TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA NÖTROFİL GELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİN DÜZEYİNİN VE HASTALIK ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Gökçe Yağmur EFENDİ

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Didem Behice ÖZTOP

ANKARA
2021

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA NÖTROFİL GELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİN DÜZEYİNİN VE HASTALIK ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Gökçe Yağmur EFENDİ

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Didem Behice ÖZTOP

ANKARA
2021

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Çocuklarda Nötrofil Gelatinaz İlişkili Lipokalin Düzeyinin Ve Hastalık Şiddeti İle İlişkisinin İncelenmesi" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmayla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu, 10-612-20 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Dr. Gökçe Yağmur EFENDİ
Tarih: …….2021
İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme kondu: 21-Haz-2021 17:26 +03

NUMARA: 1610105848

Kelime Sayısı: 43460

Gönderildi: 1

tez Gökçe Efendi tarafından

Benzerlik Endeksi	Kaynağa göre Benzerlik	
%12	Internet Sources:	%9
	Yayınlar:	%3
	Öğrenci Ödevleri:	%8

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	**: Dr.Gökçe Yağmur EFENDİ**	**Tarih:**
Anabilim/Bilim Dalı Anabilim Dalı	**: Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları**	**18 / 06/ 2021**
Tez Danışmanı	**: DOÇ.DR.DİDEM BEHİCE ÖZTOP**	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER			
Tezin Başlığı:	:Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Çocuklarda Nötrofil Gelatinaz İlişkili Lipokalin Düzeyinin ve Hastalık Şiddeti ile İlişkisinin İncelenmesi"		
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1	☒ 2	☐ 3

III. KARAR

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

- ☒ Kabulüne
- ☐ Reddine
- ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

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

Jüri Başkanı

Prof.Dr.Birim Günay KILIÇ
Çocuk ve Ergen Ruh Sağ.ve Hast.Anabilim Dalı Başkanı

Jüri Üyesi

Doç.Dr.Didem Behice ÖZTOP

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hast. Anabilim Dalı Öğrt.Üys.

Jüri Üyesi

Doç.Dr.Dilsat Foto ÖZDEMİR
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hast.Anabilim Dalı Öğrt.Üys.

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitim ve öğretim sürecimde desteğini her zaman hissettiğim, hayatın her alanında bana ilham veren ve beraber çalışmaktan gurur duyduğum, hekimliğini ve insanların hayatlarına dokunuşunu örnek aldığım değerli hocam *Doç. Dr. Didem Behice ÖZTOP'a*,

Asistanlık hayatına adım attığım ilk günden bu yana ilgisini ve desteğini içtenlikle hissettiğim, eğitimimin her alanında bana daha iyi bir hekim olmam konusunda yol gösteren ve önümde yeni ufuklar açan değerli hocam *Prof. Dr. Birim Günay KILIÇ'a,*

Kendimi geliştirmem adına katkılarını derinden hissettiğim ve kendisinin değerli bilgilerinden çokça faydalandığım değerli hocam *Doç. Dr. Esra YÜRÜMEZ'e,*

Beraber çalışma fırsatı bulduğum için kendimi çok şanslı hissetiğim ve benim için her zaman yol gösterici olan *Doç. Dr. Özhan YALÇIN'a,*

Beraber çalışmaya başladığımız ilk günden bu yana hayatımın her alanına dokunan ve yaptığım bütün işlerde kendisinin bana kattığı değerlere layık olmaya çalıştığım, bana yol gösteren ve ilham veren *Doç. Dr. Merve ÇIKILI UYTUN'a*,

Beraber çalışmaktan ve tanımaktan gurur duyduğum, benim için adeta hiç sahip olmadığım kız kardeşler olan ve her zaman desteklerini hissettiğim *Dr.Tuğba MENTEŞE BABAYİĞİT ve Dr. Rahime Duygu TEMELTÜRK'e,*

Tez sürecinde bana destek veren ve beraber çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizin çok değerli psikologlarına ve kan örneklerini toplama sürecinde yardımlarından dolayı hemşiremiz *Semiha UYAROĞLU'na*,

Eğitim sürem boyunca birlikte güzel vakit geçirdiğim tüm personelimize,

Evlatları olmaktan gurur duyduğum, hayatımın her alanında büyük destekleri olan annem *Şebnem EFENDİ'ye ve babam Hüsnü EFENDİ'ye,*

Hayattaki en büyük ilham kaynağım olan, tüm eğitim hayatımda bana çok büyük destek veren özgür ruhuna hayran olduğum *Ayşe YAVAŞ'a* ve canım dedem *Hikmet YAVAŞ'a,*

Tez sürecinde sonsuz desteğini hissettiğim ve her zaman yanımda olan

Eren ÇÜTELİ'ye

En içten teşekkürlerimi sunarım …

Dr. Gökçe Yağmur EFENDİ

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan ii
Özgünlük Raporu iii
Kabul Onay Sayfası iv
Önsöz vi
İçindekiler vii
Simgeler ve Kısaltmalar xi
Şekiller Dizini xiii
Tablolar Dizini xiv

1. ÖZET 1
2. ABSTRACT 3
3. GİRİŞ VE AMAÇ 5
2.1. Çalışmanın Hipotezleri 8
4. GENEL BİLGİLER 9
4.1. Otizm Spektrum Bozukluğu 9
4.1.1. Tanılama ve Tarihçe 12
4.1.2. Epidemiyoloji 14
4.1.3. Etiyopatogenez 15
4.1.3.1. Psikodinamik ve Ailesel Etkenler 16
4.1.3.2. Genetik Etkenler 17
4.1.3.2.1. Kromozomal Bozukluklar ve Kopya Sayısı Varyantları 17
4.1.3.2.2. Tek Gen Bozuklukları 18
4.1.3.2.3. Otizmle İlişkili Genler 19
4.1.3.3. Nörobiyolojik Etkenler 20
4.1.3.3.1. Nöroanatomik Etkenler 20
4.1.3.3.2. Nörofizyolojik Etkenler 22
4.1.3.3.3. Nörokimyasal Etkenler 23
4.1.3.3.3.1. Nörotransmitterle İlişkili Etkenler 23
4.1.3.3.3.2. Endokrinolojik Etkenler 25
4.1.3.3.3.3. Metabolik Etkenler 26
4.1.3.3.4. Çevresel Etkenler 27
4.1.3.4. OSB'de Bağışıklık Sistemi Bozuklukları 33

4.2. Bağışıklık Sistemi 34
4.2.1. Doğal Bağışıklık 36
4.2.2. Edinilmiş Bağışıklık 39
4.2.3. Lipokalinler 40
2.2.3.1. Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL) 41
4.2.4. Tümör Nekroz Faktörü Alfa 44
4.2.5. Nötrofil-Lenfosit Oranı 45
5. GEREÇ ve YÖNTEM 46
5.1. Örneklem Seçimi 46
5.2. Çalışmaya Dahil Olma ve Dışlanma Ölçütleri 46
5.3. İşlem 48
5.4. İstatistiksel Analiz 49
5.5. Veri Toplama Araçları 49
5.5.1. Sosyodemografik Bilgi Formu 49
5.5.2. Hollingshead- Redich Ölçeği 50
5.5.3. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) 50
5.5.4. Otizm Davranış Değerlendirme Kontrol Listesi (ODKL) 51
5.5.5. 1.5-5 Yaş Arası Çocuk Davranış Kontrol Listesi (ÇDKL) 51
5.5.6. Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE) 52
6. BULGULAR 53
6.1. Yaş 53
6.2. Cinsiyet 53
6.3. Kreşe Gitme Durumu 54
6.4. Aile Yapısı 54
6.5. Aile Sosyoekonomik Seviyesi 54
6.6. Ebeveynlerin Eğitim Durumları 55
6.7. Ebeveynlerin Mesleki Durumları 56
6.8. Ebeveynlerin Tıbbi Hastalık Durumları 56
6.9. Ebeveynlerin Psikiyatrik Hastalık Durumları 58
6.10. Kardeş Sahibi Olma 58
6.11. Annenin Önceki Gebelik Kaybı Öyküsü 59
6.12. Çocukların Prenatal Özellikleri 59
6.13. Çocukların Doğum Öyküsü Özellikleri 62
6.14. Çocukların Gelişim Basamaklarının Değerlendirilmesi 63
6.15. Duyusal Hassasiyet 64

6.16. Otizmli Çocukların Klinik Özellikleri 65
6.17. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) Puanları 66
6.19. Çocuk Davranış Kontrol Listesi 1.5-5 (ÇDKL 1.5-5) Puanları: 67
6.20. NGAL ve İlişkili Parametre Değerleri 68
6.21. Cinsiyet ve İmmün Parametre Değerleri İlişkisi 69
6.22. Yaş ve İmmün Parametre Değerleri İlişkisi 70
6.23. OSB Grubunda Nötrofil Sayısı ile ÇODÖ Puanları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi 70
6.24. OSB Grubunda Nötrofil Sayısı ile ODKL Puanları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi 71
6.25. OSB Grubunda Nötrofil Sayısı ile ÇDKL 1.5-5 Puanları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi 73
6.26. OSB Grubunda Nötrofil Lenfosit Oranı ile ÇODÖ Puanları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi 74
6.27. OSB Grubunda Nötrofil Lenfosit Oranı ile ODKL Puanları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi 75
6.28. OSB Grubunda Nötrofil Lenfosit Oranı ile ÇDKL 1.5-5 Puanları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi 76
6.29. OSB Grubunda NGAL Düzeyleri ile ÇODÖ Puanları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi 77
6.30. OSB Grubunda NGAL Düzeyleri ile ODKL Puanları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi 78
6.31. OSB Grubunda NGAL Düzeyleri ile ÇDKL 1.5-5 Puanları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi 79
6.32. OSB Grubunda TNF Alfa Düzeyleri ÇODÖ Puanları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi 80
6.33. OSB Grubunda TNF Alfa Düzeyleri ODKL Puanları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi 82
4.34. OSB Grubunda TNF Alfa Düzeyleri ÇDKL 1.5-5 Puanları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi 82
4.35. Sağlıklı Kontrol Grubunda Nötrofil Değerleri ile ÇDKL 1.5-5 Puanları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi 83
4.36. Sağlıklı Kontrol Grubunda Nötrofil Lenfosit Oranı ile ÇDKL 1.5-5 Puanları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi 84

4.32. Sağlıklı Kontrol Grubunda NGAL ile ÇDKL 1.5-5 Puanları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi 85
4.33. Sağlıklı Kontrol Grubunda TNF Alfa ile ÇDKL 1.5-5 Puanları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi 85
4.34. NGAL'ın ilişkili immün belirteçler ile ilişkisinin incelenmesi: 86
4.34. TNF alfa Düzeyi ile Nötrofil ve Nötrofil Lenfosit Oranı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi 87
7. TARTIŞMA 88
7.1. Sosyodemografik Verilerin Değerlendirilmesi 88
7.2. Prenatal, Natal ve Postnatal Özelliklere İlişkin Verilerin Değerlendirilmesi 90
7.3. Gelişimsel ve Klinik Özelliklere İlişkin Verilerin Değerlendirilmesi 92
7.4. Ölçeklere İlişkin Verilerin Değerlendirilmesi 93
7.5. İmmünolojik Verilerin Değerlendirilmesi 95
7.6. Çalışmanın Kısıtlılıkları 100
8. SONUÇ ve ÖNERİLER 101
9. KAYNAKLAR 103
10. EKLER 138
EK 1: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU 138
EK-2: İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU 144
EK-3: SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU 145
EK-4: ÇOCUKLUK OTİZMİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (ÇODÖ) 150
EK-5: ABC KAYIT FORMU 156
EK-6: 1.5 – 5 YAŞ ÇOCUKLARI İÇİN DAVRANIŞ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ 158

SİMGELER VE KISALTMALAR

5-HT	**:**	5-hidroksitriptamin
AB	**:**	Asperger Bozukluğu
ABD	**:**	Amerika Birleşik Devletleri
AGTE	**:**	Ankara gelişim tarama envanteri
ASMT	**:**	Asetilserotonin O-Metiltransferaz
BPA	**:**	Bisfenol A
CA125	**:**	Karbonhidrat antijeni 125
CA19-9	**:**	Karbonhidrat antijeni 19-9
CASH	**:**	Comprehensive Assesment of Symptoms and History
CDC	**:**	Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri
CDD	**:**	Çocukluk Çağının Dezentegretif Bozukluğu
CEA	**:**	Karsinoembriyonik antijen
CNV	**:**	Kopya Sayısı Varyantları
CRP	**:**	C reaktif protein
ÇDKL 1.5-5	**:**	Çocuk davranış kontrol listesi 1.5-5
ÇODÖ	**:**	Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği
DEHB	**:**	Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
DNA	**:**	Deoksiribo Nükleik Asit
DSM-5	**:**	Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel El Kitabı-5
DSM-III	**:**	Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel El Kitabı-III
DSM-IV	**:**	Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel El Kitabı-IV
DSM-IV-TR	**:**	Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel El Kitabı-IV- Düzenlenmiş
DTI	**:**	Difüzyon tensör görüntüleme
EEG	**:**	Elektroensefalogram
FISH	**:**	Floresan İn Situ Hibridizasyon
FMR1	**:**	Frajile X Mental Retardasyon Proteini
fMRI	**:**	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
FMRP	**:**	FMR Proteini
GOF	**:**	Geniş Otizm Fenotipi
HLA-G	**:**	İnsan lökosit antijeni G
HPA	**:**	Hipotalamik-hipofiz-adrenal
HVA	**:**	Homovanilik Asit
IC	**:**	İmmün kompleks
ICD-10	**:**	Uluslararası Hastalık Sınıflaması-10

ICD-9-CM	**:**	Uluslararası Hastalık Sınıflaması-9- Klinik Modifikasyon
IFN-γ	**:**	İnterferon gama
IFN-γ	**:**	İnterferon gama
IL1	**:**	İnterlökin 1
IL1	**:**	İnterlökin 1
IL-10	**:**	Interlökin 10
IL-1β	**:**	İnterlökin-1 Beta
IL2	**:**	İnterlökin 2
IL4	**:**	İnterlökin 4
IL6	**:**	İnterlökin 6
IL6	**:**	İnterlökin 6
LPS	**:**	Lipopolisakkarit
MS	**:**	Multiple Sklerozis
MSS	**:**	Merkezi Sinir Sistemi
NF-κB	**:**	Nükleer faktör κB
NGAL	**:**	Nötrofil gelatinaz ilişkili lipokalin
NLO	**:**	Nötrofil-lenfosit oranı
ODKL	**:**	Otizm Davranış Kontrol Listesi
OSB	**:**	Otizm Spektrum Bozukluğu
OTGG	**:**	Otizm Tanısal Gözlem Görüşmesi
pH	**:**	Hidrojen Kuvveti
PTEN	**:**	Fosfotaz ve Tensin Homolog
PVC	**:**	Polivinil Klorür
ROS	**:**	Reaktif oksijen türleri
SES	**:**	Sosyoekonomik Seviye
SES	**:**	Sosyoekonomik Seviye
SRC	**:**	Yapısal olarak korunan bölgeler
SSGAİ	**:**	Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü
TBI	**:**	Travmatik beyin hasarı
TGF-B	**:**	Dönüştürücü büyüme faktörü B
Th1	**:**	Yardımcı T hücresi 1
Th2	**:**	Yardımcı T hücresi 2
TNF-alfa	**:**	Tümör nekroz faktörü alfa
TSC	**:**	Tuberoskleroz Kompleksi
YGB	**:**	Yaygın Gelişimsel Bozukluk
YGB-BTA	**:**	Yaygın Gelişimsel Bozukluk- Başka Türlü Adlandırılamayan

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Bağışıklık Sistemi Organizasyonu 36
Şekil 2. Bağışıklık Sisteminde Rol Oynayan Sitokinler ve Özellikleri 39
Şekil 3. Lipokalin kıvrımının şematik gösterimi 41
Şekil 4. NGAL'ın fonksiyonları 42

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. OSB ve Kontrol Gruplarının Yaş Dağılımı 53
Tablo 2. OSB ve Kontrol Gruplarının Cinsiyet Dağılımı 53
Tablo 3. OSB ve Kontrol Gruplarının Kreşe Gitme Durumları 54
Tablo 4. OSB ve Kontrol Gruplarının Aile Yapısı Dağılımları 54
Tablo 5. OSB ve Kontrol Gruplarının SES Dağılımları 55
Tablo 6. Gruplara göre ebeveyn eğitim düzeylerinin karşılaştırılması 55
Tablo 7. Gruplara göre ebeveyn mesleki durumlarının karşılaştırılması 56
Tablo 8. Gruplara göre ebeveynlerin tıbbi hastalık durumlarının karşılaştırılması 57
Tablo 9. Gruplara göre annelerin tıbbi hastalıklarının karşılaştırılması 57
Tablo 10. Ebeveynlerin Psikiyatrik Hastalık Durumlarının Karşılaştırılması 58
Tablo 11. Kardeş Sahibi Olma Oranlarının Karşılaştırılması 58
Tablo 12. Annenin Önceki Gebelik Kaybı Öyküsünün Karşılaştırılması 59
Tablo 13. Gruplara göre prenatal özelliklerin karşılaştırılması 62
Tablo 14. Gruplara göre çocukların doğum öyküsü özelliklerinin karşılaştırılması 63
Tablo 15. Gruplara göre gelişim basamaklarının karşılaştırılması 64
Tablo 16. Gruplara göre duyusal hassasiyet varlığının karşılaştırılması 64
Tablo 17. Otizmli çocukların klinik özelliklerinin frekans dağılımı 65
Tablo 18. Otizm Grubundaki Çocukların ÇODÖ puanlarına ilişkin veriler 66
Tablo 19. Otizm grubundaki çocukların ODKL puanlarına ilişkin veriler 67
Tablo 20. Gruplara göre **ÇDKL 1.5-5** değerlerinin karşılaştırılması 68
Tablo 21. Gruplara göre Nötrofil sayısı, nötrofil lenfosit oranı, NGAL ve TNF alfa düzeylerinin karşılaştırılması 69
Tablo 22. Cinsiyet ve immün parametre değerleri ilişkisi 69
Tablo 23. Nötrofil sayısı, nötrofil lenfosit oranı, NGAL ve TNF alfa düzeyleri ile yaş arasındaki ilişkinin incelenmesi 70
Tablo 24. Otizm grubunda Nötrofil sayısı ile ÇODÖ puanları arasındaki ilişkinin incelenmesi 71
Tablo 25. Otizm grubunda Nötrofil sayısı ile, ODKL değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi 73
Tablo 26. Otizm grubunda nötrofil sayısı ile ÇDKL 1.5-5 puanları arasındaki ilişkinin incelenmesi 73
Tablo 27. Otizm grubunda nötrofil lenfosit oranı ile ÇODÖ değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi 75

Tablo 28. Otizm grubunda nötrofil lenfosit oranı ile ODKL puanları arasındaki ilişkinin incelenmesi 76
Tablo 29. Otizm grubunda nötrofil lenfosit oranı ile CBCL puanları arasındaki ilişkinin incelenmesi 77
Tablo 30. Otizm grubunda NGAL ile ÇODÖ puanları arasındaki ilişkinin incelenmesi 78
Tablo 31. Otizm grubunda NGAL düzeyleri ile ODKL puanları arasındaki ilişkinin incelenmesi 79
Tablo 32. Otizm grubunda NGAL ile ÇDKL 1.5-5 değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi 80
Tablo 33. Otizm grubunda TNF alfa düzeyleri ile ÇODÖ puanları arasındaki ilişkinin incelenmesi 81
Tablo 34. Otizm grubunda TNF alfa düzeyleri ile ODKL puanları arasındaki ilişkinin incelenmesi 82
Tablo 35. Otizm grubunda TNF alfa düzeyleri ile ÇDKL 1.5-5 değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi 83
Tablo 36. Sağlıklı grubunda nötrofil sayısı ile ÇDKL 1.5-5 değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi 84
Tablo 37. Sağlıklı grubunda nötrofil lenfosit oranı ile ÇDKL 1.5-5 değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi 84
Tablo 38. Sağlıklı grubunda NGAL ve ÇDKL 1.5-5 değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi 85
Tablo 39. Sağlıklı grubunda TNF-alfa düzeyleri ile ÇDKL 1.5-5 değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi 86
Tablo 40. Ngal düzeyi ile TNF, nötrofil ve nötrofil lenfosit oranı arasındaki ilişkinin incelenmesi 86
Tablo 41. TNF ile nötrofil ve nötrofil lenfosit oranı arasındaki ilişkinin incelenmesi 87
Tablo 42. Ngal düzeyi için ROC analizi sonucu **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

1. ÖZET

Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Çocuklarda Nötrofil Gelatinaz İlişkili Lipokalin Düzeyinin ve Hastalık Şiddeti ile İlişkisinin İncelenmesi

Amaç: Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda, kandaki nötrofil gelatinaz ilişkili lipokalin ve ilişkili immünolojik belirteçler olan nötrofil sayısı, nötrofil lenfosit oranı ve TNF-alfa'nın sağlıklı kontrollerle karşılaştırılarak değerlendirilmesi ve otizm spektrum bozukluğu semptomlarının şiddeti ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Kesitsel nitelikte olan bu çalışmada 24-60 ay aralığında, otizm spektrum bozukluğu olan 32 çocuk araştırma grubunu, benzer yaş ve cinsiyette 32 çocuk ise sağlıklı kontrol grubunu oluşturmuştur. Her iki gruptaki çocukların ruh sağlığı muayenesi yapılmıştır ve çocukların gelişimsel değerlendirmesi uygun bir psikometrik test ile gerçekleştirilmiştir. Otizm spektrum bozukluğu olan çocukların semptom şiddeti, Çocukluk Otizm Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) ve Otizm Davranış Kontrol Listesi (ODKL) kullanılarak değerlendirilmiştir. Her iki gruptaki çocukların ebeveynlerine Çocuk Davranış Kontrol Listesi (ÇDKL) verilmiştir. Tüm olguların kan örneklerinden, nötrofil sayısı, nötrofil lenfosit oranı, Tümör Nekroz Faktörü-alfa ve Nötrofil Gelatinaz İlişkili Lipokalin parametrelerinin ölçülmesi işlemi uygulanmıştır.

Sonuç: Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklar ile sağlıklı kontroller arasında nötrofil sayıları, nötrofil lenfosit oranları, Tümör Nekroz Faktörü-alfa ve Nötrofil Gelatinaz İlişkili Lipokalin değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmıştır ve bütün immünolojik belirteçler otizm spektrum bozukluğu olan hastaların kanında anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Otizm semptom şiddeti ile immünolojik belirteçlerin tümü ilişkili bulunmuştur. ROC Analizi'nde, Nötrofil Gelatinaz İlişkili Lipokalin değerinin istatistiksel olarak anlamlı ve "kabul edilebilir ayrım potansiyeline" sahip düzeyde otizm spektrum bozukluğu tanısını sağlıklı kontrollerden ayırt edebildiği görülmüştür. Değeri yükseldikçe otizm tanısını daha iyi ayırt eden Nötrofil Gelatinaz İlişkili Lipokalin için kesim değeri 3,53 ng/ml olarak belirlenmiştir.

