılan tarama algoritmasının, erkeklerin psikiyatrik yardım arama davranışlarından kaçınmaları nedeniyle gri bölge taşıyıcılığı sıklığını kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bulmuş olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, erkek taşıyıcıların daha az sıklıkla teşhis edilmesinin nedenleri arasında toplumsal cinsiyet normlarının etkisinin de dikkate alınmasının önemli olduğunu vurgulamaktadır.

Yukarıda bahsedilen yönleriyle çalışmamızın önemli çıkarımları bulunmaktadır. Dahil edilen 200 katılımcı içinde, gri bölge taşıyıcılığı için belirlenen CGG tekrar sayısı aralığı 41 ila

55 olarak kabul edildiğinde dar tanımlı gri bölge taşıyıcılığı sıklığı %4 (n=8), CGG tekrar sayısı aralığı 34 ila 55 olarak kabul edildiğinde geniş tanımlı gri bölge taşıyıcılığı sıklığı %18 (n=36) olarak hesaplanmaktadır. İki grup arasında, tarama algoritmasından aldıkları puanlar karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmaması “geniş tanımlı gri bölge taşıyıcılığı” tanımının daha doğru olabileceğini ve daha kapsayıcı bir yaklaşım sunduğunu göstermektedir. Literatürde, gri bölge taşıyıcılarında psikiyatrik hastalıkların bulunabileceğine dair vaka bildirimleri mevcut olmakla birlikte, bu çalışmada atipik anksiyete ve otizm belirtilerinin yanı sıra ek psikiyatrik tanı ve belirtilerin de saptanması, gri bölge taşıyıcılarında psikiyatrik etkilenmenin önemini göstermektedir ve klinik belirtilerin taşıyıcılarda, gri bölgeden tam mutasyona doğru, heterojen de olsa bir spektrum içinde seyrettiği görüşünü desteklemektedir. Çalışma sonucunda, tekrar sayısına göre PMT olarak değerlendirilen hasta olmamıştır. PMT’lerin daha şiddetli ve çok sistemli etkilenme gösterebileceği ve bu nedenle nöroloji veya kadın doğum gibi farklı kliniklerde takip ediliyor olabileceği öngörülmektedir. Taşıyıcıların klinik spektrumunun tam olmayan penetrans, CGG tekrar artışı, FMR1 mRNA seviyeleri, AGG kesintileri, X inaktivasyonu ve çevresel faktörler gibi birçok değişkene bağlı olarak değişiklik gösterebileceği bilinse de [50, 51, 55, 128, 198, 199, 213, 220] bu çalışmada atipik psikiyatrik belirtiler hedef alınarak genel popülasyona göre oldukça yüksek bir taşıyıcı sıklığı belirleyen etkili bir tarama algoritması geliştirilmiştir. Bu durum, gri bölge taşıyıcılarının belirlenmesinde, psikiyatrik tanıya dayalı yaklaşımlardan ziyade atipik belirtileri hedef alan yöntemlerin daha etkili olabileceğini düşündürmektedir. Gri bölge taşıyıcılarının önemli bir kısmında, geniş otizm fenotipini düşündüren ve anksiyete eşdeğerleri olarak değerlendirilen atipik belirtiler saptanmış; ancak bu belirtilerin OSB ya da spesifik bir anksiyete bozukluğu tanısı almaya yeterli olmayabileceği görülmüştür. FXPM tanısının düşünülüp genetik incelemeyle doğrulanması, eksik ya da yanlış tanı alan veya tedaviye dirençli görülüp etiyoloji düşünülmeksizin tedavi edilmeye çalışılan bu hastalarda gereksiz tetkik ve tedavilerin önüne geçebilir, davranışsal sorunların çözümüne odaklanılmasını sağlayabilir ve bu hastalara genetik danışmanlık verilmesine yardımcı olabilir. Çalışmamızda, 2,6:1 olarak saptanan kadın/erkek cinsiyet oranının genel popülasyonda saptanan oranlara göre yüksek olması, kadın taşıyıcılarda klinik etkilenmenin erkeklerden farklı olabileceğini; otoimmünite, üreme sistemi disfonksiyonu, HPA aksı disfonksiyonu, taşıyıcı ya da tam mutasyonlu bir çocuğa bakımverme gibi karmaşık faktörlerin psikiyatrik semptomların oluşumunu etkiliyor olabileceğini göstermektedir [12, 75, 170-172, 176, 177]. Kadın taşıyıcılarda, EOY ve üreme sistemi sorunları, depresyon ve anksiyete semptomları gibi psikiyatrik semptomlar ve otoimmün hastalıklar özellikle sıktır ve bir arada görülerek cinsiyete özgü bir fenotip oluşturuyor gibi

görülmektedir. Kadın taşıyıcıların psikiyatrik yardım arama davranışının erkeklerden daha fazla olması, erkeklerde nörolojik belirtilerin daha şiddetli olması ve bu nedenle erkek hastaların psikiyatri dışı kliniklerde tedavi edilmesi, erkek taşıyıcılarda belirtilerin daha ileri yaşta ortaya çıkma eğiliminin olması gibi faktörlerin, çalışmada kadın/erkek oranının genel popülasyona göre daha yüksek bulunmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Literatürde, seçilmiş psikiyatrik tanılar için FXPM sıklığını inceleyen çalışmalar ve PMT’lerde genel psikiyatrik hastalık sıklığını rapor eden çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızın güçlü yanı, farklı psikiyatrik tanı ve belirtilerin birlikte değerlendirilebilmesini sağlayan tarama algoritması kullanılarak seçilen hasta grubunda FXPM taramasının gerçekleştirilmiş olmasıdır. Bu yaklaşım, taşıyıcıların daha kapsamlı ve sistematik bir şekilde incelenmesine olanak tanımaktadır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak, tarama algoritmasına verilen yanıtlar öz bildirim dayalı olup, bu durum yanıt yanlılığına neden olmuş olabilir. Ayrıca, değerlendirmelerin DSM-5 için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-5) [221], Ruhsal bozukluklar Uluslararası Bileşik Tanı Görüşmesi (CIDI) [222], gibi yapılandırılmış görüşme araçlarıyla değil klinik gözlem ve muayene yoluyla yapılması, belirtilerin yorumlanmasında yanlılık yaratabilir ve değerlendirmelerin güvenilirliğini sınırlandırabilir. Çalışmanın tek bir merkezde gerçekleştirilmiş olması ve tarama algoritmasının FMR1 ile ilişkili olabilecek tipik ve atipik psikiyatrik belirtileri içerecek şekilde oluşturulmuş olması, elde edilen sonuçların farklı popülasyonlara genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Bu sınırlamaların, gelecekteki çalışmalarda dikkate alınması, elde edilen bulguların daha geniş bir bağlamda değerlendirilmesine katkı sağlayacaktır.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

8.1. Sonuçlar

Bu çalışma, atipik psikiyatrik belirtileri olan hastalarda FXPM sıklığını değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Atipik psikiyatrik ve dahili belirtileri taramak amacıyla oluşturulmuş bir algoritmayı kullanarak prevalans belirlemesi yönüyle özgün bir çalışmadır.

Çalışmada, atipik psikiyatrik belirtileri olan hastalarda gri bölge taşıyıcılığının genel popülasyona göre daha yüksek sıklıkta görüldüğü saptanmıştır. Bu durum, taşıyıcıların, klinik açıdan “normal” kabul edilmemesi gerektiğinin ve nöropsikiyatrik etkilenmenin bir spektrum olarak değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır.

Kadın taşıyıcılarda sıklık, cinsiyete özgü fenotipler, etkilenmenin daha hafif olması, erkek taşıyıcılarda psikiyatrik yardım arama davranışının daha az olması, nörolojik belirtilerin daha fazla olması ve şiddetli seyretmesi gibi nedenlerle daha yüksektir.

Gri bölge taşıyıcılarında, geniş otizm fenotipi ve anksiyete eşdeğerleri gibi atipik psikiyatrik belirtiler, ilaç yan etkileri ve özellikle kadınlarda üreme sistemi patolojileri ve otoimmün hastalıklar olmak üzere bazı dahili problemler bir arada görülerek belirli bir kümelenme örüntüsü gösteriyor gibi görünmektedir. Tarama algoritmamız hastalarda bu örüntüyü saptamakta başarılı olmakla birlikte sonuçlar genellenebilir değildir.

8.2. Öneriler

Çalışmada kullanılan tarama algoritmasının geçerliliğini test etmek için geniş örneklem gruplarında ve farklı merkezlerde prospektif çalışmalar yapılması gerekmektedir. Bu çalışmalar, algoritmanın güvenilirliğini ve genellenebilirliğini destekleyecektir. Tarama algoritmasının geliştirilerek klinik uygulamada kullanılmaya başlanması, atipik ve eşikaltı psikiyatrik belirtileri nedeniyle eksik ya da yanlış tanı alan gri bölge ya da PMT’li hastaların tanınmasını ve bu hastaların uygun tedavi ve genetik danışmanlık almasını sağlayabilir.

Hastaların uzunlamasına takip edileceği çalışmalar, taşıyıcılarda gözlenen nöropsikiyatrik belirtilerin PM durumu ile ilişkili bağımsız bir fenotip mi yoksa FXTAS için prodromu mu temsil ettiğini anlamak açısından önemlidir. Kadın/erkek cinsiyet farklılıklarının altında yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılması ve her iki cinsiyete özel olarak tasarlanmış tanısalsal metotların ve müdahalelerin geliştirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Son olarak, gri bölge taşıyıcılarının tam mutasyona dönüşme riskinin ve klinik fenotiplerinin daha iyi anlaşılması için daha geniş popülasyonları içeren uzunlamasına araştırmalar yapılmalıdır. Bu sayede gri bölge taşıyıcılarında; klinik sorunların etkin yönetimi, genetik danışmanlık süreçleri, bu hastaların gamet donasyonu için kabul edilip edilmemesi gibi sorunlar açığa kavuşabilir. Yapılacak yeni araştırmalarla taşıyıcılarda sık görülen belirti örüntülerinin genellenmesi ile mevcut klavuzların FXS için tarama yapılmasını önerdiği popülasyonlar yeniden gözden geçirilebilir ve genişletilebilir.

