T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU TANISI OLAN ÇOCUK VE ERGENLERDE SERUM NÖROFİLAMENT HAFİF ZİNCİR POLİPEPTİD (NEFL) DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE SERUM NEFL DÜZEYİNİN KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Cansu Pınar YAVAŞ

Ankara, 2020

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU TANISI OLAN ÇOCUK VE ERGENLERDE SERUM NÖROFİLAMENT HAFİF ZİNCİR POLİPEPTİD (NEFL) DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE SERUM NEFL DÜZEYİNİN KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Cansu Pınar YAVAŞ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Mehmet Fatih CEYLAN

Ankara, 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimine başladığım günden bugüne her konuda desteğini hissettiğim, bilgi ve deneyimleri ile her zaman yol gösteren ve aynı zamanda tez danışmanım olan saygıdeğer hocam Sn. Doç. Dr. Mehmet Fatih CEYLAN'a, eğitimim süresince desteklerini, bilgi ve birikimlerini esirgemeyen kıymetli hocalarım Sn. Prof. Dr. Özden Şükran ÜNERİ ve Sn. Doç. Dr. Selma Tural HESAPÇIOĞLU'na en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin istatistik kısmında bana yardımcı olan canım arkadaşım Dr. Zeynep DEVRAN MUHARREMOĞLU'na destekleri için teşekkür ederim.

Bu süreçte çalışma arkadaşı olmanın ötesinde, dostlukları ile beni kucaklayan, iyi ve zor günleri birlikte atlattığımız asistan arkadaşlarım Dr. Gözde KANDEMİR ve Dr. Meryem KAŞAK'a, aramıza daha sonra katılan, her biri çok değerli asistan arkadaşlarıma, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım kıymetli psikologlarımız, sosyal hizmet uzmanımız ve çocuk gelişimi uzmanımıza, serviste birlikte çalıştığım, nöbetleri daha keyifli hale getiren hemşirelerimize ve klinik personelimize çok teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren, bana her zaman güvenen ve destek olan canım anneme ve babama, hayatımda her zaman yanımda olan canımın içi kardeşime,

Hayatımı güzelleştiren, sevgisi ve desteği ile sarmalandığım, hayattaki şansım eşim Mesut YAVAŞ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Cansu Pınar YAVAŞ
Ankara, 2020

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **iv**

ABSTRACT ..... **v**

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vi**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **viii**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **ix**

1. GİRİŞ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. Otizm Spektrum Bozukluğu 3

2.1.1. Tanımı ve Tarihçesi 3

2.1.2. Tanı Kriterleri 4

2.1.3. Epidemiyoloji 7

2.1.4. Klinik Özellikler 8

2.1.5. Döneme Özgü Belirtiler 9

2.1.6. Eşlik Eden Psikiyatrik Bozukluklar 11

2.1.7. Eşlik Eden Tıbbi Bozukluklar 13

2.1.8. Ayırıcı Tanı 13

2.1.9. Etiyoloji 15

2.1.10. Klinik Gidiş 23

2.2. Otizm ve Nöron Hasarı 24

2.2.1. Otizmde Nöronal Hücre Kaybı 26

2.2.2. Mikroglia Aktivasyonu 26

2.2.3. Proinflamatuar Sitokinlerde Artış 27

2.2.4. Oksidatif Stres ve Nöron Hasarı 28

2.3. Nörofilamentler 29

2.3.1. Nörofilament Alt Birimlerinin İşlevleri 31

2.3.2. Psikiyatrik Hastalıklar ve Nörofilament Proteinleri 32

2.3.3. NEFL Proteininin İncelenmesi 33

3. MATERYAL VE YÖNTEM 35

3.1. Araştırmanın Örneklemi 35

3.2. Olgu ve Kontrol Grubunun Seçimi 35

3.2.1. OSB Grubu İçin Çalışmaya Alınma Kriterleri 35

3.2.2. OSB Grubu İçin Çalışmaya Alınmama Kriterleri 36

3.2.3. Kontrol Grubu İçin Çalışmaya Alınma Kriterleri 36

3.2.4. Kontrol Grubu İçin Çalışmaya Alınmama Kriterleri 36

3.3. Araştırmada Kullanılan Gereçler 36

3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu 36

3.3.2. Çocuk ve Gençler için Duygulanım Bozukluğu ve Şizofreni Ölçeği, Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (ÇDŞG-ŞY, Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children Present and Lifetime Version, K-SADS PL) 37

3.3.3. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ), (Childhood Autism Rating Scale, CARS) 37

3.3.4. Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDKL), (Aberrant Behavior Checklist, ABC) 38

3.3.5. Klinik Global İzlenim Ölçeği – Hastalık Şiddeti (CGI-S) 38

3.4. Biyokimyasal İşlemler 39

3.4.1 Serum NEFL Düzeyinin Ölçümü ve Hesaplanması 39

3.5. Yöntem 39

3.6. İstatistiksel Analiz 40

4. BULGULAR 42

4.1. OSB ve Kontrol Grubundaki Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerine İlişkin Veriler 42

4.2. OSB ve Kontrol Grubundaki Olguların Ailelerinin Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerine İlişkin Veriler 45

4.3. OSB ve Kontrol Grubundaki Olguların Prenatal, Natal ve Postnatal Dönem Özelliklerine İlişkin Veriler 49

4.4. OSB ve Kontrol Grubunun Gelişimsel Özelliklerine İlişkin Veriler 51

4.5. OSB Grubunun Psikiyatrik Özelliklerine İlişkin Veriler 54
4.6. OSB Grubunun Belirti Şiddeti Bakımından İncelenmesi ve Ölçek Puanlarına İlişkin Veriler 57
4.7. Serum NEFL Düzeylerinin İncelenmesine İlişkin Veriler 64
4.7.1. Otizm ve Kontrol Grubu Arasında Serum NEFL Düzeylerinin Karşılaştırılması 64
4.7.2. Belirti Şiddetine Göre Ayrılan OSB Alt Grupları Arasında Serum NEFL Düzeylerinin Karşılaştırılması 64
4.7.3. Otizm Grubuna Uygulanan Ölçekler İle Serum NEFL Düzeyi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi 65
4.7.4. Otizm Grubunda MR/ BGG Eş Tanı Durumuna Göre Serum NEFL Düzeylerinin Karşılaştırılması 66
5. TARTIŞMA 68
5.1. Serum NEFL Düzeyinin Değerlendirilmesi 68
5.2. OSB Grubunun Özelliklerine İlişkin Verilerin Değerlendirilmesi 72
5.3. Sosyodemografik Verilerin Değerlendirilmesi 74
5.4. Prenatal, Natal ve Postnatal Özelliklerle İlgili Verilerin Değerlendirilmesi 76
5.5. Gelişim Özelliklerine İlişkin Verilerin Değerlendirilmesi 77
5.6. Çalışmamızın Kısıtlılıkları 78
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 80
7. KAYNAKLAR 82
8. EKLER 105

ÖZET

Amaç: Nörofilament proteinlerinin bir alt birimi olan NEFL, nöronlarda özellikle akson yapısında bulunan bir protein olup nöroaksonal hasar sonucunda salınmaktadır. Bu çalışmada, OSB etiyopatogenezinde NEFL proteininin durumunu incelemek, OSB tanılı çocuk ve ergenler ile sağlıklı kontrol grubu arasında serum NEFL düzeylerini karşılaştımak ve serum NEFL düzeylerinin OSB şiddeti ile ilişkisini incelemek amaçlanmıştır.

Yöntem: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine başvuran OSB tanısı konulmuş 53 hasta ve yaşları bakımından benzer 35 sağlıklı kontrol çalışmaya dâhil edilmiştir. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun tanı ve eş tanılarını değerlendirmek için DSM-V tabanlı tanısal psikiyatrik görüşme ve ÇDŞG-ŞY uygulanmıştır. Bununla birlikte tüm katılımcılara sosyodemografik veri formu uygulanmış, ayrıca hasta grubuna SDKL, CGI-S ölçekleri uygulanmıştır. Hasta ve kontrol grubundan kan örnekleri alınarak NEFL düzeyleri ölçülmüş ve karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda OSB grubu ile kontrol grubu arasında serum NEFL düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Belirti şiddetine göre ayrılan OSB alt gruplarında serum NEFL düzeyi, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir. Hasta grubunda CARS, CGI-S, SDKL toplam ve alt ölçekleri ile serum NEFL düzeyi arasında doğrusal bir ilişki saptanamamıştır.

Sonuç: Serum NEFL düzeyi üzerinden OSB ve kontrol grubunu karşılaştırdığımız çalışmamızda, gruplar arasında farklılık bulunamamıştır. Nöron hasarını saptamada güvenilir bir belirteç olan serum NEFL düzeyinin gruplar arasında farklılık göstermemesi, OSB'de nörodejenerasyonun devam etmediğini düşündürmektedir. Klinik olarak benzer belirtiler gösterebilen nörodejeneratif hastalıklar ile OSB'nin ayırıcı tanısında NEFL düzeyinin incelenmesi faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Otizm Spektrum Bozukluğu, NEFL, Nöron Hasarı, Nörofilament

ABSTRACT

Aim: NEFL, which is a sub-unit of neurofilament proteins, is defined as a structural protein which exists particularly in axones of neurons and is released in consequence of neuroaxonal damage. The aim of the study is to analyze the role of NEFL protein in etiopathogenesis of ASD by comparing the serum NEFL levels of ASD diagnosed children and adolescence with the healthy control group and investigating the relation between serum NEFL levels and ASD severity.

Method: In this study, 53 patients who were diagnosed with ASD applied to Ankara Yıldırım Beyazıt University Yenimahalle Training and Research Hospital Child and Adolescent Mental Health and Diseases Clinic. To evaluate diagnoses and psychiatric comorbidities of the patients and healthy control group, DSM-V based diagnostic psychiatric examination and K-SADS-PL were applied. In addition, sociodemographic and clinical data form were implemented for all of the participants and also ABC, CGI-S scales were applied to the case group. After blood samples were taken from the case and the healthy group, serum NEFL levels were measured and compared.

Results: As a result of the study, there was no statically significant difference between ASD diagnosed group and the control group and also among ASD groups which were categorized according to symptom severity in respect of serum NEFL levels. In the case group, no linear relationship was found between the CARS, CGI-S, ABC total and subscales and serum NEFL levels.

Conclusion: In conclusion, this study demonstrated that there was no difference between ASD and control group regarding serum NEFL levels. The fact that serum NEFL level, which is a reliable marker in detecting neuron damage, does not differ between groups, suggests that neurodegeneration does not continue in ASD. It might be useful to examine the NEFL level in the differential diagnosis of ASD with neurodegenerative diseases that can show clinically similar symptoms.

Key Words: Autism Spectrum Disorder, NEFL, Neuronal Damage, Neurofilament

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

OSB	: Otizm Spektrum Bozukluğu
NEFL	: Nörofilament Hafif Zincir Protein
DSM	: Ruhsal Hastalıklar Tanı ve İstatistik Kılavuzu
ICD	: International Classification of Diseases
ÇDŞG-ŞY	: Çocuk ve Gençler için Duygulanım Bozukluğu ve Şizofreni Ölçeği, Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu
K-SADS-PL	: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children Present and Lifetime Version
CARS	: Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği
SDKL	: Sorun Davranış Kontrol Listesi
ABC	: Aberrant Behavior Checklist
CGI-S	: Klinik Global İzlenim Ölçeği – Hastalık Şiddeti
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CDC	: Center for Disease Control
MR	: Mental Retardasyon
BGG	: Bilişsel Gelişimde Gecikme
ÖE	: Özel Eğitim
YGB	: Yaygın Gelişimsel Bozukluklar
DEHB	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
fMRG	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
EEG	: Elektroensefalogram
DTI	: Difüzyon Tensor Görüntüleme
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
GABA	: Gama Aminobutirik Asit
NMDA	: N-metil-D-aspartat
AMPA	: α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit
5-HT	: Serotonin
LTP	: Uzun Süreli Potansiyalizasyon
SERT	: Serotonin Taşıyıcısı

NEFM : Nörofilament Orta Zincir Protein

NEFH : Nörofilament Ağır Zincir Protein

NAFP : Nöron-Akson Filament Protein

MBP : Myelin Basic Protein

GFAP : Glial Fibriler Asidik Protein

MS : Multipl Skleroz

PH : Parkinson Hastalığı

AH : Alzheimer Hastalığı

MSS : Merkezi Sinir Sistemi

ROS : Reaktif Oksijen Türevleri

PSD : Postsinaptik Yoğunluk

SPSS : Statistical Package For Social Sciences

SS : Standart Sapma

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. OSB Grubunda mental retardasyon - bilişsel gelişmede gecikme eş tanısı . 54
Şekil 2. OSB grubunda psikiyatrik eş tanı birlikteliği 55
Şekil 3. OSB grubunda tedavi dağılımı 56
Şekil 4. OSB grubunun otizm belirti şiddetine göre alt grupları 57

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. OSB ve kontrol grubu çocukların yaş ve cinsiyet dağılımları 42
Tablo 2. OSB ve kontrol grubu çocukların eğitim durumlarının incelenmesi 43
Tablo 3. Örgün eğitime devam eden OSB ve kontrol grubu çocukların sınıf düzeyine göre genel okul başarısı bakımından incelenmesi..... 44
Tablo 4.OSB ve kontrol grubu çocukların ebeveyn bildirimlerine göre akran ilişkileri bakımından incelenmesi..... 44
Tablo 5. OSB ve kontrol grubu çocukların ebeveynlerinin birliktelik durumuna göre karşılaştırılmaları..... 45
Tablo 6. Ebeveynlerin doğumdaki yaşlarının karşılaştırılması 46
Tablo 7. Annelerin eğitim düzeylerinin karşılaştırılması..... 46
Tablo 8. Babaların eğitim düzeylerinin karşılaştırılması 47
Tablo 9. Ebeveynlerin çalışma durumları 47
Tablo 10. Grupların aylık gelir düzeylerinin karşılaştırılması 48
Tablo 11. Ebeveynlerde psikiyatrik hastalık durumları 48
Tablo 12. Ailede tıbbi hastalık ve psikiyatrik hastalık bulunma durumları 49
Tablo 13. Grupların doğum özellikleri açısından incelenmesi..... 50
Tablo 14. OSB ve kontrol grubu çocukların motor becerileri ve dil gelişimleri bakımından incelenmesi..... 52
Tablo 15. OSB ve kontrol grubu çocukların konuşma ve yürümeye başlama yaşları 52
Tablo 16. Grupların tuvalet eğitimleri bakımından incelenmesi..... 53
Tablo 17. OSB ve kontrol grubundaki çocuklarda regresyon öyküsünün incelenmesi 53
Tablo 18. OSB grubunun otizm tanı konulma yaşı, otizme yönelik özel eğitim durumlarının incelenmesi..... 56
Tablo 19. Belirti şiddetine göre ayrılan OSB alt gruplarında CARS ve CGI- S puanlarının incelenmesi 58
Tablo 20. Belirti şiddetine göre ayrılan OSB alt gruplarında SDKL toplam ve alt ölçek puanlarının incelenmesi..... 59
Tablo 21. CARS, SDKL ve CGI-S puanları arasındaki korelasyonel ilişki (I)..... 60
Tablo 22. CARS, SDKL ve CGI-S puanları arasındaki korelasyonel ilişki (II) 61

Tablo 23. Belirti şiddetine göre ayrılan OSB alt gruplarındaki olguların güncel yaşları ve OSB tanı konulma yaşlarının incelenmesi 61
Tablo 24. OSB tanı konulma yaşı CARS toplam ve CGI-S ölçek puanları arasındaki ilişkinin incelenmesi 62
Tablo 25. OSB tanı konulma yaşı SDKL toplam ve alt ölçek puanları arasındaki ilişkinin incelenmesi 62
Tablo 26. OSB grubundaki olguların MR/BGG eştanısı olup olmama durumuna göre otizm tanı ve şiddet ölçekleri bakımından incelenmesi 63
Tablo 27. OSB ve kontrol grubunun serum NEFL düzeyi bakımından karşılaştırılması 64
Tablo 28. Belirti şiddetine göre ayrıldığında OSB alt gruplarının NEFL düzeyi bakımından incelenmesi 65
Tablo 29. OSB Grubunda SDKL toplam ve alt ölçek puanları ile serum NEFL düzeyi arasındaki ilişkinin incelenmesi 65
Tablo 30. OSB Grubunda CARS, CGI-S puanları ile serum NEFL düzeyi arasındaki ilişkinin incelenmesi 66
Tablo 31. OSB grubundaki olguların MR/BGG eştanısı olup olmama durumuna göre serum NEFL düzeyleri bakımından incelenmesi 66
Tablo 32. Otizm tanı konulma yaşı ile serum NEFL düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi 67
Tablo 33. Yaş ile serum NEFL düzeyi arasındaki korelasyonel ilişkinin incelenmesi 67

1. GİRİŞ

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), belirtileri erken çocukluk döneminde başlayan, sosyal iletişim ve etkileşimde belirgin yetersizlikler ve sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar ve ilgi alanları ile seyreden nörogelişimsel bir bozukluktur (1). Uzun yıllar boyunca nadir görülen bir hastalık olduğu düşünülmüşse de, günümüze kadar yapılan çalışmalar OSB prevelansının giderek arttığını göstermektedir (2–5). Otizm spektrum bozukluğunun prevelansı Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin (Center for Disease Control, CDC) 2020 yılında yayınladığı raporda 1/54 olarak bildirilmiştir (6).

Hastalığın etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, OSB'nin bir beyin hastalığı olduğu, OSB'lilerin farklı beyin bölgelerinde nöroanatomik ve fonksiyonel değişikliklerin bulunduğu bilinmektedir (7,8). En sık olarak, amigdalada, frontal kortekste, dil ve konuşma işlevleri ile ilgili temporal lobda ve serebellumda anormallikler bildirilmiştir (7). Bunun yanında, OSB'de limbik sistem anomalileri olduğu, hipokampusta daha küçük nöronların bulunduğu ve dendritik dallanmaların azaldığı gösterilmiştir (9). Yapılan postmortem çalışmalarda, OSB'lilerin beyninde ön singulat kortekste sayıca fazla ince ve kısa menzilli aksonun olduğu, uzun menzilli aksonların azaldığı ve anormal dendritik dallanmaların bulunduğu bildirilmiş, orbitofrontal kortekste aksonların myelin kalınlığının azaldığı, dolayısıyla akson çapının da azaldığını tespit edilmiştir (10). Yapı anormalliği bildirilen bu bölgeler dikkat, sosyal etkileşimler ve duyguları anlama ile ilişkili beyin bölümleridir. Nöron ve sinaps yapısında bulunan bazı iskelet proteinlerindeki düzensizliklerin OSB ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. (11,12) Bununla birlikte nörogenez mekanizmalarında, sinaptik plastisitede meydana gelen bozulmalar ve sinaptik fonksiyonlardaki patolojiler gibi nörogelişimsel süreci olumsuz etkileyen durumlar da OSB ile ilişkilendirilmiştir (13,14).

Bazı etkenlerin doğrudan ya da immun sistem aktivasyonu üzerinden nörotoksik maddeler üretilmesi sonucunda nöronlara hasar verdiği, bu durumun OSB etiyopatogenezi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (15,16). Çeşitli çalışmalarda

OSB'lilerin beyninde frontal ve temporal kortekste daha küçük mikrokolunmlar olduğu, amigdalada daha az nöron bulunduğu, serebellumdaki purkinje hücrelerinde dejenerasyon olduğu bildirilmiştir (17–19). Diğer taraftan, OSB'de nörodejenerasyona ilişkin bulguların olmadığı yönünde de görüşler bildirilmiştir (20).

Nörofilamentler, proteinlerin ara filament ailesine ait olup, nöronal hücre iskeletinin temel bileşenleridir (21). Özellikle aksonlarda bol miktarda bulunmalarının yanında, perikaryon ve dendritlerde de bulunurlar. Akson çapının genişlemesi, akson boyunca elektriksel uyarıların iletilmesi yani etkili sinir iletim hızı için gereklidirler (22). Nörofilamentlerin akson kalibrasyonu ve yapısını düzenleme işlevlerinin yanı sıra, nörogelişimsel süreçte nöronal göçte rol aldığı, sinaptik yapı ve fonksiyonu etkilediği bildirilmiştir (23–25). Sinapslarda, özellikle postsinaptik bölgelerde bulunmaları sebebiyle nörotransmisyonda ve davranış modülasyonunda etkili oldukları düşünülmektedir (26).

Nörofilament hafif zincir protein (NEFL) nöronal ve aksonal yapının desteklenmesinde, glutamat reseptör fonksiyonunun, uzun süreli potansiyalizasyonun (LTP) ve sinaptik plastisitenin düzenlenmesinde önemli rol oynayan bir nörofilament alt birimidir (27). Nöronal ve aksonal hasarın olduğu süreçlerde veya nörodejeneratif hastalıklarda bu proteinin seviyesindeki değişiklikler beyinde, beyin omurilik sıvısında (BOS) veya kanda tespit edilebilir. Kanda NEFL düzeyinin ölçülmesinin nöronal hasara ilişkin güvenilir bir belirteç olduğu, multiple skleroz, Alzheimer hastalığı, frontotemporal demans gibi nörodejeneratif hastalıklarda serum NEFL düzeyinin akson hasarı ve nöronal dejenerasyonu gösterdiği birçok çalışmada bildirilmiştir (28–32). Aynı zamanda, bipolar bozukluk, şizofreni ve anoreksiya nevroza gibi psikiyatrik hastalıklarda beyinde, BOS'ta veya kanda NEFL proteinine ilişkin anormal bulgulara rastlanmıştır (33–35). Bildiğimiz kadarıyla serum NEFL protein düzeyi OSB'lilerde daha önce hiç araştırılmamıştır. Serum NEFL düzeyinin OSB ile ilişkisini incelemek istediğimiz çalışmamızda, bu proteinin değerlendirilmesi ile OSB'ye sebep olan nöropatolojik mekanizmaları daha iyi anlamak hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Otizm Spektrum Bozukluğu

2.1.1. Tanımı ve Tarihçesi

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), belirtileri erken çocukluk döneminde başlayan, sosyal iletişim ve etkileşimde belirgin yetersizlikler ve sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar ve ilgi alanları ile kendini gösteren nörogelişimsel bir bozukluktur (1).

Otizm terimi ilk kez İsviçreli psikiyatrist Eugen Bleuler tarafından "öz/kendi" anlamına gelen Yunanca "autos" sözcüğünden türetilerek, şizofreni hastalarının dışarıdan gelen dayanılmaz algı veya deneyimlerle başa çıkma çabasıyla kendi fantezilerine çekilmelerini tanımlamak için kullanılmıştır (36,37). Leo Kanner 1943 yılında, insanlarla ilişki kurmakta zorlanma, ekolali, zamirleri tersten söyleme, değişime direnç gösterme, tekrarlayıcı ve amaçsız davranışlarda bulunma gibi belirtiler gösteren 11 olgu tanımlamış ve bu durumdan ‘‘infantil otizm’’ adıyla bahsetmiştir (38). Çalışmaları Kanner'in çalışmalarıyla yaklaşık aynı zamana denk gelen Hans Asperger, 1944 yılında sosyal alanda ve iletişim becerilerinde yetersizliği olan ve aynı zamanda kısıtlayıcı, tekrarlayıcı davranış biçimleri olan bir grup çocuk ve ergeni tanımlamış, yayımladığı makalesinde ‘‘otistik psikopati’’ terimini kullanmıştır (39). Hans Asperger'in tanımladığı klinik tablonun dünyada tanınması ancak 1980'li yıllarda mümkün olmuştur. Asperger'in çalışması Uta Frith tarafından İngilizce'ye tercüme edilip, Lorna Wing tarafından İngiliz literatürüne ‘‘Asperger Sendromu’’ olarak kazandırıldıktan sonra daha yaygın biçimde gündeme gelmiştir (40,41).

Rutter 1978 yılında ‘‘çocukluk otizmi’’ tanımından bahsetmiş, çocuğun beş yaşından önceki davranışı ile ilgili dört temel kriter (gelişimin 30. ayından önce başlangıç, çocuğun bilişsel düzeyi ile uygunsuz sosyal gelişimde bozulma, dil gelişiminde gecikme veya bozulma, klişeleşmiş oyunlar, değişime direnç gösterme gibi aynı olmakta ısrar) belirtmiştir (42).

Wing ve Gould, 1979 yılındaki çalışmalarında, semptomatolojiyi üç temel alanda (sosyal etkileşimde, iletişimde yetersizlik olması ve her türlü tekrarlayan,

basmakalıp davranışların bulunması) tarif etmiş olup, farklı şiddet ve şekillerde belirtilerin ortaya çıkabileceğini öne sürerek otizm literatürünün temel taşlarından bir diğerini ortaya koymuşlardır (43).

2.1.2. Tanı Kriterleri

Uluslararası tanı sınıflama sistemleri içine ilk defa 1967 yılında ICD-8'de (International Classification of Diseases - 8th Edition) çocukluk çağı şizofrenisinin bir alt tipi olarak kabul edilmiştir. Daha sonra otizmin şizofreniden farklı bir kategori olduğu anlaşılmış, otizm klinik tablosu psikiyatrik tanı sınıflama sistemlerine ilk kez 1980'de DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition) ile girmiştir. DSM- III'te ''İnfantil Otizm'' adıyla, ''Yaygın Gelişimsel Bozukluklar'' kategorisine eklenmiş, böylece çocukluk çağı şizofrenisinden kesin olarak ayrılmıştır (44). Tanı için klinik tablonun 30 aydan önce başlamasının şart olduğu belirtilmiştir (45). Daha sonra DSM-III-R'de tanı için başlangıç yaş sınırı gerekliliği çıkarılmış, ''İnfantil Otizm'' terimi ''Otistik Bozukluk'' olarak değiştirilmiştir (46). DSM-IV'te ''Otistik Bozukluk'', ''Yaygın Gelişimsel Bozukluklar (YGB)'' başlığı içinde bulunan beş bozukluktan biri olarak yer almıştır. YGB başlığı altında Otistik Bozukluk, Rett Bozukluğu, Asperger Bozukluğu, Çocukluk Çağı Dezintegratif Bozukluğu ve başka türlü adlandırılamayan YGB (atipik otizm) şeklinde tanı grupları belirtilmiştir (47). DSM-IV'te belirtiler 3 temel alanda (sosyal etkileşim, iletişim becerileri, tekrarlayıcı davranışlar ve kısıtlı ilgi alanı) incelenmiş, belirtilerin üç yaşından önce başlama şartı getirilmiştir.

En son yayımlanan tanı sınıflama sistemi DSM-V'te, ''Yaygın Gelişimsel Bozukluk''grubunun ismi ''Otizm Spektrum Bozuklukları'' olarak değiştirilmiş, ''Çocukluk Çağı Nörogelişimsel Bozuklukları'' kategorisinde yer alan bir klinik tablo olarak tanımlanmıştır. Rett bozukluğu dışarıda bırakılarak diğer dört kategori (Otizm, Asperger Bozukluğu, Çocukluk Çağı Dezintegratif Bozukluğu, başka türlü adlandırılamayan YGB) OSB yelpazesi altında bir arada toplanmış, alt tanı grupları oluşturulmamıştır (48). DSM-V ile belirti şiddetinin değerlendirildiği boyutsal yaklaşım kabul edilmiş, temel belirtiler sosyal iletişim/etkileşimde yetersizlik ve sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar ve ilgi alanları olmak üzere iki grupta ele alınmıştır.

DSM-IV'ten farklı olarak DSM-V'te, üç yaşından önce başlama kuralı erken gelişim döneminde başlama olarak değiştirilmiş, duyusal aşırı ya da az duyarlılık olması ölçütü eklenmiş ve iki temel alanın her birindeki bozukluklar için bir şiddet ölçeği dâhil edilmiştir. İşlevsellikte bozulma olması ve zihinsel yetersizliğin dışlanması şartı getirilmiştir. Aynı zamanda zihinsel yetersizliğin, dil yetersizliğinin, katatoninin eşlik edip etmediği, bilinen tıbbi, genetik veya çevresel faktörlerin olup olmadığının belirtilmesi istenmiştir (1).

Otizm Spektrum Bozuklukları DSM-V Tanı Kriterleri (49)

A. Aşağıdakilerle tanımlandığı üzere, şu anda var olan veya geçmişte değişik şekillerde kendini gösteren toplumsal iletişim ve toplumsal etkileşimde süregiden yetersizliğin olması.

1) Sosyal-duygusal karşılıklılıkta yetersizlikler (örn; sıra dışı toplumsal yakınlaşma, karşılıklı konuşmada zorluk yaşamaktan; ilgilerini, duygularını ya da duygulanımını paylaşmakta zorlanmaya, sosyal etkileşim başlatamamaya ya da sosyal etkileşime cevap vermemeye kadar değişen aralıkta gözlenen yetersizlikler.)

2) Sosyal etkileşim için gereken sözel olmayan iletişimsel davranışlarda yetersizlik (örn. sözel ve sözel olmayan iletişimde yetersizlikler, sıra dışı göz iletişimi, beden dilini veya jest ve mimikleri anlamakta ve kullanmakta yetersizlik; yüz ifadesi ve beden dilinde belirgin eksikler.)

3) İlişki kurmakta, sürdürmekte ve ilişkileri anlamakta güçlük (örn. farklı toplumsal ortamlara göre davranışlarını ayarlayamama, hayali oyun kurma ve paylaşmada güçlükler, arkadaş edinme güçlükleri ve arkadaşa ilgi duymama gibi.)

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

B. Aşağıda belirtilen maddelerden en az ikisinin varlığı ile kendini gösteren, şu an veya geçmişte sınırlı, yineleyici davranışlar, ilgiler ya da etkinlikler.

1) Basmakalıp veya yineleyici motor hareketler, nesne kullanımı ya da konuşma (Basit motor stereotipiler, oyuncakları ya da nesneleri dizme ya da çevirme, ekolali, kendine özgü cümleler)

2) Aynılıkta ısrarcılık, rutinlere sıkı sıkıya bağlılık ya da ritüel haline getirilen sözel ve sözel olmayan davranışlar, (örn. önemsiz değişiklikler karşısında aşırı sıkıntı duyma, geçişlerde zorlanma, katı düşünce tarzı, törensel selamlaşma hareketleri, her gün aynı yoldan gitme ya da aynı yemeği tercih etme gibi.)

3) Konusu ya da yoğunluğu alışılmadık olan sınırlı, sabit ilgi alanları (sıra dışı nesnelere anormal aşırı bağlanma ya da aşırı derecede bunlarla uğraşma, aşırı düzeyde tekrarlayıcı ya da sınırlı ilgi alanları.)

4) Duyusal uyaranlara karşı aşırı ya da az duyarlılık olması ya da uyaranların duyusal boyutuna aşırı ilgi gösterme (acıya veya sıcağa aşırı duyarsızlık, belirli seslere ya da dokunuşlara karşı ters tepki verme, nesneleri aşırı koklama ya da nesnelere aşırı dokunma, ışık veya hareketle görsel olarak çok meşgul olma.)

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

C. Belirtiler erken gelişim dönemlerinde başlamış olmalıdır (toplumsal beklenti sınırlarını aşıncaya dek fark edilmemiş ya da sonradan öğrenilen yollarla gölgelenmiş olabilir.)

D. Belirtiler sosyal, işle ilgili ya da diğer önemli alanlarda klinik olarak anlamlı düzeyde bozulmaya neden olur.

E. Bu bozukluk zihinsel yetersizlik ya da genel gelişimsel gecikme sebebi ile olmamalıdır. Zihinsel yetersizlik ve OSB sıklıkla bir arada görülse de, OSB ve zihinsel yetersizlik tanısı konması için sosyal iletişimsel düzey, genel gelişim düzeyine göre beklenilenin altında olmalıdır.

Son olarak 2018 yılında ICD-11'de (the International Classification of Diseases 11th Revision) ''Otizm Spektrum Bozuklukları'' tanımı kullanılarak önceki sınıflamalarda belirtilen alt kategoriler tek bir şemsiye altında toplanmış, ek belirteçler dâhil edilerek klinik tabloların farklılıkları vurgulanmıştır (50).

2.1.3. Epidemiyoloji

Otizm spektrum bozukluğu prevelansına ilişkin günümüze kadar çok sayıda çalışma yapılmıştır. İlk yapılan çalışmaların sonuçlarına göre otizmin nadir görülen bir hastalık olduğu ifade edilmiş, bu görüş uzun yıllar etkisini korumuştur. OSB ile ilgili ilk epidemiyolojik çalışmalar 1960'lı yıllara dayanmaktadır. 1961 yılında Lotter tarafından yapılan çalışmada otizm prevelansı 4.5/10 000 olarak bildirilmiştir (51). Ritvo ve arkadaşları 1989 yılında otizm prevelansının 4/10 000 olduğunu bildirmişlerdir (52). 1966-1998 yılları arasında yapılan 23 çalışmanın değerlendirildiği meta analizde otizm prevelansının 14.3/10 000 olduğu, erkeklerde kızlardan 3-4 kat fazla görüldüğü vurgulanmıştır (2). Otizm tanı ölçütlerinde yapılan değişikliklerle birlikte, daha yeni çalışmalarda otizm prevelansında artış gözlenmiş, 2002 yılında Amerika'da yapılan çalışmada otizm prevelansının 6-7/1000 olduğu bildirilmiştir (3).

Günümüzde yapılan bütün çalışmalar OSB prevelansının % 1'in üzerinde olduğunu göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin (Center for Disease Control, CDC) raporlarında otizm prevelansı 2006 yılında 1/150, 2012 yılında 1/88, 2014 yılında 1/68, 2018 yılında 1/59 ve 2020 yılında 1/54 olarak bildirilmiştir (4–6,53). Başka bir geniş ölçekli çalışma Güney Kore'de, 7-12 yaş aralığındaki 55 bin çocuğun değerlendirilmesiyle yapılmış olup, otizm prevelansı % 2.64 olarak belirtilmiştir (54).

Otizm prevelansının yıllar içindeki artışını değerlendiren çalışmalarda, bu durumun otizm tanımındaki değişiklikler de dâhil olmak üzere, tanı ölçütlerinin genişletilmesi, değerlendirilme araçlarının daha kapsamlı hale getirilmesi, tanı ve tedavi merkezlerine ulaşımın kolaylaşması, hastalık hakkında klinisyenlerin ve toplumun farkındalığının artması gibi birçok nedene bağlı olduğu ileri sürülmüştür (55,56). Klinisyenlerin otizmle ilgili bilgilerinin artması ile birlikte otizm daha erken yaşta tanınan bir hastalık olmuştur (57).

Birçok çalışma OSB'nin erkeklerde kızlardan daha sık görüldüğünü bildirmektedir. 2017 yılında yayınlanan bir meta-analizde erkek/kız oranının yaklaşık 3/1 olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada ayrıca, OSB belirtileri bulunan kızlarda tanının gözden kaçma riskinin daha yüksek olduğu, daha sık yanlış tanı konulduğu

veya otizm tanısının daha geç konulduğu vurgulanmıştır (58). Fombonne (2005) zekâ seviyesi normal olan OSB'lilerde erkek/kız oranını 5.75/1, zihinsel yetersizliği olan OSB'lilerde ise bu oranı 1.9/1 şeklinde bildirmiştir (59). Otizm erkeklerde daha sık görülse de, kızlarda daha ağır seyretmektedir ve zihinsel yetersizlik daha sık eşlik etmektedir (60).

2.1.4. Klinik Özellikler

DSM-V ile birlikte OSB'nin klinik özellikleri 'sosyal- iletişimsel alan' ve 'sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar ve ilgi alanları' olmak üzere iki ana başlıkta incelenmeye başlanmıştır. Bu belirtiler erken çocukluk döneminde ortaya çıkar ve sıklıkla çocuğun günlük hayatını zorlaştırır. Bazı durumlarda belirtiler toplumsal beklenti sınırları aşılıncaya kadar fark edilmeyebilir ya da çocuğun öğrendiği yöntemler sonucunda gizlenebilir. Bunun yanı sıra otizm belirtilerinin şekli ve şiddeti çocuklar arasında kronolojik yaşa ve gelişim düzeyine göre farklılık gösterebilir (56).

Ebeveynlerden ve diğer bakım verenlerden alınan video kayıtlarının ve geçmiş tıbbi kayıtların değerlendirilmesi sonucunda, sabit ve ciddi yüz ifadesi, sosyal beceri eksikliği, sosyal ortamlara uygun davranmada yetersizlikler, hiperaktivite, uyku problemleri, beslenme güçlükleri ve ismine tepki vermeme gibi belirtiler sıklıkla ilk olarak fark edilmektedir (61). Bu sorunların sıklıkla ilk belirtiler olduğu çeşitli sistematik çalışmalarda vurgulanmıştır (62,63). Bu çalışmalarda aynı zamanda, yalnız kalmaktan hoşnut olma, anormal duyusal tepkiler verme, davranışlarda ve oyunlarda birtakım anormalliklerin olması gibi bazı semptomların OSB ile daha spesifik olarak ilişkili olabileceği belirtilmiştir (61).

Ebeveynler tipik olarak yaşamın ilk yılında çocuklarının bazı gelişim özellikleri konusunda endişe duymaya başlarlar, konuşma gecikmesi veya işitme engeli olasılığı üzerine odaklanırlar. Bununla birlikte, ilk tarama araçları genellikle 18 ay civarında faydalı olmaya başlamaktadır, böylelikle belirtiler sıklıkla yaşamın ikinci yılında tanınır (64,65). Bazı çocuklarda kazanılmış becerilerde gerileme, yeni beceri geliştirememe gibi durumlar da görülebilmektedir. Çocuklar 1-2 yaşlarına geldiklerinde sosyal iletişim ve etkileşim alanındaki belirtileri daha tipik olarak sergileseler de OSB'nin tüm belirtileri henüz oturmamış olabilir. Bununla birlikte, üç yaşına gelindiğinde, OSB'li çocukların büyük çoğunluğuna tanı konulduğu (66) ve

sıklıkla dil gecikmesi nedeniyle o zamandan önce bile tedaviye başlandığı bildirilmiştir (67). Hafif şiddetli otizmli çocuklarda belirtiler, ebeveynler ve öğretmenler tarafından genellikle 4-6 yaş civarında fark edilir, bazen de daha ileri yaşlara kadar anlaşılmayabilir (68).