Tartışma: Otizm spektrum bozukluğunda, bağışıklık sisteminin etiyopatogenezdeki rolünü Nötrofil Gelatinaz İlişkili Lipokalin ve ilişkili immünolojik belirteçler olan nötrofil sayısı, nötrofil lenfosit oranı, Tümor Nekroz Faktörü-alfa ölçümü ile değerlendiren çalışmamızda, otizm grubu için bütün immünolojik parametreler anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çalışmamız beyin gelişimi için erken kritik yaşlarda bağışıklık sistemindeki

bozuklukların, otizmin heterojen fenotipinin oluşumuna yol açabileceği fikrini desteklemektedir.

Çalışmamız, ulaşabildiğimiz kadarı ile otizm spektrum bozukluğu tanılı çocuklarda Nötrofil Gelatinaz İlişkili Lipokalin ölçümü ile bağışıklık sisteminin etiyopatogenezdeki rolünü değerlendiren ilk çalışmadır. Bulgularımız, farklı belirteçlerle otizm etiyolojisinde bağışıklık sisteminin rolünü destekleyen çalışmalara farklı bir pencereden katkı sağlamıştır. Nötrofil Gelatinaz İlişkili Lipokalin ile otizm arasındaki ilişkinin nedenselliğinin belirlenebilmesi, bulguların genellenebilmesi ve tedavilerin Nötrofil Gelatinaz İlişkili Lipokalin üzerindeki etkilerinin araştırılabilmesi için toplum temelli ve farklı immünolojik göstergelerle birlikte değerlendirmeleri de içeren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: otizm spektrum bozukluğu, nötrofil gelatinaz ilişkili lipokalin, tümör nekroz faktörü alfa, immün sistem.

2. ABSTRACT

Evaluation of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Levels and Correlation with Symptom Severity in Children with Autism Spectrum Disorder

Objective: In this study, we aimed to evaluate neutrophil gelatinase-related lipocalin levels and immunological markers related to it as neutrophil count, neutrophil lymphocyte ratio and TNF-alpha, in children with autism spectrum disorder by comparing them to healthy controls. We also examined the relationship between the severity of autism spectrum disorder symptoms and levels of aforementioned immunological markers.

Method: In this cross-sectional study, 32 children with autism spectrum disorder aged between 24 and 60 months constituted the study group, and 32 children of similar age and gender constituted the healthy control group. A psychiatric assessment was performed for the children in both groups and the developmental assessment of children was carried out with an appropriate psychometric test. The symptom severity of children with autism spectrum disorder was assessed by Childhood Autism Rating Scale (CARS) and Autism Behavior Checklist (ABC). The Child Behavior Checklist (CBCL) was given to the parents of the children in both groups. The neutrophil count, neutrophil lymphocyte ratio, Tumor Necrosis Factor-alpha and Neutrophil Gelatinase-Related Lipocalin parameters were measured from the blood samples of all cases.

Results: A significant difference was found between children with autism spectrum disorder and healthy controls in terms of neutrophil counts, neutrophil lymphocyte ratios, Tumor Necrosis Factor-alpha and Neutrophil Gelatinase-Related Lipocalin levels and all immunological markers were found to be significantly higher in the blood of patients with autism spectrum disorder. All of the immunological markers were associated with autism symptom severity. In the ROC Analysis, it was observed that the Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin value was statistically significant and was able to distinguish the diagnosis of autism spectrum disorder from healthy controls at a level with "acceptable discrimination potential". The cut-off value for Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, which distinguishes the diagnosis of autism better as its value increases, was determined as 3.53 ng/ml.

Discussion: In our study evaluating the role of the immune system in the etiopathogenesis of autism spectrum disorder with Neutrophil Gelatinase-Related Lipocalin and related immunological markers such as neutrophil count, neutrophil lymphocyte ratio,

Tumor Necrosis Factor-alpha measurement, all immunological parameters for the autism group were found to be significantly higher. Our study supports the idea that disturbances of the immune system at early critical ages for brain development, may lead to the formation of the heterogeneous phenotype of autism.

To the best of our knowledge, our study is the first to evaluate the role of immune system in etiopathogenesis of autism by measuring Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin. Our findings have contributed to studies supporting the role of the immune system in the etiology of autism from a different perspective.

In order to determine the causality of the relationship between Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and autism, to generalize the findings, and to investigate the effects of treatments on Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, there is a need for further population-based studies including evaluations with different immunological indicators.

Key Words: autism spectrum disorder, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, tumor necrosis factor alpha, immune system.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Otizm; belirtileri erken çocuklukta başlayan, karşılıklı sosyal etkileşim ve iletişim becerilerinde yetersizlik, basmakalıp ve yineleyici davranışlar, sınırlı ilgi alanları ve kısıtlı işlevsellik ile kendini gösteren, etkileri yaşam boyu devam eden nörogelişimsel bir bozukluktur [1].

DSM-5' de "Otizm Spektrum Bozuklukları (OSB)" başlığı altına toplanmış olan otizm ve otizmle ilişkili bozukluklar, günümüzde bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nin (CDC)) verilerine göre OSB prevalansı son 10 yılda %123'den fazla artış göstermiştir ve günümüzde OSB görülme sıklığı 1/54 olarak bildirilmiştir[2]. Bozukluğa ilişkin farkındalığın artması, tanı kriterlerinin genişletilmesi, daha iyi tanılama araçları, vakaların bildiriminde artış ve çevresel risk maruziyetlerinin artması da dahil olmak üzere, bu belirgin artış için pek çok olası açıklama getirilmektedir[3]. Genetik ve çevresel faktörler ile bunların etkileşimlerinin otizmin fenotipine katkıda bulunduğu yaygın olarak kabul edilmekle birlikte, OSB'nin nedensel mekanizmaları hala tam olarak anlaşılmamıştır [4]. Epigenetik faktörlerin ve çevresel tetikleyicilere maruziyetin, otizmle ilişkili farklı klinik görünümlere neden olabileceğine yönelik kanıtlar giderek artmaktadır [5]. Genetik faktörlerin etiyolojide açıkça önemli rolü olmasına rağmen bozukluğun heterojen kliniğinin oluşmasında, çevresel faktörlerin genetik faktörlerden daha önemli olduğu düşünülmektedir [6].

Günümüzde, OSB'li çocuklar yaşamın daha erken dönemlerinde tanı almaktadırlar. Yakın geçmişte, çocuklar genellikle okula başlayana kadar otizm tanısı almazken, günümüzde okul öncesi dönemde tanı alma oranları giderek artmaktadır [7].Otizmde erken teşhis, daha sonraki davranışsal ve bilişsel sonuçlar için önemli olan erken müdahalenin ilk adımıdır. Erken dönemde risk altındaki çocukları tespit edebilecek, erken tanıya yardımcı olabilecek, davranışsal gözlemleri doğrulayabilecek, hastaları belirli özelliklerine göre alt gruplara ayırabilecek ve tedavi yanıtını öngörebilecek biyobelirteçlerin, özellikle erken dönem tanılamada büyük ilerleme sağlayabileceği düşünülmektedir [8].

Bağışıklık sistemi, çevresel değişiklikleri yansıtır ve bir savunma stratejisi olarak gelecekteki değişiklikleri öngörecek şekilde görev yapar. Bağışıklık sisteminin genetik bileşeni ile anne karnında ve doğum sonrası meydana gelen erken dönem düzenlemeler, bağışıklığın bireyin yaşamı boyunca ne kadar çevresel uyaranı tolere edebileceğini ve bunlara nasıl yanıt vereceğini belirler [9]. Bu durum, bağışıklık sistemi ve sinir sistemi arasındaki yaygın ve dinamik etkileşim nedeniyle nöronal işlemleme ve programlama için

de önemlidir. Bağışıklık durumu; beyin gelişimi ve biliş üzerinde önemli etkilere sahiptir ve bağışıklık işlevlerindeki değişiklikler, farklı bağlamlarda yararlı, düzenleyici veya zararlı etkiler gösterebilmektedir [10].

İmmün sistem ile ilişkili disregülasyonun şizofreni, depresyon ve bipolar bozukluk gibi birçok nöropsikiyatrik bozukluğun patogenezinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir [11-13]. Otizm etiyolojisinin de diğer birçok nöropsikiyatrik hastalıkta olduğu gibi genetik ve çevresel faktörlerden köken aldığı ve bağışıklık sistemin bu risk faktörlerini birbirine bağlayan bir mekanizma olarak etiyopatogenezde önemli role sahip olduğu düşünülmektedir [14-16]. Bu alanda gerçekleştirilen çok sayıda çalışma, OSB ve bağışıklık sistemi arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

Otizm ile ilişkili belirtilerle seyreden çeşitli hastalıklarda bağışıklık ile ilişkili işlevlerde bozukluklar olduğu ortaya konmuştur. Örneğin, otizmin bilinen en yaygın monogenik nedeni olan Frajil X sendromunun hayvan modellerinde, bakteriyel enfeksiyona duyarlılık ve doğal bağışıklık hücreleri tarafından bakterilerin fagositozunda azalma olduğu saptanmıştır [17]. Rett sendromu ise kısıtlı göz teması ve zayıf sosyal etkileşim dahil olmak üzere otizmin klinik belirtileri ile seyreden bir nörogelişimsel bozukluk olup, son yıllarda immün disfonksiyon ve kronik subklinik inflamasyonun Rett sendromuna eşlik ettiği gösterilmiştir [18].

Çeşitli bağışıklık sistemi bozukluklarının OSB ile sıklıkla birlikte görüldüğü de farklı çalışmalarla ortaya konmuştur. Bir çalışmada, alerjik belirtilerin OSB'li çocuklarda kontrollere kıyasla 5 kat daha yaygın olduğu bildirilmiştir [19]. Başka bir çalışmada, OSB'li çocuklarda kontrollere kıyasla daha yüksek atopik dermatit, astım ve rinit görüldüğü ortaya konmuştur [20]. Ayrıca otizmli bireyler ile gerçekleştirilen çalışmalar, otoantikor üretiminin arttığını göstermektedir [21]. Otoimmün enteropatiler ve bağırsak epitel hücrelerini hedefleyen spesifik antikorlar ile OSB arasında da bir ilişki saptanmıştır [22].

OSB, periferik immün aktivasyon ile de ilişkilendirilmiştir ve hem doğal hem de edinilmiş bağışıklık sistemlerinin OSB patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir [23]. Çok sayıda çalışma, sağlıklı kontrollere kıyasla OSB'li kişilerin kan, beyin ve beyin omurilik sıvısında (BOS) sitokin seviyelerinde değişiklikler olduğunu göstermiştir [24]. Araştırmalar, kontrollere kıyasla OSB'li hastaların kanlarında proinflamatuar sitokinler olan IFN-y, IL-1β, IL-6 ve TNF-a'nın daha yüksek konsantrasyonda olduğunu ortaya koymuştur [25]. OSB'li çocuklarda periferik CRP düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek olduğu da gösterilmiştir [26].Bu bulgular ışığında, OSB patogenezi ve immün sistem ilişkisi alanındaki yakın tarihli çalışmalar, periferik immün belirteçler üzerine yoğunlaşmıştır.

Hem organizmada fizyolojik bir rol oynayan hem de bir hastalığın başlangıcını, ilerlemesini ve/veya şiddetini tespit etmeyi sağlayan moleküllerin tanımlanmasına duyulan ilgi ve ihtiyaç son on yılda belirgin olarak artış göstermiştir. Fizyolojik işlevlerde ve hastalıklarda kilit rol oynayan proteinler arasında yer alan nötrofil gelatinaz ile ilişkili lipokalin (NGAL) son yıllarda akut böbrek hasarı, Alzheimer hastalığı (AD) ve multipl skleroz (MS) dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda bir biyolojik belirteç olarak öne çıkmaktadır [27-30]. Çalışmalar, NGAL'ın lipofilik enflamatuar aracıları bağlayarak ve temizleyerek immünomodülatör aktivite gösterdiğini ortaya koymaktadır [31]. NGAL, çeşitli stres koşullarına maruz kaldıktan sonra, demir bağımlı enzimatik savunma sistemlerini etkinleştirmek için farklı hücreler tarafından indüklenen ve üretilen bir "stres proteinidir" ve NGAL ekspresyonu, enflamatuar, iskemik ve metabolik bozukluklar dahil olmak üzere çeşitli durumlarda hem dokularda hem de vücut sıvılarında önemli ölçüde artmaktadır [32]. NGAL ekspresyonu, başta TNF-a olmak üzere çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri tarafından indüklenmektedir [33].

Alan yazındaki çalışmalar incelendiğinde çeşitli psikiyatrik bozuklukların etiyopatogenezinde bağışıklık sisteminin önemli bir rolü olduğu sonucuna varılmaktadır ve NGAL; depresyon, şizofreni ve obsesif kompülsif bozukluk ile ilişkilendirilmiştir [34-36]. OSB'de de bağışıklık sisteminin rolüne ilişkin çok sayıda çalışma mevcuttur ancak gerçekleştirilen çalışmalar farklı belirteçler ile ilgili çelişkili bilgiler sunmaktadır. Genel olarak, sitokinleri ele alan çalışmalar, OSB'nin artmış bir bağışıklık yanıtı ile ilişkili olduğunu öne sürmektedir. Bununla birlikte, bu araştırmalar, OSB'de potansiyel belirteçler olarak özgün sitokinleri veya sitokin profili değişikliklerini ortaya koyacak kadar tutarlı olmamıştır [37]. Son zamanlarda, OSB'ye ilişkin araştırmaların en önemli amaçlarından biri, bozukluğun fenotipinin altında yatan birçok farklı immünolojik süreci daha açık şekilde tanımlamaktır. Bu amaca ulaşılması, bozukluğun daha erken teşhis edilmesini sağlayabilir. Ayrıca, bu immünolojik süreçlerin daha açık şekilde tanımlanmasının, OSB'li kişilerin belirli tedavilere daha iyi yanıt verecek özgün biyobelirteç profillerine sahip alt kümeler halinde karakterize edilmesine izin vererek uygun tedavilerin geliştirilmesine de katkı sağlayacağı düşünülmektedir [38].

Otizm spektrum bozukluğu tanılı çocuklardan oluşan çalışma grubu ve sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubunda NGAL'ın ve NGAL düzeyini etkileyen diğer moleküllerin incelendiği çalışmamızda birincil amaç; immün bozuklukların çocukluk çağı otizminin etiyopatogenezindeki rolünün yeni ve bu alanda daha önce hiç çalışılmamış bir yöntem olan NGAL ölçümü ile değerlendirilmesidir. Böylelikle otizm tanılı çocuk grubunu

sağlıklı kontrollerden ayırt etmede NGAL'ın immünolojik bir biyolojik belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağının incelenmesi planlanmıştır. NGAL ve ilişkili parametrelerin otizm belirti şiddeti ve davranış sorunları ile ilişkisinin araştırılması ise çalışmamızın ikincil amacıdır. Çalışmamız, ulaşabildiğimiz kadar ile literatürde OSB ve NGAL ilişkisini ele alan ilk çalışma olacaktır.

2.1. Çalışmanın Hipotezleri

1) OSB grubu ve kontrol grubu arasında NGAL ve ilişkili immün belirteçler (TNF, nötrofil sayısı, NLO) bakımından farklılık vardır.

2) OSB grubunda, NGAL ve ilişkili immün belirteçler ile otizm belirtilerinin ve davranış sorunlarının şiddeti arasında anlamlı düzeyde korelasyon vardır.

a. OSB grubunda NGAL ve ilişkili immün belirteçler ile otizm belirti şiddetini ölçen Çocukluk Otizmi Değerlendirme Ölçeği (ÇODÖ) puanları arasında ilişki vardır.

b. OSB grubunda NGAL ve ilişkili immün belirteçler ile davranış sorunlarının şiddetini ölçen Otizm Davranış Kontrol Listesi (ODKL) puanları arasında ilişki vardır.

Bu çalışmamız ile çok etmenli etiyolojiye, heterojen klinik görünüme ve değişken prognoza sahip nörogelişimsel bir bozukluk olan otizm spektrum bozukluğunun etiyopatogenezinde öne sürülen "immün sistem hipotezinin", immün modülatör bir protein olan NGAL göstergeleri ile değerlendirilmesi ve ilişkili alan yazına katkı sağlanması hedeflenmiştir. Otizmin klinik belirtilerinin altında yatan immünolojik mekanizmaların aydınlatılmasıyla yeni tedavi hedefleri belirlenebileceği ve otizmin nörobiyolojik etiyolojisine yönelik çalışmamız ile otizm alanındaki ileri çalışmalara katkı sağlanabileceği düşünülmüştür

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Otizm Spektrum Bozukluğu

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB); belirtileri erken çocuklukta başlayan, karşılıklı sosyal etkileşim ve iletişim becerilerinde yetersizlik, basmakalıp ve yineleyici davranışlar, sınırlı ilgi alanları ve kısıtlı işlevsellik ile kendini gösteren, etkileri yaşam boyu devam eden nörogelişimsel bir bozukluktur [1].

Son 50 yılda OSB, dar bir çerçevede tanımlanmış, nadir görülen bir çocukluk çağı hastalığı olarak kabul görmekten çıkıp oldukça yaygın ve üzerinde çok sayıda araştırma gerçekleştirilen, yaşam boyu devam eden bir durum olarak kavramsallaştırılmıştır[39]. Otizm spektrum bozukluğu olan bireyler birbirinden çok farklı klinik görünüme sahip olsalar da bozukluk kültür, ırk, etnik köken veya sosyoekonomik düzeyden bağımsız olarak sosyal iletişim alanı ve kısıtlı, tekrarlayıcı duyusal-motor davranışlar olmak üzere iki temel alandaki belirtilerle karakterizedir[40].

İnfantil otizm ilk kez DSM-III ve ICD-9-CM'de klinik tanı sınıflamalarına girmiştir[41, 42]. Her iki tanılama sisteminin de infantil otizm için benzer tanı kriterleri olmasına karşın, otizm DSM-III tanı sınıflamasında yaygın gelişimsel bozukluklar kategorisinde yer alırken ICD-9-CM'de " çocukluğa özgü kökeni olan psikozlar " alt tipi olarak sınıflandırılmıştır [43]. DSM-IV ve ICD-10 tanı şemaları, yaygın gelişimsel bozukluk terimini benimsemeye devam etmiştir ve otizm bu tanı grubunun bir alt başlığı olarak kabul görmüştür [44, 45]. 2007 yılında Amerikan Psikiyatri Birliği, DSM-IV'te yer alan Yaygın Gelişimsel Bozukluklar tanı sınıflandırmasını gözden geçirmek, gerekirse yeni tanı kriterleri oluşturmak veya mevcut kriterleri ortadan kaldırmak amacı ile nörogelişimsel bozukluklar üzerine bir çalışma grubu oluşturmuştur [46]. Çalışma Grubu, " Yaygın Gelişimsel Bozukluklar " terimini " Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) " ile değiştirmeye ve Asperger Bozukluğunu (AB), Çocukluk Çağının Dezentegretif Bozukluğunu (ÇÇDB) ve Başka Türlü Adlandırılamayan Yaygın Gelişimsel Bozukluğu (YGB-BTA), OSB genel kategorisine dahil etmeye yetecek kanıt olduğu sonucuna varmıştır. Çalışma grubunun getirdiği öneride, bu üç bozukluğun otizmin hafiften şiddetliye uzanan bir sürekliliğini temsil ettiği ileri sürülmüştür. Ayrıca Rett sendromunun DSM-5'te OSB tanı kategorisinden çıkarılması önerilmiştir [1].

DSM-IV, bozulmuş sosyal etkileşim, bozulmuş sosyal iletişim ve kısıtlı davranış örüntüsü olarak otizm tanısı için üç temel belirti kümesi tanımlamıştır. DSM-5, bu belirti kümelerini bozulmuş sosyal etkileşim ve iletişim ve sınırlı ve yineleyici ilgi, davranış ve etkinlikler olarak iki alana indirgemiştir[47]. "Sınırlı ve yineleyici ilgi, davranış ve

etkinlikler" alanına duyusal uyaranlara karşı fazla ya da yetersiz tepki gösterme ve duyusal uyaranlarla olağandışı biçimlerde ilgilenme ölçütü eklenmiştir [48]. DSM-5'e göre otizm spektrum bozukluğu tanısı için "sosyal etkileşim/iletişim eksiklikleri" alanındaki üç ölçütten üçünün; "sınırlı ve yineleyici ilgi, davranış ve etkinlikler" alanındaki dört ölçütten en az ikisinin karşılanması gerekmektedir (Tablo 1).

DSM-5 Otizm Spektrum Bozukluğu Tanı Ölçütleri:

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

1) Sosyal-duygusal karşılık vermede yetersizlik (örn. sıra dışı toplumsal yakınlaşma, karşılıklı konuşmada güçlük; ilgilerini, duygularını veya duygulanımını paylaşmada yetersizlik, sosyal etkileşime cevap vermeme gibi yetersizlikler.)
2) Sosyal etkileşim için kullanılan sözel olmayan iletişimsel davranışlarda yetersizlik (örn. sözel ve sözel olmayan iletişimde yetersizlikler, sıra dışı göz kontağı, beden dili veya jestleri anlamakta ve kullanmakta yetersizlik; yüz ifadesi ve beden dilinde bariz eksikler.)
3) İlişkileri geliştirmekte, devam ettirmekte ve anlamakta güçlük (örn. farklı toplumsal ortamlara uygun davranamamak, hayali oyunda yetersizlik, arkadaş edinememe ve arkadaşa ilgi duymama gibi.)

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

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

1) Basmakalıp veya tekrarlayıcı motor hareketler, nesne kullanımı veya konuşma (Basit motor stereotipiler, oyuncakları dizme veya çevirme, ekolali, kendine özgü cümleler)
2) Aynılıkta ısrarcılık, rutinlere sıkı sıkıya bağlı olma veya ritüelleşmiş sözel ve sözel olmayan davranışlar, (örn. önemsiz değişikliklerde aşırı kaygı, geçişlerde zorlanma, katı düşünce tarzı, selamlaşma ritüelleri, her gün aynı yolu veya aynı yemeği tercih etme gibi.)
3) Konu veya yoğunluk açısından sıra dışı sınırlı, sabit ilgiler (sıra dışı nesnelere anormal aşırı bağlılık, aşırı tekrarlayıcı veya sınırlı ilgiler.)
4) Duyusal olarak aşırı ya da az duyarlılık veya uyaranların duyusal boyutuna aşırı ilgi (acıya/sıcağa aşırı duyarsızlık, belirli ses veya dokunuşlara karşı beklenmeyen tepki,

nesneleri aşırı koklama veya onlara 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 mevcut olmalı (toplumsal beklenti sınırlarını aşıncaya dek fark edilmemiş veya daha sonra öğrendiği yollarla gölgelenmiş olabilir.)

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

E. Bu bozukluk zihinsel yetersizlik veya genel gelişimsel gerilik sebebi ile olmamalıdır. Gerçi zihinsel yetersizlik ve OSB sıklıkla bir arada görülür, ancak OSB ve zihinsel engellilik tanısı konması için sosyal iletişimsel düzeyin genel gelişimin altında olması gerekir.