9. KAYNAKLAR

1. Besterman AD, et al. Towards an Understanding of Neuropsychiatric Manifestations in Fragile X Premutation Carriers. *Future Neurol.* 2014;9(2):227-239.
2. Reiss AL ve Dant CC. The behavioral neurogenetics of fragile X syndrome: Analyzing gene brain behavior relationships in child developmental psychopathologies. *Dev Psychopathol.* 2003;15:927-68.
3. Atbasoglu EC, et al. Fragile X premutation in adult psychiatry: Four cases and overview of clinical presentation. *Turkish journal of psychiatry.* 2013; 24:63-7.
4. Lubs HA. A marker X chromosome. *Am J Hum Genet.* 1969; 21: 231-44.
5. Krawczun MS, Jenkins EC, Brown WT. Analysis of the fragile-X chromosome: Localization and detection of the fragile site in high resolution preparations. *Hum Genet.* 1985;69:209-11.
6. Verkerk AJ, Pierretti M, Sutcliffe JS ve ark. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell.* 1991;65:905-14.
7. Tassone F, Hagerman RJ, Iklé DN ve ark. FMRP expression as a potential prognostic indicator in fragile X syndrome. *Am J Med Genet.* 1999;84:250-61.
8. Tassone F, Long KP, Tong TH, Lo J, Gane LW, Berry-Kravis E, Nguyen D, Mu LY, Laffin J, Bailey DB, Hagerman RJ. FMR1 CGG allele size and prevalence ascertained through newborn screening in the United States. *Genome Med.* 2012 Dec 21;4(12):100. .
9. Losh M, Klusek J, Martin GE, Sideris J, Parlier M, Piven J. Defining genetically meaningful language and personality traits in relatives of individuals with fragile X syndrome and relatives of individuals with autism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2012 Sep;159B(6):660-8. .
10. Aziz M, Stathopulu E, Callias M, Taylor C, Turk J, Oostra B, Willemsen R, Patton M. Clinical features of boys with fragile X premutations and intermediate alleles. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2003 Aug 15;121B(1):119-27. .
11. Flavell J, Franklin C, Nestor PJ. A Systematic Review of Fragile X-Associated Neuropsychiatric Disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2023 Spring;35(2):110-120.

12. Seritan AL, Ortigas M, Seritan S, Bourgeois JA, Hagerman RJ. PSYCHIATRIC DISORDERS ASSOCIATED WITH FXTAS. *Curr Psychiatry Rev.* 2013;9(1):59-64.
13. Schneider A, Johnston C, Tassone F, Sansone S, Hagerman RJ, Ferrer E, Rivera SM, Hessl D. Broad autism spectrum and obsessive-compulsive symptoms in adults with the fragile X premutation. *Clin Neuropsychol.* 2016 Aug;30(6):929-43.
14. Cabal-Herrera AM, Tassanakijpanich N, Salcedo-Arellano MJ, Hagerman RJ. Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome (FXTAS): Pathophysiology and Clinical Implications. *Int J Mol Sci.* 2020 Jun 20;21(12):4391. .
15. Franke P, Leboyer M, Gansicke M, et al. Genotype-phenotype relationship in female carriers of the premutation and full mutation of FMR-1. *Psychiatry Res* 1998;80:113–127.
16. Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Hazlett HC, Bailey DB Jr, Moine H, Kooy RF, Tassone F, Gantois I, Sonenberg N, Mandel JL, Hagerman PJ. Fragile X syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17065.
17. Hunter J, Rivero-Arias O, Angelov A, Kim E, Fotheringham I, Leal J. Epidemiology of fragile X syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med Genet A.* 2014 Jul;164A(7):1648-58.
18. Hartley SL, Seltzer MM, Raspa M, Olmstead M, Bishop E, Bailey DB. Exploring the adult life of men and women with fragile X syndrome: Results from a national survey. *Am J Intellect Dev Disabil.* 2011;116:16–35.
19. Martin JP, Bell J.A pedigree of mental defect showing sex-linkage. *J Neurol Psychiatry.* 1943;6(3–4):154–157.
20. Krawczun MS, Jenkins EC, Brown WT. Analysis of the fragile-X chromosome: localization and detection of the fragile site in high resolution preparations. *Hum Genet.* 1985; 69:209–211.
21. Verkerk AJ, Pieretti M, Sutcliffe JS, Fu YH, Kuhl DP, Pizzuti A, Reiner O, Richards S, Victoria MF, Zhang F, Eussen BE, van Ommen GJB, Blonden LAJ, Riggins GJ, Chastain JL, Kunst CB, Galjaard H, Caskey CT, Nelson DL, Oostra BA, Warren ST. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell.* 1991; 65(5):905–914.
22. Mila M, Alvarez-Mora MI, Madrigal I, Rodriguez-Revenga L. Fragile X syndrome: An overview and update of the FMR1 gene. *Clin Genet.* 2018.Feb;93(2):197-205.
23. Nolin SL, Dobkin C, Brown WT. Molecular analysis of fragile X syndrome. *Curr Protoc Hum Genet.* 2003 Nov;Chapter 9:Unit9.5.

24. Wijetunge, L.S., Chattarji, S., Wyllie, D.J., Kind, P.C. Fragile X syndrome: from targets to treatments. *Neuropharmacology*. 2013;68:83-96.
25. Kristin GM, Elaine L, Elaine BS. ACMG Standards and Guidelines for fragile X testing: A revision to the disease-specific supplements to the Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*. 2013; 15: 575-586. .
26. Oostra BA, Willemsen R. FMR1: a gene with three faces. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1790:467-477.
27. Darnell JC, Richter JD. Cytoplasmic RNA-binding proteins and the control of complex brain function. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012;4:a012344.
28. Richter JD, Zhao X. The molecular biology of FMRP: new insights into fragile X syndrome. *Nat Rev Neurosci*. 2021 Apr;22(4):209-222.
29. Protic DD, Aishworiya R, Salcedo-Arellano MJ, Tang SJ, Milisavljevic J, Mitrovic F, Hagerman RJ, Budimirovic DB. Fragile X Syndrome: From Molecular Aspect to Clinical Treatment. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 9;23(4):1935.
30. Sharma A, Hoeffler CA, Takayasu Y, Miyawaki T, McBride SM, Klann E, Zukin RS. Dysregulation of mTOR signaling in fragile X syndrome. *J Neurosci*. 2010 Jan; 13;30(2):694-702. .
31. Braat, S.; D'Hulst, C.; Heulens, I.; De Rubeis, S.; Mientjes, E.; Nelson, D.L.; Willemsen, R.; Bagni, C.; Van Dam, D.; De Deyn, P.P.; et al. The GABAA receptor is an FMRP target with therapeutic potential in fragile X syndrome. *Cell Cycle* 2015;14:2985–2995.
32. Bagni C, Oostra BA. Fragile X syndrome: From protein function to therapy. *Am J Med Genet A*. 2013 Nov;161A(11):2809-21.
33. Bostrom, C.A.; Majaess, N.-M.; Morch, K.; White, E.; Eadie, B.D.; Christie, B.R. Rescue of NMDAR-Dependent Synaptic Plasticity in Fmr1 Knock-Out Mice. *Cereb. Cortex* 2013;25:271–279.
34. Protic DD, Aishworiya R, Salcedo-Arellano MJ, Tang SJ, Milisavljevic J, Mitrovic F, Hagerman RJ, Budimirovic DB. Fragile X Syndrome: From Molecular Aspect to Clinical Treatment. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 9;23(4):1935. .
35. Ferron L. Fragile X mental retardation protein controls ion channel expression and activity. *J Physiol*. 2016 Oct 15;594(20):5861-5867. .
36. Rajaratnam A, Shergill J, Salcedo-Arellano M, Saldarriaga W, Duan X, Hagerman R. Fragile X syndrome and fragile X-associated disorders. *F1000Res*. 2017 Dec 8;6:2112. .

37. Saul R.A., Tarleton J.C. FMR1-Related Disorders. In: Pagon R.A., Adam M.P., Ardinger H.H., Wallace S.E., Amemiya A., Bean L.J.H., Bird T.D., Fong C.T., Mefford H.C., Smith R.J.H., et al., editors. GeneReviews(R) University of Washington; Seattle, WA, USA: 1993.
38. Visootsak J, Warren ST, Anido A, Graham JM Jr. Fragile X syndrome: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)*. 2005 Jun;44(5):371-81. .
39. Kau AS, Meyer WA, Kaufmann WE. Early development in males with Fragile X syndrome: a review of the literature. *Microsc Res Tech*. 2002 May 1;57(3):174-8. .
40. Bailey DB Jr, Mesibov GB, Hatton DD, Clark RD, Roberts JE, Mayhew L. Autistic behavior in young boys with fragile X syndrome. *J Autism Dev Disord*. 1998 Dec;28(6):499-508. .
41. Ciaccio C, Fontana L, Milani D, Tabano S, Miozzo M, Esposito S. Fragile X syndrome: a review of clinical and molecular diagnoses. *Ital J Pediatr*. 2017 Apr 19;43(1):39.
42. Monaghan KG, Lyon E, Spector EB; erican College of Medical Genetics and Genomics. ACMG Standards and Guidelines for fragile X testing: a revision to the disease-specific supplements to the Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*. 2013 Jul;15(7):575-86.
43. Wittenberger MD, Hagerman RJ, Sherman SL, McConkie-Rosell A, Welt CK, Rebar RW, Corrigan EC, Simpson JL, Nelson LM. The FMR1 premutation and reproduction. *Fertil Steril*. 2007 Mar;87(3):456-65.
44. Hall DA. In the Gray Zone in the Fragile X Gene: What are the Key Unanswered Clinical and Biological Questions? *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2014 Jun 5;4:208.
45. Seltzer MM, Barker ET, Greenberg JS, Hong J, Coe C, Almeida D. Differential sensitivity to life stress in FMR1 premutation carrier mothers of children with fragile X syndrome. *Health Psychol* 2012;31:612–622.
46. Tassone F, Iong KP, Tong TH, et al. FMR1 CGG allele size and prevalence ascertained through newborn screening in the United States. *Genome Med* 2012;4:100.
47. Tassone F, De Rubeis S, Carosi C, La Fata G, Serpa G, Raske C, Willemsen R, Hagerman PJ, Bagni C. Differential usage of transcriptional start sites and polyadenylation sites in FMR1 premutation alleles. *Nucleic Acids Res*. 2011 Aug;39(14):6172-85.
48. Peprah E, He W, Allen E, Oliver T, Boyne A, Sherman SL. Examination of FMR1 transcript and protein levels among 74 premutation carriers. *J Hum Genet*. 2010 Jan;55(1):66-8. .