2.1.5. Döneme Özgü Belirtiler

Yaşamın ilk yılında göz temasının yetersiz olması, gülümsemeye tepkisinin kısıtlı olması veya karşılıklı gülümsemenin olmaması, ismine bakmama, sabit yüz ifadesi, kucağa alınma ve başkalarıyla oynama isteğinin yetersiz olması sosyal alandaki ilk belirtiler olarak sayılabilir. İsmine bakmama, zihinsel yetersizlik gibi diğer gelişimsel bozuklukların ayrımında önemli bir bulgudur (69). Normal gelişen çocuklarda 6 aylıkken babıldama, 7-10 ay arasında sesleri taklit etme, 9 aylıkken heceleme, bir yaşındayken anlamlı kelimelerin olması beklenirken, bu özelliklerin olmayışı ya da seyrek oluşu, konuşanın yüzüne bakmama, ebeveynin sesine sesli yanıt vermeme, aşırı yüksek tonda ciyaklama iletişimsel alandaki sorunlar hakkında ipucu olabilir. Motor gelişimin gecikmesi, tekrarlayıcı motor hareketler, atipik duruş, el koordinasyonunda zayıflık, bazı eşyalara veya parçalarına aşırı veya atipik ilgi gösterme, tuhaf duygusal yanıtlar, sakinleştirmenin zor oluşu da diğer dikkat çeken özellikler olarak bildirilmiştir (70).

Otizmi olan ve normal gelişim gösteren çocuklar arasındaki farklılıkların yaşamın ilk yılından itibaren gözlenmeye başladığını bildiren çalışmalar olsa da (71), farklılıklar yaşamın ikinci yılında en belirgin olmaktadır (72). Aileler en sık 2-3 yaş civarında genellikle konuşma gecikmesi nedeniyle doktora başvurmaktadır. Bazı aileler normal gelişim döneminin ardımdan kazanılan becerilerin kaybı sebebiyle de başvurabilir. Otizmli çocukların 1/4 ilâ 1/3'ünde 1-2 yaş aralığında normal gelişimin ardından dil, iletişim veya sosyal becerilerin gerilediği bildirilmiştir (73,74). Kazanılmış becerilerin gerilemesi veya kaybı bazen aniden, bazen de aylar içinde kademeli olarak ortaya çıkabilir. Bu çocukların video görüntülemeleri incelendiğinde büyük kısmında baştan itibaren atipik gelişimsel özellikler olduğu bildirilmiştir (75).

İki ilâ üç yaşlarında belirtiler çoğunlukla yerleşmiştir. Göz temasında kısıtlılık, nesne takibinin yetersiz olması, seslenince bakmama, işaret etmeme, ortak dikkatin yetersiz olması, yalnız olmayı tercih etme, sosyal gülümsemenin olmaması,

kısıtlı yüz ifadesi, akranlarına ilgi göstermeme gibi belirtiler görülür. Çocukla etkileşim kurmak zordur ya da kısa süreli etkileşim kurulabilir. Çocuklar çevrelerindeki insanlara ilgisizken cansız nesnelere daha fazla ilgi gösterebilir. Akranla paralel oyun oynamama, oyunu sürdürememe, basit taklit becerilerinde yetersizlik görülür. İki yaşındaki normal gelişim gösteren çocuklarda iki kelimelik cümle kurma, yönergeleri anlama becerileri kazanılmışken, otizmli çocuklarda alıcı ve ifade edici dilde gerilikler mevcuttur. Tekrarlayıcı basmakalıp hareketler gözlenmeye başlamıştır. Parmak ucunda yürüme, sallanma, dönme, kanat şeklinde el- kol çırpma davranışları bunlardan bazılarıdır, işlevselliği düşük olanlarda daha sık görülür. Eşyaları amacına uygun kullanmazlar ya da işlevsel olamayan nesnelere aşırı ilgi gösterirler. Dönen nesnelere ilgi tipik bir özelliktir. (60,76).

Okul öncesi dönemde akranlardan farklılık, sınırlı jest ve mimikler, başkaları ile etkileşime girmekte isteksizlik, akran aramama ve akran ile ilişki sürdürememe çok belirgin bir şekilde gözlenmektedir. Empati yoksunluğu, karşısındaki kişinin ne hissettiğini anlamakta yetersizlikler dikkat çeker. Bu dönemde dil becerileri kısmen gelişmiş olsa da, kısa cümleler kurma, yineleyici konuşmalar, ekolali görülür. Monoton ses tonu dikkat çeker ve karşılıklı sözel iletişim kurma ve başlatmada sıklıkla sorun yaşanır. Konuşamayan grupta tuhaf ve anlamsız sesler çıkarma, sözcük uydurma görülebilir (76). Kendi etrafında dönme, sallanma, parmak ucunda yürüme, el çırpma gibi motor stereotipiler görülebilir. Bu dönemde sürekli aynı kalıpta ve defalarca aynı oyunu oynama şeklinde törensel davranışlar gözlenebilir (77). Dönen nesneler ilgilerini çektiği gibi, düğmeler, oyuncak arabaların tekerleği gibi nesnelerle saatlerce oynayabilirler. Aynılıkta ısrarcıdırlar ve değişime direnç gösterirler. Rutinleri bozulduğunda öfke nöbetleri ortaya çıkabilir (78). Bazı nesnelere anormal şekilde ilgi gösterebilirler ve aşırı şekilde bağlanabilirler. Anormal ve aşırı şekilde nesneleri koklama, tatma ve onlara dokunma davranışları gösterebilirler (79).

Okul çağına gelindiğinde önceki dönemlerde gözlenen ana belirtiler devam etse de kazanılan beceriler sayesinde belirtilerin bir kısmı hafifleyebilir. Otizm belirtilerinin şiddeti daha hafif olan ve zekâ seviyesi normal olan çocuklar, normal gelişim gösteren çocuklarla aynı okula gidebilmektedir. Buna rağmen, bu dönemde daha fazla sosyal beceri gereklidir ve toplumun bu yaş grubundaki çocuklardan beklentileri daha fazladır. Okul çağında beklentiler fazla olduğunda, sosyal başa

çıkma mekanizmaları bozulur ve bu durum zamanla artan zorluklardan biri olabilir (61). Beş ilâ altı yaşlarında konuşma dilinin gelişme derecesi, sonucu etkileyen en önemli faktörlerden biridir (80,81). Otizmli çocukların bazılarında kısmi de olsa iç görü mevcuttur, yaşıtlarından farklı olduklarını anlayabilirler. Akranları ile bir arada olma istekleri vardır ancak daha beceriksiz olmaları ve tuhaf davranışları sebebiyle akran grubuna alınmazlar, dışlanabilirler. Bu durumda depresif belirtiler ortaya çıkabilir. Sosyal kısıtlılığı fazla olan grup ise dışlanmışlığın farkında olmayabilir (76).

Ergenlik dönemine girilmesiyle zihinsel yetersizliğin eşlik ettiği grupta OSB'nin temel belirtileri devam eder, bazen ergenlerin bir kısmında gerileme ve davranışsal bozulmalar meydana gelebilir. Bu durumlar epilepsi ya da eşlik eden diğer durumlar sebebiyle olabilmektedir (82). Ergenlikte öfke kontrol sorunları, saldırgan davranışlar, değişime direnç gözlenebilir. Bu dönemde hormonal değişimin olmasıyla cinsel dürtüler kontrol edilmekte zorlanılan bir durum haline gelebilir, uygunsuz cinsel davranışlar ortaya çıkabilir. Aynı zamanda hormonal değişimlerle birlikte, özellikle zekâ seviyesi normal olan grupta sosyal ilişkilere dair isteğin artması ve daha fazla insanla sosyal paylaşımda bulunma ihtiyacı ortaya çıkabilir (83). Yine de sosyal becerileri ve özbakım becerileri aynı zekâ düzeyine sahip otizmli olmayan çocuklardan geridir. İşlevselliği yüksek olan grup, akranlarından farklı olduğunu hissedebilir, bu durum depresyona yol açabilmektedir. 11-20 yaş aralığındaki normal zekâ seviyesine sahip OSB'li çocuklarda intihar düşüncesi ve girişimleri % 40 olarak bildirilmiştir (84).

2.1.6. Eşlik Eden Psikiyatrik Bozukluklar

OSB'li çocukların %70'inden fazlasında en az bir, %41'inde iki ya da daha fazla eşlik eden psikiyatrik bozukluk vardır ve genellikle en az çocukluktan ergenliğe kadar devam etmektedir (85–87). İletişim zorlukları ve zihinsel yetersizlik göz önünde bulundurulduğunda eş tanıların saptanmasında zorluklar söz konusu olabilir (88). Eş tanıların tespit edilmesi ve tedavi edilmesi bu bireylerin hayat kalitelerini artıran önemli bir faktördür.

Otizm ile zihinsel yetersizlik sıklıkla birliktelik gösterir. Zihinsel yetersizlik, diğer eş tanıların sıklığını artırmaktadır (89–91). OSB'li bireylerin % 28-83'ünde Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) tanısı eşlik etmektedir (86,92). DEHB'nin eşlik etmesi sosyal uyumu ve öğrenmeyi olumsuz etkilemektedir. Depresif bozukluk, ergen ve erişkin OSB'lilerde en sık gözlenen psikiyatrik bozukluktur (91). Zihinsel düzeyi ve sözel becerileri daha iyi olan grup depresif duygulanımı tanımlayabilir. Sözel becerisi iyi olmayan grupta ise ağlama nöbetleri, sosyal çekilme, kilo kaybı, beceri kaybı, uyku bozukluğu gibi belirtiler ortaya çıkabilir (91). Bipolar bozukluk OSB'li çocuk ve ergenlerde % 0.7-27 oranlarında bildirilmiştir (85). OSB'de bipolar bozukluk tanısını saptamak oldukça güç olsa da; konuşmada artış, hareketlilik artışı, basınçlı konuşma, irritabilite, yıkıcı davranışlarda artış, yeni eklenen psikotik belirtiler, grandiyözite, duygudurum yükselmesi, cinsel içerikli sözlerde ve davranışlarda artış olması gibi belirtilerde mani ön tanısı aklımıza gelmelidir (91).

Yapılan çeşitli çalışmalarda OSB'lilerde anksiyete bozukluğu oranları % 17-84 arasında bildirilmiştir (85,93). Bir meta-analiz çalışmasına göre, OSB'li çocukların % 39.6'sında anksiyete bozukluklarından en az birinin bulunduğu, özgül fobinin çocuklarda en sık rastlanan anksiyete bozukluğu olduğu belirtilmiştir (93). Başka bir çalışmada OSB'lilerde anksiyete bozukluğu % 42-56 oranında bildirilmiş, en sık sosyal fobi ve yaygın anksiyete bozukluğunun eşlik ettiği, yüksek işlevli OSB'lilerde kaygı bozukluklarını tanımanın ve değerlendirmenin daha mümkün olduğu belirtilmiştir (89).

Otizmli bireylerin % 17-56'sında Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) eş tanısı bildirilmiştir (92,93). OSB'deki sınırlı ilgi alanları, bu alanlara katı bir biçimde bağlılık ve tekrarlayan hareketlerin bulunması şeklindeki belirtiler ile OKB belirtileri kolay ayrılamaz. OSB'lilerde OKB eş tanısının konulabilmesi için mevcut tekrarlayıcı davranışların niteliğinde değişim olması ve niceliksel olarak aşırı artış olması gerekmektedir (56).

Ayrıca OSB'lilerde tik bozuklukları % 14-38, uyku bozuklukları % 50-80 oranında bildirilmiştir (89). Katatoni (94), psikotik bozukluklar, travma sonrası stres bozukluğu ve yeme bozuklukları OSB'lilerde birlikteliği bildirilen diğer psikiyatrik bozukluklardır (89,95).

2.1.7. Eşlik Eden Tıbbi Bozukluklar

Otizmlilerde birçok tıbbi bozukluk klinik tabloya eşlik edebilmektedir. Bütün tıbbi bozukluklar içinde epilepsi, otizmle birlikteliği en sık görülen komorbiditedir, OSB'lilerde % 8-30 oranında bildirilmiştir ve zihinsel yetersizliği olan grupta daha sık eşlik etmektedir (89). Bir sistematik derlemede epilepsi oranı, zihinsel yetersizliği olan OSB'lilerde %20, normal zekâ düzeyindeki OSB'lilerde %8 şeklinde bildirilmiştir (96). Nöbetler genellikle erken çocukluk veya ergenlik döneminde başlamaktadır (89).

OSB ile en sık birliktelik gösteren kromozomal bozukluk Fragile X'tir. Ayrıca Fragile X premutasyonu, 22q11.2 delesyonu, 22q11.2 duplikasyonu, Klinefelter sendromu, Down sendromu, CHARGE sendromu, Angelman sendromu, Williams sendromu, Cohen sendromu da OSB ile birliktelik gösterebilmektedir (97,98).

Görme ve işitme engeli gibi duyusal bozukluklar, tuberoskleroz ve nörofibramatozis gibi nörokutanöz hastalıklar, Ehler Danlos Sendromu, mukopolisakkaridozlar, galaktozemi, nöromuskuler hastalıklar, serebral palsi, hipotiroidi gibi birçok bozukluk da OSB ile birlikte görülebilmektedir (99).

2.1.8. Ayırıcı Tanı

Zihinsel Yetersizlik**:** OSB ile zihinsel yetersizlik sıklıkla birlikte görülse de, sosyal iletişimsel düzey, genel gelişim düzeyine göre beklenilenin altında olduğunda OSB düşünülmelidir. Zihinsel yetersizliği olan bireyler çevrelerine ilgi gösterirler. OSB'de ise dış dünyaya ilginin azaldığı bir tablo mevcuttur (57).

Tepkisel Bağlanma Bozukluğu**:** Uygunsuz bakıma, ihmale maruz kalan çocuklarda, bağlanma bozukluğuna bağlı OSB belirtilerine benzer şekilde sosyal ve iletişimsel alanda yetersizlik görülebilir. Çocuğun bakım şartları uygun hale geldiğinde belirtilerde kısa sürede iyileşme görülmektedir (88).

Dil Bozuklukları: Gelişimsel dil bozuklukları sosyalleşmeyi etkiler ve OSB ile karışabilir. Bu çocuklar ilgi ve isteklerini göstermeleri, çevreye ilgili olmaları, jest ve mimikleri daha fazla kullanmaları ile OSB'lilerden ayırt edilirler (88).

Görme ve İşitme engeli: OSB'li çocukların işitsel uyaranlara zayıf yanıt vermesi ve konuşma sorunlarının olması işitme engeli olduğunu düşündürebilir. Bu durumu ayırt etmek için işitme testleri yapılmalıdır (57). Duyusal engeli olan çocuklar OSB'lilerden farklı olarak genellikle çevreye ilgi gösterirler, uygun duygusal tepki verebilirler. Buna rağmen bazı görme ya da işitme engelli çocuklarda sosyal ve iletişimsel alanda gerilikler gözlenebilir. Bu çocuklarda duyusal engel ortadan kalktığında belirtiler kısa sürede düzelmektedir (100).

Çok Erken Başlangıçlı Şizofreni: Bu nadir görülen durum ile OSB arasındaki benzerlik, duyguları dışa vurumun azalması ve negativizm semptomları nedeniyle olabilir. Ancak sanrı, varsanı gibi belirtiler psikotik sürece özgüdür. Çok erken başlangıçlı şizofreni normal bir gelişim dönemi sonrasında ortaya çıkar. Olgularının çoğunun gelişim öyküsünde, dil gecikmesi veya anomalileri ve OSB'de tipik olan sosyal yetersizlikler görülmez. Gelişimsel öykünün iyi alınması ve belirtilerin başlama öyküsünün detaylandırılması ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır (57).

Seçici Konuşmazlık: Bu grupta kaygı ve iletişim sorunları yaygındır, bu gruptaki çocuklar tanımadığı kişilerin yanında iletişim kurmazlar. Bununla birlikte, normal iletişim ve sosyal becerilerin evde veya diğer tanıdık ortamlarda mevcut olması ile OSB'den kolayca ayırt edilebilir.

Landau-Kleffner sendromu: Landau-Kleffner sendromu veya edinilmiş afazi, üç ilâ dört yaşına kadar normal bir gelişimin ardından, tipik olarak nöbet veya uyku elektroensefalogram (uyku EEG) anormallikleri görülmesiyle birlikte, alıcı veya ifade edici dilde büyük bir gerileme olması ile karakterizedir. Sözel olmayan beceri ve adaptif işlevlerde gerileme belirgin değildir. Ayırıcı tanı için en iyi yöntem EEG ve nörolojik muayenenin yapılmasıdır (57).

2.1.9. Etiyoloji

2.1.9.1. Genetik Faktörler

OSB etiyolojisinde genetik faktörlerin önemine dair veriler, ikiz ve aile çalışmaları da dâhil olmak üzere birçok kaynaktan edinilmiştir. Aile çalışmaları, evlat edinme ve ikiz çalışmalarının sonuçlarına göre kalıtsallığı % 90 oranında bildirilmiştir (101). OSB'li bireylerin kardeşlerinde OSB tablosunun görülmesi, genel popülasyona oranla 50 ilâ 200 kat daha yaygındır (57). OSB'li bireylerin OSB olmayan akrabalarında, iletişim ve sosyal becerilerle ilgili hafif bozukluk ya da zorlanma daha sık görülmektedir. Bu durum 'geniş fenotip' olarak adlandırılmaktadır. OSB, monozigotik ikizlerde % 36- 96 konkordans gösterirken, dizotik ikizlerde bu oran % 0 ila % 27 arasında değişmektedir (102).

OSB'de genetik faktörlerin heterojen, karmaşık olduğu ve henüz tam anlaşılamadığı görülmektedir (103). Kesin mekanizmalar, genom taraması, sitogenetik ve aday gen çalışmaları yapılarak araştırılmaktadır (104). OSB'lilerde kromozomal anomali görülme sıklığı % 10-37 oranlarında bildirilmiştir (99). Kromozomal anomaliler genellikle delesyon olarak bildirilmişse de bazı olgularda duplikasyonun olduğu saptanmıştır (98,99). OSB'nin bugüne kadar saptanan genetik nedenleri, sitogenetik olarak gözlenen kromozomal anomaliler (yaklaşık % 5), duplikasyonlar gibi gen kopya sayısı değişiklikleri (% 10-20) ve nörolojik bulgularla giden tek gen hastalıklarıdır (yaklaşık % 5) (105,106).

Aday gen çalışmalarında, 2., 3., 4., 6., 7., 10., 15., 17. ve 22. kromozomlardaki tek gen varyantlarının OSB riskini artırdığına ilişkin tekrarlayan sonuçlar bildirilmiştir (107). Sitogenetik çalışmalar OSB'li bireylerde 15q11-q13 gen lokusunda anomaliler olduğunu ortaya çıkarmıştır (104,108). Genom çapı çalışmaları, 5p14.1 ve 5p15 lokuslarındaki genetik varyantların OSB riski ile hafif derecede ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur (109,110).

OSB tanılı kardeşleri inceleyen çalışmalar özellikle 2,7,16 ve 17 numaralı kromozomlardaki genlerde anomali olduğunu bildirmişlerdir (111). Genetik çalışmalarda oldukça fazla sayıda gen OSB ile ilişkilendirilmiştir. Fenotipiteki değişkenlikte her olguda genlerin farklı gruplarının, farklı şekillerde etkilenmesinin,

aynı zamanda çevresel etkenlerin de bu genlerin işlevlerini değiştirmesinin rolü olduğu söylenebilir (112,113).

OSB'de nöron gelişimi, nöronal migrasyon, sinaptik plastisite, nörotransmitter, postsinaptik yoğunluk, kromatin işlevleri ve transkripsiyon düzenlenmesinde görevi olan genlerin etkilendiği düşünülmektedir (114). OSB'de nöron gelişimi, sinaptogenezis, nöronal adezyon ile ilişkili NLGN3, NLGN4X, NRXN1, CNTNAP2, sinaptik budanmada rolü olan PCDH10, protein sentezinde görevli FMR1 geninde, postsinaptik iskelet proteinlerini kodlayan SHANK3, hücre adhezyon proteinini kodlayan CDH10, seratonin taşınmasında görevli proteini kodlayan SLC6A4 genlerinde, EN2, RELN, MET gibi diğer birçok aday gende mutasyonların olabileceği bildirilmiştir (115–120).

2.1.9.2. Ailesel Faktörler

1950'li yıllarda otizmin annelerin sorunlu davranışlarından kaynaklandığı öne sürülmüş ve 'buzdolabı anne' teorisi gündeme getirilmiş olmakla birlikte birçok araştırmacı tarafından bu teori kabul görmemiştir (121–124). Ailesel faktörlerin incelenmesi üzerine yapılan çalışmalarda OSB tanılı çocukların ebeveynlerinde, diğer ebeveynlere göre daha fazla oranda sosyal güçlüklerin bulunduğu, anksiyete ve depresyon gibi ruhsal bozuklukların daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (125).

2.1.9.3. Nöropsikiyatrik Kuramlar

Yakın zamanda OSB'yi açıklamak için birtakım kuramlar öne sürülmüştür. Zihin kuramı, kişinin kendisinin ve diğerlerinin zihinsel durumlarını anlama, karşısındakinin davranışlarını kavrama, bu davranışların temelindeki istekleri, niyetleri yorumlama, akıl yürütme becerisidir (126,127). Bu kuram insanlarda sosyal etkileşim ve iletişim için gereklidir. Şaka yapıldığında anlama, mahcup olma gibi özellikler zihin kuramının sağlıklı olması ile ilişkilidir (128). Zihin kuramı gelişimindeki yetersizlikler OSB'de sosyal etkileşim zorluğunu açıklamaktadır (129). Yürütücü işlevler, amaca yönelik sorun çözme stratejileri geliştirebilme, plan yapabilme, uygun olmayan uyaranı durdurabilme veya erteleyebilme becerilerini içerir. Yapılan çalışmalarda yürütücü işlevlerin OSB'lilerde yetersiz olduğu gösterilmiştir (130,131). Zayıf merkezi bütünleştirme kuramına göre, çevreden gelen

uyarılar beyinde bir bütün olarak birleştirilip anlamlandırılamaz. Bilgi işlemlemede yetersizlik olduğu için algılanan uyaranlardan anlamlı ve tutarlı bir bütün oluşturulamaz. Bu kuram OSB'de sadece yetersizlikleri değil, aynı zamanda bazı güçlü özellikleri de göz önünde bulundurmaktadır (132).

2.1.9.4. Nöroanatomik faktörler

Etiyolojinin araştırılmasına yönelik ilk postmortem çalışmalarda OSB'lilerde beyin ağırlığında artış ve megalensefali bildirilmiştir (133,134). Beyin gelişimindeki anormalliklerin erken yaşlarda başladığı, üç yaşından önce özellikle frontal lob, temporal lob ve amigdalada aşırı büyümenin olduğu sonrasında büyümenin durduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada serebellar vermisin alt bölgelerinde hipoplazi bildirilmiştir (134). OSB'li çocukların baş çevresi ölçümleri doğduklarında ve erken çocukluk dönemlerinde incelendiğinde, bu çocukların önemli bir kısmında 6-14 aylıkken baş çevresinin büyüdüğü ve çoğunlukla ortalamadan bir fazla standart sapma gösterdiği belirtilmiştir (135).

Nörogörüntüleme çalışmaları OSB'lilerde gri ve beyaz maddeyi içeren serebral hacimde artış olduğunu ve geniş ventriküllerin bulunduğunu ortaya koymuştur (136,137). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmalarının ortak sonuçlarına göre, OSB'de beyin büyümesi yaşamın ilk yılında olup, en sık frontal lob, temporal lob ve amigdalanın etkilendiği görülmektedir. MRG'de anormalliğin genellikle erken yaşlarda saptanabildiği ve görüntülemedeki anatomik etkilenmenin yaşla birlikte değişebildiği belirtilmektedir (76) .

Otizmde en sık olarak, duygusal anlamların düzenlenmesi ve sosyal davranışlarla ilgili beyin bölümü olan amigdalada, dikkat, yürütücü işlevler ve inhibisyonda görevli frontal kortekste, dil ve konuşma işlevleri ile ilgili temporal lobda ve serebellumda anomali bildirilmiştir (7). Benzer şekilde OSB'lilerde, beynin 'empati devresi' olarak tanımlanan amigdala, orbito frontal korteks, ventromedial prefrontal korteks, temporo parietal kavşak, anterior singulat ve ilgili diğer beyin alanlarının fonksiyonunda ve yapısında belirgin farklılıklar görüldüğü ortaya konulmuştur (8).

Otizmde makroanatomik değişikliklerin dışında mikroanatomik değişiklikler de görülmektedir. Özellikle hipokampus, subikulum, septal nükleuslar ile amigdala alt çekirdeklerin bazılarında küçük, yoğunlaşmış nöronlar ve purkinje hücre yoğunluğunda azalma olduğu belirtilmiştir (133). Raymond ve arkadaşları OSB'de limbik sistemde nöropatolojik anomalilerin olduğunu, hipokumpusta daha küçük nöronlar bulunduğunu ve dendritik dallanmanın azaldığını bildirmiştir (9). Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda prefrontal ve temporal kortekste sayıca artmış, daralmış nöronal minikolumnlar olduğu, minikolumnların sayıca artışının beyaz maddenin büyümesi ve neokortikal bağlantılarla ilgili olabileceği vurgulanmıştır (18,138).

Otizmin etiyolojisinde başka bir görüş kortikal az bağlanırlık (underconnectivity) kuramıdır. Bu kuramda OSB'li bireylerde beynin frontal ve oksipital bölgeleri arasında birleşmeyi sağlayan iletişimsel bant genişliğinin azalmış olduğu üzerinde durulur. Kortikal az bağlanırlık, anormal beyaz cevher şeklinde görülmekte olup, frontal ve oksipital bölgeler arasında senkronizasyon azalmasına yol açmıştır (76). Frontal bölgelere bağlantının azalması oksipital bölgenin daha fazla çalışmasına neden olmaktadır. Bu kuram OSB'deki bilişsel ve davranışsal sorunları kısmen açıklamasının yanında, OSB'lilerdeki görsel- mekansal becerilerin güçlü olmasını, karmaşık bilgi edinme süreçlerini, yürütücü işlev yetersizliklerini ve zihin teorisini de açıklamaktadır (139).

2.1.9.5. Nörofizyolojik faktörler

Çalışma sonuçlarından elde edilen nöropatolojik bulguların OSB'lilerde etiyolojiyi açıklamakta yetersiz kalması, beyinde yaygın yapısal bir sorundan ziyade işlevsel bir anormallik olabileceğini düşündürmektedir. İşlev bozukluğuna odaklanan çalışmalarda, OSB tedavisinde eğitsel müdahalelere olumlu yanıt alma umudu dikkat çekmektedir (140).

Elektroensefalogram (EEG) çalışmalarında OSB'lilerin % 50'sinde EEG anormalliklerinin eşlik ettiği, epileptik nöbet olmasa dahi anormal bulguların olabileceği bildirilmiştir (141). Yazındaki önde gelen çalışmalar OSB'lilerde dinlenme durumunda, OSB tanısı olmayanlara göre dalga aktivitesinin daha yavaş olduğunu, daha az alfa dalgaları görüldüğünü ve daha az inter ve intrahemisferik asimetri gözlendiğini ortaya koymuştur (142). Bu bulgular sonucunda OSB'lilerde

EEG özelliklerinin küçük çocuklarınkine çok benzediği belirtilmiş, beyin işlevlerinin etkilenmesinde maturasyon gecikmesinin anahtar rolü olabileceği vurgulanmıştır (142). Bazı çalışmalar OSB'de regresyonun epileptiform aktivite sonucunda olabileceğini bildirse de tekrarlanan çalışmalarda tutarlı sonuçlar elde edilememiştir (143). Ağır zihinsel yetersizliğin eşlik ettiği OSB'lilerde EEG bozukluklarının ve epileptik nöbetlerin daha fazla görüldüğü, bu grupta prognozun daha kötü seyrettiği bildirilmiştir (144).

Yüksek işlevsellikteki OSB'lilerin dâhil edildiği bir difüzyon tensor görüntüleme (DTI) çalışmasında, özellikle zihin kuramında görevli olan subgenual anterior singulat korteksteki beyaz cevher bütünlüğünde belirgin bozulma saptanmıştır (145). Yine yüksek işlevsellikteki OSB'lilerle yapılan bir çalışmada, zihin kuramının değerlendirildiği sırada pozitron emisyon tomografisi (PET) incelemesi yapılmış, medial prefrontal korteks, temporo-pariyetal bileşke, bilateral superior temporal sulkus ve bazal temporal alanlarda aktivite azalması bildirilmiştir (146) .

OSB'lilerde yüzü algılama, yüz ifadelerini anlamlandırma işlevlerine yönelik yapılan fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) çalışmalarında fusiform girus aktivasyonunda azalma olduğu, yüzdeki duyguyu anlama ve yorumlama sırasında amigdalanın yeterince aktivasyon göstermediği bildirilmiştir (147,148).

2.1.9.6. Nörokimyasal Faktörler

Gama aminobutirik asit (GABA), glutamik asit dekarboksilaz emzimi ile glutamattan üretilir. GABA'nın beyinde hücre proliferasyonu, migrasyon, sinaps olgunlaşması, farklılaşma ve hücre ölümü üzerine etkileri vardır. Gabaerjik ve glutaminerjik sistemlerdeki değişiklikler, eksitatör/inhibitör dengenin bozulmasına neden olur ve aynı zamanda bu durum otistik davranışlar ve çeşitli nörogelişimsel bozukluklar için potansiyel mekanizmalardandır (149,150). Yapılan çalışmalarda OSB'li çocuklarda plazma GABA ve glutamat seviyelerinde değişiklikler olduğu bildirilmiştir. Özellikle plazma GABA düzeyi ve glutamat/glutamin oranında kontrol grubuna göre belirgin bir yükselme görülürken, plazma glutamin düzeyi ve glutamat/GABA oranı anlamlı olarak daha düşük

bulunmuştur (151). Bir başka çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, OSB'lilerin pariyetal ve serebellar bölgelerinde glutamik asit dekarboksilaz düzeyinin % 48 ilâ % 61 oranında daha az olduğu bulunmuştur (152) .

Glutamat, memelilerin korteksindeki ana uyarıcı nörotransmitterdir. Glutamat için N-metil-D-aspartat reseptörleri (NMDAR), α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit reseptörleri (AMPAR) ve metabotropik glutamat reseptörleri olarak bilinen üç ana reseptör sınıfı vardır (153). AMPAR GluA2 alt birimindeki düzensizlikler, zihinsel yetersizlik ve Rett sendromu gibi farklı nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (154). Otizm benzeri davranışlar, zihinsel yetersizlik ve nöbetlerle karakterize bir fenotip gösteren CDKL5 bozukluğu olan farelerde, hipokampusta AMPAR GluA2 alt biriminde anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir (155). NMDA ve NMDAR de otizmle ilişkilendirilmiş, spesifik olarak GluN2A ve GluN2B reseptör alt birimlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar OSB ile ilişkili bulunmuştur (156). NMDAR aktivasyonunun artması veya inhibisyonu yönündeki disfonksiyon durumlarında OSB benzeri davranışlar görülebilmektedir (157). İnsanlarda, NMDAR disfonksiyonunun düzeltilmesinin OSB semptomlarında terapotik potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir (157). Bir NMDAR agonisti olan D-sikloserin uygulanmasının sosyal içe çekilme ve tekrarlayıcı davranışları önemli ölçüde azalttığı (158), benzer şekilde, bir NMDAR antagonisti olan memantin uygulanmasının, stereotipileri, letarjiyi, sinirlilik, hiperaktivite ve dikkatsizliği azalttığı bildirilmiştir (159).

Birçok çalışma seratonin sisteminin, erken nöronal gelişimdeki etkileri sebebiyle OSB etiyolojisinde rol oynadığını göstermiştir (160). Seratonin hücre bölünmesi, kortikal proliferasyon, migrasyon, kortikal plastisite ve sinaptogenez gibi çeşitli gelişimsel olayların düzenlenmesinde, hafıza, öğrenme gibi çeşitli beyin fonksiyonlarında, uyku ve duygudurum düzenlenmesinde görev alır (150,161,162). Seratonin sistemindeki düzensizlikler bu işlevlerde bozulmalara yol açmaktadır. Kan çalışmalarında, OSB'li çocuklarda kandaki serotonin (5-HT) ve serotonin taşıyıcısı (SERT veya 5-HTT) düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ortaya koyulmuş, postmortem çalışmalarda OSB'lilerin beyninde 5-HT2A ve 5-HT1A seratonin reseptörü bağlantılarında azalmalar saptanmıştır (160,163,164). Birçok çalışmada OSB'li bireylerin trombositlerinde ortalama % 20 ilâ 50 oranında

seratonin artışı tespit edilmiştir (150,165,166). İlginç bir şekilde, bu artış zihinsel yetersizlik veya diğer nöropsikiyatrik bozukluklarda görülmemiştir, dolayısıyla bu bulgunun OSB'ye özgü olduğu düşünülmektedir (167,168).

Dopaminin OSB etiyolojisindeki etkisini araştıran çalışmalar, spesifik beyin bölgelerindeki dopamin dengesizliklerinin OSB semptomlarına yol açabileceğini öne sürmektedir (169). OSB'lilerde prefrontal kortekste dopamin salınımının azalması ve nükleus akumbenste nöral yanıtın azalması gibi mezokortikolimbik dopaminerjik sinyal yolunda değişiklikler bildirilmiştir (170,171). Nigrostriatal dopaminerjik yolak ile ilgili olarak, fare modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda, ilaca bağlı nigrostriatal disfonksiyonunun stereotipik davranışlara neden olduğu gösterilmiş, D1 dopaminerjik reseptör antagonistlerinin uygulanmasıyla sterotipik davranışların azaltıldığı belirtilmiştir (150,172).

Son yıllarda oksitosinin OSB etiyolojisindeki rolünü araştıran çalışmalar giderek artmaktadır. Oksitosinin sinaptik plastisiteyi değiştirdiği ve göz teması, sosyal tanıma, saldırganlık, seksüel davranışlar gibi sosyal ve duygusal "benlik" alanında rol oynayan davranışları düzenlediği gösterilmiştir (173). OSB'lilerde oksitosin uygulanmasının sosyal işlevselliği artırdığı, stereotipik davranışlar, kaygı, sinirlilik ve kendine zarar verme davranışlarını azalttığına dair bazı kanıtlar bulunmaktadır ancak yakın zamanlı bir meta-analizde oksitosinin plaseboya üstünlüğü olmadığı belirtilmiştir (174–176).

2.1.9.7. Nöroimmünolojik Faktörler

Otizmin immun sistem bozuklukları ile ilişkisine dair çeşitli yaklaşımlar mevcuttur. OSB etiyolojisinde rolü olduğu tahmin edilen faktörlerin immün sistemi etkiliyor olabileceği veya immunolojik bozuklukların OSB'ye yol açan nedenlerden biri olabileceği şeklinde farklı görüşler belirtilmektedir. Sitokin profilindeki değişiklikler ve otoantikorlarla ilgili veriler giderek artmaktadır. Sitokinler nöron gelişiminde, nörotransmitter işlevlerinde ve beyin yolaklarında önemli işlevlere sahiptir ve aktivasyon-inhibisyon dengesi bozulduğunda davranış değişiklikleri, duygusal ve sosyal yanıtlarda değişiklikler görülebilmektedir (177,178). OSB etiyolojisinde etkili olabileceği öne sürülen bazı çevresel faktörlerin immun sistemi harekete geçirmesi sonucunda sitokinlerin yüksek miktarda açığa çıktığı ve

nörotoksik etkilere neden olduğu belirtilmektedir (15). Kronik ve aktif inflamasyonun serum ve BOS'ta proinflamatuar sitokinleri artırdığı, hücresel mekanizmalarda bozulmalara yol açarak OSB'lilerde nöron gelişimi, sinaptogenez, apopitozis, sinaptik budanma gibi nörogelişimsel sürecin temel basamaklarını etkilediği düşünülmektedir (15). OSB'lilerin beyninde, BOS'ta veya serum örneklerinde proinflamatuar sitokinlerin arttığı gösterilmiştir (17,179,180). İmmun yanıttaki değişiklikler ile OSB'nin ilişkisini araştıran diğer çalışmalarda monosit, doğal öldürücü hücreler ve T hücre yanıtında OSB'lilerde artış olduğu bildirilmiştir (181,182) Vargas ve arkadaşları, OSB'lilerin beyin dokularında, merkezi sinir sisteminin makrofajları olarak bilinen mikrogliaların ve astrositlerin aktivasyonunun arttığını saptamışlardır (17).

Yapılan çalışmalarda annede otoimmun hastalıkların varlığının OSB riskini artırdığı bildirilmiştir (183). Anneden geçen antikorların fetal beyin gelişimini etkilediği düşünülmektedir (184) Çeşitli çalışmalarda OSB'li çocuklarda 'myelin basic protein (MBP)', 'nöron- akson filament protein (NAFP)', glial fibriler asidik protein (GFAP), 'nörofilament triplet protein (NFP)' otoantikorları yüksek saptanmış, serebellar nörofilamentlere ve beyin endotel hücrelerine karşı otoantikorlar tespit edilmiştir (185,186).

2.1.9.8. Çevresel Faktörler

Otizm sıklığının giderek artması, etiyolojide çevresel faktörlerin etkili olabileceğini gündeme getirmiştir. Aşılar, ileri anne yaşı, ileri baba yaşı, gebelikte geçirilen enfeksiyonlar, gebelikte egzoz dumanına maruz kalma, tarım ilaçları ve civaya maruziyet, hava kirliliği, beslenme, malnutrisyon, D vitamini eksikliği, kurşun, alüminyum gibi ağır metaller ve kimyasallar sıklıkla araştırılan faktörler olmuştur (187).