Not: DSM-IV'e göre Otistik Bozukluk, Asperger bozukluğu ve YGB-BTA tanısı almış olanlara OSB tanısı verilmelidir. Sosyal iletişimsel alanda problemi olan ancak OSB tanısı almayanlar sosyal (pragmatik) iletişimsel bozukluk açısından değerlendirilmelidir.

- Zihinsel yetersizliğin eşlik edip etmediğini,
- Dil yetersizliğinin eşlik edip etmediğini
- Bilinen bir tıbbi, genetik veya çevresel faktörün eşlik edip etmediğini,
- Başka nörogelişimsel, ruhsal veya davranışsal durumların olup olmadığını,
- Katatoninin eşlik edip etmediğini belirtiniz.

DSM-5 ve DSM-IV-TR otizm tanı kriterlerini karşılaştıran bir çalışmaya göre, DSM-5 daha yüksek tanısal özgüllüğe sahiptir. Yüksek özgüllük, OSB teşhisi için istenilen bir özelliktir ve OSB'si olmayan bireylere uygunsuz bir şekilde tanı konulması olasılığını azaltmaktadır. Bununla birlikte, DSM-5 kriterlerinin OSB için özgüllüğü, DSM-IV-TR kriterlerini karşılayan bazı kişilerin DSM-5 kriterlerini karşılamama olasılığını ortaya çıkarmıştır [49]. Bir meta-analiz çalışmasında tanı kaybı riskinin AB ve YGB-BTA'da daha fazla olduğu vurgulanmıştır [50]. Mcpartland ve arkadaşlarının çalışmasında (2012), DSM-IV'e göre OB tanısı olanların %10,2'sinin, AB'lilerin %16,6'sının, YGB-BTA'lıların ise %50'sinin DSM-5 OSB tanı ölçütlerini karşılamadığı; Matson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (2012) ise OB'lilerin %24'ünün, YGB-BTA'lıların ise %88'inin DSM-5 OSB tanı ölçütlerini karşılamadığı bulunmuştur [51, 52]. Türkiye'de gerçekleştirilen bir çalışmada ise

YGB-BTA'lıların %75'inin ve OB'lilerin %6,7'sinin DSM-5'e göre OSB tanı ölçütlerini karşılamadığı saptanmıştır [53].

DSM-5, daha önce DSM-IV-TR kriterlerine göre OSB tanısı almış olanların yeniden değerlendirilmemesi gerektiğini belirtse de, YGB-BTA kriterlerini karşılayan ancak DSM-5 OSB kriterlerini karşılamayan bireylerin tanısal olarak nasıl ele alınacağı açık değildir[54]. Araştırmalar, DSM-5 OSB kriterlerini karşılamayan birçok çocuğun yine de belirgin OSB semptomlarına sahip olduğunu göstermektedir [55]. OSB tanısı almayan bu hasta grubunun, daha önce YGB-BTA tanısı alan bireylere verilmiş olan hizmetlere erişemeyebileceği vurgulanmaktadır[56].

DSM-5'e ile, klinisyenlerin YGB içinde yer alan farklı tanısal kategoriler arasındaki farkı ayırt etmek yerine kişiyi otizm spektrum bozukluğu tanısının içine daha güvenilir bir şekilde yerleştirebileceği ve bozukluğun şiddetini belirleyebileceği öngörülmüştür [57]. DSM-5'te kategorik bir ayrım yapmaktan vazgeçilmesi ve belirtilerin şiddetinin derecelendirilmesi gibi değişikliklerin, otizmde gözlenen heterojen klinik görünümleri daha güvenilir, geçerli ve gelişimsel açıdan duyarlı bir şekilde tanımlamaya olanak sağlayacağı düşünülmektedir [58]. Şiddeti belirlenmiş tek bir otizm tanısı, otizm spektrumundaki bireylere sunulacak müdahale yöntemlerinin bireysel özellikler ve ihtiyaçlar üzerine şekillenmesini kolaylaştıracak olumlu bir adım olarak kabul edilmektedir [59].

4.1.1. Tanılama ve Tarihçe

Arkeologlar, sürdürülebilir otistik özelliklerin insan genomunda yaklaşık 100.000 yıl önce ortaya çıktığını öne sürmektedir [60]. Otizmi olan pek çok bireyde görülen üstün örüntü tanıma yeteneklerinin avcı-toplayıcı toplumlarda açık bir avantaj sağlamış olabileceği düşünülmektedir [61]. İskandinav, Cermen ve Kelt folklorundan masallar, periler tarafından değiştirilmiş çocuklardan, normal çocukların sözde doğaüstü varlıklar tarafından çalındığından ve bunların yerine anormal ve hatta kötü niyetli varlıkların konulduğundan bahseder. Periler tarafından değiştirilmiş bu çocuklar sürekli çığlık atan, konuşmayan, "görünmez arkadaşlarla" oynayan, garip hareketler yapan ve anneleriyle hiçbir duygusal bağı olmayan çocuklar olarak tanımlanır. Bu anlatıların otizmli çocuklara ilişkin gözlemlere dayandığı düşünülmektedir [62].

Bir otizm vakasının detaylı şekilde kayıt altına alındığı ilk vaka; erken çocukluktan itibaren dallar, kuş tüyleri ve kumaş parçaları toplamak da dahil olmak üzere bir dizi tuhaf davranış sergileyen eksantrik bir soylu olan Hugh Blair'dir. Otizmli bir hastanın eğitimi ve

rehabilitasyonuna yönelik bilinen ilk girişim, Itard tarafından Aveyron'un vahşi çocuğu Victor üzerinde gerçekleştirilmiştir. Fransa kırsalının ormanlarında çıplak, suskun ve 'vahşi' şekilde bulunan genç bir çocukla beş yıllık rehabilitasyon çalışmasını anlatan 'The Wild Boy of Aveyron' adlı kitabı gelişim ve özellikle konuşmanın gelişimi hakkında bilgiler içermektedir [63].

Yunanca 'ben' anlamına gelen 'autos' kelimesinden köken alan 'otizm' terimi, ilk defa Bleuler tarafından, şizofreninin temel belirtilerinden biri olarak gözlemlediği ben merkezcil düşünmeyi tanımlamak için kullanılmıştır ve dışardan gelen herhangi bir uyaranın yarattığı katlanılamaz rahatsızlık duygusuna karşılık bireyin fantezilerine çekilmesi olarak tanımlanmıştır [64]. 60 yıldan fazla bir süre önce, biri İngilizce, diğeri Almanca olmak üzere, her ikisi de 'otistik' terimini kullanarak ciddi sosyal eksiklikler ve olağandışı davranışlar sergileyen çocukları tanımlayan çok benzer iki çalışma yayınlanmıştır. ABD, Baltimore'da Leo Kanner, " Autistic Disturbances of Affective Contact" isimli ufuk açıcı makalesinde "erken çocukluk otizmi" olan 11 çocuğu tanımlamıştır. Aynı yıl, Ekim 1943'te Avusturya'nın Viyana kentinde Hans Asperger, 1944'te yayınlanan ve "otistik psikopatili" dört çocuğu tanımlayan "Çocuklukta Otistik Psikopati" üzerine tezini sunmuştur [65]. Kanner ve Asperger'in vakalarını yayınlamasından yaklaşık yirmi yıl sonra, ABD ve Avrupa'daki araştırmacılar benzer özelliklere sahip hastalar bildirmeye başlamışlardır [66]. Ancak, bozukluğun tanımı konusundaki tartışmalar devam etmiştir. Bu karışıklık, birçok klinisyeni çocukluk şizofrenisi, sınırda psikoz, simbiyotik psikoz ve infantil psikoz gibi terimleri Kanner'in tanımladığı sendrom ile aynı anlama gelen tanılar olarak kullanmaya yöneltmiştir [43]. Karışıklığı açıklığa kavuşturmak amacıyla, Eisenberg ve Kanner temel semptomları aşırı otistik izolasyon ve aynılığın korunmasıyla meşgul olma olmak üzere ikiye indirmiş ve dil kullanımındaki atipikliği, insan ilişkilerinin bozulmasına ikincil kabul etmiştir [67]. Rutter (1968), mevcut ampirik kanıtları eleştirel bir şekilde analiz etmiştir ve infantil otizmin dört temel özelliğini tanımlamıştır: (1) sosyal ilgi ve cevap verme eksikliği; (2) konuşmanın yokluğundan özel konuşma kalıplarına kadar değişen dil bozukluğu; (3) katı ve sınırlı oyun modellerinden, daha karmaşık ritüeller ve kompülsif davranışlara kadar değişen tuhaf motor davranış ve (4) 30 aydan önce erken başlangıç [68].

İnfantil otizm ilk olarak DSM-III ve ICD-9-CM'de tanılama sistemlerine girmiştir. Her iki tanı sisteminin de infantil otizm için benzer tanımları ve tanı kriterleri vardır. Bununla birlikte, bozukluğu kavramsallaştırma konusunda farklılık göstermişlerdir. ICD-9-CM'de infantil otizm, `` çocukluğa özgü psikozların " bir alt tipi olarak sınıflandırılırken, DSM-III'te infantil otizm bir tür yaygın gelişimsel bozukluk (YGB) olarak kabul görmüştür [43]. DSM-

IV ve ICD-10 tanı şemaları, yaygın gelişimsel bozukluklar terimini benimsemeye devam etmiştir ve beş alt kategori içermiştir: (1) otistik bozukluk, (2) Rett bozukluğu, (3) çocukluk çağının dezentegretif bozukluğu, (4) Asperger bozukluğu ve (5) YGB-BTA (atipik otizm dahil olmak üzere) [44, 45].

DSM-5'te otizm için tanı kriterlerindeki değişiklikler klinik hizmetlerin sunulması ve araştırma bulgularının yorumlanması konusunda büyük değişikliklere yol açmıştır. Değişiklikler otistik bozukluğu, Asperger bozukluğunu ve başka türlü adlandırılamayan yaygın gelişimsel bozuklukları (YGB-BTA) daha geniş bir otizm spektrum bozuklukları başlığı altında birleştirmeyi amaçlamaktadır [69]. DSM-5 ile otizmle ilişkili bozuklukların kategorik olarak ayrıştırılmasından vazgeçilmiş ve belirtilerin şiddet bakımından değerlendirilmesinin temel alındığı boyutsal bir yaklaşım benimsenmiştir.

4.1.2. Epidemiyoloji

Son yıllarda, OSB yaygınlığında büyük bir artış gözlemlenmiştir ve otizm "salgını" olup olmadığı konusunda tartışmalar ortaya çıkmıştır [70]. 1960'larda 10.000'de 1 kadar az kişiyi etkilediği tahmin edilmekle birlikte, 2000'li yıllardaki çalışmalar yaygınlığı %1 oranında bildirmiştir ve daha yeni çalışmalar, %2'den fazla yaygınlık oranları bildirmektedir [71-73]. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nin (CDC) 2016 yılı verilerine göre 54 çocuktan yaklaşık 1'inde OSB tespit edilmektedir[2].

Yaygınlıkta bildirilen artışa katkıda bulunabilecek faktörler arasında, daha hafif etkilenen vakaların erken teşhisine ve tanı kapsamına dahil edilmesine yol açan artmış klinik farkındalık, zaman içinde tanı kriterlerinin değiştirilmesi ve erken müdahale için maddi destek sağlamak amacıyla OSB'nin bir tanı etiketi olarak kullanımının artması yer almaktadır[74]. Artışın bir kısmının henüz bilinmeyen çevresel nedenlerle ilişkili olması da mümkündür [75].

OSB'nin tüm ırklarda ve sosyoekonomik gruplarda ortaya çıktığı bilinmektedir. Ancak, farklı etnik popülasyonlar, otizm araştırmalarında tarihsel olarak yeterince temsil edilmemiştir ve çoğu OSB araştırması beyaz ırktan kişiler ile gerçekleştirilmiştir [76]. Bir araştırma, OSB müdahale çalışmalarının bir incelemesini gerçekleştirmiş ve birçok çalışmanın, katılımcıların etnik kökenleri hakkında bilgi vermediğini saptamıştır [77]. Türünün ilk örneklerinden biri olan bir başka çalışmada, araştırmacılar OSB ile ilişkili üç büyük bilimsel dergiyi etnik köken raporlama uygulamaları açısından incelemiştir. Çalışmada, 2000, 2002, 2004, 2006, 2008 ve 2010'da toplanan makaleler analiz edilmiştir ve makalelerin % 72'sinin katılımcılar için ırk

veya etnik köken tanımlayıcıları içermediği saptanmıştır[78].Araştırmacılar, çeşitli etnik popülasyonlarla gerçekleştirilen daha fazla araştırma gerekliliğini vurgulamaktadırlar.

Otizm ve sosyoekonomik seviye ilişkisi de çeşitli çalışmalarda ele alınmıştır.1980'den önce, birçok çalışma daha yüksek sosyoekonomik statüye sahip aileler arasında daha yüksek otizm yaygınlık oranları bulmuştur [67, 79, 80]. Ancak 1980'lere gelindiğinde, Amerika Birleşik Devletleri'nde çocuk gelişimi ve özel eğitim hizmetleri yaygınlaşmıştır ve gelişimsel değerlendirme hizmetlerine yaygın erişimi olan eyaletlerde yürütülen iki çalışma, sosyoekonomik seviye (SES) ile otizm tanısı arasında hiçbir ilişki ortaya koymamıştır[81, 82]. Bununla birlikte, epidemiyolojik çalışmalar OSB'nin SES ile ilişkisi hakkında karışık bulgular bildirmeye devam etmektedir[83].

Cinsiyet açısından bakıldığında OSB'de erkek/kız oranının 4/1 olduğu bildirilmiştir ancak erkek cinsiyet lehine daha da yüksek yaygınlık oranları bildiren çalışmalar da mevcuttur [84]. Fombone (2005), normal zekâya sahip OSB'li grupta erkek/kız oranının 5,75/1, zihinsel yetersizliğin eşlik ettiği OSB'li grupta ise 1,9/1 olduğunu bildirmiştir [85]. OSB erkeklerde daha yaygın görülmekle birlikte, OSB'nin kadınlarda zihinsel yetersizlik ile daha fazla birlikteliği olduğu bilinmektedir ancak cinsiyet ve otizm belirti dağılımını inceleyen çalışmalar çelişkili bilgiler sunmaktadır.

Araştırmacılar, OSB'de cinsiyet farklılıklarını açıklamaya çalışırken, iki farklı fikirden yararlanmaktadırlar. İlk hipotez kadın cinsiyetin bireyi otizm geliştirme riskinden '*koruyan*' bir faktör olduğunu, diğer hipotez ise, kadınlarda OSB görülme riskinin tahmin edilenden daha yüksek olabileceğini, ancak otizmin ifade edilme şeklindeki varyasyonlar nedeni ile, kadınlarda otizmin erkeklerle aynı oranda tanı almadığını öne sürmektedir [86-88]. Bu alandaki çalışmalar, kadınlarda otizmin doğru teşhisi ve hastalara gerekli desteğin sağlanabilmesi açısından önem taşımaktadır ve bu alanda ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

4.1.3. Etiyopatogenez

Bugüne kadar otizmin kesin bir nedeni tespit edilememiştir. Bununla birlikte, bozukluğu daha iyi anlamak için araştırılan birçok farklı alan vardır. İlk tanımlandığı yıllarda psikanalitik teoriler geleneksel olarak kabul görse de, otizme ilişkin modern teoriler, biyolojik faktörlerin bozukluğun etiyolojisindeki güçlü etkisini ortaya koymuştur [89]. OSB'ye neden olan çeşitli risk faktörleri belirtilmiştir; ancak, otizmde yüksek kalıtsallık oranları bildiren çalışmalar nedeniyle, araştırmaların önemli bir kısmı büyük ölçüde altta yatan genetik

nedenleri belirlemeye odaklanmıştır. OSB'nin temelini oluşturduğu düşünülen karmaşık gen / çevre etkileşimin yaşamın erken dönemlerinde tetiklendiği varsayılmaktadır [90]. Genetik kalıtımın yanı sıra nöroanatomik, nörofizyolojik, nörokimyasal ve nöronal gelişimi etkileyen birçok çevresel faktörün de OSB etiyopatogenezinde önemli rol oynadığı öne sürülmüş olsa da otizmin sebebi ve altta yatan patolojik mekanizmalar hala belirsizliğini korumaktadır [6, 91-93].

4.1.3.1. Psikodinamik ve Ailesel Etkenler

Kanner (1943), otizmli çocukların ebeveynlerini 'kişilerarası ilişkilerde mesafeli' olarak tanımlayan ilk kişidir [94]. 1950'lerde, "buzdolabı anne" teorisi, çocuk psikoloğu Bruno Bettelheim tarafından popüler hale getirilmiştir. Mahler ve Tustin gibi diğer psikanalitik terapistler de anne-çocuk ilişkisinde otizme neden olan problemleri öne süren benzer teorileri desteklemişlerdir [95].

İkiz ve aile çalışmaları, otizmi olan kişilerin etkilenmemiş akrabalarında, otizmin tanımlayıcı özelliklerine niteliksel olarak benzer ancak daha hafif özellikler gözlendiğini ortaya koymuştur[96]. Bu tür subklinik özelliklere ilişkin ilk gözlem, otizmli bireylerin akrabaları arasında "bilimsel, edebi veya sanatsal nitelikteki soyutlamalarla güçlü bir meşguliyet olduğunu ve gerçek insanlara ilgilerinin sınırlı olduğunu belirten Kanner'e atfedilebilir[94]. Bundan on yıl sonra Dr. Leon Eisenberg, otizmli çocukların akrabalarını ve özellikle babalarını daha ayrıntılı olarak şöyle tarif etmiştir: "Aşırı derecede mükemmeliyetçi... Tüm anlamlar için endişeyi ortadan kaldıracak şekilde ayrıntılarla meşgul olurlar "[97]. Bu erken gözlemler, ne yazık ki, otizmin etiyolojisinde ebeveynlerin hatalı davranışlarını gösteren kanıtlar olarak yanlış yorumlanmıştır ve bu yorumun, Folstein ve Rutter'ın dönüm noktası niteliğindeki ikiz çalışması tarafından ortadan kaldırılması için 20 yıl daha geçmesi gerekmiştir[98]. Bu çalışmayı takip eden aile çalışmaları, otizmli bireylerin akrabaları arasında bu tür subklinik fenotiplerin varlığını doğrulamıştır ve bu özellikler geniş otizm fenotipi (GOF) olarak anılmaktadır. Otizm kliniğine benzer özelliklerin dışında otizmli bireylerin yakınlarında psikiyatrik bozukluk oranları sağlıklı kontrollere kıyasla daha fazla saptanmıştır[99]. Otizmli bir çocuğa sahip ebeveynlerin bu zor hastalık sürecinde yoğun ve uzun süre mücadele göstermelerinden kaynaklı büyük stres altında kaldıkları ve anksiyete bozuklukları, depresyon gibi psikiyatrik hastalık sıklığının bu grupta arttığı bilinmektedir[100]. Ancak hamilelik sırasında depresyonu olan kadınların, antidepresan kullanımından bağımsız olarak, OSB'li bir çocuk sahibi olma riskinin daha yüksek bulunması

ve genetik çalışmalar, OSB ve depresyonun belirli tek nükleotid polimorfizmlerini paylaşıyor olabileceğini düşündürmektedir [101, 102].

4.1.3.2. Genetik Etkenler

Otizm, %73-95 kadar yüksek monozigotik ikiz konkordans oranı, yüksek kalıtılabilirlik (ikiz çalışmalarından elde edilen tahminlere göre>%90) ve kardeşlerde belirgin hastalık riski (tanı kriterlerini tam olarak karşılayan OSB için%5-6, geniş otizm fenotipi için% yaklaşık 15-25) göz önüne alınarak en büyük genetik bileşeni olan nöropsikiyatrik bozukluklardan biri olarak kabul edilmiştir [103].Otizmin tanımlanmış genetik nedenleri, sitogenetik olarak görünür kromozomal anormallikler (%5), kopya sayısı varyantları (CNV'ler) (yani, submikroskopik delesyonlar ve duplikasyonlar) (%10-20) ve tek gen bozuklukları (%5) olarak sınıflandırılabilir [104].

4.1.3.2.1. Kromozomal Bozukluklar ve Kopya Sayısı Varyantları

Yüksek çözünürlüklü karyotip analizi ile görülebilen sitogenetik anormallikler, OSB'li çocukların yaklaşık%5'inde bulunur. OSB'lilerin %3–5'i, floresan in situ hibridizasyon (FISH) teknikleri kullanılarak tanımlanabilir kromozomal anormalliklere sahiptir. Beklendiği gibi, ağırlıklı olarak dismorfik fiziksel özellikleri olan OSB'lilerde kromozom anormallikleri görülmektedir [105, 106]. Sitogenetik anormallikler hemen hemen her kromozomda tanımlanmıştır [107].

Otizmde, erkeklerin etkilenme oranının daha fazla olması X'e bağlı bir bozukluğa işaret etmektedir ve 2 ayrı araştırma grubu tarafından gerçekleştirilen son genom çapındaki taramalar, X kromozomu ile otizm arasında bir bağlantı olduğuna dair kanıtlar ortaya koymuştur [108, 109]. Bununla birlikte bu alandaki çalışmaların verileri birbirleri ile tutarsızlık göstermektedir. Çok sayıda otizm vakasının görüldüğü aileler ile gerçekleştirilen çalışmalar, bu ailelerde baskın kalıtım biçimi olarak X kromozomuna bağlı kalıtımı düşündürmemektedir [110, 111]. XYY ve XXYY sendromlarında OSB insidansı arttığı için, OBS'deki erkek cinsiyet baskınlığının Y kromozomu üzerindeki sınırlı gen ekspresyonundan kaynaklanıyor olabileceği de düşünülmüştür. Y kromozom haplotip gruplarının vakalar ve kontroller arasında karşılaştırılması, Y kromozomu etkilerinin belirlenmesi için kullanılmaktadır. OSB ile ilişkili olarak bu tür iki çalışma gerçekleştirilmiştir; biri anlamlı sonuçlar ortaya koyarken diğeri otizmli hastalar ve sağlıklı kontroller arasında Y kromozomu haplotip farklılığı saptamamıştır [112, 113]. Y kromozomunun etkileri konusundaki mevcut kanıtlar, bu

mekanizmanın OSB'deki cinsiyet farklılığını ne ölçüde açıklayabileceğini değerlendirmek için yetersizdir.

Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon yöntemi ile nedeni bilinmeyen otizmi olan bireylerin%7-20'sinde klinik olarak önemli de novo genomik dengesizlikler tespit edilmiştir [114, 115]. Jacquemont ve arkadaşları (2006), 1 Mb genom çapında bir dizi kullanarak, daha önce rutin sitogenetik çalışmalarla normal bir karyotipe sahip olduğu belirlenen otizmli bireylerin% 27,5'inde klinik olarak hastalık ile ilişkili CNV'leri tanımlamıştır [106]. OSB'li 859 birey ve 1.409 sağlıklı çocuktan oluşan bir kohortta 550.000 tek nükleotid polimorfizm işaretleyicisi kullanan bir tam genom CNV çalışması, nöronal hücre adhezyon moleküllerini kodlayan genlerde ve ubikitin yolaklarında yer alan genlerde genomik değişiklikleri ortaya çıkarmıştır [116].