49. Hagerman RJ, Protic D, Rajaratnam A, Salcedo-Arellano MJ, Aydin EY, Schneider A. Fragile X-Associated Neuropsychiatric Disorders (FXAND). *Front Psychiatry*. 2018 Nov 13;9:564.
50. Chen Y, Tassone F, Berman RF, Hagerman PJ, Hagerman RJ, Willemsen R, Pessah IN. Murine hippocampal neurons expressing Fmr1 gene premutations show early developmental deficits and late degeneration. *Hum Mol Genet*. 2010 Jan 1;19(1):196-208.
51. Hagerman RJ, Hagerman P. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome-features, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol*. 2016 Jul;12(7):403-12.
52. Robin G, López JR, Espinal GM, Hulsizer S, Hagerman PJ, Pessah IN. Calcium dysregulation and Cdk5-ATM pathway involved in a mouse model of fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Hum Mol Genet*. 2017 Jul 15;26(14):2649-2666.
53. Napoli E, Ross-Inta C, Wong S, Omanska-Klusek A, Barrow C, Iwahashi C, Garcia-Arocena D, Sakaguchi D, Berry-Kravis E, Hagerman R, Hagerman PJ, Giulivi C. Altered zinc transport disrupts mitochondrial protein processing/import in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Hum Mol Genet*. 2011 Aug 1;20(15):3079-92.
54. Napoli E, Ross-Inta C, Song G, Wong S, Hagerman R, Gane LW, Smilowitz JT, Tassone F, Giulivi C. Premutation in the Fragile X Mental Retardation 1 (FMR1) Gene Affects Maternal Zn-milk and Perinatal Brain Bioenergetics and Scaffolding. *Front Neurosci*. 2016 Apr 19;10:159. .
55. Tassanakijpanich N, Hagerman RJ, Worachotekamjorn J. Fragile X premutation and associated health conditions: A review. *Clin Genet*. 2021 Jun;99(6):751-760.
56. Johnson K, Herring J, Richstein J. Fragile X Premutation Associated Conditions (FXPAC). *Front Pediatr*. 2020 May 27;8:266.
57. Hall DA, Howard K, Hagerman R, Leehey MA. Parkinsonism in FMR1 premutation carriers may be indistinguishable from Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Feb;15(2):156-9.
58. Bodega B, Bione S, Dalpra L, et al. Influence of intermediate and uninterrupted FMR1 CGG expansions in premature ovarian failure manifestation. *Hum Repro* 2006;21:952–957.
59. Hall DA. In the Gray Zone in the Fragile X Gene: What are the Key Unanswered Clinical and Biological Questions? *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2014 Jun 5;4:208. .
60. Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey MA, et al. Penetrance of the fragile X associated tremor/ataxia syndrome in a premutation carrier population. *JAMA*.2004;291:460–469.

61. Hagerman RJ, Leavitt BR, Farzin F, Jacquemont S, Greco CM, Brunberg JA, Tassone F, Hessel D, Harris SW, Zhang L, Jardini T, Gane LW, Ferranti J, Ruiz L, Leehey MA, Grigsby J, Hagerman PJ. Fragile-X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) in females with the FMR1 premutation. *Am J Hum Genet.* 2004 May;74(5):1051-6. .
62. Hagerman R, Hagerman P. Advances in clinical and molecular understanding of the FMR1 premutation and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Lancet Neurol.* 2013 Aug;12(8):786-98.
63. Todd PK, Oh SY, Krans A, He F, Sellier C, Frazer M, Renoux AJ, Chen KC, Scaglione KM, Basur V, Elenitoba-Johnson K, Vonsattel JP, Louis ED, Sutton MA, Taylor JP, Mills RE, Charlet-Berguerand N, Paulson HL. CGG repeat-associated translation mediates neurodegeneration in fragile X tremor ataxia syndrome. *Neuron.* 2013 May 8;78(3):440-55.
64. Ladd PD, Smith LE, Rabaia NA, Moore JM, Georges SA, Hansen RS, Hagerman RJ, Tassone F, Tapscott SJ, Filippova GN. An antisense transcript spanning the CGG repeat region of FMR1 is upregulated in premutation carriers but silenced in full mutation individuals. *Hum Mol Genet.* 2007 Dec 15;16(24):3174-87. .
65. Khalil AM, Faghihi MA, Modarresi F, Brothers SP, Wahlestedt C. A novel RNA transcript with antiapoptotic function is silenced in fragile X syndrome. *PLoS One.* 2008 Jan 23;3(1):e1486.
66. Pastori C, Peschansky VJ, Barbouth D, Mehta A, Silva JP, Wahlestedt C. Comprehensive analysis of the transcriptional landscape of the human FMR1 gene reveals two new long noncoding RNAs differentially expressed in Fragile X syndrome and Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Hum Genet.* 2014 Jan;133(1):59-67.
67. Loomis EW, Sanz LA, Chédin F, Hagerman PJ. Transcription-associated R-loop formation across the human FMR1 CGG-repeat region. *PLoS Genet.* 2014 Apr 17;10(4):e1004294.
68. Leehey MA, Berry-Kravis E, Min SJ, Hall DA, Rice CD, Zhang L, Grigsby J, Greco CM, Reynolds A, Lara R, Cogswell J, Jacquemont S, Hessel DR, Tassone F, Hagerman R, Hagerman PJ. Progression of tremor and ataxia in male carriers of the FMR1 premutation. *Mov Disord.* 2007 Jan 15;22(2):203-6. .
69. Tassone F, Adams J, Berry-Kravis EM, Cohen SS, Brusco A, Leehey MA, Li L, Hagerman RJ, Hagerman PJ. CGG repeat length correlates with age of onset of motor signs of the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007 Jun 5;144B(4):566-9.

70. Ross-Inta C, Omanska-Klusek A, Wong S, Barrow C, Garcia-Arocena D, Iwahashi C, Berry-Kravis E, Hagerman RJ, Hagerman PJ, Giulivi C. Evidence of mitochondrial dysfunction in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Biochem J*. 2010 Aug 1;429(3):545-52.
71. Tassone F, Hagerman R. The Fragile X-Associated Tremor Ataxia Syndrome. In: Denman RB, editor. *Modeling Fragile X Syndrome*. Berlin: Springer; 2012. pp. 340. .
72. Salcedo-Arellano MJ, Dufour B, McLennan Y, Martinez-Cerdeno V, Hagerman R. Fragile X syndrome and associated disorders: Clinical aspects and pathology. *Neurobiol Dis*. 2020 Mar;136:104740.
73. Seritan AL, Nguyen DV, Farias ST, Hinton L, Grigsby J, Bourgeois JA, Hagerman RJ. Dementia in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS): comparison with Alzheimer's disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008 Oct 5;147B(7):1138-44.
74. Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey M, Grigsby J, Zhang L, Brunberg JA, Greco C, Des Portes V, Jardini T, Levine R, Berry-Kravis E, Brown WT, Schaeffer S, Kissel J, Tassone F, Hagerman PJ. Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome: molecular, clinical, and neuroimaging correlates. *Am J Hum Genet*. 2003 Apr;72(4):869-78.
75. Coffey SM, Cook K, Tartaglia N, Tassone F, Nguyen DV, Pan R, Bronsky HE, Yuhas J, Borodyanskaya M, Grigsby J, Doerflinger M, Hagerman PJ, Hagerman RJ. Expanded clinical phenotype of women with the FMR1 premutation. *Am J Med Genet A*. 2008 Apr 15;146A(8):1009-16. .
76. Brunberg JA, Jacquemont S, Hagerman RJ, Berry-Kravis EM, Grigsby J, Leehey MA, Tassone F, Brown WT, Greco CM, Hagerman PJ. Fragile X premutation carriers: characteristic MR imaging findings of adult male patients with progressive cerebellar and cognitive dysfunction. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002 Nov-Dec;23(10):1757-66.
77. Sherman SL. Premature ovarian failure in the Fragile X syndrome. *Am J Med Genet*. (2000) 97:189–94. .
78. Allingham-Hawkins DJ, Babul-Hirji R, Chitayat D, Holden JJ, Yang KT, Lee C, Hudson R, Gorwill H, Nolin SL, Glicksman A, Jenkins EC, Brown WT, Howard-Peebles PN, Becchi C, Cummings E, Fallon L, Seitz S, Black SH, Vianna-Morgante AM, Costa SS, Otto PA, Mingroni-Netto RC, Murray A, Webb J, Vieri F, et al. Fragile X premutation is a significant risk factor for premature ovarian failure: the International Collaborative POF in Fragile X study--preliminary data. *Am J Med Genet*. 1999 Apr 2;83(4):322-5.

79. Allen EG, Sullivan AK, Marcus M, Small C, Dominguez C, Epstein MP, Charen K, He W, Taylor KC, Sherman SL. Examination of reproductive aging milestones among women who carry the FMR1 premutation. *Hum Reprod*. 2007 Aug;22(8):2142-52. .
80. Hessler D, Grigsby J. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: another phenotype of the fragile X gene. *Clin Neuropsychol*. 2016 Aug;30(6):810-4.
81. Hagerman R, Hoem G, Hagerman P. Fragile X and autism: Intertwined at the molecular level leading to targeted treatments. *Mol Autism*. 2010 Sep 21;1(1):12.
82. Bagni C, Zukin RS. A Synaptic Perspective of Fragile X Syndrome and Autism Spectrum Disorders. *Neuron*. 2019 Mar 20;101(6):1070-1088.
83. Butler MG, Dasouki MJ, Zhou XP, Talebizadeh Z, Brown M, Takahashi TN, Miles JH, Wang CH, Stratton R, Pilarski R, Eng C. Subset of individuals with autism spectrum disorders and extreme macrocephaly associated with germline PTEN tumour suppressor gene mutations. *J Med Genet*. 2005 Apr;42(4):318-21. .
84. Aishworiya R, Protic D, Hagerman R. Autism spectrum disorder in the fragile X premutation state: possible mechanisms and implications. *J Neurol*. 2022 Sep;269(9):4676-4683. .
85. Iossifov I, Ronemus M, Levy D, Wang Z, Hakker I, Rosenbaum J, Yamrom B, Lee YH, Narzisi G, Leotta A, Kendall J, Grabowska E, Ma B, Marks S, Rodgers L, Stepansky A, Troge J, Andrews P, Bekritsky M, Pradhan K, Ghiban E, Kramer M, Parla J, Demeter R, Fulton LL, Fulton RS, Magrini VJ, Ye K, Darnell JC, Darnell RB, Mardis ER, Wilson RK, Schatz MC, McCombie WR, Wigler M. De novo gene disruptions in children on the autistic spectrum. *Neuron*. 2012 Apr 26;74(2):285-99. .
86. Wheeler AC, Sideris J, Hagerman R, Berry-Kravis E, Tassone F, Bailey DB Jr. Developmental profiles of infants with an FMR1 premutation. *J Neurodev Disord*. 2016 Nov 3;8:40. .
87. Nolin SL, Napoli E, Flores A, Hagerman RJ, Giulivi C. Deficits in Prenatal Serine Biosynthesis Underlie the Mitochondrial Dysfunction Associated with the Autism-Linked FMR1 Gene. *Int J Mol Sci*. 2021 May 30;22(11):5886.
88. Lozano R, Hagerman RJ, Duyzend M, Budimirovic DB, Eichler EE, Tassone F. Genomic studies in fragile X premutation carriers. *J Neurodev Disord*. 2014;6(1):27. .
89. Wolff JJ, Bodfish JW, Hazlett HC, Lightbody AA, Reiss AL, Piven J. Evidence of a distinct behavioral phenotype in young boys with fragile X syndrome and autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012 Dec;51(12):1324-32.