Prenatal dönemde ya da erken çocukluk döneminde D vitamini yetersizliğinin otizm için risk faktörü olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (188,189). Folik asit ile OSB ilişkisini inceleyen çalışmalar gebeliğin ilk aylarında günlük önerilen dozda folik asit kullanımının OSB riskini azaltabileceğini belirtmiştir (190). Benzer şekilde erken gebelik döneminde folik asit kullanımının, hava kirliliğine veya pestisitlere yüksek oranda maruz kalan kadınların çocuklarında OSB gelişme riskini

azaltabileceği bildirilmiştir (191,192) . Hava kirliliği, ağır metaller, egzoz dumanı gibi çevresel faktörlerin OSB ile ilişkisini araştırmaya yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (193).

Yapılan çalışmalarda aşılar ile OSB arasında nedensel bir ilişki bulunamamıştır (194). Taylor ve arkadaşları (2014) yaptıkları meta analiz çalışmasında, geniş ölçekli kohort ve vaka- kontrol çalışmalarını inceleyerek aşıların OSB gelişme riski ile ilişkili olmadığını göstermişlerdir (194).

Meta-analiz çalışmalarında ileri ebeveyn yaşı OSB ile ilişkili bulunmuştur. Anne yaşının 35'ten, baba yaşının 40'tan büyük olmasının OSB'de risk faktörü olduğu belirtilmiştir (183). Bununla birlikte anne ve baba yaşlarındaki her 10 yıllık artışın, çocuklarda OSB riskini sırasıyla %18 ve %21 oranında artırdığı gösterilmiştir (195). Gebeliğe ait risk faktörlerinin değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasının sonuçlarına göre gestasyonel diyabet, gestasyonel kanama, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, ilk doğum, çoğul gebelik OSB ile ilişkili bulunmuştur (196). Maternal diyabet, maternal obezite, otoimmun hastalıklar, hipertansiyon gibi annedeki kronik ve metabolik hastalıkların OSB risk artışı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (183).

Birçok çalışmada gebelikte valproat kullanımının OSB için risk faktörü olduğu saptanmıştır. Özellikle gebeliğin ilk üç ayında kullanılması OSB riskinde ciddi artış ile ilişkilendirilmiştir (197–199). Son yıllarda yapılan geniş ölçekli gözden geçirme ve meta-analiz çalışmalarında gebelikte selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) kullanımının OSB riskini artırdığı gösterilmiştir (200,201) . Yapılan çalışmalarda prematüre doğum, 5. Dakika Apgar skorunun düşüklüğü, gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığının düşük olması, konjenital malformasyon, ABO ya da Rh uyumsuzluğu ve hiperbilirubinemi gibi durumlar OSB'de perinatal risk faktörleri olarak bildirilmiştir (202).

2.1.10. Klinik Gidiş

Otizm tanısı konulan çocukların büyük çoğunluğu ömür boyu OSB yelpazesi içinde yer almaktadır fakat son yıllarda yapılan çalışmalarda bir grup çocukta bu tanının kaybolduğu bildirilmiştir (203). Yapılan bir çalışmada erken yaşta OSB tanısı

konulan çocukların yaklaşık %20'sinin ileriki bir dönemde bu tanıyı karşılamadıkları ifade edilmiş, bu durumun özellikle belirtileri hafif olan ve genellikle 24 ayın altında tanı konulan çocuklarda görüldüğü belirtilmiştir (204).

Yakın zamanda yapılan bir izlem çalışmasında, normal zekâ düzeyine sahip OSB'li çocuklar da dâhil olmak üzere, OSB tanılı çocukların çoğunluğunun hayatlarını idame ettirmekte zorlanan yetişkinler oldukları gösterilmiştir (205). Bir meta-analiz çalışmasında OSB'lilerin % 20'sinin bağımsız bir şekilde hayatlarını sürdürebildikleri, % 31'inin yarı bağımsız ve kısmi destekle hayatlarını sürdürebildikleri, % 47'sinin ise hayatlarını kendi başlarına sürdürme becerilerinin olmadığı ve birçok davranış sorunu gösterdikleri bildirilmiştir (206).

Zekâ düzeyinin, sosyal uyum becerilerinin düşük olması, dil becerilerinin kazanımında gecikme olması, OSB belirtilerinin şiddetli olması ve eşlik eden başka psikiyatrik hastalıkların bulunması gibi durumlar prognozu olumsuz etkilemektedir (207). Zekâ düzeyi 70'in üzerinde olanlarda ve dil gelişimi altı yaşından önce başlamış olanlarda prognoz daha iyidir (208). Erken yaşta uygulanan yoğun davranışsal müdahalelerin OSB tanılı çocukların birçoğunda faydalı etkilerinin olduğu ve bazı çocuklarda ortalama düzeyde iyileşme ve işlevsellik kazanıldığı belirtilmektedir (209). Erken tanı konulması ve erken müdahaleler sayesinde yapısal özellikleri uygun olan çocuklarda OSB tanısının kaybolma ihtimali bulunduğu bildirilmiştir (203).

2.2. Otizm ve Nöron Hasarı

OSB etiyopatogenezinde devam eden bir nöron hasarı sürecinin rolü olup olmadığı tartışılan bir konudur ve henüz netlik kazanmamıştır. Courchesne ve ark. (210), OSB'de beyinde ilerleyici, yaşa bağlı dejenerasyon bulguları olduğunu belirtmiştir. Schumann ve Amaral (2006), OSB'lilerde amigdalada daha az nöron bulunduğunu bildirmiştir (19). Alan yazındaki bazı çalışmalarda OSB'lilerde frontal ve temporal kortekste daha küçük mikrokolunmlar olduğu, serebellumdaki purkinje hücrelerinde dejenerasyon olduğu bildirilmiştir (17,18). Bununla birlikte, OSB'de nörodejenerasyona ilişkin bulguların olmadığı yönünde de görüşler mevcuttur (20).

OSB teşhisi konulan çocukların önemli bir kısmında, önceden edinilmiş becerilerin kaybı ile karakterize gelişimsel bir gerileme görülmektedir. Bu durum 'regresyon' olarak adlandırılmaktadır ve bazı çalışmalarda regresyonun nörodejenerasyon ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (16,105). Regresyon tipik olarak, OSB tanılı çocuklarda, sözel ve sözel olmayan iletişim becerileri ile birlikte sosyal becerilerin kaybı ile kendini göstermektedir (211). OSB'lilerde regresyon sıklığı, farklı çalışmalarda % 15-62 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (105,212–214).

Regresyonun gözlendiği OSB'de nörolojik fonksiyon kaybı nörodejenerasyon veya bir tür progresif ensefalopati olarak açıklanabilir. Nörodejenerasyon nöronların yapı veya fonksiyonlarının ilerleyici kaybıdır. Parkinson hastalığı (PH), Alzheimer hastalığı (AH) veya Huntington hastalığı gibi klasik nörodejeneratif hastalıklarda erken klinik semptomlara neden olan nörolojik hasarın, regresyon gözlenen OSB'li çocuklarda da olabileceği düşünülmektedir (16).

Erken yaşlarda regresyonu objektif olarak değerlendirmek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Werner ve Dawson (215) çalışmalarında, regresyon öyküsü olan ve olmayan OSB'li çocukların ve tipik gelişim gösteren çocukların birinci ve ikinci doğum günlerine ait ev video kayıtlarını değerlendirmiştir. Analizler, regresyon eşlik eden OSB'li çocukların 12 aylıkken tipik gelişen çocuklara kıyasla, benzer bir ortak dikkati olduğunu ve daha sık kelime kullandıklarını ortaya koymuştur. Erken başlangıçlı semptomları olan ve regresyonu olmayan OSB'li çocuklar, 12 aylıkken daha az ortak dikkat kullanımı göstermiş ve daha az iletişimsel davranışlar sergilemiştir. Bununla birlikte, 24 aylıkken OSB'li her iki grup da, tipik gelişen çocuklarla karşılaştırıldığında daha az kelime kullanımı, ses çıkarma, işaret etme, göz teması kurma davranışları göstermiş, ismine daha az tepki vermiştir.

Benzer şekilde, bir prospektif çalışmada çocuklarda OSB'nin erken davranış belirtilerinin ortaya çıkması incelenmiştir (63). Çocukların 6, 12, 18, 24 ve 36. aylardaki video kayıtları uzmanlar tarafından değerlendirilmiş, yüze bakış, sosyal gülümseme, yönlendirilmiş seslenme davranışları belirlenmiştir. Çalışmada bu davranışların sıklığının, 6 aylıkken gruplar arasında fark göstermediği, sonradan OSB tanısı konan grupta zaman içinde önemli ölçüde azaldığı, 12 aylıkken gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak OSB belirtilerinin

doğumda bulunmadığı, zamanla sosyal iletişimsel davranışları etkileyen bozulma süreci meydana geldiği, ayrıca regresyonun bilinenden daha fazla sayıda OSB'li çocuğu etkilemiş olabileceği bildirilmiştir (63).

2.2.1. Otizmde Nöronal Hücre Kaybı

OSB'de nöronal hücrelerde azalma olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (210). Postmortem çalışmalarda, OSB'li bireylerin beyinlerinde serebellar purkinje hücrelerinin sayısında anlamlı azalmalar olduğu bildirilmiştir (17,133,216). Çeşitli çalışmalar, OSB'lilerin beyninde bulunan nöronal patolojinin nörodejeneratif bir süreci düşündürdüğünü belirtmektedir. OSB'lilerin beyinlerinde purkinje hücrelerinde dejenerasyon ve mikroglial aktivasyon olduğu tespit edilmiş (17), purkinje hücre kaybının gliozis ile ilişkili olduğu, bu değişikliklerin sonradan oluşan bir durum olduğu belirtilmiştir (134,217,218).

OSB'li bireylerde kontrol grubuna göre beynin bazı bölgelerinde daha az nöron bulunduğu gözlenmiştir. OSB'lilerde kontrol grubuna kıyasla amigdaladaki nöron sayısının daha az olduğu, fusiform girustaki nöronların daha az sayıda ve daha küçük olduğu saptanmıştır (19,219). Fusiform girusta spesifik olarak, nöron yoğunluğundaki azalmalar tabaka III'te, nöron sayısındaki azalmalar tabaka III, V ve VI'da, perikaryal hacimdeki azalma tabaka V ve VI'da gösterilmiştir (219).

2.2.2. Mikroglia Aktivasyonu

Bir tür glial hücre olan mikroglialar, merkezi sinir sisteminin (MSS) doku makrofajlarıdır. Mikroglialar enfekte veya hasarlı dokuda inflamasyonda görevli olmalarının yanı sıra, sağlıklı dokularda homeostazın koruması için önemlidirler (220). Mikroglialar nöroinflamatuar süreçlerin önemli hücresel bileşenleri olarak işlev görürler, beynin inflamatuar hastalıkları ve AH, PH, omurilik yaralanması, ensefalit, multipl skleroz (MS) gibi birçok nörodejeneratif bozukluğun patogenezi ile ilişkilidirler (220,221).

Mikroglianın nörodejenerasyondaki rolü tam olarak anlaşılmasa da, bulgular canlı nöronların fagositozundan sorumlu bir amoeboid fenotipe geçici olarak aktive olabildiklerini göstermektedir (222,223). Ayrıca, özellikle uzun süreli nöroimmün

aktivasyonda, mikroglialar nöronlar için toksik olan sitokinler üretir ve bu nörotoksisite, nörodejenerasyonda potansiyel bir rol oynar. Sürekli mikroglial aktivasyon sonucunda sağlıklı beyin dokusunda nöral hasar ortaya çıkabilir (224). Bazen nörodejenerasyon, hücre gövdesinin kaybolmasından önce presinaptik terminallerin dejenerasyonunu içerir. Mikroglianın sinaps dejenerasyonuna etki edip etmediği konusunda tartışmalar vardır (225).

Son zamanlarda yapılan çok sayıda çalışma, OSB'li bireylerde beynin farklı bölgelerinde mikroglial aktivasyonu içeren, devam eden bir nöroinflamatuar süreç olduğuna dair kanıtlar sunmaktadır (17,226,227). Vargas ve arkadaşları, nöronal dejenerasyon ve nöroglial aktivasyon sürecinin baskın olarak purkinje hücre tabakasında ve serebellumun granüler hücre tabakasında meydana geldiğini ve bu bulguların aktif ve devam eden postnatal nörodejenerasyon ve nöroinflamasyon süreci ile tutarlı olduğunu belirtmişlerdir (17). OSB'li bireylerin beyninde pons, orta beyin, fusiform girus, ön singulat, frontoinsüler ve orbitofrontal kortekslerde artmış mikroglia aktivasyonu saptanmıştır (227,228).

2.2.3. Proinflamatuar Sitokinlerde Artış

Aktive olan mikroglialar, reaktif oksijen türevleri, nitrik oksit ve proinflamatuar sitokinler gibi birtakım nörotoksik maddeler salgılayabilir. Proinflamatuar sitokinlerin aşırı üretilmesinin nöroinflamasyona sebep olarak, kronik nörodejeneratif bozuklukların patofizyolojisinde etkili olduğu düşünülmektedir (229). Proinflamatuar sitokinler AH, PH ve MS gibi kronik nörodejeneratif hastalıklarda mevcuttur.

Çalışmalar, OSB'li bireylerin beyinlerinde, BOS'ta ve kanlarında yüksek miktarda proinflamatuar sitokinler olduğunu göstermektedir. OSB'lilerin beyninde, BOS veya serum örneklerinde tümör nekrozis faktör (TNF)-α, interlökin (IL)-6 ve granülosit-makrofaj koloni stimülan faktör (GM-CSF), interferon (IFN)-γ, kemokin (IL-8), monosit kemotaktik protein (MCP-1) ve IL-10 artışı tespit edilen proinflamatuar sitokinlerdir (17,179,180).

2.2.4. Oksidatif Stres ve Nöron Hasarı

Reaktif oksijen türevleri (ROS) veya oksidatif stres, nörodejeneratif bozuklukların patogenezinde önemli rol oynamaktadır (230). Postmortem çalışmalarda, PH ve AH gibi nörodejeneratif bozukluk tanısı konan bireylerin etkilenen beyin bölgelerinde artmış ROS seviyeleri görülmektedir (231). Ayrıca şizofreni, bipolar bozukluk, depresyon, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gibi psikiyatrik hastalıkların patogenezinde oksidatif strese bağlı nöronal hasarın önemli olduğu bildirilmiştir (232–234). OSB'li bazı çocukların, doğum sonrasında travma sebebiyle beyin hasarı ya da nöronal hücre ölümüne bağlı OSB belirtileri gösterebildikleri belirtilmiş, bu durum, OSB'de nöron hasarının oksidatif stres ve toksisite kaynaklı olabileceğini gündeme getirmiştir (235).

Reaktif oksijen türevleri mitokondrinin enerji üretimi ve oksidatif fonksiyonları sırasında oluşmaktadır. ROS, eşleşmemiş bir elektronu bulunan kararsız atomlar, moleküller ya da iyonlardır. Eşleşmemiş elektron, diğer iyonlarla ve moleküllerle oksidatif reaksiyona girer ya da elektronu eşleştirmek için diğer moleküllerden elektron çalar. Bu durum moleküllerin yapısını bozar ve hücrelere zarar verir (236). Normal koşullarda, ROS üretimi ile hücrenin antioksidan kapasitesi arasında dinamik bir denge vardır. ROS miktarının hücrenin antioksidan kapasitesini aşması durumunda oksitatif stres ortaya çıkmaktadır. ROS lipid membranlardan elektron çalar, hücre membran akışkanlığını ve bütünlüğünü bozarak hücre ölümüne sebep olur. Aynı zamanda protein ve nükleik asitlere zarar vererek yapı ve fonksiyonlarının değişmesine, DNA hasarına sebep olmakta, sonuçta apoptozis ve nekrozis yoluyla hücre ölümüne yol açmaktadır (233,237).

Beyin, antioksidan kapasitesinin sınırlı olması, yüksek enerji gereksinimi ve fazla miktarda lipid ve demir içermesi nedeniyle oksidatif strese karşı oldukça savunmasızdır (238). Oksidatif stres beyin dokusunu etkileyerek nöron hasarına yol açabilir, bu durumun nörogelişimsel hastalıkların gelişiminde etkili olabileceği ileri sürülmektedir (233). Literatürdeki birçok geniş kapsamlı çalışmada oksidatif stresin OSB etiyolojisinde önemli bir yeri olduğu vurgulanmaktadır (233,239,240).

Birçok postmortem çalışmada, OSB'lilerin beyninde oksidatif stres belirteçlerinin yükseldiği gösterilmiştir (240–242). Chauhan ve arkadaşları, OSB'lilerde DNA oksidasyonunun frontal korteks, temporal korteks ve serebellumda kontrol grubuna kıyasla iki kat arttığını bildirmiştir (239). Başka bir çalışmada OSB'lilerin beyinlerinde oksidatif stres kaynaklı lipofuksin yoğunluğunun kontrol grubuna göre arttığı saptanmış, etkilenen alanların iletişimle ilgili kortikal bölgeler olduğu belirtilmiştir (243).

Nörodejeneratif hastalıklarda oksidatif strese bağlı beyindeki hasarı ve dejenerasyonu değerlendirmek için bir RNA oksidatif hasar belirteci olan 8-okso-guanozin kullanılabilmektedir (244). Bu maddenin serebellum düzeylerinin OSB'lilerde, kontrol grubuna kıyasla artış gösterdiği bildirilmiştir (241).

Diğer nörodejeneratif hastalıklarda olduğu gibi, OSB'de beyinde devam eden nöron hasarı olduğuna dair bulgular, 1) nöronal hücre kaybı, 2) aktive edilmiş mikroglia ve astrositler, 3) proinflamatuar sitokinlerin artışı, 4) oksidatif stres ve 5) yüksek 8 -okso-guanozin seviyeleri olarak özetlenebilir. Ek olarak, nörodejenerasyon bulgularının görüldüğü beyin bölgeleri, konuşma ve sosyalleşme alanları da dâhil olmak üzere OSB'de etkilendiği bildirilen alanlarla ilişkilidir (16).

2.3. Nörofilamentler

Nörofilamentler, proteinlerin ara filament ailesine aittir ve nöronların hücre iskeletinin ana bileşenleridir (21) Nörofilamentler, beyinde en fazla bulunan proteinler arasındadır. Diğer hücrelerde bulunan ara filamentlerin aksine, santral sinir sistemindeki nörofilamentler heteropolimer yapıda olup, nörofilament hafif zincir (NEFL- 68 kDa), nörofilament orta zincir (NEFM- 160 kDa), nörofilament ağır zincir (NEFH- 205 kDa) ve alfa-interneksin olmak üzere dört alt birime ayrılmaktadır (27).

Nörofilament alt birimleri, korunmuş merkezi bir α-helikal çubuk bölgesi, amino terminal ucunda kısa bir değişken kafa alanı ve karboksi terminal ucunda değişken uzunlukta kuyruk alanı içeren üçlü bir yapıya sahiptir. Kısa kafa alanı serin ve treonin kalıntıları bakımından zengindir ve glikozilasyon veya fosforilasyon için bölgeler içerir. Merkezi çubuk alanı, α-helikal sarmal bobin dimerlerinin oluşumunu

destekleyen uzun hidrofobik heptad tekrarları içerir. Karboksi terminal alanları, esas olarak dört nörofilament alt biriminin boyutlarını belirleyen glutamik asit ve lizin açısından zengin, değişken uzunlukta kısımlardan oluşur (27).

Farklı nörofilament alt birimleri üretilir üretilmez bir araya gelirler. Bu düzenek nükleotid bağlanması veya hidroliz gerektirmez, büyük ölçüde iyonik güce, pH ve sıcaklığa bağlıdır (245). Nörofilament oluşumunun ilk adımı, NEFL'nin NEFM ya da NEFH ile dimerizasyonudur. İki sarmal bobin dimeri, yarı paralel bir şekilde sıralanarak anti-paralel tetramer oluşturur (246). Tetramerler de birleşerek protofilamentleri oluşturur. Protofilamentler en sonunda 10 nm filamenti oluşturmak için bir araya gelirler. NEFM ve NEFL kuyruk alanları, çok sayıda glutamik asit ile fosforile serin ve treonin kalıntılarından kaynaklanan aşırı negatif yükleri nedeniyle filaman çekirdeğinden dışarı doğru yayılır.

Tüm ara filaman tipleri yapısal iskeletler olarak rol oynasa da, nörofilament alt birim heterojenliği aksonlara özgü yapısal özellikler kazandırır. Nörofilamentlerin bu boşluk doldurma özellikleri, etkili sinir iletimi için kritik önemi olan, büyük çaplı miyelinli periferik sinir aksonlarının çapının genişletilmesindeki işlevlerini kolaylaştırır (247). Nörofilamentler ayrıca, akson çapının genişlemesi (248,249) ve organel dağılımı için önemli olan (250), büyük, metabolik olarak kararlı, sabit nörofilament ağı oluşturmak için akson boyunca diğer hücre iskelet elemanları ile yoğun bir şekilde çapraz bağlanır (27)

Akson kalibrasyonu ve yapısını düzenleme işlevinin yanı sıra, nörofilamentlerin gelişim sırasında nöronal göçte rol aldığı, sinaptik yapı ve fonksiyonu etkilediği bildirilmiştir (23–25). Sinapslarda, özellikle postsinaptik bölgelerde bulunmaları sebebiyle nörotransmisyonda ve davranış modülasyonunda rol oynayabilirler (26).

Her ne kadar nörofilamentler klasik olarak aksonların yapısal bileşenleri olarak görülseler de, son çalışmalardaki kanıtlar, nörofilament alt birimlerinin sinapslarda, özellikle postsinaptik bölgelerde ayrılmaz bileşenler olduğunu ortaya koymuştur. Sinaptik alanda, her bir alt birim, spesifik nörotransmiter reseptörleri ile etkileşerek nörotransmisyonu ve davranışı farklı şekilde modüle etmektedir (27).

2.3.1. Nörofilament Alt Birimlerinin İşlevleri

Yapılan çalışmalar dört nörofilament proteininin postsinaptik yoğunluk (PSD) alanlarında fazlaca bulunan bileşenler olduğunu göstermiştir (251,252). Son zamanlarda Moczulska ve arkadaşları (2014), postnatal maturasyon sırasında (yaşamın ilk 3-8 haftası) farelerde sinaptozomal proteom incelenmesi gerçekleştirmiş, 3422 tanımlanan protein arasında NEFL, NEFM, NEFH ve alfa-interneksin proteinlerinin sinaptozomlarda bulunduğunu belirlemiştir. Bu çalışmada ayrıca sinaps oluşumunun keskin bir şekilde arttığı dönem olan beynin postnatal olgunlaşması sırasında nörofilament seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (253,254).

Yüksek oranda zenginleştirilmiş sinaptik bir protein olan spinofilin, dendritik dikenlerde bulunur, dikenlerin oluşumunu ve işlevini düzenler (255). Baucum ve arkadaşları, spinofilin proteininin fare striatumundaki alfa-interneksin, NEFL ve NEFM'nin N-terminal alanıyla etkileşime girdiğini göstermiştir (256,257). Bu etkileşimin sinaptogenez döneminde fare beyin olgunlaşması sırasında önemli ölçüde arttığı, spinofilin ya da nörofilament proteininin fosforilasyon durumuna bağlı olduğu saptanmıştır (256,258).

NMDA reseptörleri, memeli beyninde sinaptik plastisite ve nöronal gelişim için kritik olan uyarıcı nörotransmitter reseptörleridir (259). Bu reseptörler glutamaterjik sinapsların postsinaptik membranlarında yüksek konsantrasyonda bulunur. Çalışmalarda NEFL'nin NMDA reseptörü NR1 ile doğrudan etkileşime girdiği bulunmuş, bunun sonucunda nörofilamentlerin nöronal plazma membranı içindeki NMDA reseptörlerine bağlanıp reseptörleri sınırlandırabileceği belirtilmiştir (260). NEFL'nin NR1 ile ekspresyonunun aynı zamanda NR1'in yıkılmasını antagonize ettiği, böylece NMDA reseptörünün stabilizasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir (27).

NEFL ayrıca protein fosfataz-I'e (PP1) de bağlanarak nörofilament alt birimlerinin fosforilasyonunu ve NMDA-NR1 reseptörlerinin hücresel dağılımını düzenleyebilir (261). NEFL bir taraftan, NR1 veya PP1 ile etkileşerek sinaptik plastisiteyi düzenlerken (260,261), diğer taraftan NEFL'nin fosforilasyon durumu, uzun süreli potansiyalizasyon (LTP) ve uzun süreli depresyon (LTD) gibi sinaptik plastisite olayları tarafından düzenlenir (27,262,263).

NEFL'nin dendritik yapı ve glutamat reseptör fonksiyonuna etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, NEFL ekspresyonu olmayan farelerde anormal dendritik dikenlerin oluşmasının yanında, aynı zamanda hipokampal bağımlı mekansal bellekte, NMDA reseptör protein ekspresyonunda ve sinaptik plastisitede işlev bozukluğu geliştiği bildirilmiştir (27). LTP, bir kimyasal sinapsın yüksek frekanslı uyarılmasının ardından sinaptik güçte kalıcı bir artıştır ve genellikle öğrenme ve hafızanın altında yatan başlıca hücresel mekanizmalardan biri olarak kabul edilir (264). NEFH ve NEFL alt birimleri olmayan mutant farelerde tetanik uyarımlar sonucunda düşük LTP oluştuğu tespit edilmiş, sinaptik plastisitenin sağlanması için bu proteinlerin gerekli olduğu belirtilmiştir. Aynı zamanda, nörofilament proteinlerinin eksik olduğu farelerde düşük LTP saptanması ile tutarlı olarak, bu farelerin sosyal bellek geliştiremediği ve sosyal etkileşim eksiklikleri gösterdiği tespit edilmiştir (26,27)

2.3.2. Psikiyatrik Hastalıklar ve Nörofilament Proteinleri

Şizofrenide nöron kaybı veya nörodejenerasyon hastalığın gelişimi için temel olarak kabul edilmese de, nöronal ve glial fonksiyonlarda çeşitli değişiklikler olduğu bildirilmiştir. Şizofreni hastalarının postmortem beyin incelemelerinde genellikle dendritik dikenlerin yoğunluğunda azalma dikkat çekmektedir (265,266). Farmakolojik ve biyokimyasal kanıtlar NMDA reseptör hipofonksiyonunun şizofreninin patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığını desteklemektedir (267,268). NEFL, NEFM ve NEFH genlerinin şizofrenide güçlü bir şekilde ilişkili olan kromozomal bölgelere (sırasıyla 8p21, 8p22 ve 22q12) eşlenmesi, bu hastalığa nörofilament proteinlerinin dâhil olduğunu düşündürmektedir (269,270). Daha önce belirtildiği gibi sinapslardaki NEFL, NR1 reseptörünü bağlar ve yıkılmasını önleyerek hücre membranındaki varlığını stabilize eder (260). NR1 ile bağlanarak NMDA reseptör fonksiyonuna etki etmesinin yanı sıra, NEFL'nin şizofrenide etkili bir başka protein olan 14-3-3 gama ile fosforilasyona bağımlı şekilde etkileşime girdiği gösterilmiştir (271,272).

Şizofrenide bilişsel ve davranışsal işlevlerde görevli beyin bölgelerinde NEFL protein seviyelerinin azaldığına ilişkin kanıtlar mevcuttur (273).

Görüntüleme ve hücre çalışmaları, bipolar bozuklukta dorsolateral prefrontal kortekste işlev bozukluğu olduğunu saptamıştır (274,275). Yapılan çalışmalarda NEFL, NEFM ve alfa-interneksin proteinlerinin bipolar bozukluğu olan yetişkinlerin dorsolateral prefrontal korteksinde anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir (276). Başka bir çalışmada bipolar bozukluk tanılı hastaların BOS incelemelerinde NEFL düzeyinin yüksekliği tespit edilmiş, aksonal hasarın bipolar bozukluğa neden olabilecek nöropatolojik bir bileşen olabileceği öne sürülmüştür (34).

Anoreksiya nervosa tanılı hastalarda plazma NEFL düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu gösteren bir çalışma mevcuttur (35).

OSB'li çocukların serum örneklerinde nöronal yapı proteinlerine karşı immunglobulin G (IgG) reaktivitesi araştırılmış, Nörofilament proteinlerine karşı IgG otoantikor düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir (186). Bu çalışmada ayrıca, erken otizmin saptanmasında bir biyobelirteç olarak otoantikor taraması geliştirmek için daha fazla araştırma yapılması gerektiği belirtilmiştir. Anitha ve arkadaşları, postmortem beyin dokularında gen ekspresyon analizi yaparak OSB ve kontrol grubu arasındaki farklılıkları değerlendirmiş, OSB'lilerde ön singulat girus, motor korteks ve talamusta NEFL geninin ekspresyonunun azaldığını bildirmiştir (277).

2.3.3. NEFL Proteininin İncelenmesi

Nöroaksonal hasardan sonra hücre içi nörofilamentler hücre dışı alana sızarak BOS'ta ve kanda artan konsantrasyonlara neden olabilir (32) Nörofilamentler, nöronal hücre hasarı ve sonuçta nöronal hücre ölümünü saptamada diğer olası biyobelirteçlere göre oldukça spesifiktir (32). Bu nedenle, nörofilament alt birimleri nörodejeneratif hastalıklar bağlamında kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. NEFL proteini, NEFM ve NEFH'ye kıyasla BOS ve kanda nispeten daha fazla bulunması ve daha fazla çözünmesi sebebiyle çoğu klinik biyobelirteç çalışmasının odak noktası olmuştur (278) . Kan NEFL düzeylerinin BOS'taki düzeylerle uyumlu olarak, beyindeki aksonal hasar derecesini güvenilir olarak yansıttığı bildirilmiştir (32,279).

NEFL'nin BOS'ta ve kanda artmış seviyelerinin Multiple skleroz, Alzheimer hastalığı ve frontotemporal demans gibi hastalıklarda aksonal hasarı ve nöronal dejenerasyonu gösterdiği birçok çalışmada bildirilmiştir (28–31). Bununla birlikte bipolar bozukluk, anoreksiya nevroza ve şizofreni gibi psikiyatrik hastalıklarda beyinde, BOS'ta veya kanda NEFL ile ilişkili anormal bulgulara rastlanmıştır (33–35). Bu bulgular, nörofilament proteinlerindeki değişikliklerin sadece çeşitli nörolojik hastalıklara yol açan aksonal patoloji ile ilişkili olmakla kalmayıp, aynı zamanda bilişsel işlevlerde ve nöropsikiyatrik hastalıkların patogenezinde önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

NEFL'nin sinaptogenezde, sinaptik plastisisitede, aksonal ve dendritik yapıda önemli rol oynadığı, sinaptik alanlarda düzenleyici işlevlerinin olduğu ve eksikliğinde yapısal, bilişsel ve davranışsal anormallikler gözlendiği bildirilmiştir (27). OSB'lilerde nöron ve sinaps yapısında, işlevlerinde bozulmalar olduğu (10,11,280,281), OSB'li bireylerin bazı beyin bölgelerinde NEFL geninin ekspresyonunun azaldığı, serumlarında nörofilament otoantikorlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (186,277). Bununla birlikte OSB'de devam eden nöron hasarı olduğunu düşündüren bulgular bildirilmiştir (16).

NEFL nöron hasarının veya nörodejenerasyonun göstergelerinden biri olarak kabul görmüştür. Bildiğimiz kadarıyla, otizmi olan çocuk ve ergenlerde NEFL'nin serum düzeyine yönelik hiçbir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmada OSB'li çocuk ve ergenlerin serum NEFL düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre değişmiş olabileceği öngörülmüştür. Çalışmamızda NEFL düzeylerinin sağlıklı popülasyonla karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Çalışmamızda ikincil olarak, serum NEFL düzeyinin OSB alt gruplarında değişiklik gösterip göstermediği, OSB belirti şiddeti ve davranış sorunlarının şiddeti ile serum NEFL düzeyleri arasında ilişki olup olmadığı araştırılmaktadır.

OSB'li bireylerde serum NEFL düzeyinin saptanması sadece nöropatolojik mekanizmaların aydınlatılmasına değil, aynı zamanda hastalık sürecinin değerlendirilmesine ve yeni tedavi yöntemleri geliştirilmesi üzerine yapılacak çalışmalara da katkı sağlayabilir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Örneklemi

Araştırmaya 15 Mart 2019 - 15 Haziran 2019 tarihleri arasında Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı kliniğinde yatarak tedavi gören veya polikliniğimize ayaktan başvuran, OSB tanısı yeni konulmuş veya kliniğimizde OSB tanısı ile takip edilen ve çalışma grubu için belirlenen dâhil edilme ölçütlerini karşılayan 53 çocuk ve ergen 'OSB grubu' olarak alınmıştır. Kliniğimiz polikliniğine danışmanlık almak için başvuran, kontrol grubu için belirlenen dâhil edilme ölçütlerini karşılayan ve çalışmamıza katılmayı kabul eden, OSB grubu ile yaşları bakımından benzer 35 sağlıklı çocuk ve ergen, 'kontrol grubu' olarak araştırmaya dâhil edilmiştir.

Çalışmanın finansal kaynağı araştırmacılar tarafından sağlanmıştır. Çalışma "Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu" tarafından 26 Şubat 2019 tarihinde onaylanmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm ailelerden ve sekiz yaşından büyük sağlıklı çocuklardan yazılı onam alınmıştır. Bilgilendirilmiş gönüllü onam formları Ek-1'de sunulmuştur.

3.2. Olgu ve Kontrol Grubunun Seçimi

3.2.1. OSB Grubu İçin Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 3-18 yaş aralığında olmak
- DSM-V tanı kriterlerine göre Otizm Spektrum Bozukluğu tanısı almak
- Çalışmaya katılmakta gönüllü olmak

3.2.2. OSB Grubu İçin Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- 3 yaşından küçük, 18 yaşından büyük olmak
- Akut veya kronik, uzun süreli izlem gerektiren sistemik, metabolik, nörolojik, hematolojik, onkolojik ve infektif bir hastalığın olması
- Alkol ve madde bağımlılığı ek tanılarının olması
- Ağır kafa travması öyküsünün olması
- Herhangi bir nedenle çalışmaya katılmakta gönüllü olmamak

3.2.3. Kontrol Grubu İçin Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 3-18 yaş aralığında olmak
- Psikiyatrik hastalığın olmaması
- Çalışmaya katılmakta gönüllü olmak

3.2.4. Kontrol Grubu İçin Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- 3 yaşından küçük, 18 yaşından büyük olmak
- DSM-V kriterlerine göre psikiyatrik hastalık tanısının olması
- Akut veya kronik, uzun süreli izlem gerektiren sistemik, metabolik, nörolojik, hematolojik, onkolojik ve infektif bir hastalığın olması
- Herhangi bir nedenle çalışmaya katılmakta gönüllü olmamak

3.3. Araştırmada Kullanılan Gereçler

3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Çalışmaya katılanların yaşı, cinsiyeti, eğitim düzeyi, okul başarısı, akran ilişkileri, OSB tanısının konulma yaşı, almakta olduğu eğitsel ve medikal tedaviler, ek psikiyatrik tanıları, perinatal öyküsü, doğum öyküsü ve komplikasyonları, gelişim öyküsü gibi klinik bilgiler, aileyle ilgili olarak; anne ve babanın yaşı, eğitim düzeyi, birliktelik durumu, çalışma durumları, ailenin aylık geliri, anne - babada veya diğer aile bireylerinde tıbbi ve/veya psikiyatrik hastalık bulunma öyküsü gibi özellikler, bu

çalışma için oluşturulan bir veri formu ile klinisyen tarafından değerlendirilmiş ve kaydedilmiştir.

3.3.2. Çocuk ve Gençler için Duygulanım Bozukluğu ve Şizofreni Ölçeği, Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (ÇDŞG-ŞY, Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children Present and Lifetime Version, K-SADS PL)

Çocuk ve ergenlerin DSM-III ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini belirlemek amacıyla Kaufman ve arkadaşları (1997) tarafından geliştirilen, yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur (282). Formun ilk bölümünde, çocuğun demografik bilgileri, gelişim öyküsü, sağlık durumu, okul durumu ve arkadaş ilişkileri gibi bilgiler yapılandırılmamış bir görüşme ile alınır. İkinci bölüm, 200 kadar özgül belirti ve davranışı değerlendirir. Üçüncü bölüm, genel değerlendirme ve gözlem sonuçlarını içermektedir. Bu form, anne-baba ve çocuğun kendisiyle görüşme yoluyla uygulanır ve tüm kaynaklardan (anne-baba, çocuk, okul) alınan bilgiler doğrultusunda puanlama yapılır. ÇDŞG-ŞY için Türkçe geçerlilik ve güvenirlilik çalışması Gökler ve arkadaşları (2004) tarafından yapılmıştır (283).

3.3.3. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ), (Childhood Autism Rating Scale, CARS)

Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (CARS), otizm belirtilerinin bulunmadığı zihinsel yetersizlik klinik tablosunun, otizmden ayırt edilebilmesine yönelik geliştirilmiş bir davranışsal derecelendirme ölçeğidir (284). Schopler ve ark. (1980) tarafından geliştirilmiştir, 15 maddeden oluşur. Özellikle otizmli çocukları, eğitilebilir zihinsel yetersizliği bulunan çocuklardan ayırmada etkindir (284). Aynı zamanda, otizmin şiddetini ‘‘hafif-orta’’ ve ‘‘ağır’’ olarak belirlemeye olanak sağlar (285). DSM- IV ile uyumludur, okul öncesi dönemden itibaren tüm yaş gruplarına uygulanabilir (284,286). Ölçekte toplam puanlar 15-60 aralığında değişmektedir. Toplam puanın 30 ve üzerinde olması otizmin varlığını ortaya koymaktadır. 30-36.5 aralığında değişen puanlar hafif-orta şiddette otizmi, 37-60 puan aralığındaki puanlar ise ağır otizmi göstermektedir (287,288). Ülkemizde ölçeğin Türkçe uyarlaması ilk

önce Sucuoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmış (289), daha sonra Gassaloğlu, Baykara ve arkadaşları tarafından geçerlilik ve güvenirlik analizleri genişletilmiştir (290).