Otizmle ilgili en yaygın CNV'ler, 15q11.2-11.3 kopyaları ve 16p11.2 mikrodelesyonları ve kopyalarıdır. Williams sendrom bölgesinin 7q11.23 kopyasının da sorumlu olduğu gösterilmiştir[117]. Birlikte ele alındığında, bu CNV'lerin OSB'li hastaların%1'inde hastalığa yatkınlık yarattığı düşünülmektedir [115, 118]. Çoklu otizm vakalarının görüldüğü birkaç ailede bir dizi başka CNV tanımlanmış olsa da ve hiçbiri özellikle yaygın değildir. Bu durum ileri otizm genetiği araştırmaları için yeni tekniklerin potansiyelini vurgulaması açısından önemlidir [119].

Otizmin nedenlerinden biri olarak CNV'lere ilişkin mevcut kavrayışa dair önemli sınırlılıklar vardır. İlk olarak, penetrasyon son derece değişkendir. Hem silinme hem de tekrarlamalar kalıtılmış veya de novo olabilir. Ek olarak, etkilenmemiş ebeveynler ve aile üyeleri, OSB probandı ile aynı CNV'yi taşıyabilirler. En önemlisi, zihinsel yetersizlik, nöbetler, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), disleksi, şizofreni ve bipolar bozukluk dahil olmak üzere diğer nörobilişsel fenotiplerin bir spektrumunda yer alan hastalarda aynı CNV'ler tanımlanmıştır [120-122]. Birçok bozukluğun aynı genetik değişiklikle olan ilişkisi, belirli CNV'lerin çeşitli nörolojik bozukluklara yatkınlık oluşturabilmesine rağmen, hastanın klinik özelliklerinin genetik arka planına bağlı olduğunu düşündürmektedir[123].

4.1.3.2.2. Tek Gen Bozuklukları

Otizm veya otistik özellikler çok sayıda tek gen bozukluğunda görülebilir. Bu durum genellikle "sendromik otizm" olarak adlandırılmakla birlikte bu terminoloji yanıltıcı olabilir, çünkü otizm tanımı gereği, değişken ifade biçimlerine sahip sendromik bir bozukluktur.

"Bilinen etiyolojiye sahip otizm" daha doğru bir tanımlama olarak kabul edilmektedir [104]. Tek gen mutasyonlarının yol açtığı ve OSB bulguları ile karakterize başlıca genetik sendromlar arasında Frajil X sendromu, PTEN makrosefali sendromu, Sotos sendromu, Rett sendromu, Tüberoskleroz kompleksi, Nörofibromatozis tip I, Cornelia de Lange sendromu, Angelman sendromu, Williams sendromu, 22q11.1 delesyon sendromu ve Duchenne musküler distrofisi en sık görülenlerdir [124].

X'e bağlı bir bozukluk olan Frajil X Sendromuna, Frajil X Mental Retardasyon 1 geninin (FMR1) promotor bölgesi üzerindeki CGG trinükleotid tekrarının (> 200) artması neden olur. Sonuç olarak, promotor bölge genellikle metillenir ve bu da FMR1 proteininin (FMRP) eksikliğine veya yokluğuna yol açar [125].Otizm tanısı olan çocukların yaklaşık %1-3'ünde, Frajil X sendromu olduğu gösterilmiştir. Ayrıca otizm açısından değerlendirilen çok sayıda çocuğun FMR1 mutasyon öncüllerine (55–200 CGG tekrarı) sahip olduğu bulunmuştur [126, 127].

Tüberoskleroz kompleksi (TSC) olan zihinsel engelli bireylerin%25-50'si otizm tanı kriterlerini karşılamasına rağmen, OSB tanısı alan bireylerin sadece %1,1-1.3'ünde TSC vardır. ADOS kullanılarak değerlendirilen TSC'li çocukların prospektif bir çalışmasında %66'sında otizm tanısının 18 aylıkken, %54'ünde 24 aylıkken, %46'sında 36 aylıkken ve%50'sinde 60 ayda karşılandığı saptanmıştır. Hem TSC hem de otizmi olan çocuklar, yalnızca TSC olanlara göre daha fazla bilişsel bozukluğa sahip bulunmuştur [128].

Rett sendromu, DSM-IV'de yer alan yaygın gelişimsel bozukluklardan biridir [129]. Klasik Rett sendromlu bireylerin %96'sında X'e bağlı MECP2 geninde mutasyonlar vardır[130]. Rett sendromunun fenotipi, nedeni bilinmeyen otizm ile önemli ölçüde örtüşmektedir ancak Rett sendromu genellikle erken çocukluk döneminde azalan kafa büyüme hızı, ilerleyici yürüme bozukluğu ve orta hat el hareketleri ile otizmden klinik olarak ayırt edilebilir. Bununla birlikte erken dönemde, Rett sendromlu kızların%17,6'sına otizm teşhisi konulduğunu gösteren iki Rett sendromu veri tabanı çalışmasında da gösterildiği gibi iki klinik tablo arasında ayrım zor olabilmektedir [131].

4.1.3.2.3. Otizmle İlişkili Genler

Otizmin gelişmesine yatkınlık yaratabilecek bilinen genetik bozuklukların klinik olarak tanımlanmasına ek olarak, otizm riskini artıran genlerin tanımlanmasına yönelik yoğun çalışmalar yürütülmektedir. Kullanılan yöntemler hem genom çapında ilişki çalışmalarını hem de aday genlerin araştırılmasını içermektedir. Genetik Derneği Veritabanı, otizm ve

bozukluklar üzerinde gerçekleştirilen insan genetik ilişkilendirme çalışmalarına çevrimiçi olarak erişim sağlamaktadır[132].

Özellikle son zamanlarda nöroksin 1, nöroligin 3 ve 4 ve SHANK3 dahil olmak üzere sinaptik hücre yapışması ve glutamaterjik sinaps anormallikleri ile ilişkili olan genler üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Doğrudan nörojinlere bağlanan sinaptik bir proteini kodlayan SHANK3 geni, dilin ve sosyal bilişin gelişimi için önemli işlevlere sahiptir. SHANK3 mutasyonları ve küçük sitogenetik yeniden düzenlemeler OSB'nin bir fenotipi ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, SHANK3 mutasyonları, DEHB ve dil bozuklukları gibi çeşitli bozukluklarla da ilişkili bulunmuştur. Bir çalışmada, otizmli kardeşlerde X'e bağlı nöroligin-3 (NLGN3) ve nöroligin-4 (NLGN4X ve NLGN4Y) genlerinde mutasyonlar tespit edilmiştir [113, 133]. Otizmin X'e bağlı kalıtımından şüphelenilen ailelerde NLGN4 ve NLGN3'ün moleküler genetik testinin gerçekleştirilmesi önerilmektedir.

4.1.3.3. Nörobiyolojik Etkenler

Birçok araştırma, OSB'nin nöronal organizasyon, endokrin ve immünolojik faktörler, kortikal bağlantı ve nörotransmiter yolaklarının düzensizliği ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu anormalliklerin nedenleri hala tanımlanırken, genellikle OSB'nin patogenezinde genetik ve çevresel faktörlerin beraber rol oynadığına inanılmaktadır [134-136].

Otizm etiyopatogenezinde rol oynadığı düşünülen nörobiyolojik faktörler alt başlıklar halinde özetlenmiştir.

4.1.3.3.1. Nöroanatomik Etkenler

OSB'deki yapısal ve morfolojik beyin anormalliklerini değerlendirmek için klinik değerlendirme, nörogörüntüleme ve nöropatolojik çalışmalar dahil olmak üzere farklı yaklaşımlar kullanılmıştır.

Post mortem nöropatolojik çalışmalar nöronal ve kortikal organizasyonda bozukluklar olduğunu göstermektedir. Serebral korteks, serebellum ve diğer subkortikal yapıların sitomimari organizasyonel anormallikleri, otizmdeki en belirgin nöropatolojik değişiklikler gibi görünmektedir [137, 138]. Kemper ve Bauman (2005), otizmde en az üç farklı tipte anormallik tanımlamıştır: (i) ön beyin limbik sistemindeki nöronların normal gelişiminde bir azalma, (ii) serebellar Purkinje hücre popülasyonunda belirgin bir azalma ve

(iii) Broca alanının diyagonal bandının çekirdeğinde, serebellar çekirdeklerde ve inferior olivar çekirdekte nöronal boyut ve sayıdaki yaşa bağlı değişiklikler[139]. Bu gözlemler, nöronal olgunlaşmadaki gecikmelerin ve düzensizliklerin otizmin patogenezinde önemli olduğunu göstermektedir [140]. Bu sito-mimari anormalliklerine ek olarak, kortikal mini-kolonların yapısı ve sayısı da, OSB'de anormal görünmektedir [141]. OSB'li hastaların beyindeki mini kolonlar, kontrollere kıyasla frontal ve temporal bölgelerde daha çok sayıda, daha küçük ve daha az kompakttır [142].

OSB'de tutarlı bir nöroanatomik bulgu beyin büyümesindeki farklılıklardır [143]. Otizmin klinik başlangıcından önce iki beyin büyüme anormalliği fazı görülmektedir: doğumda küçük kafa boyutu, ardından 1-2 ay ile 6-14 ay arasında ani ve aşırı artış [144]. Ayrıca nörogörüntüleme çalışmaları, 2 ila 4 yaş arasında frontal lob, serebellum ve limbik yapı bölgelerinde anormal bir beyin büyümesi meydana geldiğini ve bunu beyin büyümesinde olağan dışı bir yavaşlığın takip ettiğini göstermiştir [145, 146]. Bu beyin bölgeleri, OSB'de bozulan sosyal ilişki, iletişim ve motor becerilerin gelişimiyle yakından ilgilidir. Nörogörüntüleme çalışmaları ayrıca frontal lobda artmış subkortikal beyaz madde ile ilişkili genel bir beyin hacmi artışı ve serebral korteks, amigdala ve hipokampal oluşumlarda anormal büyüme paternleri olduğunu göstermiştir [147]. Serebral beyaz cevherin ayrıntılı bir haritalandırma çalışması, en çok frontal lobda olmak üzere tüm loblarda subkortikal veya dış katmanlara yakın beyaz cevher hacminin arttığını göstermiştir. Bu bulgu da otizm ve dil ile ilişkili gelişimsel bozuklukları olan hastalarda interhemisferik bağlantılardan ziyade intrahemisferik ve kortiko-kortikal bağlantıların aşırı büyümesinin meydana geldiği görüşünü desteklemektedir [79, 148].

Difüzyon tensör görüntüleme (DTI) ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) gibi diğer nörogörüntüleme yaklaşımları da otizmli hastalarda beyaz cevher yolaklarının ve beyin bölgeleri arasındaki bağlantının bozulduğunu göstermiştir[149]. Beyin DTI çalışmaları, ventromedial prefrontal kortekslere, anterior singulat giruslara ve superior temporal bölgelere komşu beyaz cevherde azalmış fraksiyonel anizotropi değerlerini ortaya koymuştur, bu da sosyal işlevsellikte rol oynayan beyin bölgelerindeki beyaz madde yollarının bozulduğunu düşündürmektedir[150]. Beyin fMRI'ı ayrıca farklı kortikal ve subkortikal bölgelerde anormal aktivasyon ve senkronizasyon modelleri göstermiştir. Bunlar, işlevsel bağlantıda azalma ve dil, çalışma belleği, problem çözme ve sosyal bilişi içeren üst düzey görevlerde yer alan zaman serilerinin azalmış ilişkisini içermektedir [135].

Alan yazındaki çalışmalardan edinilen nöropatoloji bulgularının otizmlilerin ne kadarında bulunduğu, etiyolojiyi ne kadar açıkladığı ve bulguların klinik öneminin ne olduğu soruları yanıtlanmayı beklemektedir.

4.1.3.3.2. Nörofizyolojik Etkenler

Otizm spektrum bozukluğu ve epilepsi arasındaki ilişki birkaç on yıldır bilinmektedir. Epilepsi, OSB'li bireylerde genel popülasyona göre daha sık görülür. Erken dönem nörofizyoloji literatürü otizmin nörobiyolojik temelini doğrulamaya yardımcı olurken, son zamanlarda EEG anormalliklerinin bozukluğun patofizyolojisinin anlaşılmasını sağlayabileceği öne sürülmektedir. Özellikle, otizm spektrum bozukluğu olan hastalarda klinik epilepsi olmasa bile epileptiform aktivitenin sık gözlemlenmesi, bu aktivitenin sadece komorbid değil etiyolojik olabileceğini düşündürmektedir [151].

Otizmi olan çocuklarda epilepsi prevalansı dikkat çekicidir- otizmli çocukların%5-38'inde eş tanı olarak epilepsi mevcuttur [152, 153]. OSB'de epilepsi görülme sıklığı iki fazlı bir seyir göstermektedir: bebeklikten 5 yaşına kadar olan dönemde ilk zirve ve ergenlik döneminde ikinci bir zirve (> 10 yaş) [154]. Zihinsel yetersizliği veya serebral palsisi olmayan otizmli çocuklarda, epilepsi riski düşüktür ve kümülatif olasılık 5 yılda%2 ve 10 yılda%8'dir. Komorbid ciddi zihinsel yetersizlik varsa, olasılık 1 yılda%7, 5 yılda%16 ve 10 yılda%27'dir. Hem zihinsel yetersizlik hem de serebral palsi varlığında risk 1 yılda%20, 5 yılda%35 ve 10 yılda%67'ye yükselmektedir [155].

Otizmli bireylerde interiktal EEG değişiklikleri hakkında birçok çalışma vardır. Bu EEG değişikliklerinin serebral disfonksiyonun belirtileri olduğu düşünülmektedir. Hem yavaşlama veya asimetri gibi özgül olmayan değişiklikler, hem de sivri uçlu veya keskin dalga deşarjları, keskin yavaş dalgalar, yaygın sivri uçlu dalgaları içeren epileptiform değişiklikler görülür. Epileptiform deşarjlar aktif epilepsisi olan hastalar arasında yaygındır, ancak sağlıklı çocuklarda nadir (%1 ila 4) görülür [156, 157]. Klinik nöbetleri olmayan OSB hastalarında epileptiform anormallik oranları birçok çalışmada yaklaşık%30 olarak bildirilmiştir [158-160]. Olası nöbetleri değerlendirmek için video EEG monitörizasyonu gerçekleştirilen OSB'li çocuklarla yapılan bir çalışmada, çocukların %59'unda interiktal epileptiform anormallikler bulunmuştur [161]. Epilepsi öyküsü olmayan yaklaşık 900 OSB'li çocukla gerçekleştirilen bir çalışma, uykuda epileptiform EEG aktivitesini %61 olarak saptamıştır [162]. OSB'de görülen ilginç bir bulgu, epilepsi yokluğunda bile bu anormalliklerin yüksek oranda mevcut olmasıdır. Bu deşarjların bu popülasyonda kortikal disfonksiyonun bir biyobelirteci olarak kabul edilip edilemeyeceği ve bu deşarjların otizm

fenotiplerinden herhangi biri ile nedensel bir ilişkisi olup olmadığı hakkında bilgiler hala yetersizdir.

Otizmli çocukların üçte birlik kısmında 2 yaş sonrasında başlayan dil becerileri, gelişimsel kilometre taşları ve sosyal iletişimsel beceriler alanında gözlenen otistik regresyonun nedeni halen tam olarak açıklanamamıştır. Otizm ve epilepsi ilişkisi incelenirken otistik regresyon ve epileptik bozukluklar kavramları arasındaki ilişki öne çıkmaktadır. Otistik regresyon sürecinde saptanan epileptiform EEG anormalliklerinin eş zamanlı klinik kötüleşme ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [163]. Bununla birlikte epilepsinin 3 yaş sonrasında gözlenen geç başlangıçlı regresyonla (çocukluk çağı dezentegratif bozukluğu), 3 yaş öncesi başlayan otistik regresyondan daha kuvvetli bir ilişkisi olduğu ve birliktelik oranının %77 kadar yüksek oranlarda olabileceği bildirilmiştir [164].

Günümüzde, EEG bozuklukları ve epilepsinin otizmle birlikte bulunan ayrı bozukluklar olmaktan ziyade otizme yol açan beyin işlev bozukluğunun bir sonucu olduğu düşünülmektedir.

4.1.3.3.3. Nörokimyasal Etkenler

Otizmdeki davranışsal ve bilişsel özellikler ile nörotransmitterlerin, hormonların, sitokinlerin ve diğer biyokimyasal ajanların ilişkisine yönelik pek çok çalışma yapılmıştır. Bu başlık altında nörokimyasal faktörlere ilişkin çalışmalar nörotransmitterlerle ilişkili, endokrinolojik ve metabolik faktörler alt başlıkları altında değerlendirilecektir.

4.1.3.3.3.1. Nörotransmitterle İlişkili Etkenler

Otizmde nörotransmiterler 50 yıldan uzun süredir incelenmektedir. OSB'deki farmakolojik tedavi arayışları ve nörotransmitter işlevlerindeki değişikliklerin beyin gelişimini etkileyerek OSB patogenezinde rol oynayabileceği düşüncesi bu alanda nörotransmitter mekanizmalarının araştırılmasını sağlamıştır.

Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) molekülü, filogenik bir sinyal molekülü olarak iki aşamalı bir yolla temel bir amino asit olan triptofandan üretilir. Bir nörotransmiter rolüyle daha çok tanınmasına rağmen, vücutta üretilen 5-HT'nin büyük çoğunluğu MSS dışında bulunur. Enterik dolaşımdan geçerken trombosit hücreleri tarafından alınan periferik

seratoninin birincil kaynağı enterokromaffin hücreleridir[165]. Ancak bağırsakta üretilen 5-HT, periferik fizyolojinin birçok yönünü etkilemesine rağmen, olgun kan beyin bariyerini geçemez ve nöronal doku ile etkileşime giremez [166]. Öte yandan beyinde bulunan 5-HT, orta beyin ve arka beyindeki TPH2 eksprese eden serotonerjik nöronlar tarafından üretilir. Serotonerjik nöronlar, topluca raphe çekirdekleri olarak bilinen dokuz ayrı küme halinde (B1 – B9) düzenlenmiştir [167]. Nispeten sayıları az olmasına rağmen, serotonerjik nöronlar geniş bir beyin bölgesi alanında 5-HT'nin sinir yolakları üzerinden çeşitli davranışları etkilemesini sağlar [168]. Ayrıca beyinde, serotonin hücre çoğalması, göçü ve farklılaşması gibi gelişimsel süreçlerle de ilişkilendirilmiştir [169].

1961'de otizmli hastaların kanında yüksek serotonin düzeylerinin saptanması ile birlikte otizm vakalarında etiyolojisinde olası bir faktör olarak serotonin sistemi araştırılmaya başlanmıştır[170]. 1961'de Schain ve Freedman "infantil otizm" tanısı alan 23 hastadan oluşan bir örneklemde altı çocuğun kan 5-HT seviyelerinin çarpıcı bir şekilde yüksek olduğunu bildirmiştir [171]. O zamandan günümüze bozukluğun görülme sıklığı, okul çağındaki çocukların%1'inden fazla olsa da hiperserotonemi oranları OSB'de sabit kalmıştır. Bir meta-analiz, hiperserotoneminin OSB popülasyonunun %25'inden fazlasında mevcut olduğunu göstermiştir [172]. Ancak bu durumun ağır mental retardasyon veya psikoz gibi durumlarda da gözlendiğinden dolayı otizme özgül olmasa da en azından otizmde bir alt grup için karakteristik olabileceği düşünülmüştür [170]. OSB ile güçlü ilişkisine rağmen, hiçbir prospektif çalışma, OSB'li çocukların kardeşleri de dahil hiperserotoneminin OSB riskini öngörüp öngöremeyeceğini değerlendirmemiştir. Bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu kabul edilmektedir.

Şizofreni ve ortak davranışsal özelliklere sahip diğer nöropsikiyatrik bozukluklardaki gibi OSB'nin de dopaminerjik işlev bozukluklarıyla bağlantılı olabileceği düşünülmektedir [173, 174]. Dopamin ve metabolitlerine ilişkin çalışmalardan edinilen bulgular ve dopamin antagonistlerinin otizm belirtileri üzerindeki olumlu etkileri, OSB'de dopamin nörotransmisyonunda bozukluklar olabileceğini destekler niteliktedir. OSB'de görülen aşırı hareketlilik ve stereotipiler beyinde artmış dopaminerjik aktivite ile ilişkilendirilmiştir[175]. Beyin omurilik sıvısında yüksek saptanan homovanilik asit (HVA) düzeylerinin, dopaminin başlıca metaboliti olarak, artmış dopamin düzeyleri ile otizmin artmış içe çekilme ve stereotipik hareket bulguları arasındaki ilişkinin bir göstergesi olduğu belirtilmiştir. Bu durum, dopamin düzeyini arttıran ilaçların (metilfenidat vb.) otizmli çocuklarda davranışsal sorunları arttırdığına ilişkin genel klinik gözlem ile de uyumludur [176].

OSB'de betaendorfinler de dâhil olmak üzere beyin opiyat peptitlerinin aşırı salgılanmasının etyopatogenezde rolü olabileceği düşünülmektedir. 1979 gibi erken bir tarihte Panksepp, otizmin "opioid peptid fazlalığına" ikincil olarak ortaya çıkabileceğini öne sürmüştür [177]. Hayvanlarda endojen opioid sistem fonksiyonunun arttırılması veya opiatların uygulanması, otizm benzeri semptomlarla sonuçlanabilmektedir [178]. İki farklı araştırma grubu tarafından otizmi olan bireylerin çoğunun idrarında anormal peptid içeriği bulunmuştur [179, 180]. Bir opioid antagonisti olan naltrekson, OSB'li çocukların tedavisinde kullanılmıştır. Eichaar (2006), 1966'dan 2006'ya kadar 25 çalışmayı (3 vaka raporu, 8 vaka serisi ve 14 klinik çalışma) inceleyerek OSB'li çocuk hastalarda naltreksonun güvenliğini ve etkinliğini gözden geçirmiş ve naltreksonun hiperaktivite, ajitasyon, sinirlilik, öfke nöbetleri, sosyal içe çekilme ve basmakalıp davranışları azaltmada etkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu veriler, OSB'li bir alt grubun endojen opioid sistemde anormalliklere sahip olabileceğini düşündürmektedir [181].

4.1.3.3.3.2. Endokrinolojik Etkenler

Son yıllarda otizm alanında endokrin temelli çalışmaların sayısı artmıştır. Oksitosin, normal sosyal uyum ve sapmalarında ileri araştırmalar için güçlü bir adaydır; çeşitli bağlanma biçimleriyle ilişkilidir ve bağlanma davranışlarıyla ilintili olumlu duyguları kolaylaştırdığı bilinmektedir [182, 183]. Otizmli çocuklarda sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük plazma oksitosin düzeyleri olduğu saptanmıştır. Sağlıklı çocuklarda plazma oksitosin düzeylerinin yaşla artış gösterdiği ancak aynı artışın otizmli çocuklarda gözlenmediği bildirilmiştir [184]. Küçük ölçekli çalışmalar, oksitosinin otizm spektrum bozukluğundaki sosyal beceri eksiklikleri üzerindeki etkilerini tanımlamış olsa da geniş örneklemli ve yakın tarihli bir çalışma intranazal oksitosin veya plasebo ile 6 haftalık tedavi alan hastalarda OSB'nin çekirdek belirtileri açısından iki grup arasında fark olmadığını göstermiştir [185].