90. Cornish K, Kogan C, Turk J, Manly T, James N, Mills A, Dalton A. The emerging fragile X premutation phenotype: evidence from the domain of social cognition. *Brain Cogn*. 2005 Feb;57(1):53-60. .
91. Mostofsky SH, Mazzocco MM, Aakalu G, Warsofsky IS, Denckla MB, Reiss AL. Decreased cerebellar posterior vermis size in fragile X syndrome: correlation with neurocognitive performance. *Neurology*. 1998 Jan;50(1):121-30.
92. Riva D, Giorgi C. The contribution of the cerebellum to mental and social functions in developmental age. *Fiziol Cheloveka*. 2000 Jan-Feb;26(1):27-31. .
93. Tranfaglia MR. The psychiatric presentation of fragile x: evolution of the diagnosis and treatment of the psychiatric comorbidities of fragile X syndrome. *Dev Neurosci*. 2011;33(5):337-48. .
94. Wilkinson EH, Britton TC, Hall SS. Examining Phenotypic Differences in Gaze Avoidance Between Autism Spectrum Disorder and Fragile X Syndrome. *Am J Intellect Dev Disabil*. 2022 Nov 1;127(6):435-454.
95. Belser RC, Sudhalter V. Arousal difficulties in males with Fragile X syndrome: a preliminary report. *Dev Brain Dysfunct* 1995; 8: 270-9.
96. Maltman N, Guilfoyle J, Nayar K, Martin GE, Winston M, Lau JCY, Bush L, Patel S, Lee M, Sideris J, Hall DA, Zhou L, Sharp K, Berry-Kravis E, Losh M. The Phenotypic Profile Associated With the FMR1 Premutation in Women: An Investigation of Clinical-Behavioral, Social-Cognitive, and Executive Abilities. *Front Psychiatry*. 2021 Aug 6;12:718485.
97. Hessel D, Rivera S, Koldewyn K, Cordeiro L, Adams J, Tassone F, Hagerman PJ, Hagerman RJ. Amygdala dysfunction in men with the fragile X premutation. *Brain*. 2007 Feb;130(Pt 2):404-16.
98. Klusek J, Schmidt J, Fairchild AJ, Porter A, Roberts JE. Altered sensitivity to social gaze in the FMR1 premutation and pragmatic language competence. *J Neurodev Disord*. 2017 Aug 24;9(1):31.
99. Talisa, V.B., et al., Autism and anxiety in males with fragile X syndrome: an exploratory analysis of neurobehavioral profiles from a parent survey. *Am J Med Genet A*, 2014. **164A**(5): p. 1198-203.
100. Raspa M, Wheeler AC, Riley C. Public Health Literature Review of Fragile X Syndrome. *Pediatrics*. 2017 Jun;139(Suppl 3):S153-S171. .
101. Roberts JE, Mankowski JB, Sideris J, et al. Trajectories and predictors of the development of very young boys with fragile X syndrome. *J Pediatr Psychol*. 2009; 34(8):827–836.

102. Cornish K, Sudhalter V, Turk J. Attention and language in fragile X. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2004;10(1):11-6.
103. Theobald TM, Hay DA, Judge C. Individual variation and specific cognitive deficits in the fra(X) syndrome. *Am J Med Genet.* 1987 Sep;28(1):1-11.
104. Yang JC, Chan SH, Khan S, Schneider A, Nanakul R, Teichholtz S, Niu YQ, Seritan A, Tassone F, Grigsby J, Hagerman PJ, Hagerman RJ, Olichney JM. Neural substrates of executive dysfunction in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS): a brain potential study. *Cereb Cortex.* 2013 Nov;23(11):2657-66. .
105. Abbeduto L, Brady N, Kover ST. Language development and fragile X syndrome: profiles, syndrome-specificity, and within-syndrome differences. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2007;13(1):36-46.
106. Cornish KM, Turk J, Wilding J, Sudhalter V, Munir F, Kooy F, Hagerman R. Annotation: Deconstructing the attention deficit in fragile X syndrome: a developmental neuropsychological approach. *J Child Psychol Psychiatry.* 2004 Sep;45(6):1042-53.
107. Knox A, Schneider A, Abucayan F, Hervey C, Tran C, Hessel D, Berry-Kravis E. Feasibility, reliability, and clinical validity of the Test of Attentional Performance for Children (KiTAP) in Fragile X syndrome (FXS). *J Neurodev Disord.* 2012; 4:2.
108. Huddleston, L.B., J. Visootsak, and S.L. Sherman, Cognitive aspects of Fragile X syndrome. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*, 2014. 5(4): p. 501-508.
109. Losh M, Martin GE, Klusek J, Hogan-Brown AL, Sideris J. Social communication and theory of mind in boys with autism and fragile x syndrome. *Front Psychol.* 2012 Aug 20;3:266. .
110. Hoffmann A. Communication in fragile X syndrome: Patterns and implications for assessment and intervention. *Front Psychol.* 2022 Dec 22;13:929379.
111. Abbeduto, L., & Hagerman, R. J. Language and communication in fragile X syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews.* 1997; 3(4), 313–322.
112. Bennetto L, & Pennington BF (1996). The neuropsychology of fragile X syndrome In Hagerman RJ, & Cronister AC (Eds.), *Fragile X syndrome: Diagnosis, treatment, and research* (2nd ed., pp.210–248). Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press.
113. Bagni C, Tassone F, Neri G, Hagerman R. Fragile X syndrome: causes, diagnosis, mechanisms, and therapeutics. *J Clin Invest.* 2012 Dec;122(12):4314-22.
114. Rais M, Binder DK, Razak KA, Ethell IM. Sensory Processing Phenotypes in Fragile X Syndrome. *ASN Neuro.* 2018 Jan-Dec;10:1759091418801092. .

115. Langthorne P, McGill P. An indirect examination of the function of problem behavior associated with fragile X syndrome and Smith-Magenis syndrome. *J Autism Dev Disord.* 2012; 42(2):201–209.
116. Hagerman RJ, Leehey M, Heinrichs W, Tassone F, Wilson R, Hills J, Grigsby J, Gage B, Hagerman PJ. Intention tremor, parkinsonism, and generalized brain atrophy in male carriers of fragile X. *Neurology.* 2001 Jul 10;57(1):127-30. .
117. Murray A, Youings S, Dennis N, Latsky L, Linehan P, McKechnie N, Macpherson J, Pound M, Jacobs P. Population screening at the FRAXA and FRAXE loci: molecular analyses of boys with learning difficulties and their mothers. *Hum Mol Genet.* 1996 Jun;5(6):727-35.
118. Moore CJ, Daly EM, Schmitz N, Tassone F, Tysoe C, Hagerman RJ, Hagerman PJ, Morris RG, Murphy KC, Murphy DG. A neuropsychological investigation of male premutation carriers of fragile X syndrome. *Neuropsychologia.* 2004; 42(14): 1934-47. .
119. Bailey DB Jr, Raspa M, Olmsted M, Holiday DB. Co-occurring conditions associated with FMR1 gene variations: findings from a national parent survey. *Am J Med Genet A.* 2008 Aug 15;146A(16):2060-9.
120. Sullivan K, Hatton D, Hammer J, Sideris J, Hooper S, Ornstein P, Bailey D Jr. ADHD symptoms in children with FXS. *Am J Med Genet A.* 2006 Nov 1;140(21):2275-88. .
121. Turk, J. Fragile X syndrome and attentional deficits. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities.* 1998; 11, 175–191.
122. Wilding J, Cornish K, Munir F. Further delineation of the executive deficit in males with fragile-X syndrome. *Neuropsychologia.* 2002;40(8):1343-9.
123. Deshpande PS, Coffey DB. Fragile X syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2011 Dec;21(6):639-42.
124. Reiss AL, Lee J, Freund L. Neuroanatomy of fragile X syndrome: the temporal lobe. *Neurology.* 1994 Jul;44(7):1317-24.
125. Bear MF, Huber KM, Warren ST. The mGluR theory of fragile X mental retardation. *Trends Neurosci.* 2004 Jul;27(7):370-7. .
126. Hunter JE, Allen EG, Abramowitz A, Rusin M, Leslie M, Novak G, Hamilton D, Shubeck L, Charen K, Sherman SL. No evidence for a difference in neuropsychological profile among carriers and noncarriers of the FMR1 premutation in adults under the age of 50. *Am J Hum Genet.* 2008 Dec;83(6):692-702.
127. Kraan CM, Hocking DR, Georgiou-Karistianis N, Metcalfe SA, Archibald AD, Fielding J, Trollor J, Bradshaw JL, Cohen J, Cornish KM. Impaired response inhibition is

- associated with self-reported symptoms of depression, anxiety, and ADHD in female FMR1 premutation carriers. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2014 Jan;165B(1):41-51.
128. Roberts JE, Bailey DB Jr, Mankowski J, Ford A, Sideris J, Weisenfeld LA, Heath TM, Golden RN. Mood and anxiety disorders in females with the FMR1 premutation. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2009 Jan 5;150B(1):130-9.
 129. Seritan AL, Bourgeois JA, Schneider A, Mu Y, Hagerman RJ, Nguyen DV. Ages of Onset of Mood and Anxiety Disorders in Fragile X Premutation Carriers. *Curr Psychiatry Rev.* 2013 Feb;9(1):65-71.
 130. Kraan CM, Hocking DR, Bradshaw JL, Fielding J, Cohen J, Georgiou-Karistianis N, Cornish KM. Neurobehavioural evidence for the involvement of the FMR1 gene in female carriers of fragile X syndrome. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013 Mar;37(3):522-47.
 131. Wang JY, Hessel D, Hagerman RJ, Simon TJ, Tassone F, Ferrer E, Rivera SM. Abnormal trajectories in cerebellum and brainstem volumes in carriers of the fragile X premutation. *Neurobiol Aging.* 2017 Jul;55:11-19.
 132. Tranfalga M. Fragile X Syndrome: A Psychiatric Perspective. In: Denman RB, editor. *Modeling Fragile X Syndrome.* Berlin: Springer; 2012. pp. 288.
 133. Wadell PM, Hagerman RJ, Hessel DR. FRAGILE X SYNDROME: PSYCHIATRIC MANIFESTATIONS, ASSESSMENT AND EMERGING THERAPIES. *Curr Psychiatry Rev.* 2013 Feb 1;9(1):53-58. .
 134. Reiss AL, Hagerman RJ, Vinogradov S, Abrams M, King RJ. Psychiatric disability in female carriers of the fragile X chromosome. *Arch Gen Psychiatry.* 1988 Jan;45(1):25-30.
 135. Obadia RW, Iosif A-M, Seritan AL. Postpartum depression in women with the FMR1 premutation. *Curr Psychiatr Rev.* 2013;9(1):72–6.
 136. Sullivan AK, Marcus M, Epstein MP, Allen EG, Anido AE, Paquin JJ, et al. Association of FMR1 repeat size with ovarian dysfunction. *Hum Reprod.* 2005;20(2):402–12.
 137. Cordeiro L, Ballinger E, Hagerman R, Hessel D. Clinical assessment of DSM-IV anxiety disorders in fragile X syndrome: prevalence and characterization. *J Neurodev Disord.* 2011 Mar;3(1):57-67.
 138. Adams PE, Adams JS, Nguyen DV, Hessel D, Brunberg JA, Tassone F, Zhang W, Koldewyn K, Rivera SM, Grigsby J, Zhang L, Decarli C, Hagerman PJ, Hagerman RJ. Psychological symptoms correlate with reduced hippocampal volume in fragile X premutation carriers. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2010 Apr 5;153B(3):775-85.