3.3.4. Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDKL), (Aberrant Behavior Checklist, ABC)

SDKL, otizmli çocuklarda davranış sorunlarını belirlemek amacıyla Aman ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (291). 58 maddeden oluşan, 0 (‘‘böyle bir sorun yok’’) ile 3 (‘‘çok rahatsız edici’’) arasında değişen dört puanlama derecelendirmesi olan, beş faktörlü bir ölçektir. SDKL'nin alt ölçekleri, (I) İrritabilite, Ajitasyon, Ağlama, (II) Letarji, Sosyal İçe Çekilme, (III) Stereotipik Davranış, (IV) Hiperaktivite ve (V) Konuşma Sorunu şeklinde belirlenmiştir (291). Ölçeğin Türkçe versiyonunun geçerliliği 2009 yılında Karabekir ve Aman tarafından yapılmıştır (292).

3.3.5. Klinik Global İzlenim Ölçeği – Hastalık Şiddeti (CGI-S)

Klinik Global İzlenim Ölçeği, Guy (1976) tarafından, klinik çalışmalarda hastanın değerlendirilmesini ve tedavi sürecinde ortaya çıkan değişiklikleri gözlemlemek amacıyla geliştirilmiştir (293). Bu ölçek gözlemci tarafından puanlanır, hastalık şiddeti, düzelme ve yan etki şiddetini içeren 3 sorudan oluşur. Bu çalışmada yalnızca hastalık şiddeti (CGI-S) bölümü kullanılmıştır. CGI-S, 1-7 puan aralığında derecelendirilir. Hastalar, klinisyen tarafından ölçeğin doldurulduğu sıradaki rahatsızlığının şiddetine göre 1 ile 7 puan arasında değerlendirilir; 1=Normal, hasta değil, 2=Ruhsal hastalık sınırda, 3=Hafif derecede hasta, 4=Orta derecede hasta, 5=Belirgin derecede hasta, 6=Şiddetli derecede hasta, 7=En ağır derecede hasta, olarak puanlanır (293)

3.4. Biyokimyasal İşlemler

3.4.1 Serum NEFL Düzeyinin Ölçümü ve Hesaplanması

Çalışmaya dâhil edilen hasta ve kontrol grubu katılımcılarından saat 09.00'da biyokimya tüpüne 10 cc miktarında venöz kan örnekleri alınmıştır. Toplanan kan örnekleri 3000 devirde 15 dakika kadar santrifüj edilmiş ve elde edilen serumlar daha sonra biyokimyasal analize kadar -20°C buzdolabında eppendorflar içerisinde muhafaza edilmiştir.

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Biyokimya Ana Bilim Dalı Laboratuvarları'nda NEFL'ye ait serum değerleri, çift antikor sandviç enzim immunoassay (ELISA) yöntemi ile Human NEFL (Neurofilament, Light Polypeptide) ELISA Kit (Cloud Clone USCNK marka, SEE038Hu- Detection Range: 15.6- 1000 pg/mL; Sensitivity: 6.2 pg/mL) aracılığıyla belirlenmiştir.

Kitin içinde bulunan mikroplaka, NEFL'ye özgü bir antikor ile önceden kaplanmıştır. Standartlar veya numuneler, mikroplaka kuyularına eklenir ve NEFL'ye özgü biyotin ile konjüge edilmiş antikorlar ile birleştirilir. Daha sonra, Horseradish Peroksidaz (HRP) ile konjuge edilen Avidin, her bir mikroplaka kuyusuna eklenir ve inkübe edilir. TMB substrat solüsyonu eklendikten sonra sadece NEFL, biyotin-konjüge antikor ve enzim- konjüge Avidin içeren kuyularda renk değişikliği gözlenir. Enzim- substrat reaksiyonu, sülfürik asit çözeltisi eklenerek sona erdirilir ve kuyunun optik yoğunluğu (OD) 450nm ± 10nm dalga boyunda ölçülür. Numunelerdeki NEFL konsantrasyonu, numunelerin OD'si ile standart eğri karşılaştırılarak belirlenir.

3.5. Yöntem

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı kliniğimize başvuran tüm katılımcılarla önceden, deneyimli bir klinisyen tarafından görüşme yapılmıştır. Kliniğimize yeni başvuran veya kliniğimizde takipli bütün OSB tanılı çocuklara gelişim dönemine uygun standardize bir gelişim değerlendirme testi veya zekâ testi rutin olarak uygulanmaktadır. Akut veya kronik hastalıkları olan otizmli çocuklar çalışma dışında bırakılmıştır. OSB tanılı çocuklardan çalışmaya alınma

kriterlerini karşılayanlar ve ebeveynleri, çalışma hakkında bilgilendirilip, gönüllü onam formunu okumaları ve ilgili yerleri doldurmaları istendi. 3- 6 yaş aralığındaki olgular için DSM-V' e dayalı tanısal psikiyatrik görüşme yapılarak, 6-18 yaş aralığındaki olgular için DSM-V'e dayalı tanısal psikiyatrik görüşme ve ÇDŞG-ŞY yapılarak OSB tanıları doğrulandı ve eş tanılar değerlendirildi. Sosyodemografik veri formundaki sorular hastaya veya ailesine sorularak klinisyen tarafından dolduruldu. Klinisyen tarafından OSB grubuna, klinikteki belirtilerin incelenmesi ve ailenin bildirimi doğrultusunda CARS ölçeği uygulandı. OSB grubunda hastalığın şiddeti klinisyen tarafından CGI-S ile değerlendirildi, ardından ebeveynlerin SDKL ölçeğini puanlaması sağlandı. Araştırmaya katılan OSB tanılı hastalardan sabah saat 09.00'da 10 cc periferik venöz kan alındı. Kanların serumları ayırılarak biyokimyasal analize kadar -20ºC'de derin dondurucuda saklandı. Hastaların boyu, kilosu ve tansiyon arteriyel değerleri servis hemşiresi tarafından ölçüldü.

Akut veya kronik hastalıkları bulunmayan sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dâhil edildi. Kontrol grubu için çalışmaya alınma kriterlerini karşılayanlara ve ebeveynlerine çalışma hakkında bilgi verildi, gönüllü onam formunu okuyup doldurmaları istendi. 3- 6 yaş aralığındaki katılımcılar için DSM-V' e dayalı tanısal psikiyatrik görüşme yapılarak, 6- 18 yaş aralığındaki katılımcılar için DSM-V'e dayalı tanısal psikiyatrik görüşme ve ÇDŞG-ŞY yapılarak psikiyatrik tanıları bulunmadığı doğrulandı. Sosyodemografik veri formundaki sorular hastaya veya ailesine sorularak klinisyen tarafından dolduruldu. Ardından kontrol grubu katılımcılarından sabah saat 09.00'da 10 cc periferik venöz kan alındı, kanların serumları ayırılarak -20ºC'de derin dondurucuda saklandı. Kontrol grubunun boy, kilo ve tansiyon arteriyel değerleri servis hemşiresi tarafından ölçüldü ve kaydedildi. Daha sonra kan örneklerinin NEFL düzeylerini saptamak için biyokimyasal analizi yapıldı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen verilerin tüm istatistiksel analizleri IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Statistics Versiyon 23.0 programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Analizlere başlamadan önce, sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu ''Kolmogorov Smirnov Normallik Testi'' kullanılarak

test edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli değişkenler için ‘ortalama ± standart sapma’ ve ‘ortanca (minimum-maksimum)’ şeklinde, kategorik değişkenler için ‘frekans (yüzde)’ şeklinde sunulmuştur. OSB grubu ve kontrol grubunda sayısal değişkenlere ilişkin karşılaştırmalar iki grup arasında parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda Student t-testi, sağlanmaması durumunda Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Student t-testi verileri ilgili ‘p değeri ve t değeri’ ile açıklanıyorken, Mann-Whitney U Testi verileri ilgili ‘p değeri ve Z değeri’ ile açıklanmıştır. Kategorik değişkenlere ilişkin karşılaştırmalar ise Ki-kare ve Fisher’ın Kesin Testi’nden uygun olanı ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler arasındaki uyumu test etmek için normal dağılıma uygunlukları değerlendirildikten sonra Pearson ya da Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler ‘Pearson’ ya da ‘Spearman korelasyon katsayısı (r) ve ilgili p değeri’ ile açıklanmıştır. Yapılan analizlerde istatistiksel anlamlılık değeri $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. OSB ve Kontrol Grubundaki Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerine İlişkin Veriler

Çalışmamıza dâhil edilen OSB tanılı çocukların (n=53) yaş ortalaması 9.39 (±0.54) yıl olup, %77.4'i (n=41) erkek ve %22.6'sı (n=12) kız olarak saptanmıştır. Kontrol grubu çocukların (n=35) ise yaş ortalaması 9.25 (± 0.69) yıl olup, % 57.1'i (n=20) erkek ve % 42.9'u (n=15) kız olarak saptanmıştır. Gruplar arasında yaş ortalamaları (p=0.864; Z= -0.171) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken cinsiyetler (p=0.044) arasında anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. OSB ve kontrol grubu çocukların yaş ve cinsiyet dağılımları

		Kontrol Grubu (n=35)	**OSB Grubu (n=53)**	**Toplam (n=88)**	**p**
Yaş (yıl)	Ortalama ± SS	9.25 ± 0.69	9.39 ± 0.54	9.34 ± 4.00	0.864*
	Ortanca[min-max]	8.50 [3-17]	8.50 [3.5-17]	8.50 [3-17]	Z=- 0.171
Cinsiyet n (%)	Erkek	20 (57.1)	41(77.4)	61 (69.3)	0.044**
	Kız	15 (42.9)	12 (22.6)	27 (30.7)	

*Mann-Whitney U Testi, **Pearson Ki-kare Testi, Not: Yüzdeler sütun yüzdesidir.

OSB ve kontrol grubundaki çocukların eğitim durumları incelendiğinde (Tablo 2), OSB tanılı çocukların (n=53) %7.5'i (n=4) okula başlamamış, %5.7'si (n=3) kreş, %11.3'ü (n=6) anaokulu, %50.9'u (n=27) ilkokul, %11.3'ü (n=6) ortaokul, %13.3 'ü (n=7) lise eğitimi almaktadır. Kontrol grubu çocukların (n=35) %14.3'ü (n=5) okula başlamamış, %14.3'ü (n=5) anaokulu, %34.3'ü ilkokul (n=12), %25.7'si (n=9) ortaokul, %11.4'ü (n=4) lise eğitimi almaktadır, kontrol grubu çocuklardan kreş eğitimi alan saptanmamıştır. Gruplar arasında eğitim durumları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p= 0.221).

Tablo 2. OSB ve kontrol grubu çocukların eğitim durumlarının incelenmesi

Eğitim Durumu	Kontrol Grubu (n=35)		OSB Grubu (n=53)		Toplam (n=88)		p
	n	%	n	%	n	%	
Okula başlamamış	5	14.3	4	7.5	9	10.2	
Kreş	0	0.0	3	5.7	3	3.4	
Anaokulu	5	14.3	6	11.3	11	12.5	0.221*
İlkokul	12	34.3	27	50.9	39	44.3	
Ortaokul	9	25.7	6	11.3	15	17.0	
Lise	4	11.4	7	13.3	11	12.6	

* Pearson Ki-kare Testi

Örgün eğitime devam eden OSB ve kontrol grubu çocukların ebeveyn bildirimleri doğrultusunda genel okul başarısı (sınıf düzeyine göre düşük, orta, yüksek veya çok yüksek) karşılaştırıldığında, OSB grubundan örgün eğitime devam eden 49 olgunun %28.6'sının (n=14) okul başarısının düşük, %32.7'sinin (n=16) orta, %28.6'sının (n=14) yüksek, %10.1'inin (n=5) çok yüksek olduğu bildirilmiştir. Kontrol grubundan örgün eğitime devam eden 30 olgunun %20'sinin (n=6) okul başarısının orta, %40'ının (n=12) yüksek, %40'ının (n=12) çok yüksek olduğu bildirilmiştir (Tablo 3). Gruplar arasında okul başarısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Örgün eğitime devam eden katılımcıların değerlendirildiği bu analizde, OSB grubunun okul başarısının kontrol grubuna kıyasla belirgin olarak düşük olduğu saptanmıştır.

Tablo 3. Örgün eğitime devam eden OSB ve kontrol grubu çocukların sınıf düzeyine göre genel okul başarısı bakımından incelenmesi

Sınıf Düzeyine Göre Genel Okul Başarısı	Kontrol Grubu (n=30)		OSB Grubu (n=49)		Toplam (n=79)		p
	n	%	n	%	n	%	
Düşük	0	0	14	28.6	14	17.7	
Orta	6	20.0	16	32.7	22	27.8	
Yüksek	12	40.0	14	28.6	26	32.9	<0.001*
Çok Yüksek	12	40.0	5	10.1	17	21.6	
Toplam	30	100.0	49	100.0	79	100.0	

***** Pearson Ki-kare Testi

OSB ve kontrol gruplarının ebeveyn bildirimlerine göre akran ilişkileri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak belirgin anlamlı fark bulunmuştur (p<0.001). Kontrol grubu olguların %100'ünün (n=35) yeterli sayıda arkadaşa sahip olduğu, OSB grubu olguların ise %49.1'inin (n=26) akran ilişkisi kuramadığı, %30.2'sinin (n=16) akran ilişkilerinde sorun yaşadığı, %18.9'unun (n=10) arkadaş sayısının yetersiz olduğu ve %1.8'inin (n=1) yeterli sayıda arkadaşı olduğu saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4.OSB ve kontrol grubu çocukların ebeveyn bildirimlerine göre akran ilişkileri bakımından incelenmesi

Akran İlişkileri (Ebeveyn Bildirimi)	Kontrol Grubu		OSB Grubu		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
İlişki kuramıyor	0	0.0	26	49.1	26	29.5	
Sorun yaşıyor	0	0.0	16	30.2	16	18.2	
Yetersiz sayıda arkadaşı var	0	0.0	10	18.9	10	11.4	<0.001*
Yeterli sayıda arkadaşı var	35	100.0	1	1.8	36	40.9	
Toplam	35	100.0	53	100.0	88	100.0	

***** Pearson Ki-kare Testi

OSB ve kontrol grubu çocuklar, ebeveynlerinin birliktelik durumuna göre (evli, boşanmış-ayrı yaşıyorlar) karşılaştırıldıklarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=1.000). OSB grubu çocukların (n=52) %90.4'ünün (n=47) ebeveynlerinin evli, %9.6'sının boşanmış-ayrı yaşıyor olduğu, kontrol grubu çocukların (n=35) %91.4'ünün (n=32) ebeveynlerinin evli, %8.6'sının (n=3) boşanmış-ayrı yaşıyor olduğu saptanmıştır (Tablo 5). OSB grubundaki 1 olguda ebeveynin vefatı durumuna rastlanmıştır. Bu analiz 87 kişi üzerinden yapılmıştır.

Tablo 5. OSB ve kontrol grubu çocukların ebeveynlerinin birliktelik durumuna göre karşılaştırılmaları

Ebeveyn Birliktelik Durumu	**Kontrol Grubu**		**OSB Grubu**		**Toplam**		**p**
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
Evli	32	91.4	47	90.4	79	90.8	
Boşanmış	3	8.6	5	9.6	8	9.2	1.000*
Toplam	35	100.0	52	100.0	87	100.0	

*Fisher'in Kesin Testi

4.2. OSB ve Kontrol Grubundaki Olguların Ailelerinin Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerine İlişkin Veriler

OSB grubu çocukların annelerinin doğumdaki yaş ortancası 28.0 (17.0-40.0) yıl olup, babalarının doğumdaki yaş ortancası 30.5 (22.0-45.5) yıl olarak saptanmıştır. Kontrol grubu çocukların ise annelerinin doğumdaki yaş ortancası 27.0 (20.0-40.0) yıl olup, babalarının doğumdaki yaş ortancası 32.0 (22.0- 41.0) yıl olarak saptanmıştır. Gruplar arasında annelerin doğumdaki yaşları bakımından (p=0.814; Z=-0.235) ve babaların doğumdaki yaşları bakımından (p=0.988; t= -0.015) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 6).

Tablo 6. Ebeveynlerin doğumdaki yaşlarının karşılaştırılması

		Kontrol Grubu(n=35)	**OSB Grubu (n=53)**	**p**
		Ortanca [min-max]	Ortanca [min-max]	
		Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
Yaş (yıl)	Anne	27.0 [20- 40]	28.0 [17- 40]	0.814*
		27.85 ± 4.82	27.35 ± 4.18	Z= -0.235
	Baba	32.0 [22- 41]	30.5 [22- 45.5]	0.988**
		31.34 ± 4.41	31.35 ± 5.14	t= -0.015

*Mann-Whitney U Testi, ** Bağımsız Örneklemler t-Testi

OSB ve kontrol grubu çocukların annelerinin eğitim düzeyleri incelendiğinde (Tablo 7), OSB grubu çocukların annelerinin (n=53) %39.6'sı (n=21) ilkokul, %24.5'i (n=13) ortaokul, %20.8'i (n=11) lise, %15.1'i (n=8) üniversite/yüksekokul düzeyinde eğitim almıştır. Kontrol grubu çocukların annelerinin (n=35) %8.6'sı (n=3) ilkokul, %14.3'ü (n=5) ortaokul, %45.7'si (n=16) lise, %31.4'ü (n=11) üniversite/yüksekokul düzeyinde eğitim almıştır. Gruplar arasında annelerin eğitim düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0.001).

Tablo 7. Annelerin eğitim düzeylerinin karşılaştırılması

Anne Eğitim Düzeyi	**Kontrol Grubu**		**OSB Grubu**		**Toplam**		**p**
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
İlkokul	3	8.6	21	39.6	24	27.3	
Ortaokul	5	14.3	13	24.5	18	20.5	
Lise	16	45.7	11	20.8	27	30.7	0.001*
Üniversite/ Yüksekokul	11	31.4	8	15.1	19	21.5	
Toplam	35	100.0	53	100.0	88	100.0	

* Pearson Ki-kare Testi

OSB grubu çocukların babalarının (n=53) %24.5'i (n=13) ilkokul, %18.9'u (n=10) ortaokul, %28.3'ü (n=15) lise, %28.3'ü (n=15) üniversite/yüksekokul düzeyinde eğitim almıştır (Tablo 8). Kontrol grubu çocukların babalarının(n=35) %2.9'u (n=1) ilkokul, %8.6'sı (n=3) ortaokul, %34.3'ü (n=12) lise, %54.2'si (n=19)

üniversite/yüksekokul düzeyinde eğitim almıştır. Gruplar arasında babaların eğitim düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0.009).

Tablo 8. Babaların eğitim düzeylerinin karşılaştırılması

Baba Eğitim Düzeyi	**Kontrol Grubu**		**OSB Grubu**		**Toplam**		**p**
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
İlkokul	1	2.9	13	24.5	14	15.9	
Ortaokul	3	8.6	10	18.9	13	14.8	
Lise	12	34.3	15	28.3	27	30.7	0.009*
Üniversite/ Yüksekokul	19	54.2	15	28.3	34	38.6	
Toplam	35	100.0	53	100.0	88	100.0	

* Pearson Ki-kare Testi

OSB ve kontrol grupları ebeveynlerin çalışma durumları bakımından karşılaştırıldıklarında, OSB grubu çocukların annelerinin %13.2'si (n=7), kontrol grubu çocukların annelerinin %40.0'ı (n=14) çalışmaktadır. OSB grubu çocukların babalarının %96.2'si (n=51), kontrol grubu çocukların babalarının %97.1'i (n=34) çalışmaktadır (Tablo 9). Gruplar arasında babaların çalışma durumu bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken (p=1.000), annelerin çalışma durumu bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür (p=0.004).

Tablo 9. Ebeveynlerin çalışma durumları

Çalışma Durumu		**Kontrol Grubu (n=35)**		**OSB Grubu (n=53)**		**Toplam (n=88)**		**p**
		n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
Anne	Çalışmıyor	21	60.0	46	86.8	67	76.1	0.004*
	Çalışıyor	14	40.0	7	13.2	21	23.9	
Baba	Çalışmıyor	1	2.9	2	3.8	3	3.4	1.000**
	Çalışıyor	34	97.1	51	96.2	85	96.6	

* Pearson Ki-kare Testi, ** Fisher'in Kesin Testi

OSB grubu ve kontrol grubu arasında ailenin aylık gelir düzeyleri (<2123, 2123-6919, >6916 TL) bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur (p=0.032) (Tablo 10).

Tablo 10. Grupların aylık gelir düzeylerinin karşılaştırılması

Aylık Gelir Düzeyi	**Kontrol Grubu**		**OSB Grubu**		**Toplam**		**p**
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
<2123	6	17.1	22	41.5	28	31.8	
2123-6919	13	31.1	18	34.0	31	35.2	0.032*
>6919	16	45.7	13	24.5	29	33.0	
Toplam	35	100.0	53	100.0	88	100.0	

* Pearson Ki-kare Testi

OSB grubu çocukların annelerinin %9.4'ünde (n=5), babalarının %3.8'inde (n=2) psikiyatrik hastalık tanısı mevcutken, kontrol grubu çocukların annelerinin %2.9'unda (n=1) psikiyatrik hastalık tanısı bulunmaktadır. Kontrol grubu çocukların babalarında psikiyatrik hastalık tanısı bildirilmemiştir. OSB ve kontrol grubu çocuklar ebeveynlerinde psikiyatrik hastalık bulunma durumuna göre karşılaştırıldıklarında (Tablo 11), gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (anne; p=0.396, baba; p=515).

Tablo 11. Ebeveynlerde psikiyatrik hastalık durumları

Ebeveynlerde Psikiyatrik Hastalık		**Kontrol Grubu (n=35)**		**OSB Grubu (n=53)**		**Toplam (n=88)**		**p**
		n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
Anne	Yok	34	97.1	48	90.6	82	93.2	0.396*
	Var	1	2.9	5	9.4	6	6.8	
Baba	Yok	35	100.0	51	96.2	86	97.7	0.515*
	Var	0	0.0	2	3.8	2	2.3	

* Fisher'in Kesin Testi

OSB ve kontrol grubu çocuklar, ailelerinde psikiyatrik hastalık bulunma durumları bakımından karşılaştırıldıklarında (Tablo 12), OSB grubu çocukların (n=53) %37.7'sinin (n=20) ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü mevcutken, kontrol grubunun (n=35) %17.1'inin (n=6) ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü olduğu bulunmuştur. Gruplar arasında ailede psikiyatrik bulunma durumu bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur (p=0.038). OSB ve kontrol grubu çocuklar, ailelerinde yaygın tıbbi hastalık bulunma durumuna göre karşılaştırıldıklarında (Tablo…20); OSB grubu çocukların (n=53) %20.8'inin (n=11), kontrol grubu çocukların (n=35) %5.7'sinin (n=1) ailesinde yaygın tıbbi hastalık bulunduğu saptanmıştır. Gruplar arasında ailede yaygın tıbbi hastalık bulunma durumu bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0.052).

Tablo 12. Ailede tıbbi hastalık ve psikiyatrik hastalık bulunma durumları

		Kontrol Grubu (n=35)		**OSB Grubu (n=53)**		**Toplam (n=88)**		**p**
		n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
Ailede Psikiyatrik Hastalık	Yok	29	82.9	33	62.3	62	70.5	0.038*
	Var	6	17.1	20	37.7	26	29.5	
Ailede Tıbbi Hastalık	Yok	34	94.3	42	79.2	76	85.2	0.052*
	Var	1	5.7	11	20.8	12	14.8	

* Pearson Ki-kare Testi

4.3. OSB ve Kontrol Grubundaki Olguların Prenatal, Natal ve Postnatal Dönem Özelliklerine İlişkin Veriler

OSB ve kontrol grubu çocuklarda prenatal dönemde maruz kalınan zorlu koşullar (düşük riski, annenin sigara, alkol ve madde kullanımı, tıbbi ilaç kullanımı, travma maruziyeti, prenatal enfeksiyon) incelendiğinde OSB grubu çocukların (n=53) %15.1'inde (n=8) düşük riski, %15.1'inde (n=8) sigara maruziyeti, %1.9'unda (n=1) travma maruziyeti, %13.2'sinde (n=7) tıbbi ilaç kullanımı, %1.9'unda (n=1) prenatal enfeksiyon öyküsü saptanmıştır. Kontrol grubu çocuklarda prenatal dönemde zorlu koşullara maruziyet bildirilmemiştir. OSB grubunda kontrol grubuna kıyasla, düşük riski (p=0.02*), annenin sigara (p=0.02*) ve tıbbi ilaç

kullanımı (p=0.039*) gibi prenatal özellikler ististiksel olarak anlamlı derecede yüksek oranda bulunmuştur (*Fishler'in kesin testi).

OSB ve kontrol grubundaki çocukların doğum şekilleri incelendiğinde (Tablo 13); OSB grubu çocukların %37.7'sinin (n=20) doğum şeklinin sezaryen (C/S), %62.3'ünün (n=33) doğum şeklinin normal spontan vajinal yol (NSVY) olduğu, kontrol grubu çocukların %37.1'inin (n=13) doğum şeklinin C/S, %62.9'unun (n=22) doğum şeklinin NSVY olduğu bulunmuştur. Gruplar arasında doğum şekli bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.955).

Gruplar doğum haftası bakımından incelendiğinde (Tablo 13); OSB grubu çocukların (n=53) %84.9'u (n=45) term, %13.2'si (n=7) preterm, %1.9'u (n=1) postterm doğum; kontrol grubu çocukların %94.3'ü (n=33) term, %5.7'si preterm doğum olarak bildirilmiştir. Kontrol grubu çocuklar arasında postterm doğum öyküsü olan yoktur. OSB ve kontrol grubu arasında doğum haftası bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.363).

Tablo 13. Grupların doğum özellikleri açısından incelenmesi

Doğum Özellikleri		**Kontrol Grubu (n=35)**		**OSB Grubu (n=53)**		**Toplam (n=88)**		**p**
		n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
Doğum Şekli	**NSVY**	22	62.9	33	62.3	55	62.5	0.955*
	C/S	13	37.1	20	37.7	33	37.5	
Doğum Haftası	**Term**	33	94.3	45	84.9	78	88.6	0.363*
	Preterm	2	5.7	7	13.2	9	10.3	
	Postterm	0	0.0	1	1.9	1	1.1	

* Pearson Ki-kare Testi

Gruplar postnatal dönem özellikleri bakımından değerlendirildiğinde OSB grubu çocukların %17'sinde (n=9) postnatal asfiksi, %1.9'unda (n=1) postnatal sarılık öyküsü mevcuttur. Kontrol grubunda hiçbir çocukta postnatal asfiksi, postnatal sarılık öyküsü bulunmamaktadır. Postnatal hipoksi OSB grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek oranda bulunmuştur

(p=0.01, Fishler'in kesin testi). Çocukların hiçbirinde postnatal hipoglisemi, enfeksiyon, intraventriküler kanama öyküsü bildirilmemiştir.

4.4. OSB ve Kontrol Grubunun Gelişimsel Özelliklerine İlişkin Veriler

OSB grubundaki çocukların %5.7'sinde (n=3) başını tutmada gecikme, %9.4'ünde (n=5) desteksiz oturmada gecikme olduğu bildirilmiştir. Kontrol grubundaki çocukların hiçbirinde başını tutmada ve desteksiz oturmada gecikme öyküsü bildirilmemiştir. Olgu ve kontrol grubunda gecikme durumu, ailenin algısına göre belirlenmiştir. Gruplar başını tutma ve desteksiz oturmada gecikme öyküsü bakımından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (başını tutma p= 0.273, desteksiz oturma p=0.152) (Tablo 14).

Gruplar konuşmada gecikme olup olmamasına göre değerlendirildiğinde (Tablo 14), OSB grubu çocukların (n=53) %58.5'inde (n=31) konuşmaya başlamada gecikme olduğu ya da halen anlamlı kelimeleri olmadığı bildirilmişken, kontrol grubu çocukların (n=35) hiçbirinde konuşmada gecikme bildirilmemiştir. Gruplar arasında konuşmada gecikme öyküsü bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0.001).

Gruplar yürümeye başlama yaşı bakımından değerlendirildiğinde OSB grubundaki çocukların (n=53) yürümeye başlama yaş ortancası 13 (9-30) ay, kontrol grubundaki çocukların (n=35) ise 12 (10-13) ay olarak bildirilmiştir (Tablo 15). Yürümeye başlama yaşı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur (p<0.001, Z= - 3.552).

OSB ve kontrol grubu konuşmaya başlama yaşı bakımından değerlendirildiğinde (Tablo 15), OSB grubundaki çocukların (n=46) konuşmaya başlama yaş ortancası 18 (11-96) ay, kontrol grubundaki çocukların (n=35) ise 12 (10-13) ay olarak bildirilmiştir. Konuşmaya başlama yaşı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur (p<0.001, Z= -5.225). OSB grubundaki 7 çocuk konuşma becerisini kazanamadığından analize dâhil edilmemiştir.

Tablo 14. OSB ve kontrol grubu çocukların motor becerileri ve dil gelişimleri bakımından incelenmesi

Gelişim Özellikleri		Kontrol Grubu (n=35)		OSB Grubu (n=53)		Toplam (n=88)		p
		n	%	n	%	n	%	
Başını tutma	Gecikme yok	35	100.0	50	94.3	85	96.6	0.273*
	Gecikme var	0	0.0	3	5.7	3	3.4	
Desteksiz oturma	Gecikme yok	35	100.0	48	90.6	83	94.3	0.152*
	Gecikme var	0	0.0	5	9.4	5	5.7	
Konuşma	Konuşma yok/ Gecikme var	0	0.0	31	58.5	31	35.2	<0.001**
	Gecikme yok	35	100.0	22	41.5	57	64.8	

* Fisher'in Kesin Testi, ****** Pearson Ki-kare Testi

Tablo 15. OSB ve kontrol grubu çocukların konuşma ve yürümeye başlama yaşları

		Kontrol Grubu	OSB Grubu	p
Yürüme yaşı (ay)		(n=35)	(n=53)	
	Ortalama ± SS	11.82 ± 0.92	15.16 ± 4.89	<0.001*
	Ortanca [min-max]	12.00 [10-13]	13.00 [9-30]	Z= - 3.552
Konuşma yaşı (ay)		(n=35)	(n=46)	
	Ortalama ± SS	11.40 ± 0.73	26.89 ± 21.90	<0.001*
	Ortanca [min-max]	12.00 [10-12]	18.00 [11-96]	Z= -5.225

*Mann-Whitney U Testi

Gruplar arasında tuvalet eğitiminin kazanımı değerlendirildiğinde (Tablo 16); OSB grubundaki çocuklardan (n=53) %32.1'inin (n=17), kontrol grubundaki çocuklardan (n=35) ise %5.7'sinin (n=2) tuvalet eğitiminin olmadığı bildirilmiştir. Gruplar arasında tuvalet eğitiminin kazanımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur (p=0.003).

Tablo 16. Grupların tuvalet eğitimleri bakımından incelenmesi

		Kontrol Grubu (n=35)		OSB Grubu (n=53)		Toplam (n=88)		p
		n	%	n	%	n	%	
Tuvalet eğitimi	**Yok**	2	5.7	17	32.1	19	21.6	0.003*
	Var	33	94.3	36	67.9	69	78.4	

* Pearson Ki-kare Testi

OSB ve kontrol grubundaki olguların gelişiminde kazanılmış becerilerin kaybı (regresyon) öyküsü değerlendirildiğinde (Tablo 17); OSB grubundaki çocukların (n=53) %41.5'inde (n=22) regresyon bildirilmiş olup, kontrol grubu çocukların hiçbirinin gelişiminde regresyon öyküsü bildirilmemiştir. Gruplar arasında gelişim döneminde regresyon öyküsü bulunması bakımından istatistiksel olarak anlamlı belirgin bir fark mevcuttur (p<0.001).

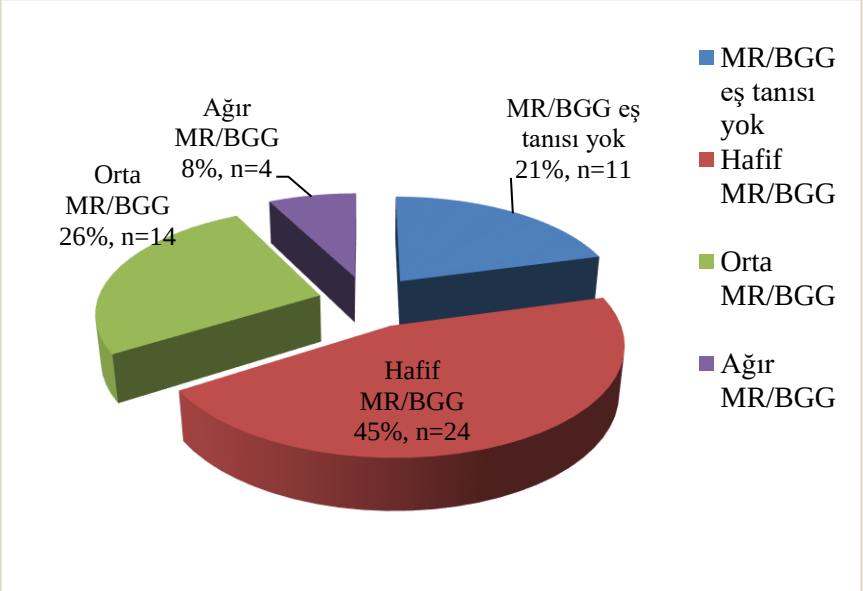
Tablo 17. OSB ve kontrol grubundaki çocuklarda regresyon öyküsünün incelenmesi

Regrasyon Öyküsü		Kontrol Grubu (n=35)		OSB Grubu (n=53)		Toplam (n=88)		p
		n	%	n	%	n	%	
Regresyon	**Yok**	35	100.0	31	58.5	66	75.0	p<0.001*
	Var	0	0.0	22	41.5	22	25.0	

***** Pearson Ki-kare Testi

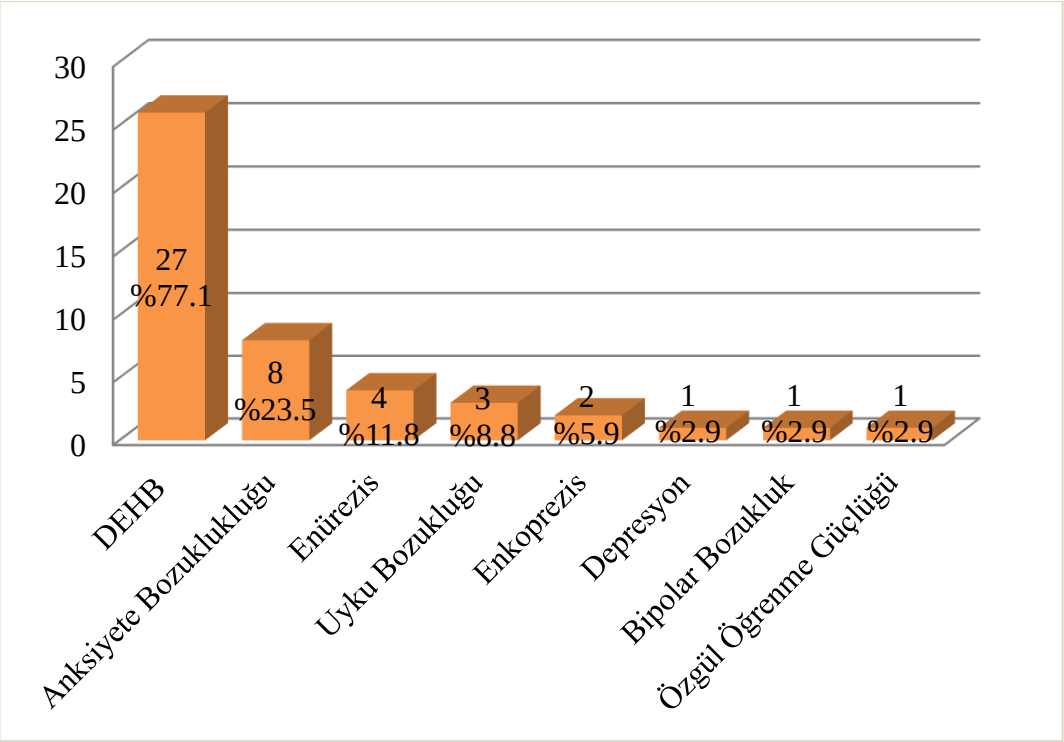
4.5. OSB Grubunun Psikiyatrik Özelliklerine İlişkin Veriler

OSB grubu mental retardasyon (MR)/ bilişsel gelişimde gecikme (BGG) eştanısı bulunma durumuna göre değerlendirildiğinde (Şekil 1); OSB tanılı çocukların %79.25'inde MR/BGG eş tanısı olduğu saptanmıştır. OSB grubunun %20.8'inde (n=11) MR/BGG eş tanısı bulunmazken, %45.3'ünde (n=24) hafif MR/BGG, %26.4'ünde (n=14) orta MR/BGG, %7.5'inde ağır MR/BGG eş tanısı saptanmıştır.