Cohen ve ark. (2002); "aşırı erkek beyni" kuramı ile fetal androjen maruziyetinin otizmde görülen empati problemi, dikkatle ilişkili nörobilişsel problemler, sosyal-iletişimsel ve davranışsal bozukluklar ile ilişkili olabileceğini, bu veriler ile otizmin erkek cinsiyetinde yaygınlığının açıklanabileceğini öne sürmüşlerdir [186]. Ancak bu alanda gerçekleştirilen çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir. Yakın tarihli bir araştırmadan elde edilen bulgular, doğum öncesi veya erken dönem doğum sonrası androjen maruziyeti ile otistik özellikler arasındaki bu ilişkiyi desteklememiştir [187]. Otizmin nörobiyolojik temellerine ilişkin bu çalışmalar yeni teröpatik müdahale olanakları sağlaması bakımından heyecan uyandırmış olsa

da fetal androjen düzeyinin otizm etiyolojisindeki yerinin araştırılmasına olan gereksinim devam etmektedir.

Melatonin salgısındaki anormalliklerin de otizm gelişiminde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Melatonin, temel olarak epifiz bezinde karanlıkta üretilen bir endojen nörohormondur ve OSB'li bireylerde ortalamanın altında olduğu çeşitli çalışmalar ile ortaya konmuştur [188]. OSB'li çocuklarda azalmış melatonin seviyelerinin yanı sıra uykuya geçişin uzaması, sık gece uyanmaları ve azalmış uyku süresi gibi uyku bozuklukları daha sıktır [188]. Otizmdeki sirkadiyen ritim bozukluklarının melatonin senteziyle ilgili genetik anormalliklerin sonucu olabileceği düşünülmektedir. OSB'li bazı kişilerde melatonin sentezinin son basamağındaki enzimi kodlayan ASMT (asetilserotonin O-metiltransferaz) geninin delesyonları saptanmıştır [189]. Sağlıklı bireylerde de düşük melatonin seviyeleri bulunabileceği göz önüne alındığında, bunun OSB'nin doğrudan bir nedeni değil, OSB için bir duyarlılık faktörü olduğu öne sürülmüştür [190].

4.1.3.3.3.3. Metabolik Etkenler

Çeşitli metabolik bozukluklar, genel popülasyonda görülenden daha yüksek oranda otizm semptomları ile ilişkilendirilmiştir [191].Bunlar; fenilketonüri, histidinemi, kreatin eksikliği sendromları, adenilosüksinat liyaz eksikliği, 5′-nükleotidaz süperaktivitesi ve metabolik pürin bozukluklarıdır [192].Mitokondriyal bozuklukların da otizm semptomları ile birlikte ortaya çıkabileceğine dair kanıtlar artmaktadır [193].

Fenilketonüri yaklaşık 10.000 canlı doğumda 1 meydana gelen, amino asit metabolizmasının en yaygın bozukluklarından biridir [194]. Gelişmiş ülkelerde, yenidoğan taraması sayesinde semptomatik fenilketonüri neredeyse ortadan kalkmıştır [195]. Tedavi edilmeyen çocuklarda hiperfenilalaninemi miyelin azalmasına, nöron kaybına ve nöronlar arası bağlantıların ve nörotransmitter yoğunluğunun azalmasına neden olabilmektedir [196]. Düşük tirozin ve triptofan konsantrasyonu, prefrontal korteks bölgesinde düşük dopamin ve serotonin üretimine de yol açabilmektedir [197]. Aynı zamanda, yüksek fenilalanin seviyeleri beyin hücreleri üzerinde toksik etkilere neden olabilmektedir [198].

Adenilosüksinat liyaz eksikliği, vücut sıvılarında süksinil aminoimidazol karboksamid ribozid ve süksinil adenosin birikimi ile karakterize, otozomal resesif bir pürin sentezi bozukluğudur. Bu bozukluk, genellikle otistik fenotip ve nöbetlerin eşlik ettiği değişen derecelerde gelişimsel gecikme ile karakterizedir [199].

Otizm ile ilişkili diğer bir metabolik bozukluk grubu olan kreatin eksikliği sendromları, kreatin sentezi bozukluklarının yanı sıra kreatin taşıma ile ilişkili bozukluklarından da kaynaklanabilmektedir ve gelişimsel gecikme, otizm benzeri semptomlar ve konuşma gecikmesi gibi klinik görünümler ile ortaya çıkmaktadır [191].

Son yıllarda, vaka raporlarında veya kısa vaka serilerinde otizmle ilişkili yeni metabolik bozukluklar bildirilmektedir. Bu çalışmaların bulguları, çocuk ruh sağlığı uzmanlarının, otizmli hastaların bir kısmı için metabolik tarama yapmasının öneminin altını çizmesi açısından önemlidir.

4.1.3.3.4. Çevresel Etkenler

Son 20 yıldır otizmde çevresel faktörlerin etiyolojik rolüne ilişkin çok sayıda çalışma olmasına rağmen, ilişkili bulunan çevresel risk faktörlerinin hiçbirinin otizme özgül olmadığı ve belirteç olarak kullanılamayacağı, doğrudan bir sebep değil biyolojik sürecin bir parçası olduğu hipotezi kabul görmektedir. Her bir olguda farklı başlangıç ve seyre sahip olduğu düşünülen biyolojik süreçlerde, çevresel etkenlerin genetik risk faktörleriyle etkileşerek nasıl bir rol üstlendiğine yönelik farklı hipotezler vardır.

"Epifenomen hipotezi"; otizmde birincil role sahip genetik yatkınlığın hem otizm hem de otizmle ilişkili prenatal, perinatal ve postnatal komplikasyonların oluşmasına sebep olduğunu öne sürmektedir [200]. *"Heterojenite hipotezi''* ise; genetik ve/veya çevresel faktörlerin otizmin etiyolojisine olan katılım oranının her birey için çeşitlilik gösterdiğini savunmaktadır. Bazı vakalarda çoğunlukla genetik faktörlerin etken olduğu (örn; artmış otizm riski ile ilişkili neonatal konjenital malformasyonlar, bazı vakalarda çevresel faktörlerin öncül olduğu (örn; inutero valproat maruziyeti), bazılarında ise değişik çevresel ve genetik faktörlerin kümülatif etkilerinin (örn; CHARGE sendromu) önemli olabileceği savunulmaktadır [201]. Son olarak farklı kromozomal veya gen varyasyonlarının kümülatif etkisiyle oluşan otizme genetik yatkınlığın ve bu genetik faktörlerle bağlantılı çevresel faktörlerin otizmin fenotipik görünümünü çeşitlendirdiği ve benzer klinik tabloların oluşmasını sağladığı düşünülmektedir [202].

Çevresel faktörlerin otizmde hem doğrudan hem de epigenetik yol ile dolaylı etkisi olduğu üzerinde durulmaktadır. Epigenetik; DNA dizisindeki değişimlerle açıklanamayan, mitoz ve/veya mayoz bölünme ile kalıtılabilen gen fonksiyonu değişiklikleri olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde artık otizm, şizofreni gibi bazı nöropsikiyatrik tablolarda sinapslar, sinaptogenezis ve hücreler arası proteinlerin önemine vurgu yapılmakta, özellikle

otizm için sinaptogenezdeki bozukluğun altı çizilmektedir [203]. Son çalışmalarda çevresel faktörlerin epigenetik modifikasyonlar ile OSB etiyopatogonezinde rol oynadığı düşünülmektedir [204].

Çevresel toksik maddeler, bulaşıcı ajanlar, radyasyon ve bazı ilaçlar dahil olmak üzere çok sayıda çevresel faktör DNA hasarına neden olabilir [205]. OSB'nin kentsel bölgelerde doğmuş olmak ile ilişkisi göz önüne alındığında, kentsel hava kirliliği ve DNA hasarı arasındaki bağlantı araştırılmıştır [206, 207]. OSB ve hava kirliliği ile ilgili ilk çalışmalar nispeten küçük örneklemlerden oluşmuştur ve hava kirliliği için ilçe düzeyinde tahminler gibi maruziyet modelleri veya sadece yerleşim yerinin yola olan yakınlığı kullanılmıştır [208-210]. Daha yeni çalışmalar ise trafikle ilgili hava kirliliği kaynaklarını daha hassas ölçekler ile modellemiştir. Yakın tarihli bir çalışmada gebelik sırasında ve yaşamın ilk yılında trafikle ilişkili hava kirliliğine maruz kalma otizm ile ilişkilendirilmiştir [211].

Doğum öncesi, nörotoksik ajanlar olan diazinon ve klorpirifos gibi organofosfatlı pestisitlere maruz kalmanın da otizmle ilişkili olduğu ve genetik özelliklerin, bu maddelerden etkilenme riskini artırdığı düşünülmektedir [212]. Bir araştırma, hamileliğin ilk 8 haftasında, organoklorlu pestisitler dikofol ve endosülfan ile daha yakın temas halinde olan kadınların otizmli çocuk sahibi olma olasılıklarının birkaç kat daha yüksek olduğunu göstermiştir [213]. Bununla birlikte, sınırlı sayıda vaka bildirimi ve çalışma, bu bulguların yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Sonuçta toksinlerin tetikleyici olarak rol oynaması için genetik yatkınlığın gerekli olabileceği ileri sürülmektedir [214].

Annenin gebelik döneminde geçirdiği enfeksiyonlarla ilgili de çeşitli çalışmalar vardır. Otizmle ilişkilendirilen enfeksiyonlar arasında influenza, kızamıkçık ve sitomegalovirüs enfeksiyonları bulunmaktadır [215]. Doğum öncesi viral enfeksiyona maruz kalmanın sonuçlarının, maternal bağışıklık durumu, maternal ve fetal konağın duyarlılığı, fetüsün gelişim aşaması, fetüse ulaşan virüs miktarı, erişim yolu gibi birçok faktöre bağlı olduğu düşünülmektedir [216].

Gebelik sırasında annenin psikiyatrik ilaç kullanımının çocukta otizm gelişimi için bir risk faktörü olduğunu ileri süren çalışmalar vardır[217]. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGAİ'ler) gebelik sırasında en yaygın reçete edilen antidepresanlardır ve hamile kadınların yaklaşık% 4'ü SSGAİ kullanmaktadır [218].İnsanlarda, SSGAİ'ler plasentayı geçer, plasenta ve fetüste serotonin geri alımını azaltır ve uterin kan akışını azaltarak fetal hipoksemiye yol açabilir [219] Fetal hipoksi, gelişimsel sonuçları olumsuz etkileyebilir. Tıbbi kayıtları kullanan iki büyük vaka kontrol çalışması, doğum öncesi SSGAİ maruziyeti ile OSB riskinin arttığını bildirirken, kayıt tabanlı bir kohort çalışması hiçbir

ilişki bildirmemiştir [220-222]. Başka bir popülasyon temelli vaka kontrol çalışmasında ise, annelerin gebelik sırasında SSRI kullanımının erkek çocuklarda artmış OSB riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [223]. Ayrıca annelerin SSGAİ kullanmasına neden olan psikiyatrik hastalıklarının bu ilişki üzerinde etkisi olabileceği de düşünülmektedir. Otizmi olan çocukların ebeveynlerinin, kontrol deneklerinin ebeveynlerine göre ruhsal bir bozukluk nedeniyle hastaneye kaldırılma olasılığı daha yüksektir. Depresyon ve kişilik bozuklukları OSB'li çocukların annelerinde, şizofreni ise hem anne hem babalarda daha yaygın olarak saptanmıştır [224]. Çalışmalar, antidepresan tedaviden bağımsız olarak, depresyonu olan annelerin çocuklarının gelişimsel bozukluklar için artmış riske sahip olduğunu göstermektedir [225, 226]. Bu nedenle annenin gebelikte SSGAİ kullanımına ilişkin çalışmaların tek başına antidepresan ilaçlara odaklanmadan annenin ruh hali ve ilgili genetik ve çevresel faktörlerin gelişimsel riski nasıl şekillendirdiği konusuna eğilmesi gerekmektedir [227].

Hayvan otizm modellerinin ise serotonin agonistleri ve serotonini artıran ilaçlar kullanılarak oluşturulması, erken gebelik döneminde dolaşımdaki yüksek düzeyde serotoninin fetal beyne ulaşarak serotonin sinir terminallerinin kaybına neden olduğu fikrini desteklemektedir [228]. Bazı hayvan modellerinde ise SSGAİ'lerin ve benzer etkili ilaçların maternal serotonin seviyelerini düzenleyerek koruyucu olabileceği ileri sürülmüştür. Farelerde yapılan bir çalışmada, erken fetüs gelişimi döneminde kullanılan maternal fluoksetin, doğum öncesi maternal stresin, ergen yavrularda depresif davranışlar ve hipokampal nörogenez üzerindeki etkilerini tersine çevirmiştir.

Otizm riski, her iki ebeveyn için de ileri yaş ile ilişkili bulunmuştur [229, 230]. Anne yaşı ile otizm arasındaki ilişkiyi araştıran 25.687 OSB vakası ve 8.655.576 kontrolü içeren epidemiyolojik çalışmaların meta-analizi, ileri anne yaşını otizm için bir risk faktörü olarak desteklemektedir[230]. Daha sonraki çalışmalar da baba yaşının çocuktaki de novo mutasyonların sayısını belirlemede baskın faktör olduğunun gösterilmesiyle, paternal yaşın da benzer öneme sahip olduğunu ortaya koymuştur [231]. İleri anne ve baba yaşının farklı mekanizmalar ile otizm için risk oluşturduğu öne sürülmektedir. İleri anne yaşının, artan gebelik komplikasyonları ve maternal otoimmünite gibi mekanizmalar yoluyla, ileri baba yaşının ise küçük ölçekli de novo mutasyonlar ile otizm için risk oluşturduğu düşünülmektedir [232].

OSB'de hastalık riski ve şiddetiyle ilişkilendirilen faktörlerden biri de doğum sırasıdır ancak çeşitli çalışmalarda bu konuda farklı sonuçlar bildirilmiştir. OSB'nin ilk doğan çocukta ortaya çıkma ihtimalinin daha yüksek olduğunu iddia eden bazı çalışmalar, bunu *'durma*

etkisi' ile açıklamaktadır. '*Durma etkisi'*, OSB'li bir çocuğu olan ebeveynlerin, çocuklarında semptomlar ortaya çıktıktan ve/veya çocuğa tanı konulduktan sonra tekrar çocuk sahibi olma eğilimlerini azaltması olarak tanımlanmaktadır [233]. Doğum sırası ile OSB arasında negatif bir korelasyona işaret eden veya pozitif bir korelasyon bildiren bazı yayınlar olduğu gibi, doğum sırası ile OSB arasında hiçbir ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da vardır [234]. Doğum sırası ve OSB arasındaki ilişkiyi daha net bir şekilde ortaya koymak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Ebeveynlerde göç öyküsü ile gelişimsel bozukluklar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar da mevcuttur. Göç öyküsü olan ebeveynlerin çocuklarının, fiziksel, entelektüel, sosyal veya duyusal işlevsellik de dahil olmak üzere genel olarak gelişimsel bozukluklar açısından daha büyük bir risk altında oldukları gösterilmiştir [235, 236]. Bazı araştırmalar, göçmen annelerin çocuklarında özellikle zihinsel yetersizliğin eşlik ettiği OSB'nin, göçmen olmayan kadınların çocuklarına göre daha yüksek olduğunu ileri sürmüştür [237-239]. Bu konuda gerçekleştirilen bir çalışmada; belirli coğrafi bölgelerden İngiltere'ye göç etmiş annelerin çocuklarında otizm spektrum bozukluğu riskinin artmış olduğu ortaya konmuştur. Bu çalışmada, Karayip doğumlu annelerin Afrika veya Asya'da doğanlardan daha yüksek riske sahip olduğu ve Avrupa kökenli anneler için risk artışı olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmada göçmen anneler arasında etnik kökene göre otizm spektrum bozukluğu olan bir çocuğa sahip olma riskinde bazı farklılıklar olmasına rağmen, göçmen olmayan anneler arasında etnik köken etkisine dair çok az kanıt bulunmuştur. Bu durumdan yola çıkılarak, asıl risk etkeninin etnisite değil göç öyküsü olduğu iddiası gündeme gelmiştir [239]. Ancak daha yakın tarihli başka bir çalışmada göçmen annelerden doğan çocukların, OSB tanısı alma olasılıklarının %40 daha düşük olduğu saptanmıştır [240]. Bu risk faktörü, otizm spektrum bozukluklarının etiyolojisinde bir etmen olarak önerilse de halihazırda, annenin göçmenlik durumu ile otizm spektrum bozukluğu olan bir çocuğa sahip olma riski arasındaki ilişkinin annenin etnik kökeni, göçmenlik durumu veya doğum bölgesi, gelir durumu gibi faktörlerle ilişkili olup olmadığı net değildir ve bu alanda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Özellikle de son yıllarda dünya genelinde artan göç hareketliliği dikkate alındığında bu konunun ileriki yıllarda araştırma konusu olmaya devam edeceği öngörülebilir.

Çocukların otizm ile doğduğu varsayılsa da, otizme katkıda bulunan çok çeşitli postnatal faktörler arasında en fazla gündeme gelen ve ailelerde kaygı yaratan konulardan biri olan aşılama otizm için risk faktörü olarak kabul edilmemektedir [241]. Aşılama ile otizm arasındaki ilişkiyi inceleyen bilimsel çalışmalardan elde edilen kanıtlar, böyle bir bağlantı

ortaya koymamış ve bir ilişki olduğunu iddia eden önceki çalışmaların verilerinin de bilimsel sahtekarlık olduğu gösterilmiştir [242, 243].

Otizmle ilişkili araştırılan çevresel faktörlerden bir diğeri de metal iyonlardır. Beyin işlevleri için gerekli olan metal iyonlarının düzenlenmesinin bozulması, ciddi nörolojik semptomlar ve bilişsel hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Çalışmalar, otizmli bireylerin saç ve tırnak örneklerinde önemli bir bakır yükselmesi olduğunu gösterirken bazı otizmli çocuklarda çinko eksikliği olduğu da gösterilmiştir [244]. Ayrıca daha ileri çalışmalar, otizmli bireylerin serumunda bakır/çinko oranının artmış olduğunu göstermektedir [245]. Birçok otizmli çocukta çinko eksikliği olduğu da gösterilmiştir [246, 247]. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, otizmli 1.967 çocuğun saç çinko konsantrasyonları incelenmiş ve 0-3 yaş arası bebek grubunda çinko eksikliği oranı erkeklerde %43,5 ve kızlarda %52,5 olarak saptanmıştır. Bu bulgular, infantil çinko eksikliğinin otizmin patogenezine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir [248].

Cıva seviyelerinin de OSB ile ilişkisi araştırma konusu olmuştur. Seyşeller Cumhuriyeti'ndeki insanların balık tüketimi fazladır ve bu yolla yüksek miktarda cıvaya maruz kalmaktadırlar ancak bu popülasyon ile gerçekleştirilen bir araştırma, bu tür doğum öncesi cıva maruziyeti ve otizm arasında ilişki olmadığını ortaya koymuştur [249]. Başka bir çalışmada, araştırmacılar, diyet ve diğer cıva kaynakları için eşleştirme yapıldığında otizmli çocukların kanlarındaki cıva seviyelerinin sağlıklı kontroller ile benzer olduğunu saptamıştır [250].

Çocuklarda bazı besin eksikliklerinin de otizm tablosuna yol açabileceği öne sürülmüştür. İnfantil başlangıçlı otizmi olan çocuklarda, folatın sinir sistemine taşınmasının azaldığı bildirilmiştir [251]. Folik asidin metilasyon döngüleri ve oksidatif stres üzerindeki etkilerini değerlendirmek için 29 OSB'li çocuk ile gerçekleştirilen bir araştırma, OSB'li çocukların folik asit takviyesinden yararlanabileceği sonucuna varmıştır [252]. Başka bir çalışma da beslenme eksikliklerinin düzeltilmesinin ve yüksek doz folik asit uygulamasının OSB'de belirtilerde iyileşme sağlayabileceğini göstermiştir [253]. Sınırlı sayıda çalışma, OSB'li çocuklarda demir eksikliği prevalansının yüksek olduğunu göstermiştir [254-256]. Şiddetli OSB'si olan çocukların hemoglobin düzeyleri, hafif ila orta derecede OSB'si olan çocuklara göre daha düşük değerlerde saptanmıştır [257]. Ayrıca düşük demir seviyelerinin serotonerjik ve dopaminerjik sistemlerde, kortikal ağlarda ve miyelinizasyonda değişikliklere neden olabileceği ve öğrenme, dikkat, hafıza ve psikomotor fonksiyonları olumsuz etkileyebileceği, ayrıca yeni becerilerin kazanılmasını önleyerek otizm semptomlarının şiddetini artırabileceği bildirilmiştir [258, 259]. Demir, davranışsal ve motor gelişimde önemli

bir rol oynadığından, bazı araştırmacılar, OSB'li çocuklarda rutin değerlendirmenin bir parçası olarak demir seviyelerinin ölçülmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir [260].

Artan kanıtlar, prenatal dönemde ve erken çocukluk döneminde D vitamini eksikliğinin bazı otizm vakalarına neden olma olasılığına işaret etmektedir. D vitamini, insan genomunu kodlayan 26.000 genin yaklaşık%3'ünü düzenleyen bir steroid hormona metabolize edilir. Aynı zamanda beyin gelişiminde aktif olan, hücresel proliferasyon, farklılaşma, nörotrofik ve nöroprotektif süreçler üzerinde etkileri olan bir nörosteroiddir. Ayrıca D vitamininin nörotransmisyon ve sinaptik plastisite üzerinde de bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir [261]. Farklı araştırma grupları tarafından elde edilen sistematik veriler, OSB patogenezinde D vitamini eksikliğinin olası rolü için sınırlı da olsa destek sağlamaktadır [262]. D vitamini eksikliği olan otizmli çocuklarda, vitamin takviyesinin stereotipi, göz teması ve dikkat süresi gibi alanlar üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir [263]. Bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

BPA dahil olmak üzere plastik maddelere maruziyetin de OSB riskini arttırdığını gösteren bazı araştırmalar mevcuttur. BPA, insanların günlük yaşamda sıklıkla maruz kaldığı önemli bir kimyasal endokrin işlevleri bozucu ksenoöstrojendir [264]. Epidemiyolojik çalışmalar, annelerin doğum öncesi BPA'ya maruz kalmasının, daha sonra çocuklarında OSB de dahil olmak üzere davranışsal problemlerle ilişkili olduğunu bulmuştur[265]. OSB olan çocuklar ile sağlıklı kontrollerin serum BPA düzeylerini karşılaştıran başka bir çalışmada OSB grubunda BPA düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır [266]. İsveç'te gerçekleştirilen başka bir epidemiyolojik çalışma ise, evlerdeki PVC döşeme malzemesinin çocuklarda OSB ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur [267]. Bu konu, OSB ile ilgili araştırmalarda dikkat çekici bir alan olmaya devam etmektedir.