139. Wisbeck JM, Huffman LC, Freund L, Gunnar MR, Davis EP, Reiss AL. Cortisol and social stressors in children with fragile X: a pilot study. *J Dev Behav Pediatr*. 2000 Aug;21(4):278-82.
140. Hessel D, Glaser B, Dyer-Friedman J, Reiss AL. Social behavior and cortisol reactivity in children with fragile X syndrome. *J Child Psychol Psychiatry*. 2006 Jun;47(6):602-10. .
141. Tsiouris JA, Brown WT. Neuropsychiatric symptoms of fragile X syndrome: pathophysiology and pharmacotherapy. *CNS Drugs*. 2004;18(11):687-703.
142. Talisa VB, Boyle L, Crafa D, Kaufmann WE. Autism and anxiety in males with fragile X syndrome: an exploratory analysis of neurobehavioral profiles from a parent survey. *Am J Med Genet A*. 2014 May;164A(5):1198-203. .
143. Sullivan K, Hooper S, Hatton D. Behavioural equivalents of anxiety in children with fragile X syndrome: parent and teacher report. *J Intellect Disabil Res*. 2007 Jan;51(Pt 1):54-65. .
144. Crawford H, Moss J, Groves L, Dowlen R, Nelson L, Reid D, Oliver C. A Behavioural Assessment of Social Anxiety and Social Motivation in Fragile X, Cornelia de Lange and Rubinstein-Taybi Syndromes. *J Autism Dev Disord*. 2020 Jan;50(1):127-144.
145. Cornish K, Turk J, Hagerman R. The fragile X continuum: new advances and perspectives. *J Intellect Disabil Res*. 2008 Jun;52(Pt 6):469-82.
146. Hall SS, Lightbody AA, Reiss AL. Compulsive, self-injurious, and autistic behavior in children and adolescents with fragile X syndrome. *Am J Ment Retard*. 2008 Jan;113(1):44-53. .
147. Paula-Pérez I. Differential diagnosis between obsessive compulsive disorder and restrictive and repetitive behavioural patterns, activities and interests in autism spectrum disorders. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2013 Oct-Dec;6(4):178-86.
148. Oakes A, Thurman AJ, McDuffie A, Bullard LM, Hagerman RJ, Abbeduto L. Characterising repetitive behaviours in young boys with fragile X syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2016 Jan;60(1):54-67.
149. Reiss AL, Feinstein C, Toomey KE, Goldsmith B, Rosenbaum K, Caruso MA. Psychiatric disability associated with the fragile X chromosome. *Am J Med Genet*. 1986 Jan-Feb;23(1-2):393-401. .
150. Reiss AL, Hagerman RJ, Vinogradov S, Abrams M, King RJ. Psychiatric disability in female carriers of the fragile X chromosome. *Arch Gen Psychiatry*. 1988 Jan;45(1):25-30.
151. Al-Semaan Y, Malla AK, Lazosky A. Schizoaffective Disorder in a Fragile-X Carrier. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 1999;33(3):436-440.

152. Gallagher A, Hallahan B. Fragile X-associated disorders: a clinical overview. *J Neurol*. 2012 Mar;259(3):401-13. .
153. Hagerman RJ, Persistent PTSD among Patients with Fragile X Syndrome: Case Series. *Ann Clin Med Case Rep*. 2024; V12(9): 1-7.
154. Hunter JE, Rohr JK, Sherman SL. Co-occurring diagnoses among FMR1 premutation allele carriers. *Clin Genet*. 2010 Apr;77(4):374-81. .
155. Sévin M, Kutalik Z, Bergman S, Vercelletto M, Renou P, Lamy E, Vingerhoets FJ, Di Virgilio G, Boisseau P, Bezieau S, Pasquier L, Rival JM, Beckmann JS, Damier P, Jacquemont S. Penetrance of marked cognitive impairment in older male carriers of the FMR1 gene premutation. *J Med Genet*. 2009 Dec;46(12):818-24.
156. Seritan, A.L., et al., Ages of Onset of Mood and Anxiety Disorders in Fragile X Premutation Carriers. *Curr Psychiatry Rev*, 2013. 9(1): p. 65-71.
157. Jäkälä P, Hanninen T, Ryynanen M, et al. Fragile-X: neuropsychological test performance, CGG triplet repeat lengths, and hippocampal volumes. *J Clin Invest* 1997;100:331–338. .
158. Murphy DG, Mentis MJ, Pietrini P, et al. Premutation female carriers of fragile X syndrome: a pilot study on brain anatomy and metabolism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:1294–1301.
159. Moore CJ, Daly EM, Tassone F, et al. The effect of pre-mutation of X chromosome CGG trinucleotide repeats on brain anatomy. *Brain* 2004;127:2672–2681. .
160. Grigsby J, Brega AG, Engle K, et al. Cognitive profile of fragile X premutation carriers with and without fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Neuropsychology*. 2008; 22(1):48–60.
161. Grigsby J, Leehey MA, Jacquemont S, Brunberg JA, Hagerman RJ, Wilson R, Epstein JH, Greco CM, Tassone F, Hagerman PJ. Cognitive impairment in a 65-year-old male with the fragile X- associated tremor-ataxia syndrome (FXTAS). *Cogn Behav Neurol* 2006a;19:165–171.
162. Greco C, Berman RF, Martin RM, Tassone F, Schwartz PH, Chang A, Trapp BD, Iwahashi C, Brunberg J, Grigsby J, Hessel D, Becker EJ, Papazian J, Leehey MA, Hagerman RJ, Hagerman PJ. Neuropathology of fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Brain* 2006;129:243– 255.
163. Bourgeois JA, Coffey SM, Rivera SM, Hessel D, Gane LW, Tassone F, Greco C, Finucane B, Nelson L, Berry-Kravis E, Grigsby J, Hagerman PJ, Hagerman RJ. A review of fragile X premutation disorders: expanding the psychiatric perspective. *J Clin Psychiatry*. 2009 Jun;70(6):852-62.

164. Bailey DB Jr, Raspa M, Olmsted M, Holiday DB. Co-occurring conditions associated with FMR1 gene variations: findings from a national parent survey.
165. Chonchaiya W, Au J, Schneider A, Hessler D, Harris SW, Laird M, Mu Y, Tassone F, Nguyen DV, Hagerman RJ. Increased prevalence of seizures in boys who were probands with the FMR1 premutation and co-morbid autism spectrum disorder. *Hum Genet.* 2012 Apr;131(4):581-9.
166. Berry-Kravis E. Epilepsy in fragile X syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2002 Nov;44(11):724-8. .
167. Hagerman PJ, Stafstrom CE. Origins of epilepsy in fragile X syndrome. *Epilepsy Curr.* 2009 Jul-Aug;9(4):108-12. .
168. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Seminars in arthritis and rheumatism.* 2007; 36:339–356. .
169. Winarni TI, Chonchaiya W, Sumekar TA, Ashwood P, Morales GM, Tassone F, Nguyen DV, Faradz SM, Van de Water J, Cook K, Hamlin A, Mu Y, Hagerman PJ, Hagerman RJ. Immune-mediated disorders among women carriers of fragile X premutation alleles. *Am J Med Genet A.* 2012 Oct;158A(10):2473-81. .
170. Wheeler AC, Bailey DB Jr, Berry-Kravis E, Greenberg J, Losh M, Mailick M, Milà M, Olichney JM, Rodriguez-Revenga L, Sherman S, Smith L, Summers S, Yang JC, Hagerman R. Associated features in females with an FMR1 premutation. *J Neurodev Disord.* 2014;6(1):30.
171. Hall DA, Birch RC, Anheim M, Jønhc AE, Pintado E, O'Keefe J, Trollor JN, Stebbins GT, Hagerman RJ, Fahn S, Berry-Kravis E, Leehey MA. Emerging topics in FXTAS. *J Neurodev Disord.* 2014;6(1):31.
172. Rodriguez-Revenga L, Madrigal I, Pagonabarraga J, Xunclà M, Badenas C, Kulisevsky J, Gomez B, Milà M. Penetrance of FMR1 premutation associated pathologies in fragile X syndrome families. *Eur J Hum Genet.* 2009 Oct;17(10):1359-62. .
173. Arocena DG, Iwahashi CK, Won N, Beilina A, Ludwig AL, Tassone F, Schwartz PH, Hagerman PJ. Induction of inclusion formation and disruption of lamin A/C structure by premutation CGG-repeat RNA in human cultured neural cells. *Hum Mol Genet.* 2005; 14:3661–3671.
174. Wu Y-R, Wang C-K, Chen C-M, Hsu Y, Lin S-J, Lin Y-Y, Fung H-C, Chang K-H, Lee-Chen G-J. Analysis of heat-shock protein 70 gene polymorphisms and the risk of Parkinson's disease. *Human Genetics.* 2004; 114:236–241.