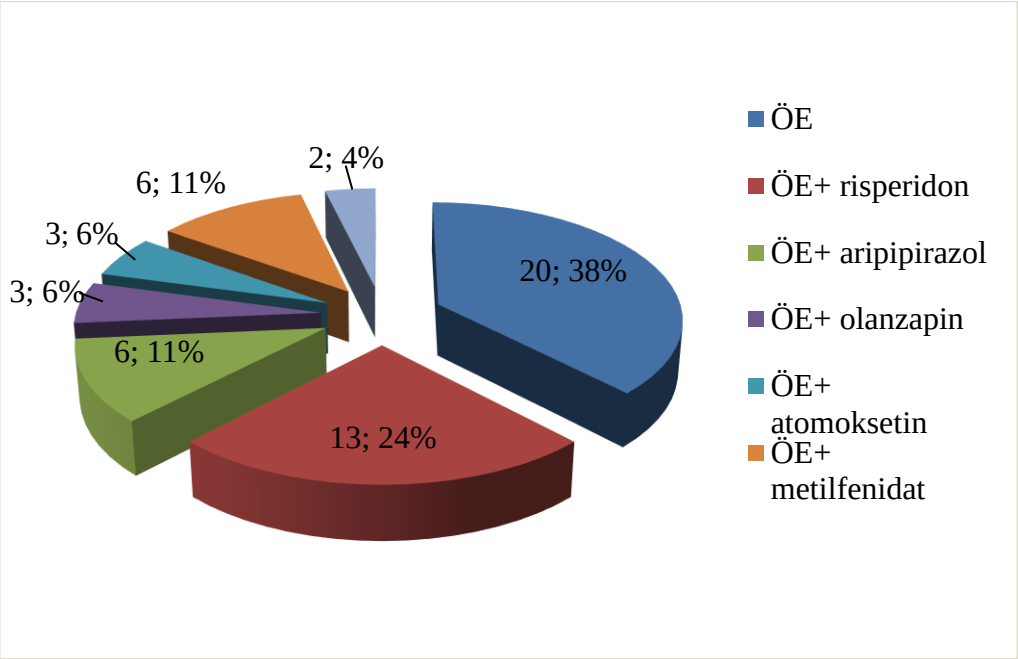
Şekil 1. OSB Grubunda mental retardasyon - bilişsel gelişmede gecikme eş tanısı

OSB grubundaki çocuklar, eşlik eden psikiyatrik hastalıklar bakımından değerlendirildiğinde, OSB tanılı çocukların (n=53), %7.5'inde (n=4) OSB tanısına ek psikiyatrik hastalık saptanmamış olup, %92.5'inde (n=34) başka bir psikiyatrik hastalık birlikteliği bulunmuştur. Psikiyatrik hastalık eş tanısı bulunan 34 çocuktan %77.1'inde (n=27) dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), %23.5'inde (n=8) anksiyete bozukluğu, %11.8'inde (n=4) enürezis, %8.8'inde (n=3) uyku bozukluğu, %5.9'unda (n=2) enkoprezis, %2.9'unda (n=1) depresyon, %2.9'unda (n=1) bipolar bozukluk, %2.9'unda (n=1) özgül öğrenme güçlüğü tanısının birlikteliği saptanmıştır (Şekil 2).



Şekil 2. OSB grubunda psikiyatrik eş tanı birlikteliği

OSB grubundaki çocukların geçmişte ya da halen aldıkları medikal ve eğitsel tedavilerin dağılımı Şekil 3'te gösterilmiştir. Buna göre otizmli çocukların %58.5'i (n=31) medikal tedavi, %96.2'si (n=51) otizme yönelik özel eğitim (ÖE) desteği alırken, %3.8'inde (n=2) hiçbir tedavi öyküsü bulunmamaktadır. Tedavi dağılımı incelendiğinde; OSB grubundaki çocukların %37.7'si (n=20) sadece ÖE desteği alırken, %24.5'i (n=13) ÖE desteği ile birlikte risperidon tedavisi (0.5-4.5 mg/gün), %11'i (n=6) ÖE desteği ile birlikte aripipirazol tedavisi (1-10 mg/gün), %6'sı (n=3) ÖE desteği ile birlikte olanzapin tedavisi (10-20 mg/gün), %6'sı (n=3) ÖE desteği ile birlikte atomoksetin tedavisi (10-43 mg/gün), %11'i (n=6) ÖE desteği ile birlikte metilfenidat tedavisi (10-54 mg/gün) almaktadır.



Şekil 3. OSB grubunda tedavi dağılımı

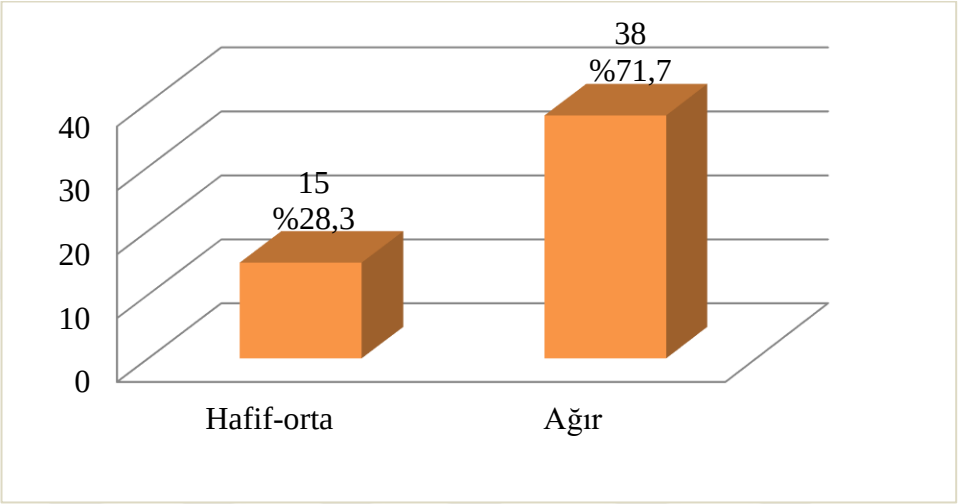
OSB grubundaki çocukların otizm tanı konulma yaşı ortancası 3 (1.5-6.5) yıl olarak saptanmıştır. Tanı konulan çocukların %96.2'si (n=51) özel eğitim desteği almaktadır. Özel eğitim süresi ortancası 5.50 (1-16) yıldır (Tablo 18).

Tablo 18. OSB grubunun otizm tanı konulma yaşı, otizme yönelik özel eğitim durumlarının incelenmesi

OSB tanı konulma yaşı (yıl)	Ortalama ± SS	3.17 ± 1.25	
	Ortanca [min-max]	3.00 [1.5-6.5]	
		n	**%**
Özel eğitim desteği	Yok	2	3.8
	Var	51	96.2
Özel eğitim süresi (yıl)	Ortalama ± SS	6.28 ± 3.97	
	Ortanca [min-max]	5.50 [1-16]	

4.6. OSB Grubunun Belirti Şiddeti Bakımından İncelenmesi ve Ölçek Puanlarına İlişkin Veriler

OSB grubu CARS puanına göre "hafif-orta şiddet otizm" (29.5-36.5) ve "ağır şiddet otizm" (37-60) olarak iki grupta incelendiğinde; OSB grubundaki çocukların %28.3'ünün (n= 15) hafif-orta düzey şiddet grubunda, %71.7'sinin (n=38) ağır şiddet grubunda yer aldığı saptanmıştır (Şekil 4).



Şekil 4. OSB grubunun otizm belirti şiddetine göre alt grupları

OSB grubuna otizm tanı ve şiddet belirleme ölçekleri olarak CARS, CGI-S, SDKL total ve alt ölçekleri uygulanmıştır. OSB grubu ''hafif-orta'' ve ''ağır'' şiddet otizm olarak ayrılıp, grupların ölçek ve alt ölçek puanları değerlendirilmiştir (Tablo 19 ve 20).

Hafif-orta şiddet otizm grubunun CARS puan ortancası 31.5 (30- 36.5). ağır şiddet otizm grubunun CARS puan ortancası 44 (37- 54) bulunmuştur. Gruplar arasında CARS puanları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttur ($p<0.001$, $t= -13.066$).

Hafif-orta şiddet otizm grubunun CGI-S puan ortancası 4 (2- 6), ağır şiddet otizm grubunun CGI-S puan ortancası 5(4- 7) bulunmuştur. Gruplar arasında CGI-S puanları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.001$; $Z= -4.276$).

Tablo 19. Belirti şiddetine göre ayrılan OSB alt gruplarında CARS ve CGI- S puanlarının incelenmesi

	OSB ALT GRUPLARI			
	Hafif - Orta (n=15)	**Ağır (n=38)**	**Toplam (n=53)**	**p t / Z**
	Ortanca [min-max] Ortalama ± SS	Ortanca [min-max] Ortalama ± SS	Ortanca [min-max] Ortalama ± SS	
CARS	31.50 [30- 36.5] 32.10 ± 2.38	44.00 [37- 54] 44.97 ± 4.74	42.50 [30- 54] 41.33 ± 7.19	<0.001* t=-13.066
CGI-S	4.00 [2- 6] 3.73 ± 1.03	5.00 [4- 7] 5.42 ± 1.00	5.00 [2- 7] 4.94 ± 1.26	<0.001** Z= -4.276

* Bağımsız Örneklemler t-Testi, **Mann-Whitney U Testi

Hafif-orta şiddet ve ağır şiddet otizm grubunun SDKL toplam ve alt ölçek puanları incelendiğinde; hafif-orta şiddet otizm grubunun SDKL irritabilite puan ortancası 11 (0-22), ağır şiddet otizm grubunun SDKL irritabilite puan ortancası 19 (2-35) bulunmuştur. Gruplar arasında SDKL irritabilite puanları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p= 0.003; t= -3.163).

Hafif-orta şiddet otizm grubunun SDKL letarji puan ortancası 14 (5-23), ağır şiddet otizm grubunun SDKL letarji puan ortancası 21.5 (6-32) bulunmuştur. Gruplar arasında SDKL letarji puanları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p<0.001; t= -4.322).

Hafif-orta şiddet otizm grubunun SDKL stereotipi puan ortancası 4 (0-13), ağır şiddet otizm grubunun SDKL stereotipi puan ortancası 10 (1- 18) bulunmuştur. Gruplar arasında SDKL stereotipi puanları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p<0.001; t= -4.215).

Hafif-orta şiddet otizm grubunun SDKL hiperaktivite puan ortancası 19 (4-29), ağır şiddet otizm grubunun SDKL hiperaktivite puan ortancası 25 (5- 41) bulunmuştur. Gruplar arasında SDKL hiperaktivite puanları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0.005; t= -2.968).

Hafif-orta şiddet otizm grubunun SDKL toplam puan ortancası 49 (15- 90), ağır şiddet otizm grubunun SDKL toplam puan ortancası 82 (27- 125) bulunmuştur. Gruplar arasında SDKL toplam puanları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.001$; $t= -3.785$).

Hafif-orta şiddet otizm grubunun SDKL konuşma sorunu puan ortancası 6 (0-12), ağır şiddet otizm grubunun SDKL konuşma sorunu puan ortancası 4.5 (0- 11) bulunmuştur. Gruplar arasında SDKL konuşma sorunu puanları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p= 0.109$; $Z= -1.602$).

Ağır şiddet otizm grubunun hafif- orta şiddet otizm grubuna kıyasla, SDKL irritabilite, SDKL letarji, SDKL stereotipi, SDKL hiperaktivite ve SDKL toplam puanlarının belirgin olarak yüksek olduğu görülmüştür.

Tablo 20. Belirti şiddetine göre ayrılan OSB alt gruplarında SDKL toplam ve alt ölçek puanlarının incelenmesi

	Hafif – Orta OSB (n=15)	**Ağır OSB (n=38)**	**Toplam (n=53)**	**p t / Z**
	Ortanca [min-max] Ortalama ± SS	Ortanca [min-max] Ortalama ± SS	Ortanca [min-max] Ortalama ± SS	
SDKL İrritabilite	11.00 [0-22] 10.26 ± 6.61	19.00 [2-35] 18.13 ± 8.66	14.00 [0- 35] 15.90 ± 8.83	0.003* t= -3.163
SDKL Letarji	14.00 [5-23] 14.60 ± 4.62	21.50 [6-32] 21.68 ± 5.63	19.00 [5-32] 19.67 ± 6.22	<0.001* t= -4.322
SDKL Stereotipi	4.00 [0-13] 4.80 ± 3.29	10.00 [1-18] 9.78 ± 4.08	8.00 [0-18] 8.37 ± 4.46	<0.001* t= -4.215
SDKL Hiperaktivite	19.00 [4-29] 16.66 ± 7.22	25.00 [5-41] 24.47 ± 9.09	23.00 [4-41] 22.26 ± 9.25	0.005* t= -2.968
SDKL Konuşma sorunu	6.00 [0-12] 6.06 ± 3.26	4.50 [0-11] 4.15 ± 3.86	5.00 [0-12] 4.69 ± 3.77	0.109** Z= -1.602
SDKL (toplam)	49.00 [15-90] 52.40 ± 19.75	82.00 [27-125] 78.23 ± 23.30	69.00 [15-125] 70.92 ± 25.09	<0.001* t=- 3.785

* Bağımsız Örneklemler t-Testi, **Mann-Whitney U Testi

OSB grubuna uygulanan ölçekler arasındaki korelasyonel ilişki değerlendirildiğinde (Tablo 21 ve Tablo 22); CARS ile SDKL irritabilite ($p<0.001$; $r = 0.500$), SDKL letarji ($p<0.001$; $r = 0.690$), SDKL stereotipi ($p<0.001$; $r = 0.577$), SDKL hiperaktvite ($p<0.001$; $r = 0.512$), SDKL toplam ($p<0.001$; $r = 0.589$), ve CGI-S ($p<0.001$; $r = 0.803$) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü doğrusal ilişki olduğu bulunmuştur. CARS puanı ile SDKL konuşma sorunu puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü doğrusal ilişki saptanmıştır ($p=0.017$; $r= -0.326$). CGI-S puanı ile de SDKL irritabilite ($p<0.001$; $r = 0.667$), SDKL letarji ($p<0.001$; $r = 0.705$), SDKL stereotipi ($p<0.001$; $r = 0.651$), SDKL hiperaktvite ($p<0.001$; $r = 0.657$) ve SDKL toplam ($p<0.001$; $r = 0.761$) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü doğrusal ilişki olduğu bulunmuşken, SDKL konuşma sorunu puanı ile istatistiksel olarak anlamlı doğrusal bir ilişki bulunamamıştır ($p=0.919$; $r= -0.014$).

Tablo 21. CARS, SDKL ve CGI-S puanları arasındaki korelasyonel ilişki (I)

Ölçekler		**CARS**	**CGI-S**
SDKL İrritabilite	**r**	0.500*	0.667**
	p	<0.001	<0.001
	N	53	53
SDKL Letarji	**r**	0.690*	0.705**
	p	<0.001	<0.001
	N	53	53
SDKL Stereotipi	**r**	0.577*	0.651**
	p	<0.001	<0.001
	N	53	53
SDKL Hiperaktivite	**r**	0.512*	0.657**
	p	<0.001	<0.001
	N	53	53
SDKL Konuşma sorunu	**r**	-0.326**	-0.014**
	p	0.017	0.919
	N	53	53

***** Pearson Korelasyon Analizi******Spearman Korelasyon Analizi, (r: korelasyon katsayısı)

Tablo 22. CARS, SDKL ve CGI-S puanları arasındaki korelasyonel ilişki (II)

Ölçekler		**CARS**	**CGI-S**
SDKL Toplam	**r**	0.589*	0.761**
	p	<0.001	<0.001
	N	53	53
CGI-S	**r**	0.803**	
	p	<0.001	
	N	53	

***** Pearson Korelasyon Analizi******Spearman Korelasyon Analizi, (r: korelasyon katsayısı)

Belirti şiddetine göre ayrılan OSB alt grupları güncel yaşları ve tanı konulma yaşları bakımından değerlendirildiğinde (Tablo 23), hafif- orta şiddet otizm grubunun yaş ortancası 9 (3.5-16) olup, ağır şiddet otizm grubunun yaş ortancası 8.5 (3.5- 17) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında güncel yaşları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p= 0.586; Z= -0.544) Gruplardaki çocuklar OSB tanı konulma yaşları bakımından değerlendirildiğinde; hafif-orta şiddet otizm grubunun tanı konuşma yaş ortancası 3.5 (2-6) iken, ağır şiddet otizm grubunun tanı konuşma yaş ortancası 2.5(1.5- 6.5) olarak bulunmuştur. OSB alt grupları arasında tanı konulma yaşları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttur (p= 0.039; Z= -2.069).

Tablo 23. Belirti şiddetine göre ayrılan OSB alt gruplarındaki olguların güncel yaşları ve OSB tanı konulma yaşlarının incelenmesi

	Hafif – Orta (n=15)	**Ağır (n=38)**	
	Ortanca [min-max]	Ortanca [min-max]	**p**
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	**t / Z**
Yaş (Yıl)	9.00 [3.5-16]	8.50 [3.5- 17]	0.586*
	8.56 ± 3.22	9.72 ± 4.24	Z= -0.544
OSB tanı konulma yaşı (yıl)	3.50 [2-6]	2.50 [1.5- 6.5]	0.039*
	3.66 ± 1.23	2.98 ± 1.23	Z= -2.069

*Mann-Whitney U Testi

Otizm tanı konulma yaşı ile CARS puanları arasında (p=0.045; r=-0.276) ve SDKL konuşma sorunu alt ölçek puanları arasında (p=0.004; r=0.387) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Otizm tanı konulma yaşı ile CGI-S, SDKL irritabilite, SDKL letarji, SDKL stereotipi, SDKL hiperaktivite ve SDKL toplam puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 24 ve 25).

Tablo 24. OSB tanı konulma yaşı CARS toplam ve CGI-S ölçek puanları arasındaki ilişkinin incelenmesi

		CARS toplam	**CGI-S**
OSB tanı konulma yaşı (yıl)	**r**	-0.276	-0.079
	p	0.045	0.572
	N	53	53

Spearman Korelasyon Analizi (r: korelasyon katsayısı)

Tablo 25. OSB tanı konulma yaşı SDKL toplam ve alt ölçek puanları arasındaki ilişkinin incelenmesi

		SDKL İrritabilite	**SDKL Letarji**	**SDKL Stereotipi**	**SDKL Hiperaktivite**	**SDKL Konuşma sorunu**	**SDKL Toplam**
OSB tanı konulma yaşı (yıl)	**r**	0.224	-0.073	-0.020	0.112	0.387	0.166
	p	0.108	0.602	0.887	0.423	0.004	0.234
	N	53	53	53	53	53	53

Spearman Korelasyon Analizi (r: korelasyon katsayısı)

Otizm grubu MR/ BGG eş tanısı olup olmama durumuna göre iki gruba ayrılıp ölçek puanları bakımından karşılaştırıldığında (Tablo 26), MR/BGG eş tanısı olan OSB alt grubunda CARS (p=0.001; t=-3.512), CGI-S (p= 0.002; Z= -3.162), SDKL irritabilite (p=0.041; t=-2.096), SDKL letarji (p=0.002; t=-3.293), SDKL hiperaktivite (p= 0.022; t= -2.364), SDKL toplam (p= 0.007; t= -2.786) puanları

MR/BGG eş tanısı olmayan gruba göre belirgin olarak yüksek saptanmıştır, gruplar arasında bu ölçeklerin puanları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark göstermektedir. MR/BGG eştanısı olan OSB alt grubu ile MR/BGG eştanısı olmayan OSB alt grubu arasında SDKL stereotipi (p=0.109; t=-1.630) ve SDKL konuşma sorunu (p=0.790; Z=-0.267) puanları istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 26. OSB grubundaki olguların MR/BGG eştanısı olup olmama durumuna göre otizm tanı ve şiddet ölçekleri bakımından incelenmesi

	MR/BGG Eş tanısı Yok (n=11)	**MR/BGG Eş tanısı Var (n=42)**	
	Ortanca [min-max] Ortalama ± SS	Ortanca [min-max] Ortalama ± SS	**p** **t / Z**
CARS (toplam)	36.00 [30-43] 35.18 ± 5.04	43.25 [30-54] 42.94 ± 6.83	0.001* t= -3.512
CGI-S	4.00 [3-7] 3.90 ± 1.22	5.00 [2-7] 5.21 ± 1.13	0.002** Z= -3.162
SDKL İrritabilite	9.00 [0-32] 11.09 ± 9.83	18.50 [2-35] 17.16 ± 8.21	0.041* t= -2.096
SDKL Letarji	16.00 [5-31] 14.63 ± 7.14	21.00 [11-32] 21.00 ± 5.29	0.002* t= -3.293
SDKL Stereotipi	7.00 [1-18] 6.45 ± 4.98	9.00 [0-17] 8.88 ± 4.23	0.109* t= -1.630
SDKL Hiperaktivite	19.00 [4-30] 16.63 ± 9.25	24.00 [6-41] 23.73 ± 8.77	0.022* t= -2.364
SDKL Konuşma sorunu	4.00 [0-10] 4.45 ± 3.53	5.00 [0-12] 4.76 ± 3.87	0.790** Z= -0.267
SDKL (toplam)	48.00 [15-117] 53.27 ± 28.60	74.00 [25-125] 75.54 ± 22.21	0.007* t=- 2.786

* Bağımsız Örneklemler t-Testi, **Mann-Whitney U Testi

4.7. Serum NEFL Düzeylerinin İncelenmesine İlişkin Veriler

4.7.1. Otizm ve Kontrol Grubu Arasında Serum NEFL Düzeylerinin Karşılaştırılması

OSB grubuna ait serum NEFL değerleri normal dağılım göstermekteyken, kontrol grubuna ait serum NEFL değerleri normal dağılım göstermemektedir (Kolmogorov-Smirnov Testi). OSB grubunda serum NEFL düzeyi ortalaması 50.25 ± 17.26 pg/mL olup, kontrol grubunda serum NEFL düzeyi ortalaması 51.05 ± 14.92 pg/mL'dir. OSB grubunun serum NEFL düzeyi ile kontrol grubunun serum NEFL düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p= 0.828; Z= -0.217) (Tablo 27).

Tablo 27. OSB ve kontrol grubunun serum NEFL düzeyi bakımından karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n=35)	**OSB Grubu (n=53)**	
	Ortanca [min-max]	Ortanca [min-max]	**P**
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	**t / Z**
NEFL (pg/mL)	47.61 [35.76-121.03]	48.13 [9.05- 93.13]	0.828*
	51.05 ± 14.92	50.25 ± 17.26	Z= -0.217

*Mann-Whitney U Testi

4.7.2. Belirti Şiddetine Göre Ayrılan OSB Alt Grupları Arasında Serum NEFL Düzeylerinin Karşılaştırılması

OSB grubu belirti şiddetine göre ''hafif-orta'' ve ''ağır'' otizm şeklinde ayrıldığında, hafif-orta şiddet otizm grubunda serum NEFL değerleri normal dağılım göstermekteyken, ağır şiddet otizm grubunda serum NEFL değerleri normal dağılım göstermemektedir (Kolmogorov-Smirnov Testi). Hafif-orta şiddet otizm grubunda serum NEFL düzeyi ortalaması 48.64 ± 12.73 pg/mL olup, ağır şiddet otizm grubunda serum NEFL düzeyi ortalaması 50.89 ± 18.86 pg/mL'dir. Hafif-orta ve ağır şiddet OSB grupları arasında serum NEFL düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0.760; Z= -0.306) (Tablo 28).

Tablo 28. Belirti şiddetine göre ayrıldığında OSB alt gruplarının NEFL düzeyi bakımından incelenmesi

	Hafif – Orta (n=15)	**Ağır (n=38)**	
	Ortanca [min-max]	Ortanca [min-max]	**p**
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	**t / Z**
NEFL (pg/mL)	48.13 [29.45-71.16]	47.40 [9.05- 93.13]	0.760*
	48.64 ± 12.73	50.89 ± 18.86	Z= -0.306

*Mann-Whitney U Testi

4.7.3. Otizm Grubuna Uygulanan Ölçekler İle Serum NEFL Düzeyi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

OSB grubunda CARS, CGI-S, SDKL toplam ve SDKL alt ölçek puanları ile serum NEFL düzeyi arasındaki korelasyonel ilişki incelenerek, serum NEFL düzeyi ile OSB şiddeti arasında ilişki olup olmadığı değerlendirilmiştir. OSB grubu olguların CARS puanları, CGI-S puanları, SDKL toplam ve SDKL alt ölçek puanları ile serum NEFL düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı doğrusal bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 29 ve Tablo 30).

Tablo 29. OSB Grubunda SDKL toplam ve alt ölçek puanları ile serum NEFL düzeyi arasındaki ilişkinin incelenmesi

		SDKL İrritabilite	**SDKL Letarji**	**SDKL Stereotipi**	**SDKL Hiperaktivite**	**SDKL Konuşma sorunu**	**SDKL Toplam**
NEFL (pg/mL)	**r**	-0.017*	-0.199*	-0.005*	-0.063*	0.088**	-0.074*
	p	0.902	0.152	0.974	0.655	0.532	0.599
	N	53	53	53	53	53	53

***** Pearson Korelasyon Analizi, ******Spearman Korelasyon Analizi, (r: korelasyon katsayısı)

Tablo 30. OSB Grubunda CARS, CGI-S puanları ile serum NEFL düzeyi arasındaki ilişkinin incelenmesi

		CARS toplam	CGI-S
NEFL (pg/mL)	**r**	-0.064*	-0.123**
	p	0.649	0.379
	N	53	53

***** Pearson Korelasyon Analizi, ******Spearman Korelasyon Analizi (r: korelasyon katsayısı)

4.7.4. Otizm Grubunda MR/ BGG Eş Tanı Durumuna Göre Serum NEFL Düzeylerinin Karşılaştırılması

Otizm grubu MR/ BGG eş tanısı olup olmama durumuna göre iki gruba ayrılıp, serum NEFL düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında (tablo 31) iki grup arasında serum NEFL düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p= 0.722; t= 0.357).

Tablo 31. OSB grubundaki olguların MR/BGG eştanısı olup olmama durumuna göre serum NEFL düzeyleri bakımından incelenmesi

	OSB GRUBU		
	MR/BGG Eştanısı Yok (n=11)	**MR/BGG Eştanısı Var (n=42)**	
	Ortanca [min-max] Ortalama ± SS	Ortanca [min-max] Ortalama ± SS	**p** **t / Z**
NEFL (pg/mL)	45.76 [29.45-93.13] 51.92 ± 18.55	48.46 [9.05-92.34] 49.81 ± 17.11	0.722* t=0.357

* Bağımsız Örneklemler t-Testi

Otizm tanı konulma yaşı ile serum NEFL düzeyi arasındaki korelasyonel ilişki değerlendirildiğinde (Tablo 32), iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı doğrusal bir ilişki saptanmamıştır (p=0.581; r= 0.078).

Tablo 32. Otizm tanı konulma yaşı ile serum NEFL düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

		OSB tanı yaşı (yıl)
NEFL (pg/mL)	**r**	0.078
	p	0.581
	N	53

Spearman Korelasyon Analizi (r: korelasyon katsayısı)

Çalışmaya katılan çocukların yaşları ile serum NEFL düzeyleri arasındaki korelasyonel ilişki değerlendirildiğinde (Tablo 33); iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0.327; r= 0.106).

Tablo 33. Yaş ile serum NEFL düzeyi arasındaki korelasyonel ilişkinin incelenmesi

		Yaş (yıl)
NEFL (pg/mL)	**r**	0.106
	p	0.327
	N	88

Spearman Korelasyon Analizi (r: korelasyon katsayısı)

5. TARTIŞMA

Otizm prevelansı gün geçtikçe artmakta ve bireylerin hayatını olumsuz etkilemektedir. Etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılmış olmamakla birlikte genetik faktörlerin özellikle etkili olmasının yanında, oksidatif stres ve nöroinflamasyonun yol açtığı nöron hasarı, immunolojik mekanizmalar ve çevresel faktörlerin etiyolojide rol oynayabileceği düşünülmektedir. OSB'de nörodejenerasyona ilişkin güçlü bulguların olduğunu bildiren çalışmalar mevcut olmakla birlikte, yapılan bazı çalışmalarda nörodejenerasyon ile ilgili yeterli kanıt olmadığı belirtilmiştir (16,20,210).

Çalışmamızda 3-18 yaş aralığındaki OSB tanılı çocuk ve ergenlerin serum NEFL düzeylerinin benzer yaş grubundaki sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılması sunulmuştur. Bu çalışma ile nöron hasarının, nöron ve sinaps yapısındaki anormalliklerin OSB etiyopatogenezindeki rolünün, yeni ve OSB'de daha önce çalışılmamış bir yöntem olan serum NEFL düzeyine bakılarak incelenmesi, OSB belirti şiddeti ile serum NEFL düzeyi arasında ilişki olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bildiğimiz kadarıyla, OSB'li çocuk ve ergenlerde NEFL'nin serum düzeyini incelemeye yönelik hiçbir çalışma yapılmamıştır. Çalışmamız OSB etiyopatogenezini bu perspektifte değerlendiren ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır.

5.1. Serum NEFL Düzeyinin Değerlendirilmesi

Bugüne kadar yapılan çeşitli çalışmalarda OSB'lilerde nöron hasarının devam ettiğine ilişkin bulgulara ulaşılmıştır. OSB'lilerde beynin farklı bölgelerinde mikroglial aktivasyonu içeren, devam eden bir nöroinflamatuar süreç olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir(17,226,227). Postmortem incelemelerde ve hayvan çalışmalarında OSB'de anormal immün sinyalizasyon, otoantikorlar ve bozulmuş mikroglia aktivasyonu olduğu görülmüş, bu durumun aşırı sitokin üretimine, sinaptik budanmanın hatalı olmasına ve nörogelişimsel bozukluklara sebep olabileceği belirtilmiştir (294). Özellikle uzun süreli nöroimmün aktivasyon sonucunda mikrogliaların nöronlar için toksik sitokinler ürettiği ve bu nörotoksisitenin nörodejenerasyonda potansiyel bir rolü olduğu bilinmektedir (16,224). Çeşitli

çalışmalarda OSB'lilerde antigliozid antikorlar, antinöral antikorlar, antimyelin asosiye glikoprotein antikorları, nöron-akson filament protein antikorları ve antimyelin basic protein antikorları yüksek tespit edilmiş, serebellar nörofilamentlere ve beyin endotel hücrelerine karşı otoantikorlar saptanmıştır (185,295,296). Bu otoantikorlar, nöron yapısını, akson ve myelin oluşumu, sinaptogenez gibi nöronal gelişim basamaklarını etkilemektedir.

Yazındaki bir derlemede, OSB'lilerin beyninde ilerleyici, yaşa bağlı dejenerasyon bulguları olduğu ileri sürülmüştür (210). OSB'lilerin beyninde serebellar purkinje hücrelerinde dejenerasyon olduğunu, bu değişikliğin sonradan gelişen bir durum olduğunu, amigdalada ve fusiform girusta daha az sayıda nöron bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (19,217–219). Araghi-Niknam ve arkadaşları (2003) yaptıkları çalışmada, OSB'lilerin frontal, pariyetal ve serebellar kortekslerinde proapaptotik belirteçlerin arttığını ve antiapoptotik moleküllerin azaldığını bildirmiştir (297).

Oksidatif stresin nöronlara hasar verdiği ve pek çok nöropsikiyatrik hastalığa sebep olduğu bilinmektedir (298,299). Oksidatif stresin beyin dokusunu etkileyerek nöron hasarına yol açtığı, bu durumun nörogelişimsel hastalıkların gelişiminde etkili olabileceği ileri sürülmektedir (233). Son yıllarda yapılan çalışmalarda OSB'li çocukların farklı beyin bölgelerinde oksidatif stres ve serbest radikaller sebebiyle meydana gelen hasara ilişkin bulgular edinilmiş (300–302), oksidatif stresle ilişkili belirteçlerin yükseldiği saptanmıştır (240,241). OSB etiyopatogenezinde oksitatif mekanizmaların etkili olabileceğini düşündüren çalışmalar, nörodejenerasyona ilişkin bulgular sağlamaktadır (16).

Çeşitli çalışmalarda serum NEFL düzeylerinin beyindeki nöroaksonal hasarı güvenilir olarak yansıtabileceği bildirilmiştir (32,279). Nöron hasarının bir göstergesi olmasının yanında, NEFL'nin sinaptogenezde, sinaptik plastisisitede, aksonal ve dendritik yapıda önemli işlevlerinin olduğu bildirilmiştir (27).

OSB'de nöron hasarının devam edip etmediğini, nöron yapısı ve sinaps işlevlerinde önemli görevleri olan NEFL proteininin OSB ile ilişkisini, serum NEFL düzeyinin OSB tanısını ayırt etmede ve şiddetini değerlendirmede yardımcı bir biyokimyasal belirteç olup olamayacağını anlamaya çalıştığımız çalışmamızın en önemli bulgusu, gruplar arasında serum NEFL düzeyleri bakımından anlamlı fark bulunamamış olmasıdır.

Alan yazında, psikiyatrik hastalıklarda NEFL düzeyine ilişkin oldukça az sayıda çalışma bulunmaktadır. Kristiansen ve arkadaşları. şizofreni hastalarının beyninde, bilişsel ve davranışsal işlevlerde görevli olan dorsolateral prefrontal kortes bölgesinde NEFL protein seviyesinin azaldığını bildirmişlerdir (273). Başka bir çalışmada şizofreni hastalarının talamusunda NMDA reseptörüne bağlanan NEFL proteininin ekspresyonunun arttığı, anormal transkript seviyelerinin nörotransmisyonun bozulması ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (303). Pennington ve arkadaşları (2008), 35 şizofreni, 35 bipolar bozukluk hastası ve 35 sağlıklı kontrolü dâhil ettikleri çalışmalarında, dorsolateral prefrontal korteksten aldıkları doku örneklerinde NEFL proteinlerinin şizofreni ve bipolar bozukluk hastalarında anlamlı düzeyde azaldığını göstermişlerdir (276). Yapılan bir çalışmada bipolar bozukluk tanılı hastalarda BOS'ta NEFL düzeyleri yüksek bulunmuş, bipolar bozukluğa neden olabilecek mekanizmalar arasında aksonal hasarın etkili olabileceği ileri sürülmüştür (34). Nilsson ve arkadaşları (2019) tarafından yapılan bir çalışmada, anoreksiya nervosa tanılı hastalarda plazma NEFL düzeyinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir (35). Bu bulgular bazı psikiyatrik hastalıklarda nörodejenerasyonun devam ettiğini göstermektedir.

Çalışmamızda serum NEFL düzeyinin kontrol grubuna kıyasla değişmiş olabileceği yönündeki ana hipotezimiz sonuçlarımızla desteklenmemiş olsa da, yazında NEFL proteininin OSB'de bildirilen patolojik mekanizmalarla ilişkili olabileceğini düşündüren kanıtlar yer almaktadır.

Bildiğimiz kadarıyla OSB'li çocuk ve ergenlerde serumda NEFL proteininin incelenmesine yönelik çalışma bulunmamaktadır. Yazında bazı çalışmalarda OSB'lilerde NEFL gen ekspresyonu ve nörofilament otoantikorlarının değişikliklerine ilişkin bulgular yer almaktadır. Anitha ve arkadaşları (2012), postmortem beyin dokularında gen ekspresyon analizi yaparak OSB ve kontrol grubu

arasındaki farklılıkları değerlendirmiş, OSB'lilerde ön singulat girus, motor korteks ve talamusta NEFL geninin ekspresyonunun azaldığını tespit etmişlerdir (277). OSB'li çocukların serum örneklerinde nörofilament proteinlerine karşı IgG otoantikor düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir (186). Başka bir çalışmada OSB'lilerde nöron-akson filament proteinlerine ve serebellar nörofilamentlere karşı otoantikorlar saptanmıştır (185).

Yazında serum NEFL düzeyinin psikiyatrik hastalıklarda kontrol grubuna göre değişiklik göstermediği bildiren çalışmalar da yer almaktadır. Shweiki ve arkadaşları (2019) yaptıkları çalışmada, davranış değişiklikleri olan frontotemporal demans ile psikiyatrik hastalıkların ayrımında serum NEFL düzeyinin etkinliğini incelemiştir. Şizofreni, bipolar ve depresyon tanılı hastalar, frontotemporal demans tanılı hastalar ve kontrol grubunu içeren bu çalışmada, serum NEFL düzeyi psikiyatrik hastalıklar ve kontrol grubu arasında farklılık göstermemiş, frontotemporal demans hastalarında ise anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (304). Ayrıca Shweiki ve arkadaşları bu çalışmada, serum NEFL düzeyinin psikiyatrik bozukluklarda devam eden nörodejenerasyon sürecini dışlamak için umut verici bir biyobelirteç olabileceğini öne sürmüştür (304). Katisko ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan benzer başka bir çalışmada, depresyon tanılı hastalar da dâhil edilmiş, frontotemporal lobar dejenerasyonda psikiyatrik hastalıklara kıyasla serum NEFL düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğu, bu hastalıkların ayrımında serum NEFL düzeyinin yardımcı bir biyobelirteç olabileceği bildirilmiştir (305).

Alan yazında OSB'lilerde serum NEFL düzeyini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda OSB grubu ile kontrol grubu arasında serum NEFL düzeyleri arasında fark saptanmaması, OSB'de devam eden nöron hasarı ve nörodejenerasyon süreci olmadığı görüşlerini destekler niteliktedir (20).

Çalışmamızda OSB belirti şiddetini belirleyen CARS, hastalığın şiddetini belirleyen CGI-S, sorun davranışların şiddetini belirleyen SDKL toplam ve alt ölçek puanları ile serum NEFL düzeyi arasında doğrusal bir ilişki saptanamamıştır.

Ölçekler kendi aralarında değerlendirildiğinde; SDKL konuşma sorunu alt ölçeği ile CARS ölçeği arasında negatif yönlü anlamlı doğrusal bir ilişki saptanırken, CGI-S ölçeği ile arasında doğrusal bir ilişki bulunamamıştır. Diğer ölçeklerin kendi

aralarında pozitif yönlü anlamlı bir doğrusal ilişki gösterdikleri tespit edilmiştir. Böylelikle çalışmamızda, serum NEFL düzeyleri ile OSB şiddeti veya sorun davranışların şiddeti arasında doğrusal bir ilişki gösterilememiştir.

Benzer şekilde bu bulgu, OSB grubu CARS puanlarına göre "hafif-orta" ve "ağır" şiddet OSB olarak alt gruplara ayrıldığında gruplar arasında serum NEFL düzeyi bakımından anlamlı fark saptanamamış olmasıyla da desteklenmiştir. Alan yazında OSB belirti şiddeti veya OSB sorun davranışların şiddeti ile serum NEFL düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır.