Otizm etiyolojisinde en sık tartışılan ve öne çıkan diğer bir çevresel faktör ise ekran maruziyetidir. Geçtiğimiz on yılda çocukların internet, video oyunları, televizyon ve sosyal ağ kullanımlarında önemli bir artış görülmüştür [268]. Bununla birlikte fazla ekran maruziyeti, OSB ve olumsuz gelişimsel sonuçlarla ilişkilendirilmiştir [269]. Ekran kullanımı ile OSB arasındaki çift yönlü ilişkinin birkaç teorik açıklaması vardır. Bu açıklamalardan biri olan *'yerini alma'* teorisi, televizyonun zararlı etkilerinin, gelişimsel olarak uygun öğrenme fırsatlarının (örneğin, yaratıcı oyunun) yerini aldığını öne sürmektedir [270]. Benzer şekilde, 'sosyal geri çekilme' hipotezi, artan ekran süresinin, dil, iletişim ve sosyal duygusal becerilerin gelişmesi için çok önemli olan arkadaşlar ve aile üyeleriyle sosyal etkileşimleri sınırladığını öne sürmektedir. Ayrıca ekran maruziyetinin, özellikle bilginin hızlı ve paralel şekilde işlenmesinin, çocukların derinlemesine düşünmeyi gerektiren sosyal ve psikolojik

durumları işlemleme yeteneğini engelleyebileceği düşünülmektedir [271]. Çalışmalar, OSB'li çocuk ve ergenlerin, tipik olarak gelişen yaşıtlarına veya diğer klinik gruplara göre daha uzun süreler ekrana maruz kaldıkları ve maruziyetin daha genç yaşlarda başladığı görüşünü desteklemektedir [269]. Ancak, erken ve fazla ekran maruziyeti ile OSB gelişimi arasındaki olası ilişkiye dair daha fazla kanıta ihtiyaç duyulmaktadır.

4.1.3.4. OSB'de Bağışıklık Sistemi Bozuklukları

Nöroimmün etkileşimler, gelişimin erken aşamalarında başlar ve bağışıklık sisteminin, nöronal işlevlerin birçok yönünü desteklemesi ile yaşam boyu devam eder. Artan kanıtlar, OSB etiyopatogenezinde bağışıklık sistemi ile ilişkili bozuklukları işaret etmektedir [272].

İmmünolojik aktivitenin birincil mediyatörleri olan sitokinlerin, nöronal gelişim ve işlevlerinde önemli role sahip oldukları ve uygunsuz aktivasyon veya sitokin düzensizliklerinde nörogelişimsel bozuklukların etyopatogenezinde rol oynayabileceği bildirilmiştir. Sitokin düzensizliklerinin OSB patogenezindeki rolüne yönelik; OSB etiyolojisinde role sahip olabilecek toksin, enfeksiyöz ajanlar gibi çevresel etkenlere karşı immün yanıt olarak ortaya çıkıp, bu çevresel etkenlerin nörotoksik etkilerine aracılık ediyor olabileceği düşünülmektedir [273]. Süreğen aktif nöroinflamasyonun, serum ve BOS'da proinflamatuvar sitokinlerde artış ve hücresel immun fonksiyonlarda bozulmaya sebep olarak OSB'de nörogenez, proliferasyon, apopitozis, sinaptogenez ve sinaptik budanma gibi esansiyel nörogelişimsel süreçleri etkilediği düşünülmektedir [273].

Otizmli çocuklarda T hücresinin aracılık ettiği immünitede eksiklikler ve T lenfositlerin mitojenlere olan proliferatif cevabında düşüklük bildirilmiştir [274, 275]. Ayrıca otizmli grupta total lenfosit, total T hücresi, total CD4+ ve CD4+ sayılarının önemli derecede düşük; buna karşın Th-CD4, B hücresi ve NK hücresi sayılarının normal sınırlar içinde olduğunu gösteren araştırmalar bulunmaktadır [176, 276]. Otizmde immünolojik bozukluklara yönelik yapılan araştırmalarda özellikle azalmış Th_1 /Th_2 oranının otizm etiyopatogenezinde rol oynayabileceğine dikkat çekilmektedir, azalmış Th_1 /Th_2 oranı ve artmış Th_2 düzeyini destekleyecek şekilde otizmde azalmış IL-2 ve IFN-γ ve artmış IL-4 düzeyleri bildirilmiştir [277].

IFN-γ, IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerinde artışın uyku bozuklukları, sosyal içe çekilme, sosyal, lökomotor ve araştırıcı davranışın baskılanması ve anhedoni gibi belirtilerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. IFN-α immünokemoterapi tedavisi alan çocuklarda sosyal içe çekilme ve sosyal ilgi kaybı gibi belirtiler gözlenmektedir. Bu bulgulardan yola çıkarak

inflamatuar yanıtın bir sonucu olan proinflamatuar sitokinlerde artışın otizmle ilişkili davranışsal belirtilerle bağlantılı olabileceği düşünülmüştür [278].

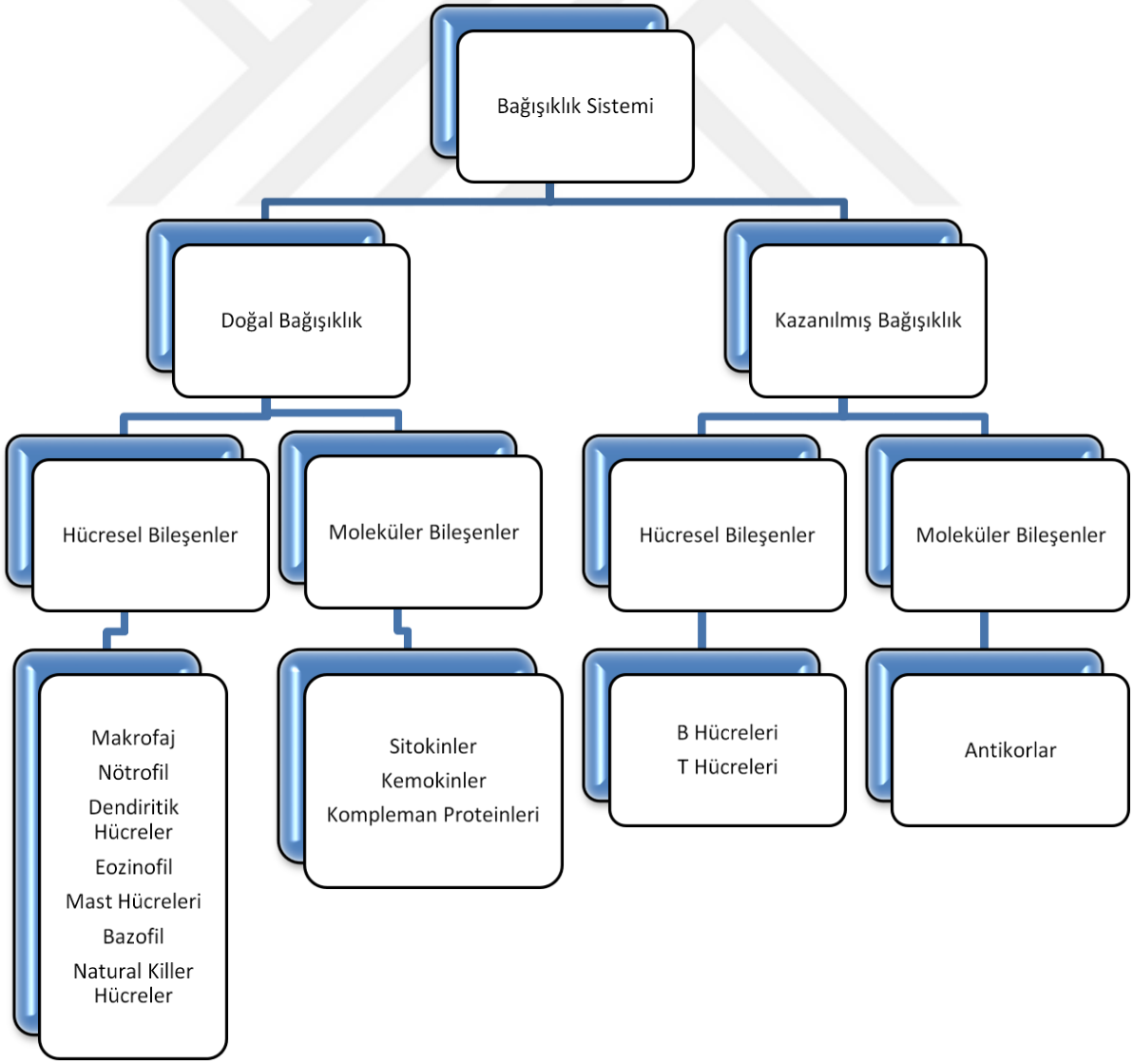
Otizmli çocukların ailelerinde romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis gibi otoimmün hastalıkların normal kontrollere kıyasla daha sık bulunması ve otoimmün hastalık sahibi annelerin çocuklarında otizmin daha sık saptanması gibi bulgular otizmde otoimmüniteye dair çalışmaları desteklemiştir [279]. Otizmli çocukların %55-70'inde 'myelin basic protein' ve 'neuron axon flament protein' otoantikorları saptanmıştır ve ayrıca seratonin reseptörü, α_2 adrenerjik reseptör bağlanma bölgesine, serebellar nörofilamentlere, kaudat çekirdek, beyin endotelyal hücrelerine ve nöron büyüme faktörüne karşı otoantikorlar saptanmıştır [280]. Ancak her otizmli hastada bu otoantikorların saptanmayışı otoimmünite ile ilişkili mekanizmaların etyopatogenezdeki önemine şüphe ile yaklaşılmasına sebep olmuştur ve saptanan otoantikorların otizme sebep olan primer bir santral sinir sistemi patolojisine sekonder bir süreç olabileceği ihtimali üzerinde durulmuştur [280].

4.2. Bağışıklık Sistemi

Bağışıklık sistemi, bir organizmayı bakteri, virüs, mantar ve parazitler gibi hastalığa neden olan patojenlerden korumak için tetiklenen karmaşık bir savunma mekanizmaları sistemidir [281]. Birçok organ, molekül, hücre ve yolak, birbiriyle bağlantılı iki bağışıklık yanıtından oluşan bağışıklık sisteminde rol oynar: doğal bağışıklık ve edinilmiş bağışıklık. Bu iki sistem vücudu patojenlerden korumak için birlikte görev yapmaktadır [282].

Doğal bağışıklık, bir patojen tarafından saldırıya uğrayan konağın hemen veya birkaç saat içinde yanıt vermesi şeklindeki birinci basamak savunma mekanizmalarını ifade eder. Doğal bağışıklık, cildin epitel tabakaları ve mukozal ve glandüler doku yüzeyleri gibi fiziksel bariyerler ile antimikrobiyal proteinler ve asidik pH içeren kimyasal engellerden oluşur. Patojenler bu engelleri aştığında, hücresel doğal bağışıklık, hücre yüzeyinde ve hücre içinde reseptörleri olan bir dizi hücreyi içeren patojen tanıma süreciyle tetiklenmektedir [283]. Bazı hücreler, makrofajların ve nötrofillerin hücre dışı mikropları yok ettiği bir süreç olan fagositozu gerçekleştirmek için aktive olur ve patojeninin yapısını bozarlar. Hücre reseptörleri de aktive olarak hücrelerin patojenleri ortadan kaldıran antimikrobiyal maddeler üretmesine neden olabilir. Diğer hücresel aktivasyon süreçleri, hücreleri ve molekülleri enfeksiyon bölgelerine taşıyan proteinler olan sitokinlerin ve kemokinlerin üretimine yol açar. Bu süreç, iltihap olarak bilinen fizyolojik değişikliklere neden olur [282].

Doğal bağışıklık yetersiz kaldığında, örneğin belirli patojenlerin özellikleri doğal bağışıklık sisteminin savunma mekanizmalarından kaçmalarını sağladığında, kazanılmış bağışıklık devreye girer. Kazanılmış bağışıklık yanıtı, patojene ilk maruziyetten ve fiziksel veya kimyasal engellerin aşılmasından birkaç gün sonra başlar. Bu yanıt, doğal bağışıklık yanıtından daha geniş kapsamlı ve antijene özgüdür. Kazanılmış bağışıklık sistemi patojenleri tanıyabilir, ortadan kaldırabilir ve patojenlerin özelliklerini hatırlayabilir. Doğal bağışıklık sisteminin ise bu bellek bileşenine sahip olduğu düşünülmemektedir [284]. Her ikisi de lenfositler tarafından gerçekleştirilen iki tür kazanılmış bağışıklık yanıtı vardır. İlk yanıt türü, bir antijen tarafından aktive edildiğinde immünoglobülinler olarak da bilinen antikorları salgılayan B lenfositleri veya B hücreleri tarafından gerçekleştirilir. İkinci tip kazanılmış bağışıklık yanıtı ise, aktive olmuş T hücrelerinin antijenleri spesifik olarak tanıdığı ve nötralize ettiği veya ortadan kaldırdığı hücre aracılı bir bağışıklık tepkisidir. Antijene maruz kaldıktan sonra B ve T hücreleri, daha sonra patojenler tarafından aktive edilen hafıza hücreleri olarak görev yapar [281].



Şekil 1. Bağışıklık Sistemi Organizasyonu

4.2.1. Doğal Bağışıklık

İnsanlar temas, yutma ve solunum yoluyla her gün milyonlarca potansiyel patojene maruz kalmaktadır. Kazanılmış bağışıklık, bir patojenle ilk maruziyete yanıtta yavaş gelişir ve kazanılmış bağışıklık yanıtının etkili olması bir hafta kadar zaman alabilir. Bu nedenle, yeni bir patojene maruz kalınan kritik saatlerde, vücudu enfeksiyondan korumak için doğal bağışıklık sistemi aktive olmaktadır. Patojen-konak etkileşime girdiğinde, doğal bağışıklık tepkisini başlatan ve belirli mekanizmaları harekete geçiren karmaşık bir sinyal ağı aktive olur. Bu doğal bağışıklık tepkisi: a) enfeksiyonu önleme, b) istilacı patojenleri ortadan kaldırma ve c) kazanılmış bağışıklık tepkisini uyarma görevlerini gerçekleştirmek için harekete geçer [285].

Doğal bağışıklık sistemi, belirli bir patojene özgü değildir ve farklı bileşenlerden oluşur. Bu bileşenler; fiziksel bariyerler, anatomik bariyerler, epitelyal ve fagositik hücre enzimleri, fagositler, iltihapla ilişkili serum proteinleri, mikroorganizmaları tanıyan ve savunma yanıtını harekete geçiren hücre reseptörleri ve sitokinler ile enflamatuar mediatörleri salgılayan hücrelerdir.

Deri ve mukoza, iç ve dış ortam arasında etkili bir fiziksel ve anatomik bariyer olarak görev görür. Deri sadece fiziksel bir bariyer değil, aynı zamanda kimyasal bir kalkan olarak da görev yapmaktadır. Epidermisin en dış tabakasındaki gömülü olan keratinositler sadece fiziksel bir bariyer görevi görmekle kalmaz, aynı zamanda patern tanıma reseptörlerini eksprese ederler ve enflamatuar bir kaskad ve mikrobiyal yıkıma neden olan sitokinler ile antimikrobiyal peptitler üretebilirler [286]. Sindirim, solunum ve genitoüriner sistem gibi mukozada yer alan epitel hücreleri, defensinler gibi antimikrobiyal peptitler de üretir [287]. Epidermisteki bir bozukluk, yetersiz bir konakçı tepkisine ya da atopik dermatit gibi süreğen bir inflamatuar duruma yol açabilmektedir [288].

Mikrobiyal patojenleri inhibe edebilen bazı kimyasal ve enzimatik bileşikler de vardır. Bunlar; tükürük, gözyaşı ve burun salgılarında bulunan ve mikrobiyal büyümeyi etkileyebilen lizozim, gastrointestinal sistemdeki mikrobiyal patojenleri yok eden hidroklorik asit, pankreatin ve peptidaz gibi sindirim proteinleri ve konakçının normal mikrobiyotasının büyümesininin yanı sıra mukozadan mikrobiyal patojenlerin girişini kontrol eden safra asitleri, transferrin, laktoferrin ve fibronektindir [289].

Fagositler, mikroorganizmalara karşı ilk savunmada görev alan başlıca doğal bağışıklık hücreleri olup başlıca fagositler; monositler, makrofajlar, nötrofiller, eozinofiller, bazofiller, mast hücreleri ve dendritik hücrelerdir.

Monositler ve makrofajlar doğal bağışıklık sisteminin önemli bileşenleridir. Bu hücreler profesyonel fagositler olarak bilinirler ve sitokin üretimi, antikora bağımlı hücre sitotoksisitesi, antijen sunumu, T hücre proliferasyonu ve aktivasyonu, doku onarımı ve rejenerasyonu dahil olmak üzere çeşitli görevlerde anahtar rol oynarlar. Bu hücreler, makrofajlara ve miyeloid kökenli dendritik hücrelere farklılaştıkları çeşitli dokulara göç ederler. İnsanlarda farklı işlevleri olan ve farklı fenotiplere sahip üç monosit alt grubu bulunmaktadır. Bunlar klasik (CD14 ++ CD16−), ara (CD14 ++ CD16 +) ve klasik olmayan (CD14 + CD16 ++) monositlerdir [290]. Klasik monositler, fagositoz ve antikora bağımlı hücre sitotoksisitesinde önemli rol oynayan en büyük monosit popülasyonudur ve bu hücreler, enflamatuar süreçlerin başlatılmasında önemlidir. Klasik olmayan tip monositler, vasküler homeostazın korunmasında rol oynayan anti-enflamatuar monositler olarak bilinmektedir. Ara monositler, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi, sitokin üretimi ile T hücresi aktivasyonu ve antijen sunumu da dahil olmak üzere çeşitli işlevlere sahiptir [291].

Makrofajlar vücuttaki hemen hemen tüm dokularda bulunur ve çeşitli yüzey reseptörleri aracılığı ile patojenleri veya hasarlı hücreleri tanıyabilir [292]. Makrofajlar, yüzey belirteçleri, üretilen sitokinler ve işlevleri bakımından farklı olan "M1 veya klasik olarak aktive edilmiş makrofajlar" ve "M2 veya alternatif olarak aktive edilmiş makrofajlar" olmak üzere iki önemli alt tipte sınıflandırılırlar [293]. M1 makrofajlar pro-enflamatuar, anti-mikrobiyal ve anti-tümöral aktivite gösterirken, M2 makrofajlar anti-enflamatuar ve immünomodülatör özellikler gösterir ve doku onarımı, pro-tümöral ve pro-anjiyojenik işlevleri vardır ve etkili fagositik aktiviteye sahiptirler. M1 makrofajlar, IL-1, IL-6, TNF-a gibi pro-enflamatuar sitokinler ve kemokinler üretirler [293]. M2 makrofajlar ise, IL-10, TGF-B gibi anti-enflamatuar sitokinler salgılarlar ve Th2 yanıtlarını uyarabilirler [293].

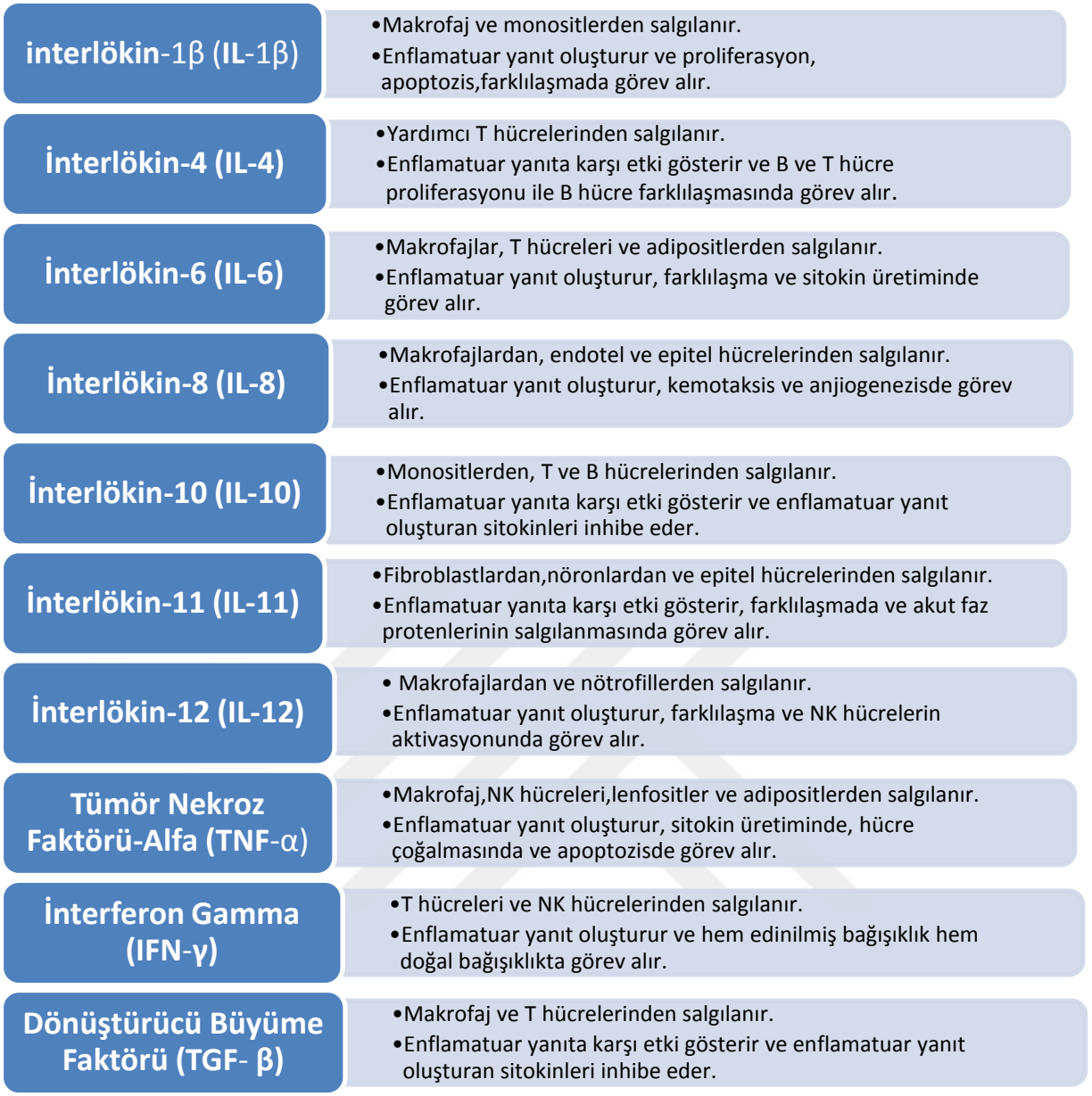
Dendritik hücreler, doğal ve kazanılmış bağışıklık tepkileri arasında bir bağlantı kurmada önemli hücreler olarak bilinen ve dokularda yerleşik haldeki veya kan dolaşımındaki lökositlerdir. Dendiritik hücrelerin görevleri arasında; fagositoz ya da pinositoz yoluyla patojen alımı, antijen işlemleme ve bunların T hücrelerine sunulması ile kazanılmış bağışıklık yanıtlarını tetikleme ve sitokin üretimi bulunmaktadır. İşlevsel olarak, dendiritik hücreler olgunlaşmamış ve olgunlaşmış olmak üzere ikiye ayrılmaktadır[294]. Olgun olmayan dendiritik hücreler antijen fagositoz veya pinositozunda görev alırken, olgun dendiritik hücreler T hücre yanıtlarını aktive ederler [295].