175. Georgopoulos C, McFarland H. Heat shock proteins in multiple sclerosis and other autoimmune diseases. *Immunol Today*. 1993; 14:373–375.
176. Stojanovich L, Marisavljevich D. Stress as a trigger of autoimmune disease. *Autoimmun Rev*. 2008 Jan;7(3):209-13. .
177. Stojanovich L. Stress and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2010 Mar;9(5):A271-6. .
178. Robertson EE, Hall DA, McAsey AR, O'Keefe JA. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: phenotypic comparisons with other movement disorders. *Clin Neuropsychol*. 2016 Aug;30(6):849-900. .
179. Fatima T, Zaidi SA, Sarfraz N, Perween S, Khurshid F, Imtiaz F. Frequency of FMR1 gene mutation and CGG repeat polymorphism in intellectually disabled children in Pakistan. *Am J Med Genet A*. 2014 May;164A(5):1151-61. .
180. Naing L, Nordin RB, Abdul Rahman H, Naing YT. Sample size calculation for prevalence studies using Scalex and ScalaR calculators. *BMC Med Res Methodol*. 2022 Jul 30;22(1):209. .
181. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.).
182. Spector E, Behlmann A, Kronquist K, Rose NC, Lyon E, Reddi HV; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Laboratory testing for fragile X, 2021 revision: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2021 May;23(5):799-812. .
183. Hunter JE, Epstein MP, Tinker SW, Abramowitz A, Sherman SL. The FMR1 premutation and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): evidence for a complex inheritance. *Behav Genet*. 2012 May;42(3):415-22. .
184. Reilly C, Senior J, Murtagh L. ASD, ADHD, mental health conditions and psychopharmacology in neurogenetic syndromes: parent survey. *J Intellect Disabil Res*. 2015 Apr;59(4):307-18. .
185. Bourgeois JA. Neuropsychiatry of fragile X-premutation carriers with and without fragile X-associated tremor-ataxia syndrome: implications for neuropsychology. *Clin Neuropsychol*. 2016 Aug;30(6):913-28.
186. Tan MM, Dy JB, Salcedo-Arellano MJ, Tassone F, Hagerman RJ. Fragile X- associated Neuropsychiatric Disorders: A Case Report. *Future Neurol*. 2019 May;14(2):10.2217/fnl-2018-0040.

187. Wheeler AC, Raspa M, Green A, Bishop E, Bann C, Edwards A, Bailey DB Jr. Health and reproductive experiences of women with an FMR1 premutation with and without fragile X premature ovarian insufficiency. *Front Genet.* 2014 Sep 8;5:300.
188. Gruber N, Haham LM, Raanani H, Cohen Y, Gabis L, Berkenstadt M, Ries-Levavi L, Elizur S, Pinhas-Hamiel O. Female fragile X premutation carriers are at increased risk for metabolic syndrome from early adulthood. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022 Apr;32(4):1010-1018. .
189. Tassone F, Greco CM, Hunsaker MR, Seritan AL, Berman RF, Gane LW, Jacquemont S, Basuta K, Jin LW, Hagerman PJ, Hagerman RJ. Neuropathological, clinical and molecular pathology in female fragile X premutation carriers with and without FXTAS. *Genes Brain Behav.* 2012 Jul;11(5):577-85. .
190. Patsalis PC, Sismani C, Hettinger JA, Holden JJ, Lawson JS, Chalifoux M, Wing M, Walker M, Leggo J. Frequencies of "grey-zone" and premutation-size FMR1 CGG-repeat alleles in patients with developmental disability in Cyprus and Canada. *Am J Med Genet.* 1999 May 28;84(3):195-7. .
191. Bretherick KL, Fluker MR, Robinson WP. FMR1 repeat sizes in the gray zone and high end of the normal range are associated with premature ovarian failure. *Hum Genet* 2005;117:376–382.
192. Rousseau F, Rouillard P, Morel ML, Khandjian EW, Morgan K. Prevalence of carriers of premutation-size alleles of the FMRI gene--and implications for the population genetics of the fragile X syndrome. *Am J Hum Genet.* 1995 Nov;57(5):1006-18.
193. Loesch DZ, Bui QM, Huggins RM, Mitchell RJ, Hagerman RJ, Tassone F. Transcript levels of the intermediate size or grey zone fragile X mental retardation 1 alleles are raised, and correlate with the number of CGG repeats. *J Med Genet.* 2007 Mar;44(3):200-4. .
194. Peñagarikano O, Gil A, Télez M, Ortega B, Flores P, Veiga I, Peixoto A, Criado B, Arrieta I. A new insight into fragile X syndrome among Basque population. *Am J Med Genet A.* 2004 Jul 30;128A(3):250-5.
195. Fernandez-Carvajal I, Walichiewicz P, Xiaosen X, Pan R, Hagerman PJ, Tassone F. Screening for expanded alleles of the FMR1 gene in blood spots from newborn males in a Spanish population. *J Mol Diagn.* 2009 Jul;11(4):324-9.
196. Dombrowski CLS, Morel ML, Rouillard P, Morgan K, Rousseau F. Premutation and intermediate-size FMR1 alleles in 10,572 males from the general population: Loss of an AGG interruption is a late event in the generation of fragile X syndrome alleles. *Hum Mol Genet.* 2002;11:371–378.

197. Chen LS, Tassone F, Sahota P, Hagerman PJ. The (CGG)_n repeat element within the 5' untranslated region of the FMR1 message provides both positive and negative cis effects on in vivo translation of a downstream reporter. *Hum Mol Genet.* 2003 Dec 1;12(23):3067-74. .
198. Hessel D, Tassone F, Loesch DZ, et al. Abnormal elevation of FMR1 mRNA is associated with psychological symptoms in individuals with the fragile X premutation. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;139:115–121.
199. Tassone F, Protic D, Allen EG, Archibald AD, Baud A, Brown TW, Budimirovic DB, Cohen J, Dufour B, Eiges R, Elvassore N, Gabis LV, Grudzien SJ, Hall DA, Hessel D, Hogan A, Hunter JE, Jin P, Jiraanont P, Klusek J, Kooy RF, Kraan CM, Laterza C, Lee A, Lipworth K, Losh M, Loesch D, Lozano R, Mailick MR, Manolopoulos A, Martinez-Cerdeno V, McLennan Y, Miller RM, Montanaro FAM, Mosconi MW, Potter SN, Raspa M, Rivera SM, Shelly K, Todd PK, Tutak K, Wang JY, Wheeler A, Winarni TI, Zafarullah M, Hagerman RJ. Insight and Recommendations for Fragile X-Premutation-Associated Conditions from the Fifth International Conference on FMR1 Premutation. *Cells.* 2023 Sep 21;12(18):2330. .
200. Loesch DZ, Khaniani MS, Slater HR, et al. Small CGG repeat expansion alleles of FMR1 gene are associated with parkinsonism. *Clin Genet.* 2009; 76(5):471–476. .
201. Cilia R, Kraff J, Canesi M, et al. Screening for the presence of FMR1 premutation alleles in women with parkinsonism. *Arch Neurol.* 2009;66:244–249.
202. Kraff J, Tang HT, Cilia R, et al. Screen for excess FMR1 premutation alleles among males with parkinsonism. *Arch Neurol.* 2007;64:1002.
203. Tan EK, Zhao Y, Puong KY, et al. Expanded FMR1 alleles are rare in idiopathic Parkinson's disease. *Neurogenetics.* 2005;6:51–52. .
204. Toft M, Aasly J, Bisceglia G, et al. Parkinsonism, FXTAS, and FMR1 premutations. *Mov Disord.* 2005;20:230–233.
205. Hall D, Tassone F, Klepitskaya O, Leehey M. Fragile X-associated tremor ataxia syndrome in FMR1 gray zone allele carriers. *Mov Disord.* 2012 Feb;27(2):296-300.
206. Liu Y, Winarni TI, Zhang L, Tassone F, Hagerman RJ. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) in grey zone carriers. *Clin Genet.* 2013 Jul;84(1):74-7.
207. Debrey SM, Leehey MA, Klepitskaya O, Filley CM, Shah RC, Kluger B, Berry-Kravis E, Spector E, Tassone F, Hall DA. Clinical Phenotype of Adult Fragile X Gray Zone Allele Carriers: a Case Series. *Cerebellum.* 2016 Oct;15(5):623-31.

208. Renda MM, Voigt RG, Babovic-Vuksanovic D, Highsmith WE, Vinson SS, Sadowski CM, Hagerman RJ. Neurodevelopmental disabilities in children with intermediate and premutation range fragile X cytosine-guanine-guanine expansions. *J Child Neurol*. 2014 Mar;29(3):326-30. .
209. Haddad LA, Aguiar MJ, Costa SS, Mingroni-Netto RC, Vianna-Morgante AM, Pena SD. Fully mutated and gray-zone FRAXA alleles in Brazilian mentally retarded boys. *Am J Med Genet*. 1999 May 28;84(3):198-201. .
210. Clifford S, Dissanayake C, Bui QM, Huggins R, Taylor AK, Loesch DZ. Autism spectrum phenotype in males and females with fragile X full mutation and premutation. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2007; 37(4):738–47. .
211. Besterman AD, e.a., Towards an Understanding of Neuropsychiatric Manifestations in Fragile X Premutation Carriers. *Future Neurol*, 2014. 9(2): p. 227-239.
212. Maenner MJ, Baker MW, Broman KW, Tian J, Barnes JK, Atkins A, McPherson E, Hong J, Brilliant MH, Mailick MR. FMR1 CGG expansions: prevalence and sex ratios. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2013 Jul;162B(5):466-73. .
213. Hoyos LR, Thakur M. Fragile X premutation in women: recognizing the health challenges beyond primary ovarian insufficiency. *J Assist Reprod Genet*. 2017 Mar;34(3):315-323. .
214. Birch RC, Cohen J, Trollor JN. Fragile X-associated disorders: Don't miss them. *Aust Fam Physician*. 2017;46(7):487-491.
215. Adams JS, Adams PE, Nguyen D, Brunberg JA, Tassone F, Zhang W, Koldewyn K, Rivera SM, Grigsby J, Zhang L, DeCarli C, Hagerman PJ, Hagerman RJ. Volumetric brain changes in females with fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Neurology*. 2007 Aug 28;69(9):851-9.
216. Leehey MA, Legg W, Tassone F, Hagerman R. Fibromyalgia in fragile X mental retardation 1 gene premutation carriers. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Dec;50(12):2233-6. .
217. Hocking DR, Kogan CS, Cornish KM. Selective spatial processing deficits in an at-risk subgroup of the fragile X premutation. *Brain Cogn*. 2012 Jun;79(1):39-44. .
218. Loesch DZ, Bui QM, Grigsby J, Butler E, Epstein J, Huggins RM, Taylor AK, Hagerman RJ. Effect of the fragile X status categories and the fragile X mental retardation protein levels on executive functioning in males and females with fragile X. *Neuropsychology*. 2003 Oct;17(4):646-657.