OSB'de nöron ve sinaps yapısındaki değişiklikleri ve hasarı, serum NEFL düzeyinin incelenmesi üzerinden değerlendirdiğimiz çalışmamızda, OSB ve kontrol grubu arasında serum NEFL düzeyleri bakımından anlamlı fark bulunamamıştır. OSB şiddeti ile serum NEFL düzeyleri arasında doğrusal bir ilişki tespit edilememiştir. Bu bulgular, OSB'de devam eden nörodejenerasyon süreci olmadığını düşündürmektedir. Aynı zamanda bu bulgular, nörodejeneratif hastalıklar ile OSB'nin klinik belirtilerinin benzediği durumlarda, bu hastalıkların ayırt edilmesi için serum NEFL düzeyine bakılmasının fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız OSB'de serum NEFL düzeyinin değerlendirildiği ilk çalışma olması nedeniyle gelecek çalışmalar için yol gösterici olabilir.

5.2. OSB Grubunun Özelliklerine İlişkin Verilerin Değerlendirilmesi

OSB grubu MR/BGG eş tanısı olup olmamasına göre alt gruplara ayrıldığında, MR/BGG eş tanısı olan grubun CARS, CGI-S, SDKL toplam, SDKL irritabilite, SDKL letarji ve SDKL hiperaktivite ölçek puanlarının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum MR/BGG eş tanısı birlikteliğinde OSB belirti şiddetinin ve sorun davranışların şiddetinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. SDKL stereotipi ve SDKL konuşma sorunu alt ölçek puanlarında gruplar arasında anlamlı düzeyde fark olmaması sonucunda, MR/BGG eş tanı durumunda stereotipik davranışlar ve konuşma sorunu alanlarının etkilenmediği görülmüştür.

MR/BGG eş tanısı olan ve olmayan OSB alt grupları arasında serum NEFL düzeyi bakımından farklılık saptanmamış olup, MR/BGG eş tanı durumunun serum

NEFL düzeyini etkilemediği gözlenmiştir. Yazında zihinsel yetersizlik ile NEFL proteininin ilişkisini inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır.

OSB grubu CARS ölçeği kullanılarak ‘‘hafif-orta’’ ve ‘‘ağır’’ şiddet OSB olarak alt gruplara ayrıldığında; ağır şiddet OSB grubunun hafif- orta şiddet OSB grubuna kıyasla, CGI-S, SDKL irritabilite**,** SDKL letarji, SDKL stereotipi, SDKL hiperaktivite ve SDKL toplam puanlarının belirgin olarak yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum OSB belirtilerinin ağır olduğu grupta davranış sorunlarının ve hastalık şiddetinin daha fazla olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızın örneklemini içeren OSB ve kontrol grubu çocuklarının yaşları ile serum NEFL düzeyi arasında doğrusal bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda hafif-orta şiddet OSB grubu ile ağır şiddet OSB grubu arasında çocukların güncel yaşları bakımından fark bulunmazken, ağır şiddet grubunda, OSB tanısı konulma yaşının anlamlı düzeyde erken olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, hafif- orta şiddet OSB grubunda belirtilerin daha silik olması nedeniyle olguların daha geç fark edilme ve daha geç tanı konulma ihtimali olduğu, ağır şiddet OSB grubundaki çocukların diğer çocuklardan farklılıklarının daha bariz olması nedeniyle ailelerin hekime daha erken başvurma eğilimleri olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Ölçek puanları ile değerlendirildiğinde, OSB tanı konulma yaşı ile CARS puanları arasında negatif, SDKL konuşma sorunu ölçek puanı ile pozitif yönlü anlamlı doğrusal ilişki saptanmış olması, önceki bulgumuzu desteklemektedir.

Çalışmamızda OSB tanı konulma yaşı ile serum NEFL düzeyleri arasında doğrusal bir ilişki saptanmamıştır. Serum NEFL düzeyleri ile OSB şiddeti ve OSB tanı konulma yaşı gibi şiddetle ilişkili klinik özellikler arasında ilişki bulunamaması, serumda NEFL protein eksikliğinin veya NEFL proteininin salındığı nöron hasarı gibi durumların OSB şiddeti ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir.

Alan yazında OSB tanı konulma yaşı, belirti şiddeti ve NEFL protein düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir değerlendirmeye rastlanmamıştır.

Çalışmamızda OSB grubu çocukların %92,5’inde eşlik eden başka psikiyatrik hastalıkların bulunduğu gözlenmiştir. OSB grubunda en sık MR/BGG eş tanısının olduğu (%79), ikinci sırada DEHB’nin (%77) eşlik ettiği saptanmıştır. Çeşitli klinik araştırmalarda OSB’lilerde %90-100 oranında başka bir psikiyatrik hastalık eş tanısı

olduğu bildirilmiştir (76). Alan yazında OSB'lilerde zihinsel yetersizliğin sıklıkla eşlik ettiği (89–91), %30 oranında hafif düzeyde zihinsel yetersizlik, %40 oranında orta, ağır veya ileri düzeyde zihinsel yetersizlik olduğu belirtilmiştir (306). Çalışmamızdaki bulgular yazınla uyumludur**.**

Çalışmamızda OSB grubundaki çocukların %58,5'inin eşlik eden psikiyatrik bozukluklarına ilişkin medikal tedavi aldıkları saptanmıştır. Bu tedaviler içinde en sık risperidon (%24), sonrasında aripipirazol (%11), metilfenidat (%11) ve atomoksetin (%6) tedavisi aldıkları gözlenmiştir. Geniş örneklemli bir çalışmada OSB'lilerin %33'ünde psikofarmakolojik ilaç kullanımı olduğu bildirilmiştir (307). Williams ve arkadaşları (2012) yaptıkları çalışmada, OSB'li çocukların %79-95'inin psikofarmakolojik tedavi aldıklarını, %34 oranında atipik antipsikotik, yaklaşık %8 oranında stimulan ve yaklaşık %8 oranında atomoksetin kullanımları olduğunu bildirmiştir (308). Benzer şekilde Khanna ve arkadaşları (2013), OSB'li çocukların %61,6'inin psikofarmakolojik tedavi aldıklarını, %37,4 oranında stimülan, %31,7 oranında antipsikotik kullandıklarını bildirmiştir (309). Çalışmamızda saptadığımız OSB'li çocukların psikofarmakolojik tedavi durumları, yazında bildirilenlerle benzerlik göstermektedir.

5.3. Sosyodemografik Verilerin Değerlendirilmesi

OSB ve kontrol grubundaki çocukların sosyodemografik verileri incelendiğinde, gruplar arasında yaşları bakımından anlamlı fark saptanmazken, cinsiyet bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur. OSB grubunda erkek/kız oranı 3.42/1 saptanmıştır. Çalışmamızdaki bulgu literatürde bildirilen OSB tanılı çocuklarda erkek/kız oranları ile uyumludur (6,58). Çalışmaya katılan çocuklar yaşları bakımından eşitlenmiştir, bu sebeple gruplar arasında yaşları bakımından fark saptanmamıştır.

Çocuklar eğitim düzeyleri bakımından değerlendirildiklerinde, OSB ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ebeveyn bildirimleri doğrultusunda sınıf seviyesine göre okul başarısı ve akran ilişkileri bakımından değerlendirildiklerinde, OSB grubunun okul başarısının kontrol grubuna göre oldukça düşük olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda, OSB grubunda kontrol grubuna göre tahmin edildiği gibi, akran ilişkilerinde belirgin düzeyde bozukluklar

gözlenmiştir. Çalışmamızda OSB grubundaki çocukların çoğunun akran ilişkisi kuramadığı ve ilişkilerinde sorun yaşadığı saptanmıştır.

OSB ve kontrol grubundaki çocukların aile özellikleri incelendiğinde, ebeveyn birliktelik durumları ve anne- babanın çocuklarının doğumundaki yaşları bakımından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde birçok çalışmada annenin doğumda 35 yaşından büyük olmasının OSB riskini artırdığı bildirilmiş olsa da (183,310,311), bazı çalışmalarda ileri anne yaşı ile OSB gelişme riski arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir (312). OSB ile çevresel faktörlerin ilişkisinin incelendiği birçok çalışmada, en tutarlı veriler 'ileri baba yaşı' üzerine bulunmuştur (76). Artan baba yaşı ile OSB risk artışı arasındaki ilişkinin de novo mutasyonlar, genomik değişiklikler veya epigenetik mekanizmalar ile açıklanabileceği düşünülmektedir (313). Aynı zamanda, son yıllarda yapılan meta-analiz ve derleme çalışmalarının sonuçlarına göre doğumda anne ve baba yaşının ileri olmasının OSB gelişimi için risk faktörü olduğu kanıt düzeyi güçlü çalışmalarla bildirilmiştir (183,195,314).

Gruplar arasında ebeveynlerin eğitim düzeyleri, aylık gelirleri ve annelerin çalışma durumları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Alan yazında OSB grubunda her iki ebeveynin çalışıyor olma durumunun, kontrol grubuna göre daha nadir olduğunu, OSB'li çocukların annelerinin, sağlıklı çocukların annelerine göre çalışma oranının daha düşük olduğunu bildiren bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmada babaların çalışma durumunun farklılık göstermediği belirtilmekle birlikte, OSB'li çocukların ailelerinin aylık gelirlerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu bildirilmiştir (315). Başka bir çalışmada ebeveynlerin sosyoekonomik durumunun düşük olması OSB riskinde hafif artış ile ilişkilendirilmiştir (316). Ebeveyn eğitim düzeyinin OSB ile ilişkisi hakkında literatürdeki çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir. Ebeveyn eğitim düzeyinin düşük olmasının OSB riskinde artışla ilişkili olduğunu gösteren çalışmaların yanında (317), anne eğitim düzeyi arttıkça OSB riskinin arttığını gösteren (318) ve ebeveyn eğitim düzeyinin OSB riski ile ilişkisinin olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (316). Çalışmamızda saptadığımız, OSB grubunda annelerin çalışmama durumunun kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olması, OSB grubundaki çocukların temel bakım ihtiyaçlarını karşılamak için

ebeveyne daha fazla ihtiyaç duymaları ile ilişkili olabilir (315). Ebeveynler çocuklarının bakım ihtiyaçları ve çalışma saatleri arasında denge kurmakta zorlanırlar. Bu durum işlerini bırakmalarına ya da çalışma saatlerini azaltmalarına yol açarak, gelirlerinin daha düşük olmasının da bir nedeni olabilir (319,320). Elde ettiğimiz bulgular yazın ile uyumludur.

Çalışmamızda gruplar arasında ebeveynlerde psikiyatrik hastalık durumu ve ailede tıbbi hastalık öyküsü bakımından fark bulunmamıştır. Geniş aile kapsamında değerlendirildiğinde, ailede psikiyatrik hastalık öyküsünün olması, OSB grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek oranda bulunmuştur. Alan yazında geniş örneklemli bir kohort çalışmasında ailede psikiyatrik hastalık bulunma öyküsünün artmış OSB riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (321). Bulgularımızın yazın ile benzerlik gösterdiği görülmüştür.

5.4. Prenatal, Natal ve Postnatal Özelliklerle İlgili Verilerin Değerlendirilmesi

Birçok çalışmada prenatal, natal ve postnatal dönemlere ilişkin; ileri ebeveyn yaşı, gestasyonel diyabet, gestasyonel kanama, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, talidomid, valproat gibi ilaçların kullanımı, travma, ilk doğum, çoğul gebelik, prematüre doğum, 5. Dakika Apgar skorunun düşüklüğü, hipoksi, gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığının düşük olması, konjenital malformasyon, ABO ya da Rh uyumsuzluğu ve hiperbilirubinemi gibi özellikler OSB riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. (183,195,196,202). Çalışmamızda OSB grubunda kontrol grubuna kıyasla, düşük riski, annenin sigara ve tıbbi ilaç kullanımı gibi prenatal özellikler anlamlı derecede yüksek oranda bulunmuştur.

Çalışmamızda gruplar arasında doğum şekli ve doğum haftası gibi özellikler bakımından fark bulunamamıştır. Doğum şeklinin OSB ile ilişkisini inceleyen çalışmaların bulguları tutarlılık göstermemektedir. Sezaryen doğumun OSB riskini artırdığını bildiren çalışmaların yanı sıra (311,313), sezaryen doğumun OSB riskini azalttığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (322).

Gruplar arasında sarılık, hipoglisemi, enfeksiyon, intraventriküler kanama gibi postnatal döneme ilişkin özellikler bakımından anlamlı fark saptanmazken,

postnatal hipoksi OSB grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek oranda bulunmuştur. Alan yazında bir meta-analizde postnatal hipoksinin OSB risk artışı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (193). Hipoksinin nöronal hasar ve hücre ölümünün alevlenmesine yol açabilecek inflamasyonu, oksidatif hasarı ve eksitotoksisiteyi indüklediği belirtilmiştir (323). Bir çalışmada OSB ile ilişkili proteinlerden olan Frajil X mental retardasyon proteininin (FMRP) hipoksik-iskemik ensefalopati patogenezindeki rolü incelenmiş, sinaptik plastisitede görevli olan bu proteinin hipoksi durumunda daha az eksprese edildiği saptanmıştır (324).

5.5. Gelişim Özelliklerine İlişkin Verilerin Değerlendirilmesi

Grupların gelişim özellikleri değerlendirildiğinde, başını tutma ve desteksiz oturma zamanlarında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmazken, yürümeye başlama yaşının OSB grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde geciktiği saptanmıştır. Alan yazında bir çalışmada, motor gelişim sürecinin OSB'lilerde tipik gelişen gruba göre gecikmeli olduğu ancak bu farkın anlamlı olmadığı, gelişimsel gecikmesi olan grubun tipik gelişenlere göre anlamlı düzeyde motor gelişim geriliği gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışmada ayrıca OSB ile ilişkili motor gecikmelerin, gelişimsel gecikme ile ilişkili olanlardan ayrımının zor olabileceği belirtilmiştir (325). OSB ile gelişimsel gecikme birlikteliği yaygın görüldüğünden, bulgularımızda saptadığımız motor gecikme bu birliktelikle ilişkili olabilir.

Çalışmamızda, OSB grubundaki çocukların çoğunun konuşma zamanının geciktiği veya hala aktif konuşması olmadığı saptanmış, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu fark belirgin düzeyde bulunmuştur. Çocukların konuşmaya başlama yaşları incelendiğinde, OSB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde bir gecikme olduğu görülmüştür. Tuvalet eğitiminin kazanımı bakımından OSB grubu ile kontrol grubu arasında belirgin fark bulunmuş, OSB'lilerin daha tuvalet eğitimini düşük oranda kazandıkları saptanmıştır.

Çalışmamızda OSB grubundaki çocukların % 41,5'inde, gelişim dönemlerinde kazanılmış becerilerin regresyonu saptanmıştır. Yazında OSB'li bireylerde regresyon yaygınlığı, % 15 - 62 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (105,212–214). Yakın dönemde yapılan, geniş örneklem grubunu içeren bir meta-analiz, OSB'li olgularda regresyon oranının %32,1 olduğunu ortaya koymuştur.

Regresyon oranlarındaki değişkenlik, önde gelen çalışmalarda regresyon için kullanılan tanımların ve örneklem seçim yöntemlerinin farklı olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca bu meta-analizde regresyon yaygınlık oranlarının dört regresyon türüne göre değiştiği belirtilmiştir. Dil becerilerinin regresyonu % 24,9, dil ve/veya sosyal becerilerin regresyonu % 38,1, diğer adaptif alanları da içeren karışık regresyon % 32,5, etkilenen alanın belirtilmediği regresyon % 39,1 oranında bildirilmiştir (326). Çalışmamızda elde edilen regresyon oranı OSB'de bildirilen oranlarla uyumluluk göstermektedir.

Çalışmamızın önemli ve güçlü yanları, OSB'lilerde yazında güçlü kanıtları bulunan nöron ve sinaps yapısındaki değişikliklerin ve nöron hasarı ile ilişki mekanizmaların, serum NEFL düzeyinin ölçümü ile değerlendirildiği ilk çalışma olması ve serum NEFL düzeyinin bazı nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda nöron hasarını saptamada daha önce çalışılmış, anlamlı sonuçlara ulaşılmış olmasıdır.

Çalışmamızda OSB ile nöronal yapı arasındaki ilişki, serumda NEFL protein düzeyinin incelenmesi yoluyla, daha az invaziv, daha kolay ve komplikasyonu daha az olan bir yöntem ile değerlendirilebilmiştir. Ayrıca, çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubundaki çocukların benzer yaşlarda olmaları, akut veya kronik uzun süreli izlem gerektiren tıbbi bir hastalığa sahip olmamaları gözetilmiştir. Çalışmamızın başka bir güçlü yanı, katılımcıların hem DSM- V'e dayalı tanı görüşmesi hem de çeşitli klinik ölçek ve yarı yapılandırılmış görüşmeler ile kapsamlı olarak değerlendirilmiş olmasıdır.

5.6. Çalışmamızın Kısıtlılıkları

Çalışmamız kesitsel desende bir çalışmadır ve OSB tanılı farklı örneklemlerde analizlerin tekrarlanması gerekmektedir.

Çalışmamıza kliniğimize başvuruda bulunan OSB tanılı hastalar dâhil edilmiştir. Toplum tarama çalışmalarıyla ortaya konulan sonuçlar farklılık gösterebilir.

Çalışmamızın örneklemindeki hasta ve kontrol grubu katılımcı sayısı, güncel çalışmalara göre daha az kişiyi içermektedir. Daha geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın hasta grubu, üç ve daha büyük yaşlardaki OSB tanılı çocukları içermektedir. Otizm yaşamın ilk yıllarında ortaya çıkabilen bir hastalıktır. Bu nedenle üç yaş öncesinde nörodejenerasyonun değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

Çalışmamızda psikofarmakolojik ilaç kullanan hastalarımız da bulunmaktadır. Psikofarmakolojik ilaç kullanımının nöron ve sinaps yapısındaki bileşenlere etki edebileceği bilinmektedir. Sonraki çalışmalarda ilaç kullanan hasta grubunun dışlanmasıyla sonuçlar farklılık gösterebilir. Ayrıca çalışmamızda hasta grubunda eşlik eden diğer psikiyatrik hastalıkların sonuçlara olası etkisi araştırılamamıştır. OSB'de psikiyatrik eş tanı birlikteliğinin sonuçlara etkisini araştırmak için geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda nöron hasarına ilişkin araştırdığımız belirteç, katılımcıların serumlarına bakılarak değerlendirilmiştir. Periferik kandaki değerlerin, beyin dokusuna ilişkin değerleri tam olarak yansıtıp yansıtmadığı açıklık kazanmamıştır. NEFL proteininin BOS'ta bakılamamış olması çalışmanın bir kısıtlılığıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda 3-18 yaş aralığındaki OSB tanılı çocuk ve ergenlerin, yaşları bakımından benzer, sağlıklı çocuk ve ergenlerden oluşan kontrol grubu ile serum NEFL düzeyi bakımından karşılaştırılmasına yer verilmiştir. Ayrıca serum NEFL düzeyinin OSB'lilerde belirti şiddeti, hastalık şiddeti ve sorun davranış düzeyi gibi değişkenlerle ilişkisi değerlendirilmiştir.

OSB ve kontrol grubu arasında serum NEFL düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Yazında, OSB tanı grubunda nörofilamentlere karşı otoantikorların arttığını gösteren ve NEFL genini araştıran çalışmalar mevcuttur fakat serum NEFL düzeyini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

OSB grubu belirti şiddetine göre ‘‘hafif- orta’’ ve ‘‘ağır’’ şiddet OSB olarak alt gruplara ayrıldığında, serum NEFL düzeyi gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir. OSB belirti ve hastalık şiddetini, sorun davranışların şiddetini değerlendirdiğimiz ölçekler ile serum NEFL düzeyi arasında anlamlı doğrusal bir ilişki saptanamamıştır. Yazında, OSB belirti şiddeti veya OSB sorun davranışların şiddeti ile serum NEFL düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

Ağır şiddet OSB grubunda hafif-orta şiddet OSB grubuna kıyasla, sorun davranışların düzeyinin ve hastalık şiddetinin daha fazla olduğu görülmektedir.

Ağır şiddet OSB grubunda hafif-orta şiddet OSB grubuna kıyasla, OSB tanısı konulma yaşı anlamlı düzeyde daha erken olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, hafif-orta şiddet OSB grubunda belirtilerin daha silik olması nedeniyle olguların daha geç fark edilme ve daha geç tanı konulma ihtimali olduğunu, ağır şiddet OSB grubundaki çocukların diğer çocuklardan farklılıklarının daha bariz olması nedeniyle ailelerin hekime daha erken başvurma eğilimleri olabileceğini düşündürmektedir.

OSB grubunda MR/BGG eş tanısı birlikteliğinde OSB belirti şiddetinin, hastalık şiddetinin ve sorun davranışların şiddetinin daha fazla olduğu görülmektedir. Bununla birlikte SDKL stereotipi ve SDKL konuşma sorunu alt ölçek puanlarında

gruplar arasında anlamlı düzeyde fark olmaması, MR/BGG eş tanı birlikteliğinin stereotipik davranışlar ve konuşma sorunu alanlarını etkilemediğini göstermektedir.

MR/BGG eş tanısı olan ve olmayan OSB alt grupları arasında serum NEFL düzeyleri bakımından değişiklik bulunamamıştır. Serum NEFL düzeyinin, OSB'de MR/BGG eş tanısı olma durumundan etkilenmediği gözlenmiştir. Yazında zihinsel yetersizlik ile NEFL ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır.

OSB ve kontrol grubu arasında yaş ortalamaları, eğitim düzeyleri, ebeveyn birliktelikleri, ebeveynlerin çocukların doğumundaki yaşları, ebeveynlerde psikiyatrik ve tıbbi hastalık durumu gibi özellikler bakımından fark bulunmamıştır. Bununla birlikte cinsiyet dağılımında OSB'lilerde erkek/ kız oranı 3,42/1 şeklinde olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. OSB grubu çocukların genel okul başarısı ve akran ilişki becerileri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. OSB grubunda ailede psikiyatrik hastalık bulunma oranın daha yüsek olduğu, annelerin daha fazla oranda çalışmıyor oldukları, ebeveynlerin eğitim düzeylerinin ve ailenin aylık gelirinin daha düşük olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak; OSB'de beyinde yapısal değişiklikler olduğunu, nöron ve sinaps yapısında farklılıkların bulunduğunu gösteren kanıtların yanında, glial aktivasyon, proinflamatuar sitokinlerin artışı, otoimmün mekanizmalar, oksidatif strese bağlı nöronal hasarlanmalar olduğunu bildiren kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır. Diğer taraftan OSB'de nöron hasarının devam etmediği konusunda da görüşler mevcuttur. Nöron hasarını saptamada güvenilir bir belirteç olan serum NEFL düzeyi üzerinden OSB ve kontrol grubunu karşılaştırdığımız çalışmamızda devam eden nöronal hasarın varlığına ilişkin istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu saptayamadık. Bu durum, OSB'de devam eden bir nöronal hasar süreci olmadığı görüşünü destekleyebileceği gibi, nörodejeneratif hastalıklar ile OSB'nin klinik belirtilerinin benzediği durumlarda, ayırıcı tanı yapılabilmesi için serum NEFL düzeyine bakılmasının faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışma, bu alanda yapılmış ilk çalışma olması nedeniyle gelecek çalışmalara ışık tutabilecek özelliktedir. Bununla birlikte daha geniş örneklemde ve özellikle yaşamın ilk üç yılında nörodejenerasyonun değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5, Washington, DC: American psychiatric association, 2013.

2. Fombonne E. The epidemiology of autism: A review, *Psychol Med.* 1999, 29(4):769-786.

3. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders, *Pediatric Research.*, 2009, 65:591- 598.

4. Baio J. Prevalence of Autism Spectrum Disorders: Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 Sites, United States, 2008, *Morbidity and Mortality Weekly Report. Surveillance Summaries,* Centers Dis Control Prev., 2012, 61(3):1-19.

5. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, Kurzius-Spencer M, Zahorodny W, Robinson Rosenberg C, White T, Durkin MS, Imm P, Nikolaou L, Yeargin-Allsopp M, Lee LC, Harrington R, Lopez M, Fitzgerald RT, Hewitt A, Pettygrove S, Constantino JN, Vehorn A, Shenouda J, Hall-Lande J, Van Naarden Braun K, Dowling NF. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014, *MMWR Surveill Summ.*, 2018, 67(6):1-23.

6. Maenner MJ, Shaw KA, Baio J, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016, *MMWR Surveill Summ.*, 2020, 69(4):1-12.

7. Minshew NJ, Williams DL. The new neurobiology of autism: Cortex, connectivity, and neuronal organization. *Arch Neurol*., 2007, 64(7):945-950.

8. Lombardo MV, Baron-Cohen S, Belmonte MK, Chakrabarti B. Neural endophenotypes of social behavior in autism spectrum conditions. In: Decety J, Cacioppo JT (eds.). *The Oxford handbook of social neuroscience.* Oxford, Oxford University Press, 2011: 830-847.

9. Raymond GV, Bauman ML, Kemper TL. Hippocampus in autism: a Golgi analysis, *Acta Neuropathol.*, 1995, 91(1):117-119.

10. Zikopoulos B, Barbas H. Changes in prefrontal axons may disrupt the network in autism, *J Neurosci.*, 2010, 30(44):14595-14609.

11. Guang S, Pang N, Deng X, Yang L, He F, Wu L, Chen C, Yin F, Peng J. Synaptopathology Involved in Autism Spectrum Disorder, *Front Cell Neurosci.*, 2018, 12:470.

12. Barón-Mendoza I, García O, Calvo-Ochoa E, Rebollar-García JO, Garzón-Cortés D, Haro R, González-Arenas A. Alterations in neuronal cytoskeletal and astrocytic proteins content in the brain of the autistic-like mouse strain C58/J, *Neurosci Lett.*, 2018, 682:32-38.

13. Gilbert J, Man HY. Fundamental Elements in Autism: From Neurogenesis and Neurite Growth to Synaptic Plasticity, *Front Cell Neurosci*., 2017,11:359.

14. Bourgeron T. A synaptic trek to autism, *Curr Opin Neurobiol*. 2009, 19(2):231-234.

15. Goines PE, Ashwood P. Cytokine dysregulation in autism spectrum disorders (ASD): Possible role of the environment, *Neurotoxicol Teratol*., 2013, 36:67-81.

16. Kern JK, Geier DA, Sykes LK, Geier MR. Evidence of neurodegeneration in autism spectrum disorder, *Transl Neurodegener*., 2013, 2(1):17.

17. Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism, *Ann Neurol.*, 2005, 57(1):67-81.

18. Casanova MF, van Kooten IA, Switala AE, van Engeland H, Heinsen H, Steinbusch HW, Hof PR, Trippe J, Stone J, Schmitz C. Minicolumnar abnormalities in autism. Minicolumnar abnormalities in autism, *Acta Neuropathol.*, 2006, 112(3):287-303.

19. Schumann CM, Amaral DG. Stereological analysis of amygdala neuron number in autism. *J Neurosci*., 2006, 26(29):7674-7679.

20. Organization WH, Safety GAC on V. Thimerosal: neurobehavioural studies in animal models. *WER*., 2005, 80:1-8.

21. Khalil M, Salzer J. CSF neurofilament light, *Neurology*., 2016, 87(11):1068-1069.

22. Yuan A, Rao MV, Veeranna, Nixon RA. Neurofilaments at a glance, *J Cell Sci*., 2012, 125(14):3257-3263.

23. Xu Z, Dong DLY, Cleveland DW. Neuronal intermediate filaments: new progress on an an old subject, *Curr Opin Neurobiol*., 1994, 4(5):655-661.

24. Kim OJ, Ariano MA, Lazzarini RA, Levine MS, Sibley DR. Neurofilament-M interacts with the D1 dopamine receptor to regulate cell surface expression and desensitization, *J Neurosci.*, 2002, 22(14):5920-5930.

25. Herrmann H, Aebi U. Intermediate filaments and their associates: Multi-talented structural elements specifying cytoarchitecture and cytodynamics, *Curr Opin Cell Biol*., 2000, 12(1):79-90.

26. Yuan A, Sershen H, Veeranna, Basavarajappa BS, Kumar A, Hashim A, Berg M, Lee JH, Sato Y, Rao MV, Mohan PS, Dyakin V, Julien JP, Lee VM, Nixon RA. Neurofilament subunits are integral components of synapses and modulate neurotransmission and behavior in vivo, *Mol Psychiatry*., 2015, 20(8):986-994.

27. Yuan A, Nixon RA. Specialized roles of neurofilament proteins in synapses: Relevance to neuropsychiatric disorders. *Brain Res Bull*., 2016, 126(Pt 3):334-346.

28. Cai L, Huang J. Neurofilament light chain as a biological marker for multiple sclerosis: A meta-analysis study, *Neuropsychiatr Dis Treat*., 2018, 14:2241-2254.

29. Lewczuk P, Ermann N, Andreasson U, Schultheis C, Podhorna J, Spitzer P, Maler JM, Kornhuber J, Blennow K, Zetterberg H. Plasma neurofilament light as a potential biomarker of neurodegeneration in Alzheimer's disease, *Alzheimers Res Ther.*, 2018, 10(1):71.

30. Preische O, Schultz SA, Apel A, Kuhle J, Kaeser SA, Barro C, et al. Serum neurofilament dynamics predicts neurodegeneration and clinical progression in presymptomatic Alzheimer's disease, *Nat Med.*, 2019, 25(2):277-83.

31. Rohrer JD, Woollacott IOC, Dick KM, et al. Serum neurofilament light chain protein is a measure of disease intensity in frontotemporal dementia, *Neurology*, 2016, 87(13):1329-1336.

32. Khalil M, Teunissen CE, Otto M, Piehl F, Sormani MP, Gattringer T, Barro C, Kappos L, Comabella M, Fazekas F, Petzold A, Blennow K, Zetterberg H, Kuhle J. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders, *Nat Rev Neurol*., 2018,14(10):577-589.

33. Clinton SM, Abelson S, Haroutunian V, Davis K, Meador-Woodruff JH. Neurofilament subunit protein abnormalities in the thalamus in schizophrenia, *Thalamus Relat Syst*., 2004, 2(4):265-272.

34. Jakobsson J, Bjerke M, Ekman CJ, Sellgren C, Johansson AG, Zetterberg H, Blennow K, Landén M. Elevated concentrations of neurofilament light chain in the cerebrospinal fluid of bipolar disorder patients, *Neuropsychopharmacology*, 2014, 39(10):2349-2356.

35. Nilsson IAK, Millischer V, Karrenbauer VD, Juréus A, Salehi AM, Norring C, von Hausswolff-Juhlin Y, Schalling M, Blennow K, Bulik CM, Zetterberg H, Landén M. Plasma neurofilament light chain concentration is increased in anorexia nervosa, *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1):180.

36. Bleuler E. The theory of schizophrenic negativism (WA White, Trans.), *J Nerv Ment Dis*., 1912, 39:50-57.

37. Kuhn R, Cahn CH. Eugen Bleuler's concepts of psychopathology, *Hist Psychiatry*, 2004, 15(3):361-366.

38. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact, *Nerv Child*., 1943, 2(3):217-250.

39. Asperger H. Die „Autistischen Psychopathen" im Kindesalter, *Arch Psychiatr Nervenkr*., 1944, 117(1):76-136.

40. Asperger H. 'Autistic psychopathy' in childhood. In: Frith U (eds.). *Autism and Asperger Syndrome.* Cambridge, Cambridge University Press, 1991:37-92.

41. Wing L. The history of ideas on autism: legends, myths and reality, *Autism*,

1997,1(1):13-23.

42. Rutter M. Diagnosis and definition of childhood autism, *J Autism Child Schizophr.*, 1978, 8(2):139-161.

43. Wing L, Gould J. Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: Epidemiology and classification, *J Autism Dev Disord.*, 1979, 9(1):11-29.

44. Matson JL. *Handbook of Assessment and Diagnosis of Autism Spectrum Disorder*. Baton Rouge, Springer, 2016, 6 p.

45. Association AP. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Third Edition (DSM III).* Washington DC, American Psychiatric Association, 1980.

46. Association AP. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Third Edition, Text Revised (DSM-III-R).* Washington DC, American Psychiatric Association, 1987.

47. Association AP. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4rd edn.* Washington DC, Deutsche Ausgabe: Diagnosti, 1996.

48. Swedo SE, Baird G, Cook EH Jr, Happé FG, Harris JC, Kaufmann WE, King BH, Lord CE, Piven J, Rogers SJ, Spence SJ, Wetherby A, Wright HH. Commentary from the DSM-5 workgroup on neurodevelopmental disorders, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2012, 4(51):347-349.

49. Koroglu E. *DSM-5 Tani olcutleri basvuru el kitabi*, Besinci baski. Ankara, HYB, 2013.

50. WHO. *International statistical classification of diseases and related health problems*, 11th revision. World Health Organization, 2019.

51. Lotter V. Epidemiology of autistic conditions in young children, *Soc psychiatry*, 1966, 1(3):124-35.

52. Ritvo ER, Freeman BJ, Pingree C, Mason-Brothers A, Jorde L, Jenson WR, McMahon WM, Petersen PB, Mo A, Ritvo A. The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism: Prevalence, *Am J Psychiatry*, 1989, 146(2):194-199.

53. Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2010 Principal Investigators; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. *MMWR Surveill Summ.,* 2014, 63(2):1-21.

54. Kim YS, Leventhal BL, Koh YJ, Fombonne E, Laska E, Lim EC, Cheon KA, Kim SJ, Kim YK, Lee H, Song DH, Grinker RR. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample, *Am J Psychiatry*, 2011, 168(9):904-912.

55. Fombonne E, Zakarian R, Bennett A, Meng L, McLean-Heywood D. Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: Prevalence

and links with immunizations, *Pediatrics.* 2006, 118(1).

56. Mukaddes NM, Dursun OB. Otizm spektrum bozukluklarında tanım, prevalans ve klinik özellikler. İçinde: Mukaddes NM, Ercan ES (editörler). *Nörogelişimsel Bozukluklar*, İstanbul, Nobel Yayınevi, 2018, 261-284.

57. Fuentes J, Bakare M, Munir K, et al. Autism spectrum disorder, *IACAPAP E-textb child Adolesc Ment Heal Geneva Int Assoc Child Adolesc Psychiatry Allied Prof.,* 2014, 2:1-35.

58. Loomes R, Hull L, Mandy WPL. What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2017, 56(6):466-474.

59. Fombonne E. Epidemiology of autistic disorder and other pervasive developmental disorders, *J Clin Psychiatry*, 2005, 66 Suppl 10:3-8.

60. Volkmar FR, Lord C, Klin A, Schultz R, Cook EH. Autism and the Pervasive Developmental Disorders. In: Martin A, Volkmar F (eds). *Lewis's Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook.* Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2007: 384-400.

61. Coleman M, Gillberg C, Gillberg C. *The autisms,* fourth edition. Oxford University Press, 2012.

62. Gillberg C. Autism and Pervasive Developmental Disorders, *J Child Psychol Psychiatry.* 1990, 31(1):99-119.

63. Ozonoff S, Iosif AM, Baguio F, Cook IC, Hill MM, Hutman T, Rogers SJ, Rozga A, Sangha S, Sigman M, Steinfeld MB, Young GS. A prospective study of the emergence of early behavioral signs of autism, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2010, 49(3):256-266.

64. Chawarska K, Klin A, Paul R, Volkmar F. Autism spectrum disorder in the second year: Stability and change in syndrome expression, *J Child Psychol Psychiatry,* 2007, 48(2):128-138.

65. Landa RJ, Holman KC, Garrett-Mayer E. Social and communication development in toddlers with early and later diagnosis of autism spectrum disorders, *Arch Gen Psychiatry*, 2007, 64(7):853-64.

66. Lord C. Follow-Up of Two-Year-Olds Referred for Possible Autism, *J Child Psychol Psychiatry,* 1995, 36(8):1365-82.

67. Volkmar FR, Wiesner LA. *A Practical Guide to Autism: What Every Parent, Family Member, and Teacher Needs to Know*. John Wiley & Sons, 2009.

68. McConachie H, Couteur A Le, Honey E. Can a diagnosis of asperger syndrome be made in very young children with suspected autism spectrum disorder?, *J Autism Dev Disord.,* 2005, 35(2):167-76.

69. Baranek GT. Autism during infancy: A retrospective video analysis of sensory-motor and social behaviors at 9-12 months of age, *J Autism Dev Disord.*, 1999, 29(3):213-24.

70. Landa R. Developmental features and trajectories associated with autism spectrum disorders in infants and toddlers, *Autism Spectr Disord.*, 2011, 213-28.

71. Werner E, Dawson G, Osterling J, Dinno N. Brief report: Recognition of autism spectrum disorder before one year of age: A retrospective study based on home videotapes, *J Autism Dev Disord.*, 2000, 30(2):157.

72. Palomo R, Belinchón M, Ozonoff S. Autism and family home movies: A comprehensive review, *J Dev Behav Pediatr*., 2006, 27(2 Suppl):59-68.

73. Ozonoff S, Iosif A-M, Young GS, Hepburn S, Thompson M, Colombi C, et al. Onset patterns in autism: correspondence between home video and parent report, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2011, 50(8):796-806.

74. Volkmar FR, Paul R, Klin A, Cohen DJ. *Handbook of autism and pervasive developmental disorders, diagnosis, development, neurobiology, and behavior*,third edition. John Wiley & Sons, 2005.

75. Johnson CP, Myers SM, American Academy of Pediatrics Council on Children With Disabilities. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders, *Pediatrics*, 2007,120(5):1183-1215.

76. Mukaddes NM. *Otizm spektrum bozuklukları tanı ve takip*. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri, 2013.