Nötrofiller, enfeksiyona karşı ilk savunma hattı olarak hareket eden ve sayıca en fazla olan doğal bağışıklık hücreleridir. Patojenlere yanıt olarak nötrofiller, kan dolaşımından hasarlı dokuya hızla göç ederler. Nötrofiller, inflamatuar cevabın başlamasında, fagositoz yaparak ve sitotoksik granülleri serbest bırakarak önemli rol oynarlar ve fagositoz ile hücre dışı patojenlerin ortadan kaldırılması, nötrofillerin en önemli işlevidir [296].

Eozinofiller, parazitik enfeksiyonlara ve astım gibi alerjik reaksiyonlara karşı savunmada ve doku onarımı ve yeniden şekillenme dahil olmak üzere doku homeostazında önemli rol oynayan hücrelerdir [297]. Bazofiller ise, alerji yanıtı ve astım, anafilaksi ve alerjik rinit gibi aşırı duyarlılık reaksiyonlarında yer alan başlıca bağışıklık hücreleridir [298]. Mast hücreleri de bazofiller gibi esas olarak alerjik reaksiyonların patofizyolojisinde rol alırlar ve fonksiyonel mekanizmaları bazofillere benzer. Dolaşım sisteminde bulunan bazofillerin aksine, mast hücreleri çoğunlukla deri, mukozal membranlar ve etrafındaki kan damarlarında bulunur[299].

Akut enflamasyon yanıtı sırasında, C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz proteinleri olarak da adlandırılan belirli plazma proteinlerinin üretimi ve salınımı artmaktadır ve enflamasyon ile ilişkili serum proteinleri de doğal bağışıklık yanıtında rol oynamaktadır.

Doğal bağışıklık yanıtının diğer bir önemli bileşeni olan sitokinler, bağışıklık tepkisini düzenlemek için hemen hemen her hücre tarafından üretilen ve salgılanan küçük proteinlerdir[300]. Bağışıklık sisteminde, sitokinler, enflamasyon ve nörogelişimin düzenlenmesinde rol oynayan immünomodülatör ve endokrin haberciler olarak görev yaparlar ve proinflamatuar (interlökin-6, interlökin-1β gibi) veya anti enflamatuar (interlökin-10) olarak sınıflandırılırlar [301]. Bununla birlikte, pro ve anti enflamatuar sitokinlerin etkileri arasındaki ayrım her zaman tamamen açık değildir, çünkü farklı yolakların etkileşimleri ve birkaç sitokinin kombinasyonu, çeşitli ve farklı fizyolojik etkilere yol açan diğer sitokinlerin düzenlenmesine katkıda bulunabilmektedir. Örneğin, IL-10 çoğunlukla bir anti enflamatuar sitokin olarak kabul edilse de hedef hücreye ve konsantrasyonuna bağlı olarak bir pro enflamatuar ajan olarak da hareket edebilmektedir. [302].



Şekil 2. Bağışıklık Sisteminde Rol Oynayan Sitokinler ve Özellikleri

4.2.2. Edinilmiş Bağışıklık

Edinilmiş bağışıklık, antijenlere maruz kaldıktan günler veya haftalar sonra ortaya çıkan bir grup özgül ikinci basamak savunma tepkisidir ve bu bağışıklığa, belirli bir antijene maruz kalmanın ardından B ve T hücreleri aracılık ederler. Edinilmiş bağışıklık; özgüllük, immünolojik hafıza ve kendi bileşenlerini yabancı bileşenlerden ayırt edebilme ile karakterizedir [303]. Edinilmiş bağışıklığın savunma mekanizmaları, (1) hücre içi patojenlere karşı T lenfositlerin aracılık ettiği hücre aracılı immüniteyi ve (2) hücre dışı patojenlere ve toksinlere karşı B lenfositlerin aracılık ettiği humoral immüniteyi içermektedir [304].

B lenfositleri antikor üreten hücrelerdir. Olgunlaşma süreçlerinin çoğunu kemik iliğinde geçirirler ve bu süreci lenfoid foliküllerde tamamlarlar [305]. B hücreleri edinilmiş humoral

bağışıklık sisteminin merkezinde yer alır ve istilacı patojenlere karşı, antijene özgü proteinler olan immünoglobulin üretimine aracılık etmekten sorumludurlar [306].

T lenfositler ise, kemik iliğinde üretilirler ve olgunlaşma sürecini tamamlamak için timusa göç ederler. Daha sonra, T lenfositler, özgül antijenleri ile yeterli ve uygun şekilde temas edene kadar kan ve ikincil lenfoid organlar arasında dolaşırlar. Antijen ile temas üzerine T lenfositler çoğalırlar ve uygun bir bağışıklık tepkisi oluşturma özelliği kazanırlar. Antijenlerin yok edilmesinden sonra, bu hücrelerin bir kısmı hafıza hücreleri olarak varlıklarını sürdürürler [307].

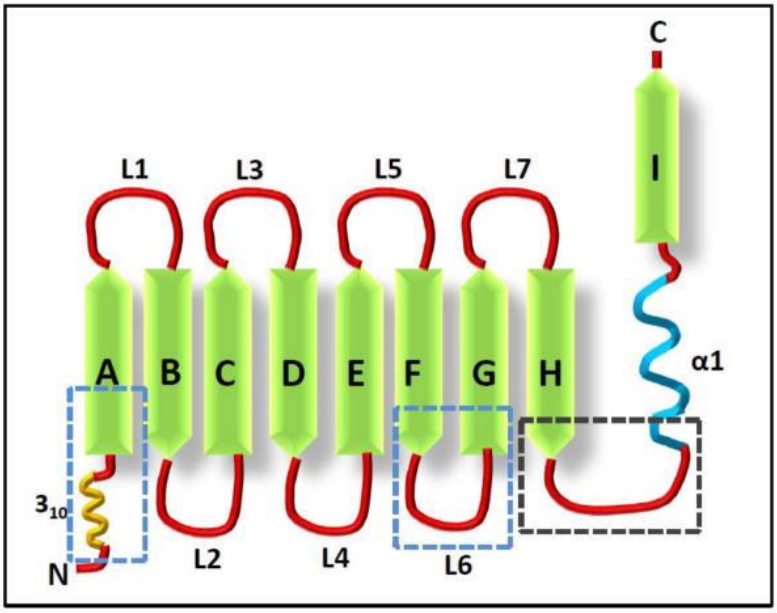
4.2.3. Lipokalinler

Glikoproteinler, vücudun hastalıklara karşı savunmasında önemli rol oynarlar. Hücre zarının yapısal bileşenleri olmalarının yanı sıra, bağışıklık hücreleri üzerindeki antijenik belirleyicilerin de yapısını oluşturan glikoproteinler, vücutta embriyonik gelişim, hücre tanıma, hücre yapışması, bağışıklık fonksiyonları ve patojen tanımlama gibi çok çeşitli görevlere sahiptir. Ayrıca, çeşitli hastalıkların ilerlemesini tespit ve takip etmek için kan bazlı biyolojik belirteçler olarak da yaygın olarak kullanılmaktadır. Örnekler arasında pankreas kanserinde CA19-9 (karbonhidrat antijeni 19-9), çoklu solid tümörlerde CEA (karsinoembriyonik antijen) ve yumurtalık kanserinde CA125 (karbonhidrat antijeni 125) bulunmaktadır. Bu glikoproteinlerin çoğu büyük moleküllerdir ancak sağlığın korunmasında ve hastalıklarla etkili bir şekilde mücadelede önemli olan küçük bir glikoprotein ailesi vardır ve bu protein ailesine “lipokalinler” adı verilmiştir [31].

Lipokalinler, geniş bir hücre dışı protein ailesidir ve lipokalin protein ailesinin üyeleri farklı molekül tanıma özellikleri ile karakterizedir. Geçmişte, temel olarak taşıyıcı proteinler olarak sınıflandırılmış olsalar da yakın tarihli araştırmalar ile lipokalinlerin vücutta çeşitli işlevleri olduğu ortaya konmuştur. Lipokalinler tipik olarak vitaminler, steroid hormonlar ve çeşitli ikincil metabolitler dahil olmak üzere küçük biyolojik bileşikleri taşır veya depolarlar. Lipokalinler, ayrıca, retinol ve feromon taşınması, prostoglandin sentezi, bağışıklık tepkilerinin düzenlenmesi ve hücre homoeostazında da rol oynamaktadırlar.

Lipokalinler, çok çeşitli proteinlerden oluşan geniş bir aile olmasına rağmen, üç boyutlu yapıları karakteristik özellikleridir. Üyeleri, amino asit dizilerindeki benzerlikler temelinde tanımlanan diğer protein ailelerinin çoğundan farklı olarak, lipokalin ailesinin üyeleri, bazı durumlarda %20 kadar düşük oranda bir dizi özdeşliği paylaşırlar. Ancak bu ailenin tüm üyeleri, “lipokalin kıvrımı” olarak adlandırılan ortak bir ikincil ve üçüncül yapısal özelliğe

sahiptir. Bu kıvrımın içinde, lipokalinlerin sınıflandırmasında önemli rol oynayan bir ligand bağlama bölgesi bulunmaktadır. Lipokalin kıvrımı içindeki özgül amino asitlerdeki farklılıklar, lipokalinler tarafından bağlanabilen ligandlarda geniş çeşitlilik sağlamaktadır. Farklı lipokalin proteinleri arasındaki genel dizi özdeşliği düşük olsa da önemli dizisel ve yapısal korunmaya sahip üç bölgeyi paylaşmaktadırlar. Yapısal olarak korunan bölgeler (SRC) olarak adlandırılan bu bölgeler, tüm lipokalinleri iki geniş kategoride sınıflandırmak için kullanılmaktadır- çekirdek ve aykırı lipokalinler. Çekirdek lipokalinler, üç SCR'nin tümüne sahipken, aykırı lipokalinler yalnızca bir veya iki SCR'ye sahiptir.



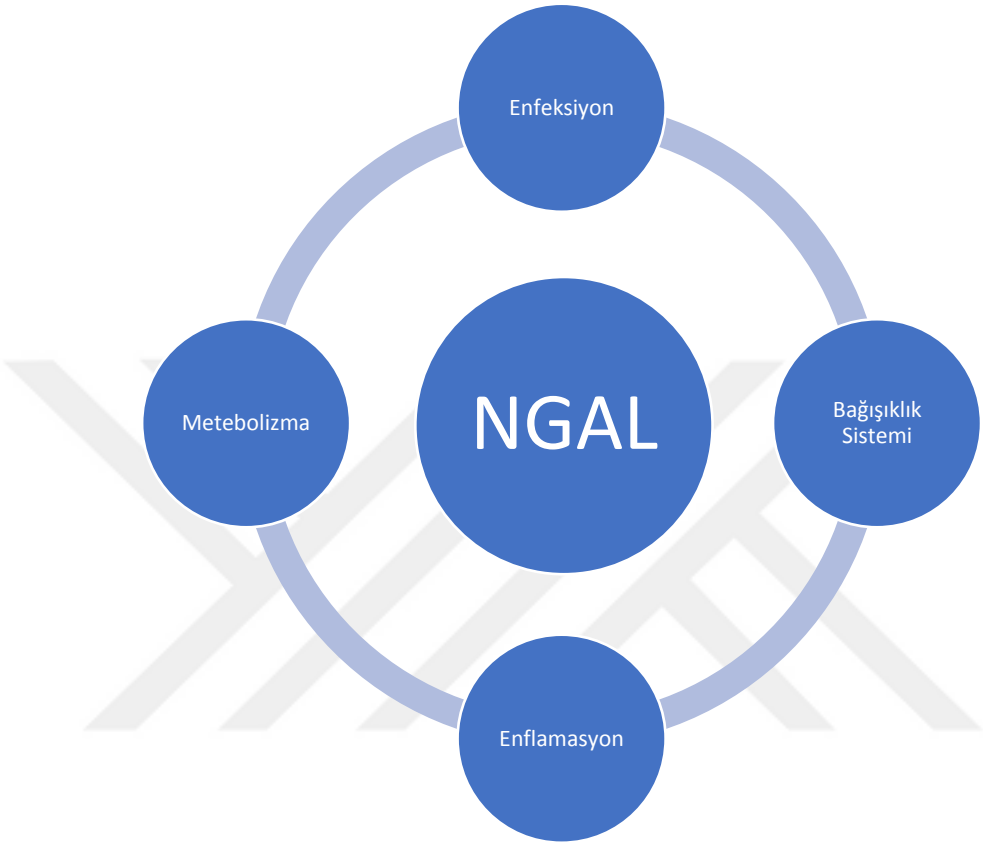
Şekil 3. Lipokalin kıvrımının şematik gösterimi

Lipokalinlerin karakteristik özelliği, bir N-terminali, 3-10 sarmal ve ardından sekiz beta yaprağından (A–I) oluşan "lipokalin kıvrımıdır". Sekizinci beta yaprağı, bir C-terminaline bağlı olan alfa sarmalına (α1 olarak gösterilmiştir) bağlıdır. Beta yaprakları ilmeklerle (L1-L7) bağlanmaktadır. L1, L3, L5 ve L7 ilmekleri, molekülün açık ucunu oluşturmaktadır. Lipokalin kıvrımının farklı lipokalinler arasında yapısal olarak korunan kısmı mavi kutu ile çevrilmiş bölgeler ile gösterilmiştir. Amino asit dizisinde önemli ölçüde korunum gösteren bölge ise siyah kutu ile çevrilmiş bölge ile gösterilmiştir.

2.2.3.1. Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL)

LCN2 olarak da bilinen nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), kromozom lokusu 9q34.11'de bulunan bir gen tarafından kodlanan bir glikoproteindir ve ilk olarak insan nötrofillerinden salgılanan bir protein olarak tanımlanmıştır [308, 309]. Yağ asidi bağlayıcı protein ve retinol bağlayıcı protein ile aynı lipokalin ailesi üyelerinden olan NGAL, küçük hidrofobik molekülleri bağlayabilen bir lipit bağlama bölgesine sahiptir [310]. NGAL bağışıklık hücreleri, karaciğer, dalak, böbrek, yağ doku, kemik iliği ve mikroorganizmalara maruz kalan dokular dahil olmak üzere birçok dokuda eksprese edilmektedir [311-314]. Dolaşımdaki NGAL'ın ana kaynağının nötrofiller olduğu kabul edilmektedir [315].

NGAL, hematopoietik hücrelerin apoptozu, yağ asitleri ve demirin taşınması, inflamasyonun modülasyonu ve metabolik homeostaz gibi bir dizi süreçte yer almaktadır [310, 313, 314, 316, 317]. Ayrıca, NGAL, enflamasyon üzerindeki etkileri aracılığıyla metabolik bozuklukların patogenezi ile bağlantılıdır [318].



Şekil 4. NGAL'ın fonksiyonları

NGAL, doğal bağışıklık sisteminin yeni bir bileşeni ve enfeksiyonlara karşı akut faz yanıtı olarak tanımlanmıştır. Enfeksiyon sırasında bakteriler, demiri alan ve onu patojene taşıyan sideroforları sentezleyerek, çoğalmaları için gerekli olan demirin büyük kısmını konakçıdan alırlar. Enterobaktin, gram negatif bakteriler tarafından üretilen bir siderofordur ve NGAL hem demir yüklü hem de demir içermeyen enterobaktine bağlanarak ve onu NGAL reseptörü aracılığı ile memeli hücrelerine taşır. Bakteriler çoğalmak için demire ihtiyaç duyarlar ve bu şekilde, NGAL demir depolarını tüketerek bakteri üremesini engellemektedir [319]. Bu olay, bakteriyel enfeksiyona karşı doğal bağışıklık tepkisinde önemli rol oynamaktadır. İstilacı bakterilerle karşılaşıldığında, bağışıklık hücreleri üzerindeki Toll benzeri reseptörler, NGAL'ın transkripsiyonunu, translasyonunu ve salgılanmasını uyarır ve

salgılanan NGAL sideroforları sekestre ederek bakteri üremesini sınırlar [320]. NGAL, sadece bakteriyel sepsise karşı koruma sağlamakla kalmaz, aynı zamanda demir aracılı oksidatif stresi sınırlayarak konakçı proinflamatuar sitokin ekspresyonunu da düzenler [321].

Yakın tarihli bir araştırma, NGAL'ın hücre aracılı bağışıklıkta da rol oynayabileceğini ortaya koymuştur [322]. NGAL'ın bağışıklık sistemi düzenleyici rolünün, insan lökosit antijeni G'nin (HLA-G) ekspresyonunu yukarı doğru düzenleyerek bağışıklık toleransını indükleme ve düzenleyici T hücrelerini arttırmaya dayandığı düşünülmektedir. Düzenleyici T hücrelerinin düzenlenmesinin bozulması, tip 1 diabetes mellitus, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve psöriazis dahil olmak üzere otoimmün hastalıklara neden olabilmektedir ve bu nedenle, bahsedilen mekanizmalar ile NGAL'ın bağışıklık etkinleştiricisi olarak önemli bir koruyucu işleve sahip olabileceği düşünülmektedir [323].

İmmün kompleks (IC) aracılı inflamatuar/otoimmün bozukluklar dahil olmak üzere birçok akut ve kronik inflamatuar hastalık sırasında, NGAL dolaşımda artmış olarak saptanmaktadır [324]. Bununla birlikte, yüksek NGAL'ın otoimmün hastalıklardaki kesin rolü büyük ölçüde aydınlatılamamıştır ve bu alandaki çalışmalar devam etmektedir.

Enflamasyon ile ilişkili durumlarda ise NGAL'ın görevleri daha kapsamlı olarak araştırılmıştır ve NGAL'ın hem enflamasyonu arttıran hem de kontrol altına alan özellikleri olduğu bildirilmiştir [308]. Nötrofillerde, NGAL salgılanması, enflamasyon ve enfeksiyon ile artış göstermektedir ve TNF-α, NGAL salgılanmasının kuvvetli bir tetikleyicisidir [309]. Ayrıca, NGAL promotör bölgesi, iki anahtar transkripsiyon faktörünün, nükleer faktör κB'nin (NF-κB) ve CCAAT/arttırıcı bağlayıcı proteinin (C/EBP) bağlanma bölgelerine sahiptir ve bu durum, NGAL'ın transkripsiyonel aktivasyonunun enflamasyon ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir [325]. Yakın tarihli bir başka çalışma ise, NGAL'ın makrofaj polarizasyonunun ve NF-κB /STAT3 yolu aktivasyonunun bir anti-inflamatuar düzenleyicisi olarak rol oynadığını öne sürmektedir [326]. Bu alandaki farklı çalışmaların bulguları, NGAL'ın hem enflamasyonu arttıran hem de kontrol altına alan özellikleri olduğu fikrini desteklemektedir.

SSS'nde nöronlar, astrositler ve mikroglialar da TNF-α uyarımıyla NGAL üretilebilmektedir [327]. SSS'nde fizyolojik koşullarda NGAL seviyeleri çok düşüktür. Beyindeki fizyolojik rolü ile ilgili bilgiler çok az olmakla beraber enflamasyonda, özellikle lipopolisakkarit (LPS) varlığında NGAL seviyeleri artmaktadır [328]. Periferik LPS uygulamasını takiben NGAL üretiminin SSS'nde indüklendiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ve bu durum, periferal inflamasyonun, beyinde NGAL'ın regülasyonunu etkilediğini işaret etmektedir [320]. Ayrıca, son zamanlarda gerçekleştirilen çalışmalar

NGAL'ın Alzheimer hastalığı, travmatik beyin hasarı (TBI), multipl skleroz (MS) ve serebral anevrizmalar gibi çeşitli MSS hastalıkları ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur [28, 329-331]. İnmede, NGAL'ın serum seviyesinin aşamalı olarak arttığı saptanmıştır ve yakın tarihli bir çalışma, NGAL'ın nöronal üretiminin glial aktivasyon ve apoptozis için önemli bir sinyal olabileceğini göstermektedir [332-334]. Anksiyete dahil olmak üzere bazı hastalıkların NGAL eksikliğinde şiddetinin arttığını ortaya koyan çalışmalar ise; NGAL'ın inflamatuar koşullarda beyni koruyucu rol oynadığını ileri sürmektedir [335, 336]. NGAL'ın, hem merkezi hem de periferik bağışıklık sisteminde, enflamatuar süreçleri düzenleyici bir rol oynadığı düşünülmektedir [337].

Son yıllardaki çalışmalar, NGAL'ın psikiyatrik bozukluklar ile ilişkisi ve potansiyel bir biyobelirteç olarak rolü üzerinde yoğunlaşmaktadır. NGAL-null farelerin kullanıldığı bir çalışma, bu hayvanların, anksiyete ve depresyon benzeri semptomlar ile uzamsal öğrenme görevlerinde bilişsel bozulmalar sergilediğini göstermiştir. Ayrıca bu farelerde artmış hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) aks aktivitesi ve özellikle hafıza ve bilişle ilişkili olan dorsal hipokampusta atrofi ve duygu ile ilişkili süreçlerde rol oynayan ventral hipokampus bölgesinde hipertrofi saptanmıştır. Bunun yanı sıra, mutant farelerde hipokampusda nöronal morfolojinin ve dendritik çıkıntı yoğunluğunun değiştiği ortaya konmuştur [338]. Bu sonuçlar, strese yanıt olarak hem hipokampusta hem de bazolateral amigdalada nöronal morfolojinin ve uyarılabilirliğin düzenlenmesinde NGAL'ın rolü olduğunu öne süren önceki çalışmalar ile de uyumludur [336, 339]. NGAL-null farelerle gerçekleştirilen diğer bir çalışma, NGAL'ın yetişkin hayatta da nörogenezisde ve nöronal farklılaşmada rol oynadığını göstermiştir. Aynı çalışmada, in vitro kültür hücrelerinde NGAL'ın sessizleştirilmesinin, endojen oksidatif stresi tetikleyerek, hücre döngüsünün durmasına ve hücre ölümüne yol açtığı ortaya konmuştur [340]. NGAL, ileri yaş depresyonu ve kalp yetmezliği hastalarında depresyon semptomları ile de anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur [30, 34]. İleri yaş depresyonunda, NGAL'ın hipokampal nöronal büyüme üzerindeki potansiyel inhibitör etkisi, "*depresyonun nörotrofik hipotezi*" ile ilişkilendirilmiştir. Daha yakın tarihli bir başka çalışma ise, NGAL düzeyinin şizofreni hastalarında, anksiyete bozukluğu ve depresyon hasta grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bildirmiştir ve bu durumu şizofrenideki enflamatuar süreçler ile açıklamıştır [35]. Başka bir araştırmada ise, obsesif kompülsif bozukluk (OKB) hastalarında sağlıklı kontrollere göre NGAL anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [36]. Ancak literatürde OSB ve NGAL ile ilişkili bir çalışmaya rastlanmamıştır.