219. Lachiewicz AM, Dawson DV, Spiridigliozzi GA, McConkie-Rosell A. Arithmetic difficulties in females with the fragile X premutation. *Am J Med Genet A*. 2006 Apr 1;140(7):665-72.
220. Larsen LA, Armstrong JS, Grønskov K, Hjalgrim H, Macpherson JN, Brøndum-Nielsen K, Hasholt L, Nørgaard-Pedersen B, Vuust J. Haplotype and AGG-interspersion analysis of FMR1 (CGG)(n) alleles in the Danish population: implications for multiple mutational pathways towards fragile X alleles. *Am J Med Genet*. 2000 Jul 17;93(2):99-106. .
221. First, M. B., Williams, J. B. W., Karg, R. S., & Spitzer, R. L. Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders (SCID-5) Clinical Version. Arlington, VA: American Psychiatric Association. 2016.
222. Robins LN, Wing J, Wittchen HU, Helzer JE, Babor TF, Burke J, Farmer A, Jablenski A, Pickens R, Regier DA, et al. The Composite International Diagnostic Interview. An epidemiologic Instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Arch Gen Psychiatry*. 1988 Dec;45(12):1069-77.

10. EKLER

Ek-1: Tabakalandırılmış Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

Tabakalandırılmış Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

Araştırmanın Adı: Atipik Psikiyatrik Belirtileri Olan Hastalarda Frajil X Taraması

Araştırmanın Anlaşılır Adı: Aşkar Fenotipik Bulguları Olmayıp Salt Atipik Psikiyatrik Belirtileri Olan ve Riskli Olarak Değerlendirilen Hastalarda Frajil X Premutasyon (FXPM) Taramasının Yapılması

Sorumlu araştırmacı: Doç. Dr. Berker Duman

Araştırmanın yapılacağı yer: Ankara Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Berker Duman'ın danışmanlığında yürütülen tez çalışmasına davet edilmektesiniz. Bu çalışmanın temel hedefi psikiyatriye başvuran hastalarda, önceki çalışmalardan ve klinik deneyimimizden elde ettiğimiz bilgilerle oluşturduğumuz tarama algoritmasına göre FXPM için riskli görülenlerde FXPM taraması yapmak ve FXPM için karakteristik bir belirti örüntüsü saptamaktır. Çalışma çeşitli psikiyatrik yakınmalarla kliniğimize başvuran 18 yaşından büyük, 200 yetişkin hastayı kapsamaktadır.

Çalışma Ankara Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapılacak olup, herhangi bir risk içermemektedir. Çalışmada sizinle bir psikiyatrist görüşme yapacak ve oluşturduğumuz tarama algoritmasına göre uygun bulunması durumunda sizden FXPM taraması için kan alınacaktır.

Bu çalışmada hakkınızda edinilen tüm bilgiler gizli tutulacak ve sadece araştırmacıların bilgisine sunulacaktır. Bu çalışmadan herhangi bir rapor veya yayın yapılması halinde okuyucuların sizleri tanınmasına yol açacak hiçbir kişisel bilgi bulunmayacaktır.

Çalışma, genel olarak kişisel rahatsızlık verecek unsurlar içermemektedir. Ancak, çalışma sırasında herhangi bir nedenden ötürü kendinizi rahatsız hissederseniz çalışmayı yarıda bırakabilirsiniz. Araştırmaya katılımınız tamamıyla gönüllülük çerçevesinde olup, istediğiniz zaman, hiçbir yaptırım veya cezaya maruz kalmadan, hiçbir hak kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz. Çalışmaya katılmamayı da seçebilirsiniz. Bu durum sizin tedavi sürecinizi etkilemeyecektir. Ayrıca bu değerlendirmeler ya da çalışmaya katılıyor olmanız bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kurumuna herhangi maddi bir yük getirmeyecektir.

Tarafınızdan alınan örneğin saklanması ve ileride yapılacak diğer çalışmalarda kullanımı ancak sizin izninize tabidir. Bu örnekler uzun yıllar isminiz (kimlik bilgileriniz) korunmak ya da yok edilmek kaydı ile saklanabilir.

Lütfen aşağıdaki seçeneklerden size uygun olan bir tanesini işaretleyiniz

__Taraftmdan alınmış kodlanmış* örneğin yalnızca önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum; ileride yapılması olası diğer çalışmalar için onay vermiyorum.

__Taraftmdan alınan kodlanmış örneğin yalnızca önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum; ileri çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.

__Taraftmdan alınan kodlanmış örneğin, araştırma konusuyla bağlantılı tüm çalışmalarda kullanımını onaylıyorum, ancak farklı çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.

__Taraftmdan alınan kodlanmış örneğin önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum ve gelecekte de her türlü genetik çalışmada anonim (kimliğim ile bağlantısız) olarak kullanılmasını onaylıyorum.

*Kodlanmış örnek: Sizden alınan örneğe bir kod numarası verilir. Kod numarasını yalnızca araştırmacı bilir ve sizin kimlik bilgilerinize yalnızca araştırmacı ulaşabilir. Böylece kimlik bilgileriniz gizli tutulmuş olur.

Bu çalışmaya katıldığınız için şimdiden teşekkür ederiz. Çalışma hakkında daha fazla bilgi almak için veya herhangi bir sorunuz olduğunda, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Berker Duman ile (Tel:

E-posta:

) iletişim kurabilirsiniz.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu’ndaki tüm açıklamaları okudum. Yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili tüm yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı. Bu çalışmaya tamamen gönüllü olarak katılıyorum ve istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak yarıda kesip çıkabileceğimi veya kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum. Verdiğim bilgilerin bilimsel amaçlı yayınlarda isim bilgilerim olmadan kullanılmasını, görüntü kayıtlarıma sadece araştırmacı veya etik kurul tarafından gizli tutulmak kaydıyla erişilebilmesini kabul ediyorum. Kendi özgür irademle, hiçbir baskı ve zorlama olmadan “Atipik Psikiyatrik Belirtileri Olan Hastalarda Frajl X Taraması” adlı çalışmaya katılmayı kabul ettiğimi ve bu formun bir kopyasının bana verildiğini aşağıdaki imzamla beyan ederim.

Gönüllü:

Adı Soyadı: Tarih İmza

----/----/----

Adres ve telefon:

Tanıklık Eden Yardımcı Araştırmacı:

Adı Soyadı: Tarih İmza

----/----/----

EK-2: Tarama Algoritması

TARAMA ALGORİTMASI

Puanlama: Algoritmada 3 puan ve üzeri alan hastalar çalışmaya dahil edilecektir.

(Her bir tanı/belirti için puanlama parantez içinde belirtilmiştir)

A. Nörogelişimsel Bozukluklar

A1.Otizm Açılımı Kapsamında Bozukluk (3)

Kriterlerin tam karşılandığı veya karşılanmadığı durumlarda;

A1.1.Sosyal karşılıklılık ve sosyal ilişki kurmaya istekli olma; ancak sosyal kaygı nedeniyle kaçınma görülmesi (1)

A1.2.Empati kurabilme, sıcakkanlı olma (1)

A1.3.Bakımverenleri ve yakınlarıyla iletişimin iyi olması; yeni tanıştığı kişilerden kaçınma (1)

A1.4.Otizmdeki ritüelistik ve kompulsif davranışlardansa aşırı uyarılmaya bağlı geri çekilme ve telafi etme amaçlı tekrarlayıcı davranışlar (tırnak yeme, elleri ovuşturma, yüzü gizleme) (1)

A2.Anlıksal (Entelektüel) Yetiyitimi, Tanımlanmamış Anlıksal Yetiyitimi (3)

A3. İletişim Bozuklukları: Dil Bozukluğu, Konuşma Sesi Bozukluğu, Çocuklukta Başlayan Akıcılık Bozukluğu, Toplumsal İletişim Bozukluğu, Tanımlanmamış İletişim Bozukluğu (her biri 2)

A4.Özgül Öğrenme Bozukluğu (2)

A5.Devinsel (Motor) Bozukluklar: Gelişimsel Eşgüdüm Bozukluğu, Basmakalıp Devinim Bozukluğu, İstençdışı

Devinim (Tik) Bozuklukları, Tanımlanmış Diğer Bir İstençdışı Devinim Bozukluğu, Tanımlanmamış İstençdışı Devinim Bozukluğu (her biri 2)

A6.Tanımlanmış Diğer Bir Nörogelişimsel Bozukluk (2)

A7. Tanımlanmamış Nörogelişimsel Bozukluk (2)

B. Depresyon Bozuklukları

B1.Yıkıcı Duygudurumu Düzenleyememe Bozukluğu (1)

B2.Yeğin (Majör) Depresyon Bozukluğu (1)

Kriterlerin tam karşılandığı veya karşılanmadığı durumlarda;

B2.1.Tekrarlayan ataklar ve kronik gidiş (1)

B2.2.Geç başlangıç (1)

B2.3.Antidepresan yan etkilerine duyarlılık (disinhibisyon, nöbetlerin daha fazla görülmesi) (1)

B2.4.Nörovejetatif belirtiler (1)

B2.5.Şizotipal özellikler (1)

B2.6.Somatik Belirtiler (1)

B2.7.Utangaç kişilik özelliği (1)

B2.8.Postpartum depresyon (1)

B3.Süregiden Depresyon Bozukluğu (Distimi) (1)

B4.Aybaşı Öncesi (Premenstrüel) Disfori Bozukluğu (1)

B5.Maddenin/İlacın Yol Açtığı Depresyon Bozukluğu (1)

B6.Tanımlanmış Diğer Bir Depresyon Bozukluğu (1)

B7.Tanımlanmamış Depresyon Bozukluğu (1)

C. Anksiyete Bozuklukları

C1.Seçici Konuşmazlık (Mutizm) (1)

C2.Özgül Fobi (1)

C3.Toplumsal Kaygı Bozukluğu (Sosyal Fobi) (2)

C4.Panik Bozukluğu (1)

C5.Agorafobi (1)

C6.Yaygın Kaygı Bozukluğu (1)

C7.Maddenin/İlacın Yol Açtığı Kaygı Bozukluğu (1)

C8.Tanımlanmış Diğer Bir Kaygı Bozukluğu (1)

C9.Tanımlanmamış Kaygı Bozukluğu (1)

Anksiyete Bozuklukları için kriterlerin tam karşılandığı veya karşılanmadığı durumlarda;

C9.1.Geç başlangıç (1)

C9.2Kronik yüzen anksiyete (1)

C9.3.Utangaç kişilik özelliği (1)

C9.4.Eşlik eden takıntılar (1)

-Anksiyete eş değerleri (C9.5.sızlanma, C9.6.çatışmacı kaçınma, C9.7.tartışmaya girme, C9.8.kendine zarar verme davranışı) (her biri 1)

D. Takıntı-Zorlantı Bozukluğu (Obsesif-Kompulsif Bozukluk) ve İlişkili Bozukluklar

D1.Takıntı-Zorlantı Bozukluğu (Obsesif-Kompulsif Bozukluk) (1)

Kriterlerin tam karşılandığı veya karşılanmadığı durumlarda;

D1.1.Saf kompulsif davranışların görülmesi (1)