77. Rapin I. Autism, *N Engl J Med.*, 1997, 337(2):97-104.

78. Korkmaz B. Otizm: Klinik ve nörobiyolojik özellikleri, erken tanı, tedavi ve bazı güncel gelişmeler, *Turk Pediatri Arsivi*, 2010, 45(1): 37-44.

79. Lord C, Bailey A. Autism spectrum disorders. In: Rutter M, Taylor E (eds.). *Child Adolesc Psychiatry*, 4th Edn. Oxford, Blackwell Sci Ltd, 2002, 636-663.

80. Billstedt E, Carina Gillberg I, Gillberg C. Autism in adults: Symptom patterns and early childhood predictors. Use of the DISCO in a community sample followed from childhood, *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.*, 2007, 48(11):1102-1110.

81. Nordin V, Gillberg C. The long-term course of autistic disorders: Update on follow-up studies, *Acta Psychiatr Scand*., 1998, 97(2):99-108.

82. Billstedt E, Gillberg C, Gillberg C. Autism after adolescence: Population-based 13- to 22-year follow-up study of 120 individuals with autism diagnosed in childhood, *J Autism Dev Disord.*, 2005, 35(3):351- 360.

83. Shea V, Mesibov GB. Adolescents and Adults with Autism. In: Volkmar FR, Paul R, Klin A, Cohen D (eds). *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders.* Hoboken, NJ, John Wiley & Sons., 2005, pp. 288-311.

84. Demirkaya SK, Tutkunkardaş MD, Mukaddes NM. Assessment of suicidality in children and adolescents with diagnosis of high functioning autism spectrum disorder in a Turkish clinical sample, *Neuropsychiatr Dis Treat.*,

2016, 12:2921.

85. Leyfer OT, Folstein SE, Bacalman S, Davis NO, Dinh E, Morgan J, Tager-Flusberg H, Lainhart JE. Comorbid psychiatric disorders in children with autism: interview development and rates of disorders, *J Autism Dev Disord.,* 2006, 36(7):849-861.

86. Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2008, 47(8):921- 929.

87. Simonoff E, Jones CRG, Baird G, Pickles A, Happé F, Charman T. The persistence and stability of psychiatric problems in adolescents with autism spectrum disorders, *J Child Psychol Psychiatry*, 2013, 54(2):186-194.

88. Volkmar F, Siegel M, Woodbury-Smith M, King B, McCracken J, State M. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2014, 53(2):237-257.

89. Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism, *Lancet,* 2014, 383(9920):896-910.

90. Kurzius-Spencer M, Pettygrove S, Christensen D, Pedersen AL, Cunniff C, Meaney FJ, et al. Behavioral problems in children with autism spectrum disorder with and without co-occurring intellectual disability, *Res Autism Spectr Disord.* 2018, 56:61-71.

91. Ghaziuddin M. *Mental health aspects of autism and Asperger syndrome.* London, UK, Jessica Kingsley Publishers, 2005.

92. Mukaddes NM, Fateh R. High rates of psychiatric co-morbidity in individuals with Asperger's disorder, *World J Biol Psychiatry*, 2010, 11(2-2):486-492.

93. Van Steensel FJA, Bögels SM, Perrin S. Anxiety Disorders in Children and Adolescents with Autistic Spectrum Disorders: A Meta-Analysis, *Clin Child Fam Psychol Rev*., 2011, 14(3):302-317.

94. Bozkurt H, Mukaddes NM. Catatonia in a child with autistic disorder, *Turk J Pediatr.,* 2010, 52(4):435.

95. Mehtar M, Mukaddes NM. Posttraumatic stress disorder in individuals with diagnosis of autistic spectrum disorders, *Research in Autism Spectrum Disorders*, *5*(1):539-546.

96. Tuchman R. Autism and social cognition in epilepsy: Implications for comprehensive epilepsy care, *Curr Opin Neurol*., 2013, 26(2):214-218.

97. Gillberg C. Autism as a medical disorder. In: Amaral DG, Dawson G, Geschwind DH (eds). *Autism Spectrum Disorders.* Oxford University Press, 2011.

98. Motavalli NM, Herguner S. Autistic disorder and 22q11. 2 duplication, *World*

J Biol Psychiatry, 2007, 8(2):127-130.

99. Gillberg C, Coleman M. *The biology of the autistic syndromes*, 3rd ed. Cambridge University Press, 2000.

100. Mukaddes NM. Otistik Spektrum Bozukluklarında Psikiyatrik Komorbidite, *Turkiye Klin Pediatr Sci Top*, 2007, 3(3):25-30.

101. Hebebrand J, Scherag A, Schimmelmann BG, Hinney A. Child and adolescent psychiatric genetics, *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2010, 19(3):259-279.

102. Sadock BJ, Sadock VA. *Kaplan & Sadock's concise textbook of clinical psychiatry*. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

103. Freitag CM. The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature, *Mol Psychiatry*, 2007, 12(1):2-22.

104. Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism, *Pediatrics*, 2004,113(5): e472-e486.

105. Stefanatos GA. Regression in autistic spectrum disorders, *Neuropsychol Rev*., 2008, 18(4):305-319.

106. Spence SJ, Schneider MT. The role of epilepsy and epileptiform EEGs in autism spectrum disorders, *Pediatr Res.*, 2009, 65(6):599-606.

107. Freitag CM, Staal W, Klauck SM, Duketis E, Waltes R. Genetics of autistic disorders: Review and clinical implications, *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2010, 19(3):169-178.

108. Smalley SL. Genetic influences in autism, *Psychiatr Clin North Am.*, 1991, 14(1):125-139.

109. Ma D, Salyakina D, Jaworski JM, Konidari I, Whitehead PL, Andersen AN, et al. A genome-wide association study of autism reveals a common novel risk locus at 5p14.1, *Ann Hum Genet.*, 2009, 73(3):263-273.

110. Weiss LA, Arking DE, Daly MJ, Chakravarti A, Brune CW, West K, et al. A genome-wide linkage and association scan reveals novel loci for autism, *Nature*, 2009, 461(7265):802-808.

111. Rubenstein JLR. Three hypotheses for developmental defects that may underlie some forms of autism spectrum disorder, *Curr Opin Neurol*., 2010, 23(2):118-123.

112. Bill BR, Geschwind DH. Genetic advances in autism: heterogeneity and convergence on shared pathways, *Curr Opin Genet Dev*., 2009, 19(3):271-278.

113. Devlin B, Scherer SW. Genetic architecture in autism spectrum disorder, *Curr Opin Genet Dev*., 2012, 22(3):229-237.

114. Pinto D, Delaby E, Merico D, Barbosa M, Merikangas A, Klei L, et al. Convergence of genes and cellular pathways dysregulated in autism spectrum disorders, *Am J Hum Genet.*, 2014, 94(5):677-694.

115. Hagerman R, Au J, Hagerman P. FMR1 premutation and full mutation molecular mechanisms related to autism, *J Neurodev Disord.,* 2011, 3(3):211-224.

116. Kim HG, Kishikawa S, Higgins AW, Seong IS, Donovan DJ, Shen Y, et al. Disruption of Neurexin 1 Associated with Autism Spectrum Disorder, *Am J Hum Genet.*, 2008, 82(1):199-207.

117. Gauthier J, Siddiqui TJ, Huashan P, Yokomaku D, Hamdan FF, Champagne N, et al. Truncating mutations in NRXN2 and NRXN1 in autism spectrum disorders and schizophrenia, Hum Genet., 2011, 130(4):563-573.

118. Coutinho AM, Sousa I, Martins M, Correia C, Morgadinho T, Bento C, et al. Evidence for epistasis between SLC6A4 and ITGB3 in autism etiology and in the determination of platelet serotonin levels, *Hum Genet.*, 2007, 121(2):243-256.

119. Tsai NP, Huber KM. Protocadherins and the Social Brain, *Biol Psychiatry*, 2017, 81(3):173-174.

120. Holt R, Monaco AP. Links between genetics and pathophysiology in the autism spectrum disorders, *EMBO Mol Med*., 2011, 3(8):438-450.

121. Bettelheim B. *The Empty Fortress: Infantile Autism and the Birth of the Self.* Oxford, England: Free Press of Glencoe, 1967.

122. Deslauriers N. The Empty Fortress: Infantile Autism and the Birth of the Self, *Arch Gen Psychiatry*, 1967, 17(4):510-512.

123. Keen D. Parents, families, and partnerships: Issues and considerations, *Int J Disabil Dev Educ.*, 2007, 54(3):339-349.

124. Rimland B. Infantile autism. 1964;

125. Goussé V, Plumet MH, Chabane N, Mouren-Siméoni MC, Ferradian N, Leboyer M. Fringe phenotypes in autism: A review of clinical, biochemical and cognitive studies, *Eur Psychiatry*, 2002,17(3):120-128.

126. Baron-Cohen S. Theory of mind and autism: A review, *Int Rev Res Ment Retard.,* 2000, 23:169-184.

127. Happé F. Autism: Cognitive deficit or cognitive style?, *Trends Cogn Sci*., 1999, 3(6):216-222.

128. Korkmaz B. Theory of mind and neurodevelopmental disorders of childhood, *Pediatr Res.,* 2011, 69(8):101-108.

129. Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the autistic child have a "theory of mind" *Cognition*, 1985, 21(1):37-46.

130. Noterdaeme M, Amorosa H, Mildenberger K, Sitter S, Minow F. Evaluation of attention problems in children with autism and children with a specific language disorder, *Eur Child Adolesc Psychiatry,* 2001, 10(1):58-66.

131. Ozonoff S, Pennington BF, Rogers SJ. Executive Function Deficits in

High-Functioning Autistic Individuals: Relationship to Theory of Mind, *J Child Psychol Psychiatry*, 1991, 32(7):1081-1105.

132. Frith U. *Autism: Explaining the Enigma.* Oxford, Blackwell Publishing, 1989.

133. Kemper TL, Bauman M. Neuropathology of infantile Autism, *J Neuropathol Exp Neurol*., 1998, 57(7):645-652.

134. Bailey A, Luthert P, Dean A, Harding B, Janota I, Montgomery M, Rutter M, Lantos P. A clinicopathological study of autism, *Brain*, 1998,121(5):889-905.

135. Courchesne E, Webb SJ, Schumann CM. From toddlers to adults: The changing landscape of the brain in autism. In: Amaral D, Geschwind D, Dawson G (eds). *Autism Spectrum Disorders.* Oxford, Oxford University Press, 2011: 611-631.

136. Lainhart JE. Advances in autism neuroimaging research for the clinician and geneticist, *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*, 2006, 142C(1):33-39.

137. Hazlett HC, Poe M, Gerig G, Smith RG, Provenzale J, Ross A, Gilmore J, Piven J. Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: Birth through age 2 years, *Arch Gen Psychiatry*, 2005, 62(12):1366-1376.

138. Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE, Roy E. Minicolumnar pathology in autism, *Neurology*, 2002, 58(3):428-432.

139. Kana RK, Libero LE, Moore MS. Disrupted cortical connectivity theory as an explanatory model for autism spectrum disorders, *Phys Life Rev*. 2011, 8(4):410-437.

140. Schumann CM, Noctor SC, Amaral DG. Neuropathology of autism spectrum disorders: postmortem studies, *Autism Spectr Disord.*, 2011, 539-565.

141. Minshew NJ. Indices of neural function in autism: Clinical and biologic implications, *Pediatrics*, 1991, 87(5 Pt 2):774-780.

142. Cantor DS, Thatcher RW, Hrybyk M, Kaye H. Computerized EEG analyses of autistic children, *J Autism Dev Disord.*, 1986, 16(2):169-187.

143. Waterhouse L, Fein D. Autism and the evolution of human social skills. In: Volkmar FR (ed). *Autism and pervasive developmental disorders*. Cambridge, Cambridge University Press, 1998: 242-267.

144. Boutros NN, Lajiness-O'Neill R, Zillgitt A, Richard AE, Bowyer SM. EEG changes associated with autistic spectrum disorders, *Neuropsychiatr Electrophysiol*., 2015, 1(1):3.

145. Nickel K, Tebartz van Elst L, Perlov E, et al. Altered white matter integrity in adults with autism spectrum disorder and an IQ >100: a diffusion tensor imaging study, *Acta Psychiatr Scand*., 2017, 135(6):573-583.

146. Castelli F. Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes, *Brain*, 2002, 125(8):1839-

1849.

147. Hunsinger DM, Nguyen T, Zebraski SE, Raffa RB. Is there a basis for novel pharmacotherapy of autism?, *Life Sci.*, 2000, 67(14):1667-1682.

148. Schultz RT. Developmental deficits in social perception in autism: The role of the amygdala and fusiform face area, *Int J Dev Neurosci*., 2005, 23(2-3):125-141.

149. Owens DF, Kriegstein AR. Is there more to GABA than synaptic inhibition?, *Nat Rev Neurosci*., 2002, 3(9):715-727.

150. Marotta R, Risoleo MC, Messina G, Parisi L, Carotenuto M, Vetri L, Roccella M. The neurochemistry of autism, Brain Sci, 2020, 10(3):163.

151. Al-Otaish H, Al-Ayadhi L, Bjørklund G, Chirumbolo S, Urbina MA, El-Ansary A. Relationship between absolute and relative ratios of glutamate, glutamine and GABA and severity of autism spectrum disorder, *Metab Brain Dis.*, 2018, 33(3):843-854.

152. Fatemi SH, Halt AR, Stary JM, Kanodia R, Schulz SC, Realmuto GR. Glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa proteins are reduced in autistic parietal and cerebellar cortices, *Biol Psychiatry*, 2002, 52(8):805-810.

153. Petroff OAC. GABA and glutamate in the human brain, *Neuroscientist*, 2002, 8(6):562-573.

154. Li W, Xu X, Pozzo-Miller L. Excitatory synapses are stronger in the hippocampus of Rett syndrome mice due to altered synaptic trafficking of AMPA-type glutamate receptors, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(11):E1575-E1584.

155. Yennawar M, White RS, Jensen FE. AMPA receptor dysregulation and therapeutic interventions in a mouse model of CDKL5 deficiency disorder, *J Neurosci*., 2019, 39(24):4814-4828.

156. Tarabeux J, Kebir O, Gauthier J, Hamdan FF, Xiong L, Piton A, et al. Rare mutations in N-methyl-D-aspartate glutamate receptors in autism spectrum disorders and schizophrenia, *Transl Psychiatry*, 2011,1(11):e55.

157. Lee EJ, Choi SY, Kim E. NMDA receptor dysfunction in autism spectrum disorders, *Curr Opin Pharmacol*., 2015, 20:8-13.

158. Urbano M, Okwara L, Manser P, Hartmann K, Herndon A, Deutsch SI. A trial of D-cycloserine to treat stereotypies in older adolescents and young adults with autism spectrum disorder, *Clin Neuropharmacol.*, 2014, 37(3):69-72.

159. Sani G, Serra G, Kotzalidis GD, et al. The role of memantine in the treatment of psychiatric disorders other than the dementias: a review of current preclinical and clinical evidence, *CNS Drugs*, 2012, 26(8):663-690.

160. Yang CJ, Tan HP, Du YJ. The developmental disruptions of serotonin signaling may involved in autism during early brain development, *Neuroscience*, 2014, 267:1-10.

161. Celada P, Victoria Puig M, Artigas F. Serotonin modulation of cortical neurons and networks, *Front Integr Neurosci*., 2013,7:25.

162. Gaspar P, Cases O, Maroteaux L. The developmental role of serotonin: News from mouse molecular genetics, *Nat Rev Neurosci*., 2003, 4(12):1002-1012.

163. Muller CL, Anacker AMJ, Veenstra-VanderWeele J. The serotonin system in autism spectrum disorder: From biomarker to animal models, *Neuroscience*, 2016, 321:24-41.

164. Siemann JK, Muller CL, Forsberg CG, Blakely RD, Veenstra-VanderWeele J, Wallace T. An autism-associated serotonin transporter variant disrupts multisensory processing, *Transl Psychiatry,* 2017,7(3):e1067.

165. Gabriele S, Sacco R, Persico AM. Blood serotonin levels in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis, *Eur Neuropsychopharmacol.,* 2014, 24(6):919-929.

166. Anderson GM, Lombroso PJ. Genetics of Childhood Disorders: XLV. Autism, Part 4: Serotonin in Autism, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2002, 41(12):1513-1516.

167. Mulder EJ, Anderson GM, Kema IP, de Bildt A, van Lang ND, den Boer JA, Minderaa RB. Platelet serotonin levels in pervasive developmental disorders and mental retardation: Diagnostic group differences, within-group distribution, and behavioral correlates, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2004, 43(4):491-499.

168. McBride PA, Anderson GM, Hertzig ME, Snow ME, Thompson SM, Khait VD, Shapiro T, Cohen DJ. Effects of diagnosis, race, and puberty on platelet serotonin levels in autism and mental retardation, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1998, 37(7):767-776.

169. Dichter GS, Damiano CA, Allen JA. Reward circuitry dysfunction in psychiatric and neurodevelopmental disorders and genetic syndromes: Animal models and clinical findings, *J Neurodev Disord*., 2012, 4(1):19.

170. Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Pascualvaca D, Cohen RM. Low medial prefrontal dopaminergic activity in autistic children, *Lancet*, 1997, 350(9078):638.

171. Chevallier C, Kohls G, Troiani V, Brodkin ES, Schultz RT. The social motivation theory of autism, *Trends Cogn Sci*., 2012, 16(4):231-239.

172. Lewis MH, Tanimura Y, Lee LW, Bodfish JW. Animal models of restricted repetitive behavior in autism, *Behav Brain Res.,* 2007, 176(1):66-74.

173. Hammock EAD. Developmental perspectives on oxytocin and vasopressin, *Neuropsychopharmacology*, 2015, 40(1):24-42.

174. Tachibana M, Kagitani-Shimono K, Mohri I, et al. Long-term administration of intranasal oxytocin is a safe and promising therapy for early adolescent boys with autism spectrum disorders, *J Child Adolesc Psychopharmacol*., 2013, 23(2):123-127.

175. Dadds MR, MacDonald E, Cauchi A, Williams K, Levy F, Brennan J. Nasal oxytocin for social deficits in childhood autism: A randomized controlled trial, *J Autism Dev Disord.*, 2014, 44(3):521-531.

176. Phaik Ooi Y, Weng SJ, Kossowsky J, Gerger H, Sung M. Oxytocin and Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, *Pharmacopsychiatry*, 2017, 50(1):5-13.

177. Kim S, Kim H, Yim YS, et al. Maternal gut bacteria promote neurodevelopmental abnormalities in mouse offspring, *Nature*, 2017, 549(7673):528-532.

178. Masi A, Glozier N, Dale R, Guastella AJ. The Immune System, Cytokines, and Biomarkers in Autism Spectrum Disorder, *Neurosci Bull*., 2017, 33(2):194-204.

179. Li X, Chauhan A, Sheikh AM, Patil S, Chauhan V, Li XM, Ji L, Brown T, Malik M. Elevated immune response in the brain of autistic patients, *J Neuroimmunol*., 2009, 207(1-2):111-116.

180. Chez MG, Dowling T, Patel PB, Khanna P, Kominsky M. Elevation of Tumor Necrosis Factor-Alpha in Cerebrospinal Fluid of Autistic Children, *Pediatr Neurol*., 2007, 36(6):361-365.

181. Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Pessah I, Van de Water J. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome, *Brain Behav Immun.*, 2011, 25(1):40-45.

182. Enstrom AM, Onore CE, Van de Water JA, Ashwood P. Differential monocyte responses to TLR ligands in children with autism spectrum disorders, *Brain Behav Immun.*, 2010, 24(1):64-71.

183. Kim JY, Son MJ, Son CY, Radua J, Eisenhut M, Gressier F, et al. Environmental risk factors and biomarkers for autism spectrum disorder: an umbrella review of the evidence, *The Lancet Psychiatry*, 2019, 6(7):590-600.

184. Zimmerman AW, Connors SL, Matteson KJ, Lee LC, Singer HS, Castaneda JA, Pearce DA. Maternal antibrain antibodies in autism, *Brain Behav Immun.*, 2007, 21(3):351-357.

185. Ashwood P, Van de Water J. Is autism an autoimmune disease?, *Autoimmun Rev*., 2004, 3(7-8):557-562.

186. Abou-Donia MB, Suliman HB, Siniscalco D, Antonucci N, ElKafrawy P, Brahmajothi MV. De novo blood biomarkers in autism: Autoantibodies against neuronal and glial proteins, *Behav Sci (Basel)*, 2019, 9(5):47.

187. Hertz-Picciotto I. Environmental risk factors in autism: Results from large-scale epidemiologic studies. In: Amaral DG, Dawson G, Geschwind D (eds). *Autism Spectrum Disorders*. New York, NY: Oxford Univ Press, 2011, 827-862.

188. Kočovská E, Fernell E, Billstedt E, Minnis H, Gillberg C. Vitamin D and

autism: Clinical review, *Res Dev Disabil*., 2012, 33(5):1541-1550.

189. Wang T, Shan L, Du L, Feng J, Xu Z, Staal WG, Jia F. Serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis, *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2016, 25(4):341-350.

190. Schmidt RJ, Tancredi DJ, Ozonoff S, et al. Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (Childhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study, *Am J Clin Nutr*., 2012, 96(1):80-89.

191. Schmidt RJ, Kogan V, Shelton JF, et al. Combined prenatal pesticide exposure and folic acid intake in relation to autism spectrum disorder, *Environ Health Perspect*., 2017, 125(9).

192. Goodrich AJ, Volk HE, Tancredi DJ, McConnell R, Lurmann FW, Hansen RL, Schmidt RJ. Joint effects of prenatal air pollutant exposure and maternal folic acid supplementation on risk of autism spectrum disorder, *Autism Res.*, 2018, 11(1):69-80.

193. Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses, *Mol Autism*, 2017, 8(1):1-16.

194. Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Vaccines are not associated with autism: An evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies, *Vaccine*, 2014, 32(29):3623-3629.

195. Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis, *Acta Psychiatr Scand*., 2017, 135(1):29-41.

196. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: Comprehensive meta-analysis, *Br J Psychiatry*, 2009, 195(1):7-14.

197. Rasalam AD, Hailey H, Williams JH, Moore SJ, Turnpenny PD, Lloyd DJ, Dean JC. Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder, *Dev Med Child Neurol*., 2005, 47(8):551-555.

198. Gentile S. Risks of neurobehavioral teratogenicity associated with prenatal exposure to valproate monotherapy: A systematic review with regulatory repercussions, *CNS Spectr*., 2014, 19(4):305-315.

199. Bromley RL, Mawer GE, Briggs M, Cheyne C, Clayton-Smith J, García-Fiñana M, et al. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(6):637-643.

200. Morales DR, Slattery J, Evans S, Kurz X. Antidepressant use during pregnancy and risk of autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder: Systematic review of observational studies and methodological considerations, *BMC Med*., 2018,16(1).

201. Andalib S, Emamhadi MR, Yousefzadeh-Chabok S, Shakouri SK, Høilund-

Carlsen PF, Vafaee MS, Michel TM. Maternal SSRI exposure increases the risk of autistic offspring: A meta-analysis and systematic review, *Eur Psychiatry*, 2017, 45:161-166.

202. Guinchat V, Thorsen P, Laurent C, Cans C, Bodeau N, Cohen D. Pre-, peri- and neonatal risk factors for autism, *Acta Obstet Gynecol Scand*., 2012, 91(3):287-300.

203. Mukaddes NM, Tutkunkardas MD, Sari O, Aydin A, Kozanoglu P. Characteristics of children who lost the diagnosis of autism: a sample from istanbul, Turkey, *Autism Res Treat*. 2014, 2014:472120.

204. Towle PO, Vacanti-Shova K, Shah S, Higgins-D'alessandro A. School-aged functioning of children diagnosed with autism spectrum disorder before age three: Parent-reported diagnostic, adaptive, medication, and school placement outcomes, *J Autism Dev Disord.*, 2014, 44(6):1357-1372.

205. Howlin P, Moss P, Savage S, Rutter M. Social outcomes in mid- to later adulthood among individuals diagnosed with autism and average nonverbal IQ as children, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2013, 52(6):572-581.e1.

206. Steinhausen HC, Mohr Jensen C, Lauritsen MB. A systematic review and meta-analysis of the long-term overall outcome of autism spectrum disorders in adolescence and adulthood, *Acta Psychiatr Scand.*, 2016, 133(6):445-452.

207. Magiati I, Tay XW, Howlin P. Cognitive, language, social and behavioural outcomes in adults with autism spectrum disorders: A systematic review of longitudinal follow-up studies in adulthood, *Clin Psychol Rev*., 2014, 34(1):78-86.

208. Dos Santos Riesgo R, Becker MM, Ranzan J, Bragatti Winckler MI, Ohlweiler L. Evolución de los niños con retraso del desarrollo y conductas del espectro autista [Follow up of patients with developmental delay and autistic spectrum disorders], *Medicina (B Aires)*, 2013, 73 Suppl 1:16-19.

209. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry*. New York, Wolters Kluwer, 2015.

210. Courchesne E, Pierce K, Schumann CM, Redcay E, Buckwalter JA, Kennedy DP, Morgan J. Mapping early brain development in autism, *Neuron*, 2007, 56(2):399-413.

211. Malhi P, Singhi P. Regression in children with autism spectrum disorders, *Indian J Pediatr.*, 2012, 79(10):1333-1337.

212. Goldberg WA, Osann K, Filipek PA, Laulhere T, Jarvis K, Modahl C, Flodman P, Spence MA. Language and other regression: assessment and timing, *J Autism Dev Disord*., 2003, 33(6):607-616.

213. Hansen RL, Ozonoff S, Krakowiak P, et al. Regression in Autism: Prevalence and Associated Factors in the CHARGE Study, *Ambul Pediatr*., 2008, 8(1):25-31.

214. Lord C, Shulman C, DiLavore P. Regression and word loss in autistic

spectrum disorders, *J Child Psychol Psychiatry*, 2004, 45(5):936-955.

215. Werner E, Dawson G. Validation of the phenomenon of autistic regression using home videotapes, *Arch Gen Psychiatry*, 2005, 62(8):889-895.

216. Bauman ML, Kemper TL. *The neurobiology of autism*,2nd ed.Baltimore, JHU Press, 2005.

217. Casanova MF. The neuropathology of autism, *Brain Pathology*, 2007, 17(4):422-433.

218. Vajda FJE. Neuroprotection and neurodegenerative disease, *J Clin Neurosci*., 2002, 9(1):4-8.

219. van Kooten IAJ, Palmen SJMC, von Cappeln P, et al. Neurons in the fusiform gyrus are fewer and smaller in autism, *Brain*, 2008, 131(Pt 4):987-999.

220. Carson MJ, Bilousova TV, Puntambekar SS, Melchior B, Doose JM, Ethell IM. A Rose by Any Other Name? The Potential Consequences of Microglial Heterogeneity During CNS Health and Disease, *Neurotherapeutics*, 2007, 4(4):571-579.

221. Ginhoux F, Greter M, Leboeuf M, et al. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages, *Science*, 2010, 330(6005):841-845.

222. Huuskonen J, Suuronen T, Miettinen R, van Groen T, Salminen A. A refined in vitro model to study inflammatory responses in organotypic membrane culture of postnatal rat hippocampal slices, *J Neuroinflammation*, 2005, 2:25.

223. Brown GC, Neher JJ. Eaten alive! Cell death by primary phagocytosis: “Phagoptosis”, *Trends Biochem Sci*., 2012,37(8):325-332.

224. Rock RB, Gekker G, Hu S, Sheng WS, Cheeran M, Lokensgard JR, Peterson PK. Role of microglia in central nervous system infections, *Clin Microbiol Rev*., 2004,17(4):942-964.

225. Hugh Perry V, O’Connor V. The role of microglia in synaptic stripping and synaptic degeneration:A revised perspective, *ASN Neuro*., 2010, 2(5):281-291.

226. Morgan JT, Chana G, Pardo CA, Achim C, Semendeferi K, Buckwalter J, Courchesne E, Everall IP. Microglial activation and increased microglial density observed in the dorsolateral prefrontal cortex in autism, *Biol Psychiatry*, 2010, 68(4):368-376.

227. Tetreault NA, Hakeem AY, Jiang S, Williams BA, Allman E, Wold BJ, Allman JM. Microglia in the cerebral cortex in autism, *J Autism Dev Disord*., 2012, 42(12):2569-2584.

228. Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y, et al. Microglial activation in young adults with autism spectrum disorder, *Arch Gen Psychiatry*, 2013, 70(1):49-58.

229. Xing B, Bachstetter AD, Van Eldik LJ. Microglial p38α MAPK is critical for LPS-induced neuron degeneration, through a mechanism involving

TNFα, *Mol Neurodegener*., 2011, 6:84.

230. Klein JA, Ackerman SL. Oxidative stress, cell cycle, and neurodegeneration, *J Clin Invest.*, 2003, 111(6):785-793.

231. Andersen JK. Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence?, *Nat Med*., 2004, 10(7):18-25.

232. Gysin R, Kraftsik R, Sandell J, et al. Impaired glutathione synthesis in schizophrenia: Convergent genetic and functional evidence, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(42):16621-16626.

233. Popa-Wagner A, Mitran S, Sivanesan S, Chang E, Buga A-M. ROS and brain diseases: the good, the bad, and the ugly, *Oxid Med Cell Longev*., 2013, 2013:963520.

234. Andreazza AC, Kauer-Sant'anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT, Yatham LN. Oxidative stress markers in bipolar disorder: A meta-analysis, *J Affect Disord*., 2008,111(2-3):135-144.

235. Kern JK, Jones AM. Evidence of toxicity, oxidative stress, and neuronal insult in autism, *J Toxicol Environ Heal - Part B Crit Rev*., 2006, 9(6):485-499.

236. Gutman J. Glutathione, *GSH Your Body's Most Powerful Prot Glutathione*, 2005:191-193.

237. Kannan K, Jain SK. Oxidative stress and apoptosis, *Pathophysiology*, 2000, 7(3):153-163.

238. Juurlink BHJ, Paterson PG. Review of oxidative stress in brain and spinal cord injury: Suggestions for pharmacological and nutritional management strategies, *J Spinal Cord Med*., 1998, 21(4):309-334.

239. Chauhan A, Audhya T, Chauhan V. Brain region-specific glutathione redox imbalance in autism, *Neurochem Res*., 2012, 37(8):1681-1689.

240. James SJ, Melnyk S, Jernigan S, et al. Metabolic endophenotype and related genotypes are associated with oxidative stress in children with autism, *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*., 2006, 141(8):947-956.

241. Sajdel-Sulkowska EM, Xu M, McGinnis W, Koibuchi N. Brain region-specific changes in oxidative stress and neurotrophin levels in autism spectrum disorders (ASD), *Cerebellum*, 2011, 10(1):43-48.

242. Evans TA, Siedlak SL, Lu L, et al. The autistic phenotype exhibits a remarkably localized modification of brain protein by products of free radical-induced lipid oxidation, *Am J Biochem Biotechnol*., 2008, 4(2):61-72.

243. Lopez-Hurtado E, Prieto JJ. A microscopic study of language-related cortex in autism, *Am J Biochem Biotechnol.*, 2008, 4(2):130-145.

244. Wyss-Coray T, Mucke L. Inflammation in neurodegenerative disease - A double-edged sword, *Neuron*, 2002, 35(3):419-432.

245. Angelides KJ, Smith KE, Takeda M. Assembly and exchange of intermediate

filament proteins of neurons: Neurofilaments are dynamic structures, *J Cell Biol.*, 1989, 108(4):1495-1506.

246. Heins S, Wong PC, Muller S, Goldie K, Cleveland DW, Aebi U. The rod domain of NF-L determines neurofilament architecture, whereas the end domains specify filament assembly and network formation, *J Cell Biol*., 1993, 123(6 Pt 1):1517-1533.

247. Zhu Q, Couillard-Després S, Julien JP. Delayed Maturation of Regenerating Myelinated Axons in Mice Lacking Neurofilaments, *Exp Neurol*., 1997, 148(1):299-316.

248. Ohara O, Gahara Y, Miyake T, Teraoka H, Kitamura T. Neurofilament deficiency in quail caused by nonsense mutation in neurofilament-L gene, *J Cell Biol*., 1993, 121(2):387-395.

249. Hoffman PN, Cleveland DW, Griffin JW, Landes PW, Cowan NJ, Price DL. Neurofilament gene expression: A major determinant of axonal caliber. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, 84(10):3472-3476.

250. Rao MV, Mohan PS, Kumar A, et al. The myosin Va head domain binds to the neurofilament-L rod and modulates endoplasmic reticulum (ER) content and distribution within axons, *PLoS One*, 2011, 6(2): e17087.

251. Jordan BA, Fernholz BD, Boussac M, Xu C, Grigorean G, Ziff EB, Neubert TA. Identification and verification of novel rodent postsynaptic density proteins, *Mol Cell Proteomics*, 2004, 3(9):857-871.

252. Trinidad JC, Thalhammer A, Specht CG, Schoepfer R, Burlingame AL. Phosphorylation state of postsynaptic density proteins, *J Neurochem*. 2005, 92(6):1306-1316.

253. Moczulska KE, Pichler P, Schutzbier M, Schleiffer A, Rumpel S, Mechtler K. Deep and precise quantification of the mouse synaptosomal proteome reveals substantial remodeling during postnatal maturation, *J Proteome Res*., 2014, 13(10):4310-4324.

254. Aghajanian GK, Bloom FE. The formation of synaptic junctions in developing rat brain: A quantitative electron microscopic study, *Brain Res.,* 1967, 6(4):716-727.

255. Feng J, Yan Z, Ferreira A, et al. Spinophilin regulates the formation and function of dendritic spines, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(16):9287-9292.

256. Baucum AJ, Strack S, Colbran RJ. Age-dependent targeting of protein phosphatase 1 to Ca 2+/calmodulin-dependent protein kinase II by spinophilin in mouse striatum, *PLoS One*, 2012, 7(2).

257. Baucum AJ 2nd, Jalan-Sakrikar N, Jiao Y, Gustin RM, Carmody LC, Tabb DL, Ham AJ, Colbran RJ. Identification and validation of novel spinophilin-associated proteins in rodent striatum using an enhanced ex vivo shotgun proteomics approach, *Mol Cell Proteomics*, 2010, 9(6):1243-1259.

258. Hiday AC. Phosphorylation state modulates the interaction between spinophilin and neurofilament medium. Department of Biology, PhD Thesis, Purdue University Indianapolis, 2015.

259. Li F, Tsien JZ. Memory and the NMDA receptors, *N Engl J Med*., 2009, 361(3):302.

260. Ehlers MD, Fung ET, O'Brien RJ, Huganir RL. Splice variant-specific interaction of the NMDA receptor subunit NR1 with neuronal intermediate filaments, *J Neurosci*., 1998, 18(2):720-730.

261. Terry-Lorenzo RT, Inoue M, Connor JH, et al. Neurofilament-L is a protein phosphatase-1-binding protein associated with neuronal plasma membrane and post-synaptic density, *J Biol Chem*., 2000, 275(4):2439-2446.

262. Hashimoto R, Nakamura Y, Komai S, Kashiwagi Y, Matsumoto N, Shiosaka S, Takeda M. Phosphorylation of neurofilament-L during LTD, *Neuroreport*., 2000, 11(12):2739-2742.

263. Hashimoto R, Nakamura Y, Komai S, Kashiwagi Y, Tamura K, Goto T, Aimoto S, Kaibuchi K, Shiosaka S, Takeda M. Site-specific phosphorylation of neurofilament-L is mediated by calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in the apical dendrites during long-term potentiation, *J Neurochem*., 2000, 75(1):373-382.

264. Bliss TVP, Collingridge GL. A synaptic model of memory: Long-term potentiation in the hippocampus, *Nature*, 1993, 361(6407):31-39.

265. Sweet RA, Henteleff RA, Zhang W, Sampson AR, Lewis DA. Reduced dendritic spine density in auditory cortex of subjects with schizophrenia, *Neuropsychopharmacology*, 2009, 34(2):374-389.

266. Glantz LA, Lewis DA. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia, *Arch Gen Psychiatry*, 2000, 57(1):65-73.

267. Balu DT, Li Y, Puhl MD, et al. Multiple risk pathways for schizophrenia converge in serine racemase knockout mice, a mouse model of NMDA receptor hypofunction, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(26): E2400-E2409.

268. Coyle JT. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis, *Cell Mol Neurobiol*., 2006, 26(4-6):365-384.

269. Lewis CM, Levinson DF, Wise LH, et al. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia, *Am J Hum Genet*., 2003, 73(1):34-48.

270. Badner JA, Gershon ES. Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia, *Mol Psychiatry*, 2002,7(4):405-411.

271. Miao L, Teng J, Lin J, Liao X, Chen J. 14-3-3 proteins interact with neurofilament protein-L and regulate dynamic assembly of neurofilaments, *J Cell Sci*., 2013, 126(2):427-436.

272. Middleton FA, Peng L, Lewis DA, Levitt P, Mirnics K. Altered expression of 14-3-3 in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia, *Neuropsychopharmacology*, 2005, 30(5):974-983.

273. Kristiansen LV, Beneyto M, Haroutunian V, Meador-Woodruff JH. Changes in NMDA receptor subunits and interacting PSD proteins in dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex indicate abnormal regional expression in schizophrenia, *Mol Psychiatry*, 2006, 11(8):737-747.

274. Rajkowska G, Halaris A, Selemon LD. Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder, *Biol Psychiatry*, 2001, 49(9):741-752.

275. Strakowski SM, Adler CM, DelBello MP. Volumetric MRI studies of mood disorders: Do they distinguish unipolar and bipolar disorder? *Bipolar Disord*., 2002, 4(2):80-88.

276. Pennington K, Beasley CL, Dicker P, Fagan A, English J, Pariante CM, Wait R, Dunn MJ, Cotter DR. Prominent synaptic and metabolic abnormalities revealed by proteomic analysis of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia and bipolar disorder, *Mol Psychiatry*, 2008, 13(12):1102-1117.

277. Anitha A, Nakamura K, Thanseem I, et al. Brain region-specific altered expression and association of mitochondria-related genes in autism, *Mol Autism*, 2012, 3(1):12.

278. Petzold A. Neurofilament phosphoforms: surrogate markers for axonal injury, degeneration and loss, *J Neurol Sci*., 2005, 233(1-2):183-198.

279. Disanto G, Barro C, Benkert P, et al. Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis, *Ann Neurol*., 2017, 81(6):857-870.

280. Zoghbi HY, Bear MF. Synaptic dysfunction in neurodevelopmental disorders associated with autism and intellectual disabilities, *Cold Spring Harb Perspect Biol*., 2012, 4(3): a009886.

281. Chung L, Bey AL, Jiang YH. Synaptic plasticity in mouse models of autism spectrum disorders, *Korean J Physiol Pharmacol*., 2012, 16(6):369-378.

282. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, Williamson D, Ryan N. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): Initial reliability and validity data, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1997, 36(7):980-988.

283. Gökler B, Ünal F, Pehlivantürk B. Okul Çağı Çocuklari İçin Duygulanim Bozukluklari ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-Türkçe Uyarlamasinin Geçerlik ve Güvenirliği, *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derg.*, 2004, 11(3):109-116.

284. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS), *J Autism Dev Disord*, 1980, 10(1):91-103.

285. Schopler E, Reichler RJ, Rochen Renner B. *The Childhood Autism Rating*

Scale (CARS), eleventh printing. Los Angeles, West Psychol Serv., 2007.

286. Rellini E, Tortolani D, Trillo S, Carbone S, Montecchi F. Childhood Autism Rating Scale (CARS) and Autism Behavior Checklist (ABC) correspondence and conflicts with DSM-IV criteria in diagnosis of autism, *J Autism Dev Disord*., 2004, 34(6):703-708.

287. Mesıbov GB, Schopler E, Schaffer B, Mıchal N. Use of the Childhood Autism Rating Scale with Autistic Adolescents and Adults, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1989, 28(4):538-541.

288. Robert J, Reichler RJ, Rochen Renner B. Practice DVD on Using the CARS. West Psychol Serv. 1988.

289. Sucuoglu B, Oktem F, Akkok F, Gokler B. A study of the scales for the assessment of the children with autism, *Psikiyatr Psikoloji, Psikofarmakol*., 1996, 4:116-121.

290. Gassaloğlu Sİ, Baykara B, Avcil S, Demiral Y. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlik ve Güvenilirlik Çalışması, *Türk Psikiyatr Derg.*, 2016, 27(4):266-274.

291. Aman MG, Singh NN, Stewart AW, Field CJ. The aberrant behavior checklist: A behavior rating scale for the assessment of treatment effects, *Am J Ment Defic.*, 1985, 89(5):485-491.

292. Karabekiroglu K, Aman MG. Validity of the aberrant behavior checklist in a clinical sample of toddlers, *Child Psychiatry Hum Dev*., 2009, 40(1):99-110.

293. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised. US Department of Health, Education, and Welfare Publication (ADM). Rockville, MD, National Institute of Mental Health, 1976, 76-338.

294. Edmonson CA, Ziats MN, Rennert OM. A non-inflammatory role for microglia in autism spectrum disorders, *Front Neurol*., 2016, 7:9.

295. Schmitz C, Rezaie P. The neuropathology of autism: Where do we stand?, *Neuropathol Appl Neurobiol*., 2008, 34(1):4-11.

296. Yang X, Liang S, Wang L, Han P, Jiang X, Wang J, Hao Y, Wu L. Sialic acid and anti-ganglioside antibody levels in children with autism spectrum disorders, *Brain Res*., 2018, 1678:273-277.

297. Araghi-Niknam M, Fatemi SH. Levels of Bcl-2 and P53 Are Altered in Superior Frontal and Cerebellar Cortices of Autistic Subjects, *Cell Mol Neurobiol*., 2003, 23(6):945-952.

298. Smaga I, Niedzielska E, Gawlik M, Moniczewski A, Krzek J, Przegaliński E, Pera J, Filip M. Oxidative stress as an etiological factor and a potential treatment target of psychiatric disorders. Part 2. Depression, anxiety, schizophrenia and autism, *Pharmacol Reports*., 2015, 67(3):569-580.

299. Prabakaran S, Swatton JE, Ryan MM, et al. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: Evidence for compromised brain metabolism and oxidative

stress, *Mol Psychiatry*, 2004, 9(7):684-697.

300. Rossignol DA, Frye RE. A review of research trends in physiological abnormalities in autism spectrum disorders: Immune dysregulation, inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and environmental toxicant exposures, *Mol Psychiatry*, 2012, 17(4):389-401.

301. Chauhan A, Chauhan V. Oxidative stress in autism, *Pathophysiology*, 2006, 13(3):171-181.

302. Frustaci A, Neri M, Cesario A, Adams JB, Domenici E, Dalla Bernardina B, Bonassi S. Oxidative stress-related biomarkers in autism: Systematic review and meta-analyses, *Free Radic Biol Med*., 2012, 52(10):2128-2141.

303. Clinton SM, Haroutunian V, Davis KL, Meador-Woodruff JH. Altered transcript expression of NMDA receptor-associated postsynaptic proteins in the thalamus of subjects with schizophrenia, *Am J Psychiatry*, 2003, 160(6):1100-1109.

304. Al Shweiki MR, Steinacker P, Oeckl P, et al. Neurofilament light chain as a blood biomarker to differentiate psychiatric disorders from behavioural variant frontotemporal dementia, *J Psychiatr Res*., 2019, 113:137-140.

305. Katisko K, Cajanus A, Jääskeläinen O, et al. Serum neurofilament light chain is a discriminative biomarker between frontotemporal lobar degeneration and primary psychiatric disorders, *J Neurol*., 2020, 267(1):162-167.

306. Kaplan HI, Sadock BJ. *Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry*, 8th ed. Williams & Wilkins Co., 1998.

307. Bachmann CJ, Manthey T, Kamp-Becker I, Glaeske G, Hoffmann F. Psychopharmacological treatment in children and adolescents with autism spectrum disorders in Germany, *Res Dev Disabil*., 2013, 34(9):2551-2563.

308. Williams PG, Woods C, Stevenson M, Davis DW, Radmacher P, Smith M. Psychotropic medication use in children with autism in the Kentucky Medicaid population, *Clin Pediatr (Phila)*, 2012, 51(10):923-927.

309. Khanna R, Jariwala K, West-Strum D. Use and cost of psychotropic drugs among recipients with autism in a state Medicaid fee-for-service programme, *J Intellect Disabil Res*., 2013, 57(2):161-171.

310. Glasson EJ, Bower C, Petterson B, De Klerk N, Chaney G, Hallmayer JF. Perinatal factors and the development of autism: A population study, *Arch Gen Psychiatry*, 2004, 61(6):618-627.

311. Burstyn I, Sithole F, Zwaigenbaum L. Autism spectrum disorders, maternal characteristics and obstetric complications among singletons born in Alberta, Canada, *Chronic Dis Can*., 2010, 30(4):125-134.

312. Bhasin TK, Schendel D. Sociodemographic risk factors for autism in a US metropolitan area, *J Autism Dev Disord*., 2007, 37(4):667-677.

313. Hultman CM, Sandin S, Levine SZ, Lichtenstein P, Reichenberg A. Advancing paternal age and risk of autism: New evidence from a population-based study and a meta-analysis of epidemiological studies, *Mol Psychiatry*, 2011, 16(12):1203-1212.

314. Lord C, Brugha TS, Charman T, et al. Autism spectrum disorder, *Nat Rev Dis Prim*., 2020, 6(1):1-23.

315. Cidav Z, Marcus SC, Mandell DS. Implications of childhood autism for parental employment and earnings, *Pediatrics*, 2012, 129(4):617-623.

316. Rai D, Lewis G, Lundberg M, et al. Parental socioeconomic status and risk of offspring autism spectrum disorders in a swedish population-based study, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2012;51(5).

317. Burd L, Severud R, Kerbeshian J, Klug MG. Prenatal and perinatal risk factors for autism, *J Perinat Med*., 1999, 27(6):441-450.

318. Croen LA, Grether JK, Selvin S. Descriptive Epidemiology of Autism in a California Population: Who Is at Risk?, *J Autism Dev Disord*., 2002, 32(3):217-224.

319. Montes G, Halterman JS. Child care problems and employment among families with preschool-aged children with autism in the United States, *Pediatrics*, 2008, 122(1).

320. Parish SL, Cloud JM. Financial Well-Being of Young Children With Disabilities and Their Families, *Soc Work*., 2006, 51(3):223-232.

321. Xie S, Karlsson H, Dalman C, et al. Family History of Mental and Neurological Disorders and Risk of Autism, *JAMA Netw open*, 2019, 2(3):e190154.

322. Dodds L, Fell DB, Shea S, Armson BA, Allen AC, Bryson S. The role of prenatal, obstetric and neonatal factors in the development of autism, *J Autism Dev Disord*., 2011, 41(7):891-902.

323. Armstrong-Wells J, Bernard TJ, Boada R, Manco-Johnson M. Neurocognitive outcomes following neonatal encephalopathy, *NeuroRehabilitation*, 2010, 26(1):27-33.

324. Lechpammer M, Wintermark P, Merry KM, Jackson MC, Jantzie LL, Jensen FE. Dysregulation of FMRP/mTOR Signaling Cascade in Hypoxic-Ischemic Injury of Premature Human Brain, *J Child Neurol*., 2016, 31(4):426-432.

325. Ozonoff S, Young GS, Goldring S, Greiss-Hess L, Herrera AM, Steele J, Macari S, Hepburn S, Rogers SJ. Gross motor development, movement abnormalities, and early identification of autism, *J Autism Dev Disord*., 2008, 38(4):644-656.

326. Barger BD, Campbell JM, McDonough JD. Prevalence and onset of regression within autism spectrum disorders: A meta-analytic review, *J Autism Dev Disord*., 2013, 43(4):817-828.

8. EKLER

EK. 1

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma, bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı ‘‘Otizm Spektrum Bozukluğu Tanısı Olan Çocuk ve Ergenlerde Serum Nörofilament Hafif Zincir Polipeptid (NEFL) Düzeyinin Değerlendirilmesi ve Serum NEFL Düzeyinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması’’dır.

Otizm Spektrum Bozuklukları (OSB) belirtileri erken çocukluk çağında başlayan klinik bir tanı grubudur. Sosyal ve iletişimsel alanda yetersizlikler, sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar ve ilgi alanları bu bozukluğun karakteristik özellikleridir. OSB’nin sebebi henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da, birçok faktörün etkileşimi sonucu gelişen bir beyin gelişim bozukluğu olduğu bilinmektedir. Bu alanda yapılan çalışmalar diğer beyin hastalıklarına kıyasla henüz yetersizdir. Nörofilament Hafif Zincir Polipeptid (NEFL) beyindeki sinir hücrelerinin yapısında da bulunan, kanda ölçülebilen bir maddedir. Otizmin de beyinde gelişimsel bir bozukluk olduğu bilindiğinden NEFL’nin Otizm Spektrum Bozukluğu ile olan ilişkisi gösterilirse, otizm spektrum bozukluğunun tanı ve tedavisinde kullanılabilme ihtimali vardır.

Bu amaçla yaklaşık 45 kadar otizm tanısı alan hasta, 45 kadar herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan sağlıklı kişi çalışmaya alınacaktır. Çalışmayı katılmayı kabul eden gönüllülerden polikinlikte hemşireler tarafından kan alınacaktır. Çalışmaya katılanlara eşlik eden ek psikiyatrik hastalıkları ve semptomları belirlemek için okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi (K-SADS), OSB değerlendirmesinde, Sorun Davranış Kontrol Listesi (Aberrant Behavior Checklist- ABC), Klinik Global İzlenim Ölçeği-Şiddet (CGI-S) Formu ve Çocukluk Çağı Otizm Değerlendirme Ölçeği (ÇODÖ) uygulanacaktır.

Bu araştırma ile ilgili olarak araştırıcının önerilerine uyum gösterilmesi sizin sorumluluklarınızdır.

Bu araştırmada çocuğunuz için herhangi bir risk öngörülmemektedir. Ancak çocuğunuz için beklenen yararlar, elde edilen sonuçlar ile çocuğunuzun rahatsızlığıyla ilgili daha ayrıntılı bilgi sahibi olunmasıdır.

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından karşılanacaktır. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum çocuğunuzun ebeveyni olarak size derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0312 587 20 00/2093 numaralı telefondan Doç. Dr. Mehmet Fatih Ceylan'a başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada çocuğunuzun yer alması nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırıcı bilginiz dâhilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan gerekleri yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız nedeni ile çocuğunuzu araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, çocuğunuzla ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilecektir.

Çocuğunuza ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileri verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde çocuğunuzun tıbbi bilgilerine ulaşabilir. Siz de istediğinizde çocuğunuza ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz. Ancak çocuğunuza ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri çocuğumun adına okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya çocuğumun katılmasını isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, çocuğuma ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin çocuğuma yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:
Görevi:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

EK. 2

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Adı-Soyadı:

Formun Doldurulduğu Tarih:

Yaşı:

Cinsiyeti:

Kardeş Sayısı: 1 2 3 4 ve üstü

Kaçıncı Çocuk Olduğu: 1 2 3 4 ve üstü

Öğrenim Durumu:

- Okula başlamamış -Kreş -Anaokulu - İlkokul - Ortaokul - Lise

Özel Eğitim: - Var (süresi …….) - Yok

Kullandığı ilaçlar:..……. Dozu:……

Hastanın tanı konulma yaşı:

Mental retardasyon tanısı:

Prenatal Öykü

Düşük tehdidi: 1. Var 2. Yok

Sigara/alkol/madde kullanımı: 1. Var 2. Yok

X- Ray maruziyeti: 1. Var 2. Yok

Travma/Ameliyat öyküsü: 1. Var 2. Yok

Stres: 1. Var 2. Yok

İlaç kullanımı: 1. Var 2. Yok

Enfeksiyon öyküsü: 1. Var 2. Yok

Doğum Öyküsü

Doğum Zamanı: – Term – Preterm – Postterm

Doğum Şekli: – NSVY –Sezaryen – Forseps – Vakum

Küvözde kalma: 1. Var 2. Yok

Mor doğum: 1. Var 2. Yok

Kordon dolanması: 1. Var 2. Yok

Doğum sonrasında sarılık: 1. Var 2. Yok

Travma: 1. Var 2. Yok

Enfeksiyon: 1. Var 2. Yok

Aşılar: 1. Tam 2. Tam değil

Gelişim Öyküsü

Başını tutma: Desteksiz oturma:

Yürüme: Konuşma:

Tuvalet eğitimi:

Anne yaşı: **Baba yaşı:**

Annenin mesleği: **Babanın mesleği:**

Annenin Öğrenim Durumu: - İlkokul – Ortaokul – Lise –Yüksekokul/Üniversite

Babanın Öğrenim Durumu: - İlkokul – Ortaokul – Lise –Yüksekokul/Üniversite

Anne- babanın birlikteliği: - Evli -Ayrı yaşıyorlar -Anne/baba vefat etmiş

Yerleşim yeri: - Köy - İlçe - Şehir

Ailenin gelir durumu: ……..……. TL

Ailede tıbbi hastalık öyküsü:

Ailede ruhsal hastalık öyküsü:

EK. 3

ÇOCUKLUK OTİZMİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

I. İNSANLARLA İLİŞKİ

1 İnsanlarla ilişki kurmada güçlük veya anormallik kanıtı yok: Çocuğun davranışları yaşına uygun. Yapacağı şeyler anlatıldığında biraz utanma, mızmızlık veya sıkıntı gözlenebilir, fakat atipik derecede değildir.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal ilişkiler: Çocuk yetişkinin gözüne bakmaktan kaçınabilir, ilişkiye zorlandığında yetişkinden kaçınabilir veya mızmızlık yapabilir, aşırı utangaç olabilir, tipik olarak yetişkine yanıt vermeyebilir veya aynı yaştaki çocuklardan biraz daha fazla olarak anne babaya yapışkanlık gösterebilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal ilişkiler: Çocuk çoğu zaman soğuk (uzak), yetişkinin farkında değilmiş gibi gözükür. Çoğu zaman çocuğun dikkatini çekmek için ısrarcı ve zorlu çabalar gerekir. Çok az ilişki çocuk tarafından başlatılır .

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Ağır derecede anormal ilişkiler: Çocuk belirgin derecede uzak ve soğuktur veya yetişkinin yaptıkları şeylerin farkında değildir. Hemen hemen hiç yetişkine yanıt vermez veya ilişki başlatmaz. Çok ısrarcı çabalarla bile çocuğun dikkati hiçbir şekilde çekilemez.

II. TAKLİT

1 Uygun taklit: Çocuk beceri düzeyine uygun olan sesleri, kelimeleri ve hareketleri taklit edebilir.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal taklit: Çoğu zaman çocuk alkış veya tek cümlelik basit davranışları taklit edebilir; nadiren zorlama veya özendirme sonrası veya gecikmeli olarak taklit eder.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal taklit: Çocuk yalnızca yetişkinin büyük ısrarı ve yardımı olduğu zamanlarda taklit eder; sıklıkla yalnızca bir gecikme sonrası taklit eder.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Ağır derecede anormal taklit: Yetişkinin özendirme, zorlama ve yardımı olsa bile, ses, kelime veya hareketleri nadiren veya hiç taklit etmezler.

III. DUYGUSAL TEPKİLER

1 Yaş ve duruma uygun duygusal tepkiler: Çocuk, yüz ifadesi, duruş ve tarzında bir değişikliğin görüldüğü, uygun tip ve derecede duygusal tepki gösterir.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal duygusal tepkiler: Çocuk nadiren biraz uygunsuz tip ve derecede duygusal tepkiler gösterir. Tepkiler bazen çevresindeki nesne veya olaylarla ilişkisizdir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal duygusal tepkiler: Çocuk belirgin şekilde uygunsuz tip ve/veya derecede duygusal tepki gösterirler. Tepkiler oldukça kaçıngan veya aşırı ve durumla ilişkisiz olabilir; grimas, gülme olabilir veya belirgin duygusal tepki oluşturan nesne veya olaylar olmasa bile katı olabilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Aşırı derecede anormal duygusal tepkiler: Tepkiler nadiren duruma uygundur. Çocuk belirli duygu duruma geldiğinde, duygu durumunu değiştirmek çok zordur. Tersi olarak hiçbir değişiklik olmadığı zaman çok farklı duygulanımlar gösterebilir.

IV. BEDENİN KULLANIMI

1 Yaşa uygun beden kullanımı: Çocuk aynı yaştaki normal çocuklarla aynı kolaylık, çeviklik ve koordinasyonla hareket eder.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal beden kullanımı: Beden hareketlerinde bazı minör tuhaflıklar olabilir, örneğin sakarlık, tekrarlayıcı davranışlar, zayıf koordinasyon veya nadiren daha olağandışı davranışların gözlenmesi.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal beden kullanımı: Bu yaş çocuğu için açıkça tuhaf veya olağandışı davranışlar şunlar olabilir: garip parmak hareketleri, acayip parmak veya vücut posturü, vücudu dikleştirme veya toplama, kendine yönelik saldırganlık, sallanma, kendi etrafında dönme, parmak oynatma veya parmak uçlarında yürüme.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Ağır derecede anormal beden kullanımı: Yukarıda sayılan davranışları yoğun veya sık göstermesi. Bu davranışlar engellemeye çalışma veya diğer etkinliklere çocuğu katılmasına rağmen devam edebilir.

V. NESNE KULLANIMI

1 Oyuncak ve diğer nesnelere uygun ilgi ve kullanım: Beceri düzeylerine uygun oyuncak ve diğer nesnelere uygun ilgi gösterme ve bu oyuncakları uygun tarzda kullanma.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Oyuncak ve diğer nesnelere ilgi ve kullanımda hafif derece uygunsuzluk: Çocuk bir oyuncağa atipik ilgi gösterebilir veya uygunsuz çocuksu tarzda oynayabilir (örneğin, oyuncağı etrafa çarpma veya emme)

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Oyuncak ve diğer nesnelere ilgi ve kullanımda orta derece uygunsuzluk: Çocuk oyuncak ve diğer nesnelere az ilgi gösterebilir veya bazı tuhaf şekilde bir oyuncak veya nesne kullanarak zaman geçirir. Oyuncağın önemsiz bir parçasına odaklanabilir, ışık saçan nesnelere hayranlık duyabilir, nesnenin bir kısmın tekrarlayıcı bir tarzda hareket ettirebilir veya bir obje ile sürekli oynayabilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Oyuncak ve diğer nesnelere ilgi ve kullanımda aşırı derece uygunsuzluk: Çocuk yukarıda bahsedilen davranışları yoğunluk ve sıklık olarak daha fazla gösterir. Çocuğu bu uygunsuz etkinliklerden ayırmak güçtür.

VI. DEĞİŞİKLİĞE UYUM

1 Değişikliklere yaşına uygun tepki: Günlük alıştığı düzen değişiklik gösterdiği zaman, çocuk büyük bir sıkıntı göstermeksizin, bu değişiklikleri kabul eder.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Değişikliklere uyumda hafif derecede anormallik: Yetişkin görevleri değiştirmeye çalıştığında, çocuk aynı aktivitesine devam edebilir veya aynı materyali kullanabilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Değişikliklere uyumda orta derecede anormallik: Çocuk değişikliklere aktif olarak direnç gösterir veya eski etkinliğine devam etmeye çalışır. Ve onu bu etkinlikten uzaklaştırmak güçtür. Rutini değiştirildiği zaman kızgın veya mutsuz olabilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Değişikliklere uyumda aşırı derecede anormallik: Çocuk değişikliklere aşırı tepki gösterir. Değişiklik için zorlandığında, aşırı kızgın veya bozulmuş işbirlikçi olur ve öfke nöbetleri gösterir.

VII. GÖRSEL TEPKİ

1 Yaşına uygun görsel tepki: Çocuğun görsel davranışı normaldir ve yaşına uygundur. Görme, yeni bir nesneyi araştırma şekli olarak diğer duyularla birlikte kullanılır.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal görsel tepki: Çocuk nesnelere bakmayı çok daha nadiren hatırlar. Çocuk arkadaşlarından çok aynalara veya ışıklara bakmakla daha ilgili olabilir. Nadiren boşluğa bakıp durabilir veya insanların gözüne bakmaktan da kaçınabilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal görsel tepki: Çocuk yaptığı şeye büyük olasılıkla bakmaktadır. Boşluğa bakıp durabilmektedir, insanların gözlerine bakmaktan kaçınmaktadır, nesnelere olağandışı açıdan bakmaktadır veya neneleri tutmak için gözlerini çok yaklaştırmaktadır.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Aşırı derecede anormal görsel tepki: Çocuk belirgin derecede insanlara ve belirli nesnelere bakmaktan kaçınır ve yukarıda sayılan diğer görsel tuhaflıkların ileri şekilleri gözlenebilir.

VIII. DİNLEME TEPKİSİ

1 Yaşına uygun dinleme tepkisi: Çocuğun dinleme davranışı normaldir ve yaşına uygundur. Dinleme diğer duyularla birlikte kullanılır.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal dinleme tepkisi: Tepkide kısmi eksiklikler olabilir veya belli seslere hafif aşırı tepkiler olabilir. Seslere tepkiler gecikmiş olabilir ve çocuğun dikkatini çekmek için sesleri tekrarlamak gerekebilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal dinleme tepkisi: Çocuğun seslere tepkisi çeşitlidir; sıklıkla ilk bir kaç kez duyduğu seslere karşı umursamazdır; her gün duyduğu sesleri işittiğinde irkilebilir veya kulaklarını kapayabilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 İleri derecede anormal dinleme tepkisi: Çocuk seslere karşı, sesin tipine bakmaksızın, aşırı tepki gösterir ve/veya hiç tepki göstermez.

IX. TATMA, KOKLAMA, DOKUNMA TEPKİSİ VE KULLANIMI

1 Tat, koku ve dokunmayı normal kullanma ve normal tepki: Çocuk yeni nesneleri yaşına uygun bir tarzda araştırır, genellikle hissederek ve bakarak. Uygun olduğunda tat ve koku kullanılabilir. Az bir ağrıya reaksiyon olduğunda çocuk rahatsızlığını ifade eder fakat aşırı tepki göstermez.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Tat, koku ve dokunmayı hafif derecede anormal kullanma ve tepki: Çocuk nesneleri ağzına götürmekte ısrarcı olabilir; yenmeyen nesneleri koklayabilir veya tadabilir; hafif bir acıya normal çocuğun gösterdiği huzursuzluğu göstermeyebilir veya aşırı gösterebilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Tat, koku ve dokunmayı orta derecede anormal kullanma ve tepki: Çocuk nesne ve insanlara dokunma, koklama veya tatma ile orta derecede meşgul olur. Acıya ya çok tepki veya çok çok az tepki gösterir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Tat, koku ve dokunmayı ileri derecede anormal kullanma ve tepki: Çocuk nesne ve insanlara dokunma, koklama veya tatma ile aşırı derecede meşgul olur. Acıya ya aşırı tepki veya hiç tepki göstermez.

X. KORKU YA DA SİNİRLİLİK

1 Normal korku veya ürkeklik: Çocuğun davranışı hem durum hem de yaşıyla uygundur.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal korku veya ürkeklik: Aynı yaştaki bir çocuğun benzer ortamda gösterdiği tepkiyle karşılaştırıldığında, çocuk çok az korku ve ürkekliği sık gösterir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal korku ya da sinirlilik: Aynı yaştaki bir çocuğun benzer ortamda gösterdiği tepkiyle karşılaştırıldığında, çocuk oldukça çok az veya çok fazla korku ve ürkekliği sık gösterir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Ağır derecede anormal korku ya da sinirlilik: Aynı yaştaki bir çocuğun benzer ortamda gösterdiği tepkiyle karşılaştırıldığında, çocuk oldukça çok az veya çok fazla korku ve ürkekliği sık gösterir.

XI. SÖZEL İLETİŞİM

1 Yaş ve duruma uygun normal sözel iletişim

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal sözel iletişim: Konuşma bütünüyle geridir. Konuşmanın çoğu anlamlıdır; bazen ekolali veya zamiri ters kullanma olabilir. Nadiren bazı tuhaf kelimeler veya jargon kullanabilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal sözel iletişim: konuşma olmayabilir. Var olduğunda, sözel iletişimde bazı anlamlı konuşma içinde jargon, ekolali veya zamirin ters kullanımı gibi tuhaf konuşması olabilir. Anlamlı konuşmadaki tuhaflıklar aşırı soru sorma veya özel bir konu ile aşırı uğraşmayı da içerir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 İleri derecede anormal sözel iletişim: anlamlı konuşması olmaz. Çocuk bebeksi sesler, tuhaf veya hayvansı sesler, konuşmayı andıran karmaşık sesler çıkarabilir veya bazı anlaşılan kelimelerin veya cümleciklerin ısrarlı bizar kullanımı olabilir.

XXII. SÖZEL OLMAYAN İLETİŞİM

1 Yaş ve duruma uygun normal sözel olmayan iletişim

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal sözel olmayan iletişim kullanma: Sözel olmayan iletişimin immatur kullanımı; çocuğun istediği şeye işaret eden jestlerde yalnızca belirsizlik olabilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal sözel olmayan iletişim kullanma: Çocuk gereksinim veya arzularını nonverbal olarak belirtememektedir ve diğerlerinin sözel olmayan iletişimlerini anlayamamaktadır.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 İleri derecede anormal sözel olmayan iletişim kullanma: Çocuk yalnızca açık anlamı olmayan bizar veya tuhaf jestler kullanır veya başkalarının jestlerinin veya yüz ifadeleri ile ilişkili anlamların farkında değilmiş gibi gözükür.

XIII. ETKİNLİK DÜZEYİ

1 Yaşam ve şartlara uygun normal etkinlik düzeyi: Çocuk benzer durumdaki aynı yaş normal çocuğa göre çok veya az etkin değildir.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal etkinlik düzeyi: Çocuk hafif derecede hareketli veya biraz tembel olabilir ve çoğu zaman yavaş hareket eder. Çocuğun etkinlik düzeyi onun performansının hafif derecede etkiler.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal etkinlik düzeyi: Çocuk çok aktif ve kısıtlanması güç olabilir. Sınırsız bir enerjiye sahip olabilir ve gece kolayca uyumaya gitmeyebilir. Tersi olarak çocuk oldukça uyuşuk olabilir ve onu hareket ettirmek için sürekli çaba gerekir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 İleri derecede anormal etkinlik düzeyi: Çocuk aşırı aktivite ya da aşırı inaktivite gösterir ve bir uçtan diğer uça kaymalar gösterebilir.

XIV. ZİHİNSEL TEPKİLERİN DÜZEYİ VE TUTARLILIĞI

1 Normal ve pek çok alanda uygun tutarlılık gösteren zekâ: Çocuk aynı yaştaki tipik çocuklar kadar zekidir ve olağandışı zihinsel becerileri ya da problemleri yoktur.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal zihinsel işlevsellik: Çocuk aynı yaştaki tipik bir çocuk kadar zeki değildir, yaklaşık tüm alanlarda beceriler aynı düzeyde gerilik gösterir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal zihinsel işlevsellik: Çocuk genel olarak aynı yaştaki tipik bir çocuk kadar zeki değildir, ancak bir ya da daha fazla alanda normale yakın işlevsellik gösterebilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Ağır derecede anormal zihinsel işlevsellik: Çocuk aynı yaştaki tipik bir çocuk kadar zeki değilken, zihinsel gelişimim bir ya da daha fazla alanında normal bir çocuktan bile daha iyi işlev gösterebilir.

XV. GENEL İZLENİMLER

1 Otizm yok: Çocuk otizme özgü belirtilerin hiçbirini göstermez.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif otizm: Çocuk yalnızca az sayıda ya da yalnızca hafif derecede otizm belirtileri gösterir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede otizm: çocuk belirli sayıda ya da orta derecede otizm belirtileri gösterir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Ağır otizm: Çocuk otizm belirtilerinden çoğunu ya da ağır derecede otizm gösterir.

ÇOCUKLUK OTİZMİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

Adı- Soyadı:

Cinsiyeti:

Doğum Tarihi:

Değerlendirme Tarihi:

Değerlendiren:

Yönerge: Her bir kategori için, ölçeğin her maddesinin altında bırakılan yeri kullanınız. Çocuğu gözlemlemeyi bitirdikten sonra, ölçeğin maddelerinde yer alan davranışları değerlendiriniz. Her madde için çocuğu en iyi biçimde tanımlayan ifadenin numarasını daire içine alınız. İki ifade arasında değerlendirmeniz gerekiyorsa 1.5, 2.5 ya da 3.5 değerlerinden birini kullanabilirsiniz. Her madde için kısaltılmış değerlendirme ölçütü gösterilmiştir.

Kategori Derecelendirme Puanları

Her kategori için çocuğa verdiğiniz puanı aşağıya yazın ve sonrasında toplayın.

I.	İnsanlarla İlişki	
II.	Taklit	
III.	Duygusal Tepkiler	
IV.	Bedenin Kullanımı	
V.	Nesne Kullanımı	
VI.	Değişikliğe Uyum	
VII.	Görsel Tepki	
VIII.	Dinleme Tepkisi	
IX.	Tatma, Koklama, Dokunma Tepkisi ve Kullanımı	
X.	Korku ya da Sinirlilik	
XI.	Sözel İletişim	
XII.	Sözel Olmayan İletişim	
XIII.	Etkinlik Düzeyi	
XIV.	Zihinsel Tepkilerin Düzeyi ve Tutarlılığı	
XV.	Genel İzlenimler	
	Toplam Puan	

15-29 Otizm yok, 30-37 Hafif-Orta Derecede Otizm, 38-60 Ağır Derecede Otizm

EK. 4

SORUN DAVRANIŞ KONTROL LİSTESİ

Anormal/Sorun Davranış Kontrol Listesi

Çocuğun adı/soyadı: _____ Formun doldurulduğu tarih:___/___/___

Formu dolduran/yakınlığı: _____

Aşağıda, çocuğunuzda gözlenebilecek çeşitli davranışlar listelenmektedir. Çocuğunuz, sözü geçen davranışı göstermiyorsa "böyle bir sorun yok (0)" seçeneğini işaretleyiniz. Okuduğunuz cümlede bahsedilen davranış çocuğunuzda gözlemlediğiniz bir davranış ise rahatsızlık derecesine göre 1-2-3 seçeneklerinden karşılık gelen kutucuğu işaretleyiniz.

Özellikle çocuğunuzun son bir ayını düşünerek yanıtlayınız, her madde üzerinde fazla zaman harcamayın- aklınıza ilk gelen genellikle doğru olanıdır!

	0 Böyle bir sorun yok	1 Var, ama rahatsız edici düzeyde değil	2 Rahatsız edici	3 Çok rahatsız edici
1. Evde, okulda, işte ya da başka yerlerde aşırı derecede hareketlidir.				
2. Amaçlı olarak kendine zarar verir.				
3. Halsiz, tembel, hareketsizdir.				
4. Diğer çocuklara ve büyüklere karşı saldırgandır (sözel ya da fiziksel olarak).				
5. Başkalarından uzak durmaya/yalnız kalmaya çalışır.				
6. Amaca yönelik olmayan, tekrarlayıcı vücut hareketleri vardır.				
7. Gürültülü sesler çıkarır (uygunsuz bir şekilde yüksek sesli ve inişli-çıkışlı).				

8. Uygunsuz bir şekilde çığlık atar.				
9. Çok fazla konuşur.				
10. Öfke patlamaları olur.				
11. Basmakalıp davranışları; anormal, tekrarlayıcı hareketleri vardır.				
12. Zihni aşırı meşguldür; boşluğa uzun uzun bakar/dalar.				
13. Dürtüseldir (düşünmeden hareket eder).				
14. Çabucak öfkelenir ve mızmızdır.				
15. Huzursuzdur, yerinde duramaz.				
16. İnsanlardan uzaktır, yalnız yapılan etkinlikleri tercih eder.				
17. Garip, tuhaf davranışları vardır.				
18. İtaatsiz, asidir; kontrol edilmesi zordur.				
19. Uygunsuz zamanlarda haykırışları /bağırmaları olur.				
20. Sabit/ değişmez bir yüz ifadesi vardır; duygusal anlamlılık içermez.				
21. Başkalarını rahatsız eder.				
22. Tekrarlayıcı konuşmaları vardır.				
23. Hiçbir şey yapmadan oturup başkalarını izler				
24. İşbirliğinde bulunmaz.				
	0 Böyle bir sorun yok	1 Var, ama rahatsız edici düzeyde değil	2 Rahatsız edici	3 Çok rahatsız edici
25. Keyfi bozuktur; moralsizdir.				
26. Herhangi bir fiziksel temasa karşı direnç gösterir.				
27. Tekrar tekrar başını ileri geri hareket ettirir.				
28. Komutlara dikkat etmez / komutları				

umursamaz.				
29. İhtiyaçları hemen yerine getirilmelidir.				
30. Kendini diğer çocuklardan ya da erişkinlerden izole eder.				
31. Grup etkinliklerini bozar.				
32. Belli bir pozisyonda uzun bir süre durur ya da oturur.				
33. Kendi kendine yüksek sesle konuşur.				
34. Küçük bir sıkıntıda hemen incinir ve ağlar.				
35. Tekrarlayıcı el, vücut ve kafa hareketleri vardır.				
36. Keyfi/ morali çabucak değişir.				
37. Kuralları olan etkinliklerde ilgisizdir (tepki vermez).				
38. Yerinde duramaz (örn: ders sırasında ya da eğitimde, yemek esnasında)				
39. Belli bir süre dahi hareketsiz kalamaz.				
40. Ona yaklaşmak, onunla ilişki kurmak ya da onu anlamak zordur.				
41. Uygunsuz bir şekilde bağırır.				
42. Yalnız kalmayı tercih eder.				
43. Kelime veya vücut hareketleriyle iletişim kurma çabası göstermez.				
44. Kolaylıkla dikkati çelinebilir.				
45. Kollarını, bacaklarını tekrar tekrar sallar veya oynatır.				
46. Belli bir kelime ya da tümceyi tekrar tekrar söyler.				
47. Eşyalara tekme atar, vurur ya da kapıları çarpar.				

48. Sürekli olarak odanın içinde koşar veya zıplar.				
49. Vücudunu ileri-geri durmadan sallar.				
50. Bile bile kendine zarar verir/ kendini yaralar.				
51. Kendine herhangi bir şey söylenildiğinde hiç dikkate almaz.				
52. Kendi kendine fiziksel şiddet uygular.				
53. Hareketsizdir, asla kendiliğinden hareket etmez.				
54. Aşırı derecede hareketli olmaya meyillidir.				
55. Sevilmeye/ ilgilenmeye karşı ters tepkiler verir.				
56. Bile bile komutlara uymaz.				
57. İstedikleri engellendiğinde öfke patlamaları yaşar.				
58. Başkalarına kısıtlı sosyal karşılıklar verir.				

EK. 5

KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ

HASTALIK ŞİDDETİ

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

1. Normal, hasta değil ☐
2. Hastalık sınırında ☐
3. Hafif düzeyde hasta ☐
4. Orta düzeyde hasta ☐
5. Belirgin düzeyde hasta ☐
6. Ağır hasta ☐
7. Çok ağır hasta ☐

DÜZELME

Hastanın ilk değerlendirildiğindeki durumunu düşünürseniz, sizce bu hasta ne kadar değişti?

1. Çok düzeldi ☐
2. Oldukça düzeldi ☐
3. Biraz düzeldi ☐
4. Hiç değişiklik yok ☐
5. Biraz kötüleşti ☐
6. Oldukça kötüleşti ☐
7. Çok kötüleşti ☐

YAN ETKİ ŞİDDETİ

Bu maddeyi sadece ilaç etkisini göz önüne alarak değerlendiriniz. Yan etkiyi en iyi ifade eden seçeneği işaretleyiniz.

1. Hiç yok ☐
2. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor ☐
3. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor ☐
4. Terapötik etkinin yararlarını göz ardı ettirecek düzeyde etkiliyor ☐