D2.Trikotillomani (Saç Yolma Bozukluğu) (1)

D3.Maddenin/İlacın Yol Açtığı Takıntı-Zorlantı Bozukluğu ve İlişkili Bozukluk (1)

D4.Tanımlanmış Diğer Bir Takıntı-Zorlantı Bozukluğu ve İlişkili Bozukluk (1)

D5.Tanımlanmamış Takıntı-Zorlantı Bozukluğu ve İlişkili Bozukluk (1)

E.Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

E1.DEHB

Kriterlerin tam karşılandığı veya karşılanmadığı durumlarda;

E1.1.Dikkatsizlik alt tipi (1)

E1.2.Hiperaktiviteden farklı olarak huzursuzluk ve kıpır kıpır olma halinin olması (1)

E2.Tanımlanmamış DEHB (2)

F. Şizofreni Açılımı Kapsamında ve Psikozla Giden Diğer Bozukluklar

F1.Şizotipal Kişilik Bozukluğu (2)

F2.Sanrılı Bozukluk (1)

F3.Kısa Psikoz Bozukluğu (1)

F4.Şizofreniform Bozukluk (1)

F5.Şizofreni (1)

Kriterlerin tam karşılandığı veya karşılanmadığı durumlarda;

F5.1.Daha fazla defisit semptomu (0.5)

F5.2.Erken başlangıç (0.5)

F5.3.Daha fazla affektif semptom (0.5)

F6.Şizoaffektif Bozukluk (1)

F7.Maddenin Yol Açtığı Psikoz Bozukluğu (1)

(1) F8.Tanımlanmış Diğer Bir Şizofreni Açılımı Kapsamında ve Psikozla Giden Diğer Bozukluk

F9.Tanımlanmamış Şizofreni Açılımı Kapsamında ve Psikozla Giden Diğer Bozukluk (1)

G.İkiuçlu (Bipolar) ve İlişkili Bozukluklar

G1.İkiuçlu (Bipolar) I Bozukluğu (0.5)

G2.İkiuçlu II Bozukluğu (1)

G3.Siklotimi Bozukluğu (1)

G4.Maddenin/İlacın Yol Açtığı İkiuçlu ve İlişkili Bozukluk (0.5)

G5.Tanımlanmış Diğer Bir İkiuçlu ve İlişkili Bozukluk (0.5)

G6.Tanımlanmamış İkiüçlü ve İlişkili Bozukluk (0.5)

H.Örselenme (Travma) ve Tetikleyici Etkenle (Stresörle) İlişkili Bozukluklar

H1.Örselenme Sonrası Gerginlik (Travma Sonrası Stres) Bozukluğu (1)

H2.Akut Gerginlik (Stres) Bozukluğu (0.5)

H3.Uyum Bozuklukları (0.5)

H4.Tanımlanmış Diğer Örselenme ve Tetikleyici Etkenle İlişkili Bir Bozukluk (0.5)

H5.Tanımlanmamış Örselenme ve Tetikleyici Etkenle İlişkili Bozukluk (0.5)

I.Kişilik Bozuklukları

I1.Genel Kişilik Bozukluğu (1)

I2.Paranoid Kişilik Bozukluğu (0.5)

I3.Şizoid Kişilik Bozukluğu (1)

I4.Şizotipal Kişilik Bozukluğu (2)

I5.Anti Sosyal Kişilik Bozukluğu (0.5)

I6.Borderline Kişilik Bozukluğu (0.5)

I7.Çekingen Kişilik Bozukluğu (2)

I8.Takıntılı-zorlantılı Kişilik Bozukluğu (1)

I9.Tanımlanmamış Kişilik Bozukluğu (0.5)

J.Madde ile İlişkili Bozukluklar ve Bağımlılık Bozuklukları (1)

K.Herhangi bir psikiyatrik tanı için

K1.İlaç yanıtının kötü olması (1)

K2. İlaç yan etkilerinin fazla görülmesi (1)

L.Başvuran hastanın birinci derece yakınlarında aşağıdaki tanılarının olması;

L1.Otizm Açılımı Kapsamında Bozukluk (1)

- L2.Anlıksal (Entelektüel) Yetiyitimi (1)
- L3.FXTAS (1)
- L4.EOY (1)
- L5.Depresyon Bozuklukları (0,5)
- L6.Anksiyete Bozuklukları (0,5)
- L7.Majör ya da Ağır Olmayan Nörobilişsel Bozukluk (0,5)
- L8.Parkinson Hastalığı (0.5)

M.Bilişsel Belirtiler

- M1.Düşük okul başarısı (1)
- M2.Öğrenme güçlüğü (1)
- M3.Aritmetikte zorlanma (1)
- M4.performans IQ'nun sözel IQ'dan az olması *(1)
- M5.Hafıza bozuklukları (özellikle kısa süreli hafıza) (1)
- M6.Geç konuşma (1)
- M7.Dürtüsel, uygun olmayan konuşma (1)
- M8.Pragmatik dil kusurları (1)
 - M8.1.Ekolali, M8.2.tangential, M8.3.perseverative konuşma (her biri 1)
- M9.Başına gelen olayları aşırı ayrıntıcı ve tekrarlayarak anlatma (1)
- M10.Dizartrik konuşma (1)
- M11.Kekemelik (primer kekemelik gibi göz kırpması ve dudak titremesi olmadan) (1)
- Yürütücü işlevler,
 - M12.uyumsuz başa çıkma stratejileri (1)
 - M13.planlama bozukluğu (1)

M14.uygunsuz şakalar (1)

M15.zayıf sosyal muhakeme (1)

M16.soyutlama zorlukları (1)

M17.MSA, SCA belirtileri (1)

M18.Madde, alkol, anestezi ya da başka bir ilaçla tetiklenen ya da artan Nörobilişsel Bozulma
(1)

N.Majör ya da Ağır Olmayan Nörobilişsel Bozukluklar

N1.Alzheimer hastalığına bağlı Majör ya da Ağır Olmayan Nörobilişsel Bozukluklar (1)

Ek olarak:

N1.1.Minimental Testteki deki hafif bozulmayla orantısız disinhibisyon, agresyon belirtileri
(1)**

N1.2.Dildeki bozulmanın beklenenden hafif olması (1)

N2.Majör ya da Ağır Olmayan Frontotemporal Nörobilişsel Bozukluk (1)

N3.Lewy Cisimcikleri Olan Yeğin ya da Ağır Olmayan Nörobilişsel Bozukluk (1)

N4.Maddenin/İlacın Yol Açtığı Yeğin ya da Ağır Olmayan Nörobilişsel Bozukluk (1)

N5.Parkinson Hastalığına Bağlı Yeğin ya da Ağır Olmayan Nörobilişsel Bozukluk (1)

N6.Çoğul Etkene Bağlı Yeğin ya da Ağır Olmayan Nörobilişsel Bozukluk (1)

N7.Tanımlanmamış Nörobilişsel Bozukluk (1)

O.Dahili Hastalıklar ve Belirtiler

O1.Frajl X Sendromunun gözle görülebilen fenotipik özellikleri (her biri 1)

O2.Kardiyovasküler Sistem (O2.1.Hipertansiyon, O2.2.aritmi, O2.3.perikardit) (her biri 0.5)

O3.Otoimmün hastalıklar (O3.1.Fibromiyalji ve O3.2.Otoimmün tiroidit için 1, O3.3.diğer hastalıklar için 0.5)

O4.Uyku apnesi (0.5)

O5.Göz (başta hipermetropi ve astigmatizm olmak üzere kırılma kusurları, şaşılık, katarakt, glokom) (her biri 0.5)

O6.Üreme Sistemi(kadın):

O6.1.Erken Over Yetmezliği (3)

O6.2.5 yıl erken menopoz (2)

O6.3.yüksek FSH (1)

O6.4.düzensiz döngüler (1)

O6.5.ikiz doğumda artış (1)

O6.6.düşük riskinde artış (1)

O6.7.idiopatik erken ergenlik (0.5)

O6.8.pubertal boy uzamasında bozulma (0.5)

O6.9.yumurtalık kisti (0.5)

O6.10.preeklampsi (0.5)

O6.11.doğum sonrası komplikasyonlar (0.5)

O6.12.osteoporoz (1)

O7.Üreme Sistemi (Erkek):

O7.1.Eretil disfonksiyon (0,5)

O7.2.idiopatik erken ergenlik (0,5)

O7.3.pubertal boy uzamasında bozulma (0,5)

O7.4.ergenlikte abartılı cinsel ilgi (0.5)

O8.Denge, işitme sorunları, tinnitus, çocuklukta sık kulak enfeksiyonu (her biri 0.5)

O9.1.Kronik ağrı, O 9.2.yorgunluk (her biri 0.5)

O10.Sık hastalanma (0.5)

O11.Esnek eklemler (MVP, Aort kökü dilatasyonu) (1)

O12.1.Obezite, 12.2.hiperfaji (her biri 1)

O13Gastrointestinal Sistem (reflü, kabızlık, ishal, inatçı hıçkırık) (her biri 0.5)

O14.Uyku problemleri

O14.1.uykuya dalmakta zorlanma (1)

O14.2.sık uyanma, erken kalkma (1)

O15.Prolaktin hormon düzeyinde bozulmalar (0.5)

O16.Kanserler (meme, akciğer, MGUS) (her biri 0.5)

O17.Tip 2 Diyabet (0.5)

O18.Hipokolesterolemi (0.5)

O19.Boşaltım Sistemi (Akut Böbrek Yetmezliği, sık idrar yolu enfeksiyonu geçirme, böbrek taşı) (0.5)

P.Nörolojik Belirtiler:

P1.Nöropati (özellikle alt ekstremitede) (1)

P2.Migren (1)

P3.Kas güçsüzlüğü (1)

P4.Karpal tünel sendromu (1)

P5.Huzursuz Bacak Sendromu (0.5)

P6.REM Uykusu Davranış Bozukluğu (0.5)

P7.Amyotrofik Lateral Skleroz tanısı (0.5)

P8.Nöbet (1)

Ek olarak,

P8.1.tedavi yanıtı iyi (0.5)

P8.2.20 yaştan sonra düzelen (0,5)

P9.Esansiyel Tremor (1)

P10.Bebeklikte hipotoni, motor gelişim gecikmesi (1)

P11.Parkinson hastalığı tanısı ya da belirtileri (2)

Ek olarak:

P11.1.intentional tremor baskın (1)

P11.2.ataksik yürüyüş baskın (1)

P11.3.bradikinezi belirgin değil (1)

P11.4.bilişsel gerileme hızlı (1)

* Yetişkinler İçin Zeka Testi (WAIS-R) uygulanmışsa

**Gerekli görüldüğünde Mini Mental Test Uygulanacaktır