4.2.4. Tümör Nekroz Faktörü Alfa

TNF-α, enflamasyon ve immün yanıtı düzenlemede anahtar role sahip proinflamatuar bir sitokindir[341]. Periferdeki etkilerinin yanında santral sinir sisteminde nöronal hücre büyümesi, farklılaşması ve apoptozunda rol oynamaktadır[342]. TNF-α periferik kandan beyne geçerek, reseptörleri aracılığıyla beyin fonksiyonunu doğrudan etkileyebilmektedir [343].

Psikiyatrik bozukluklarda TNF-α seviyelerini araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bazı araştırmalar, OSB'li hastalarda, kanda, beyin omurilik sıvısında ve ölüm sonrası beyin dokusunda TNF-α konsantrasyonlarının arttığını bildirmiştir [24, 344-346]. Bu konuda gerçekleştirilen yakın tarihli bir çalışmada da TNF-α'nın kan konsantrasyonlarının OSB semptom şiddeti ile pozitif olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir ve araştırmacılar, TNF-α'nın OSB'de önemli bir sitokin biyobelirteç olabileceğini vurgulamışlardır [347].

TNF-α, çeşitli dokularda NGAL üretimini indüklemektedir. Çeşitli araştırmalar, astrositlerde ve adipositlerde TNF- α sinyalinin NGAL ekspresyonu ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur [314, 327]. TNF- α ve NGAL, TNF- α 'nın NGAL'ı spesifik olarak TNF- α reseptör 1 aktivasyonu yoluyla yukarı regüle etmesi ve artan NGAL'ın TNF- α reseptör 2 aracılı yolakları baskılaması ile, mekanik olarak birbirine bağlıdır [327].

4.2.5. Nötrofil-Lenfosit Oranı

Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLO), nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır [348]. NLO genellikle subklinik enflamasyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir [349]. Ek olarak, NLO, sistemik enflamasyon ile ilişkili bozulmuş hücre aracılı bağışıklığın göstergesidir [350]. NLO, kolay ölçülebilir, tekrarlanabilir ve ucuz bir belirteç olduğu için çeşitli hastalıklarda enflamatuar bir belirteç olarak kullanılmaktadır [351]. OSB'de, NLO'nun otizm şiddeti ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir [352]. Bu durumun OSB'deki değişmiş bağışıklık sistemi profilinin bir göstergesi olabileceği düşünülmüştür ancak bu alanda az sayıda çalışma gerçekleştirilmiştir. Çocuklarda yüksek NLO düzeylerinin OSB açısından tarama ve tedavi belirteci olarak kullanımını önermek için yeterli kanıt mevcut olmasa da, NLO'nun bu konuda umut vadeden bir belirteç olabileceği düşünülmektedir [353].

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Örneklem Seçimi

Etik kurul onayının alınmasının ardından Ekim 2020-Ocak 2021 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'nde otizm tanısı alan, çalışma grubu için belirlenen dahil edilme ölçütlerini karşılayan, 24-60 ay arasındaki 32 çocuk otizm grubu olarak çalışmaya alınmıştır. Pediatri kliniklerine başvurmuş olan, tıbbi bir hastalığı olmayan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan, DSM-5 tanı kriterlerine göre herhangi bir psikiyatrik tanı almayan ve bilişsel gelişmede gecikmesi olmayan, kontrol grubu için belirlenen dahil edilme ölçütlerini karşılayan 32 çocuk ise kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen çocukların ebeveynleri çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmayı kabul eden ebeveynlerden yazılı onam alınmıştır. Bilgilendirilmiş gönüllü onam formları Ek-1'de sunulmuştur. Çalışmanın finansal kaynağı araştırmacılar tarafından sağlanmıştır.

Çalışma, "Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu" tarafından onaylanmıştır (Karar No: 10-612-20) (Ek-2).

5.2. Çalışmaya Dahil Olma ve Dışlanma Ölçütleri

Otizm Grubunun Çalışmaya Dahil Olma Ölçütleri:

1. DSM-5 kriterlerine göre "Otizm Spektrum Bozukluğu" tanısı almak
2. 24-60 ay arasında olmak
3. Eşlik eden herhangi bir kronik tıbbi hastalık/psikiyatrik, nörolojik bozukluğa yönelik ilaç tedavisi almamak
4. Tanı almış herhangi bir metabolik/immünolojik hastalık ve/veya genetik bozukluğa sahip olmamak
5. Major fiziksel/nörolojik hastalığın olması (epilepsi, az görme vb.)
6. Son 1 ay içerisinde herhangi bir enfeksiyon hastalığı geçirmemiş olmak
7. Bilişsel gelişmede gecikme tanısı dışında eşlik eden psikiyatrik bozukluk olmaması
8. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak

Otizm Grubunun Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri:

1. Otizm grubu için çalışmaya dahil olma şartlarını sağlamamak
2. Bakım veren ebeveyn ya da ebeveynlerin, yapılacak anket görüşmelerine katılımlarını engelleyecek ya da kendilerinden doldurulması istenen ölçekleri dolduramayacak zihinsel veya bedensel problemlerinin olması
3. Bakım veren ebeveyn ya da ebeveynlerin, yapılacak anket görüşmelerine katılımlarını ya da kendilerinden doldurulması istenen ölçekleri doldurmalarını engelleyecek şekilde yetersiz Türkçe bilgisi olması
4. Çocuğun bağışıklık sistemini düzenleyici herhangi bir bitkisel destek/alternatif tedavi yöntemi kullanıyor olması

Kontrol Grubunun Çalışmaya Dâhil Olma Ölçütleri:

1. 24-60 ay arasında olmak
2. Eşlik eden herhangi bir kronik tıbbi hastalık/psikiyatrik, nörolojik bozukluğa yönelik ilaç tedavisi almamak
3. Tanı almış herhangi bir metabolik/immünolojik/psikiyatrik hastalık ve/veya genetik bozukluğa sahip olmamak
4. Major fiziksel/nörolojik hastalığın olmaması (epilepsi, az görme vb.)
5. Son 1 ay içerisinde herhangi bir enfeksiyon hastalığı geçirmemiş olmak
6. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak

Kontrol Grubunun Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri:

1. Kontrol grubu için çalışmaya dâhil olma şartlarını sağlamamak
2. Bakım veren ebeveyn ya da ebeveynlerin, yapılacak anket görüşmelerine katılımlarını engelleyecek ya da kendilerinden doldurulması istenen ölçekleri dolduramayacak zihinsel veya bedensel problemlerinin olması
3. Bakım veren ebeveyn ya da ebeveynlerin, yapılacak anket görüşmelerine katılımlarını ya da kendilerinden doldurulması istenen ölçekleri doldurmalarını engelleyecek şekilde yetersiz Türkçe bilgisi olması
4. Çocuğun bağışıklık sistemini düzenleyici herhangi bir bitkisel destek/alternatif tedavi yöntemi kullanıyor olması
5. Çocuğun 1. ve 2. Derece akrabalarında nörogelişimsel bozukluk tanısı olması

5.3. İşlem

Kliniğimize yeni başvurmuş olan OSB tanılı çocuklardan, otizm grubu için belirlenen dâhil edilme/dışlama ölçütlerini karşılayan ve çalışmaya katılım onamı alınmış olanlar, araştırmacı çocuk psikiyatristi tarafından DSM-5'e dayalı tanısal psikiyatrik görüşme ile değerlendirilmiştir. Araştırmacı çocuk psikiyatristinin değerlendirmesinin ardından, otizm şüphesi ile başvurmuş çocukların bebek gözlem odasında alanında deneyimli çocuk psikiyatristleri ve klinik çocuk psikologlarından oluşan bebek ruh sağlığı ekibi tarafından otizm açısından ileri tanısal değerlendirmesi gerçekleştirilmiştir. Tanısal doğrulamayı takiben bebek ruh sağlığı ekibi tarafından belirtilerin klinik gözlemi ve aile bildirimlerinden faydalanılarak Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) doldurulmuştur. Takiben otizm grubunun ebeveynlerinin sosyodemografik ve klinik veri formu, Otizm Davranış Kontrol Listesi (ODKL) ve 1.5-5 Yaş Çocuk Davranış Değerlendirme Ölçeği (ÇDKL 1.5-5) ölçeklerini doldurmaları sağlanmıştır. Ayrıca bütün otizmli çocuklara gelişim dönemine uygun standardize bir gelişim değerlendirme testi veya zekâ testi uygulanmıştır.

Sağlıklı kontrol olarak çalışmaya katılmaya gönüllü olan katılımcılar, sorumlu araştırmacı tarafından psikiyatrik görüşme çerçevesinde OSB bakımından değerlendirilmiştir. Araştırmacı çocuk psikiyatristinin değerlendirmesinin ardından, sağlıklı kontrol grubu olarak çalışmaya alınması planlanan çocukların bebek gözlem odasında alanında deneyimli çocuk psikiyatristleri ve klinik çocuk psikologlarından oluşan bebek ruh sağlığı ekibi tarafından otizm açısından ileri tanısal değerlendirmesi gerçekleştirilmiştir. Ardından sağlıklı kontrol grubu için belirlenen dâhil olma/dışlanma ölçütlerini karşılayan çocuklar sağlıklı kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır. Ebeveynlerden gönüllü onamları alındıktan sonra, ebeveynlerin sosyodemografik ve klinik veri formunu ve ÇDKL 1.5-5 ölçeklerini doldurmaları sağlanmıştır. Ayrıca, çocuklara gelişim dönemine uygun standardize bir gelişim değerlendirme testi veya zekâ testi uygulanmıştır.

Çalışmaya katılması uygun görülen her iki grubun katılımcılarından açlık durumu fark etmeksizin, sabah 09:00-10:00 saatleri arasında kırmızı kapaklı biyokimya tüpüne 10 cc miktarında, mor kapaklı hemogram tüpüne 10 cc miktarında olmak üzere venöz kan örnekleri alınmıştır. Hemogram değerlerinin ölçülmesi, kan örneği laboratuvara ulaştığında gerçekleştirilmiştir. NGAL ve TNF-α seviyeleri için ise, plazmanın hücrelerden ayrıştırılması maksadıyla kan örneği bekletilmeden 1500 *x*g rölatif santrifüj kuvvetinde 10 dakika kadar santrifüj edilmiş ve elde edilen plazmalar ayrıldıktan sonra biyokimyasal analize kadar -80°C buzdolabında eppendorflar içerisinde muhafaza edilmiştir.

Tüm vakalara ait tam kan ve plazma örneklerine yönelik biyokimyasal testler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda uygulanmıştır.

Sonuç olarak yukarıda bahsedilen özelliklere sahip 32 hasta ile 32 cinsiyet bakımından eşleştirilmiş ve yaş açısından benzer sağlıklı bireyde serum ve plazma NGAL, TNF-α, nötrofil düzeyleri ile nötrofil lenfosit oranı (NLO) ölçülmüş ve iki grup arasında fark olup olmadığı araştırılmıştır.

5.4. İstatistiksel Analiz

Test ve ölçeklerin değerlendirilmesinde istatistiksel analizler IBM SPSS Statisticsfor Windows 22.0 yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Anlamlılık sınırı olarak $\alpha=0.05$ alınmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için verilerin normaldağılıma uygunluk durumuna göre ortalama ± standart sapma ya da ortanca (minimum-maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler için ise frekans (yüzde) olarak verilmiştir. Kategorik verilerin analizinde Ki-Kare veya Fisher'ın Exact Testi, sürekli verilerin analizinde grup sayısı ve test normalite varsayımlarının sağlanma durumuna göre Student t testi/Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin birlikte değişimini incelemek amacıyla ise saçılım grafiğinde doğrusallık bulunan değişkenler yine normalite varsayımının sağlanması ya da sağlanmamasına göre, Pearson ya da Spearman korelasyon katsayısı hesaplanmıştır.

Klinik ve kontrol grubu arasında gözlenebilecek büyük bir etkiyi (Cohen's d=0.8), %80 güç ve %95 güven düzeyinde, "Student's t testi" kullanıldığı durumda istatistiksel olarak anlamlı bulabilmek için, örneklem büyüklüğü ilgili çalışma referans alınarak grup başına en az alınması gereken kişi sayısı 30 olarak hesaplanmıştır [1]. Örneklem büyüklüğü hesabı G*Power3.1 paket programı kullanılarak hesaplanmıştır.

5.5. Veri Toplama Araçları

5.5.1. Sosyodemografik Bilgi Formu

Çocukların, sosyodemografik ve klinik bilgilerini belirlemek için tarafımızca oluşturulan bir formdur. Ebeveynlerle ve çocuklarla yapılan görüşme ile araştırmacı tarafından doldurulmuştur. Formda çocuğun doğum tarihi, cinsiyeti, eğitim durumu, anne-baba yaşı, anne- baba eğitim düzeyi, anne- baba mesleği, aylık gelir, aile yapısı ile ilgili genel bilgiler sorgulanmıştır. Bu genel değerlendirme dışında annenin gebelik öyküsü, gebelik

planı, gebelikte düzenli takip, riskli gebelik yaşantısı, gebelikte yatarak tedavi görme, annenin gebelikteki tıbbi öyküsü, annenin gebelikteki ilaç kullanımı, annenin gebelikteki sosyal desteği ve stresli yaşam olayları, çocuğun doğum öyküsü, gelişim basamakları, beslenme alışkanlıkları, enfeksiyon öyküsü, duyusal hassasiyet varlığı ve OSB tanısının öyküsü ile ilgili bilgiler sorgulanmıştır.

5.5.2. Hollingshead- Redich Ölçeği

Ailenin sosyoekonomik, sosyokültürel düzeyini belirlemek amacıyla CASH (Comprehensive Assesment of Symptoms and History)'den Türkçe'ye çevrilerek kullanılmıştır [354]. Ölçek, anne ve babanın mesleki ve eğitim durumlarını esas alarak, belirli bir süre için ulaşılmış en üst düzeyi yansıtan genel bir ölçüm yapmaktadır. Ailelerin sosyoekonomik ve sosyokültürel düzeyi belirlenirken anne ve babadan en yüksek düzeyde olanın durumu esas alınmıştır. Ölçekte beş sınıf, üç sosyoekonomik statü (SES) tanımlanmıştır. Üniversite eğitimi almış, meslek sahibi ya da yüksek idari konumdaki aileler "Yüksek SES" (Sınıf I ve II); küçük iş adamı, memur ya da vasıflı işçi, lise mezunu aileler "Orta SES" (Sınıf III); yarı vasıflı işçi, lise düzeyinin altında, ilkokul düzeyinde eğitimli, eğitimsiz aileler (Sınıf IV-V) "Düşük SES" olarak tanımlanmıştır.

5.5.3. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ)

Schopler ve ark. (1980) tarafından temelde çocuklarda otizm belirtilerinin eşlik etmediği eğitilebilir zihinsel yetersizlik durumunun otizm belirtilerinden ayırt edilebilmesi amacıyla geliştirilmiş bir davranışsal derecelendirme ölçeğidir [355]. Günümüzde pek çok ülkede otizmin ayrıcı tanısında ve taramasında yaygın kullanımı olan ve otizm şiddetinin *"hafif- orta"* ve *"ağır"* olarak derecelendirilmesine olanak sağlayan geçerli ve güvenilir bir değerlendirme aracıdır [356, 357]. Öznel klinik yargı yerine, davranışların doğrudan gözlenmesi sonucunda nesnel ve ölçülebilir bir değerlendirme sunması CARS'ın önemli avantajlarıdır [358].

CARS ile otizmde bozulmanın sık gözlendiği 15 davranışın şiddeti değerlendirilir. 'İnsanlarla İlişki', 'Taklit', 'Duygusal Tepkiler', 'Vücudun Kullanımı', 'Nesne Kullanımı', 'Değişikliklere Uyum Sağlama', 'Görsel Tepkiler', 'Dinlenme Tepkileri', 'Tat, Koku ve Dokunma Tepkileri ve Kullanımı', 'Korku/Ürkeklik', 'Sözel İletişim', 'Sözel Olmayan İletişim', 'Etkinlik Düzeyi', 'Entelektüel Yanıtın Düzeyi ve Uygunluğu' ve en son davranışları otizm tanısı açısından genel olarak değerlendiren 'Genel İzlenimler' şeklinde 15

alt başlıktan oluşmaktadır. Her madde 1-4 arasında yarım derecelik puanlama ile derecelendirilmektedir, çocuğun yaşına göre normal olarak değerlendirilen davranışları için 1, normalden en çok sapan davranışları içinse 4 puan verilmektedir. Toplam puan 15 ve 60 puan arasında değişim gösterebilir. Puanlamaya göre; "*15-29,5 puan"* alan çocuklar otizm belirtileri göstermemektedir, "*30-36,5 puan"* alan çocuklar klinik olarak "hafif-orta" düzeyde otizm şiddeti, "*37-60 puan"* alanlar ise "ağır" düzeyde otizm şiddeti göstermektedir [357, 359].

CARS'ın Türkçe'ye uyarlanması ilk olarak Sucuoğlu ve ark. (1996) tarafından yapılmıştır [360], sonrasında Gassaloğlu, Baykara ve ark. (2016) tarafından geçerlilik ve güvenirlik analizi genişletilmiştir ve otizm tanısı için kesim puanı 29,5 olarak bildirilmiştir [361].

5.5.4. Otizm Davranış Değerlendirme Kontrol Listesi (ODKL)

Bu ölçek özellikle şiddetli yakınmalar gösteren okul çağı çocuklarında otizm belirtilerini değerlendirmek üzerine kullanılmaktadır, ancak 3 yaşından küçük çocuklarda da tanıya yardımcı olduğu kanıtlanmıştır. 'Duyusal', 'Sosyal İlişkilenme', 'Beden ve Nesne Kullanımı', 'Dil Becerileri' ve 'Öz Bakım Becerileri' olmak üzere 5 alt ölçekten oluşan ve çocuğu yakından tanıyan ebeveyn veya öğretmen tarafından doldurulan 57 maddelik bir değerlendirme aracıdır. 5 alt ölçekten alınan puanların toplanması ile 0 ve 159 arasında değişen bir toplam puan elde edilir [362].

Türkçe formunun geçerlik ve güvenirlik çalışması Yılmaz-Irmak ve arkadaşları (2007) tarafından yapılmıştır ve ölçeğin Türkçe formunun kesme puanı 39 olarak saptanmıştır [363].

5.5.5. 1.5-5 Yaş Arası Çocuk Davranış Kontrol Listesi (ÇDKL)

ÇDKL 1.5-5, ÇDKL /2–3'ün gözden geçirilmiş bir versiyonudur ve ebeveynler veya çocuklarla çeşitli günlük bağlamlarda etkileşime giren diğer yetişkinler tarafından doldurulabilmektedir. Cevaplayıcılar tarafından ölçekteki 99 maddede belirtilen problem davranışların her biri son iki ay içindeki görülme sıklık derecesine göre; 0 = çocuk için doğru değil, 1= biraz ya da bazen doğru ve 2 = çok ya da sıklıkla doğru olarak derecelendirilir. Ölçeğin 100. maddesi de listede yer almayan problemlerin yazılması içindir.

Ölçek maddeleri duygusal yönelim, anksiyete depresyon, somatik belirtiler, sosyal içe dönüklük, uyku sorunları, dikkat sorunları ve saldırgan davranışlar olarak çeşitli alt ölçekler içinde gruplandırılır. Tüm alt testlerin toplamından "Toplam Problem Puanı" elde

edilmektedir. Ölçeğin Türkçe'ye çeviri ve uyarlaması Erol (2002) tarafından yapılmıştır [364].

5.5.6. Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE)

Ankara Gelişim Tarama Envanteri ile 0-6 yaş arası çocukların gelişimleri anneden bilgi alınması yoluyla değerlendirilmektedir. 154 maddeden oluşan bu envanterde soruların yanıtları "evet", "hayır" ve "bilmiyorum" şeklinde alınmaktadır. Bu test dil-bilişsel, ince motor, kaba motor ve sosyal beceri-öz bakım olmak üzere dört alt alandan oluşmaktadır [365].

6. BULGULAR

Araştırma, 24-60 ay arası, otizm spektrum bozukluğu olan 32 çocuk ve sağlıklı 32 çocuk olmak üzere toplam 64 çocuktan oluşmaktadır.

6.1. Yaş

Araştırmaya dahil edilen OSB'li çocukların yaş ortalaması 37,8 ± 11,6 ay, sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması 44,4 ±10,3 ay olarak bulunmuştur. Gruplara göre çocukların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,06) (Tablo 1).

Tablo 1. OSB ve Kontrol Gruplarının Yaş Dağılımı

	Otizm	**Sağlıklı**	***p***
	Ort. (min.- maks.)	**Ort. (min.- maks.)**	
Yaş (ay)	39,00 (22,00 -60,00)	45,00 (24,00- 60,00)	0,06

Bağımsız iki örnek t testi

6.2. Cinsiyet

Çalışmaya dahil edilen otizm grubunun %37,5'i (n=12) kız ve %62,5'i (n=20) erkek, sağlıklı kontrol grubunun da %37,5'i (n=12) kız ve %62,5'i (n=20) erkek olarak bulunmuştur. Cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır (p=1) (Tablo 2).

Tablo 2. OSB ve Kontrol Gruplarının Cinsiyet Dağılımı

	Otizm n (%)	**Sağlıklı n (%)**	**Toplam n (%)**	***p***
Cinsiyet				
Kız	12 (37,5)	12 (37,5)	24 (37,5)	1,000
Erkek	20 (62,5)	20 (62,5)	40 (62,5)	

Ki-kare Testi

6.3. Kreşe Gitme Durumu

Otizmli çocukların %18,8'i (n=6) kreşe giderken sağlıklı çocukların %84,4'ü (n=27) kreşe gitmektedir. Gruplara göre kreşe gitme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 3).

Tablo 3. OSB ve Kontrol Gruplarının Kreşe Gitme Durumları

	Otizm n (%)	**Sağlıklı n (%)**	**Toplam n (%)**	***p***
Kreş				
Gidiyor	6 (18,8)	27 (84,4)	33 (51,6)	**<0,001**
Gitmiyor	26 (81,3)	5 (15,6)	31 (48,4)	

Ki-kare Testi

6.4. Aile Yapısı

Otizmli çocuklarının %31,3'ünün (n=10) anne babası boşanmışken, sağlıklı çocukların %6,3'ünün (n=2) ebeveynlerinin boşanmış olduğu saptanmıştır. Gruplara göre aile tipinin dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,04) (Tablo 4).

Tablo 4. OSB ve Kontrol Gruplarının Aile Yapısı Dağılımları

	Otizm n (%)	**Sağlıklı n (%)**	**Toplam n (%)**	**p**
Aile tipi				
Çekirdek	14 (43,8)	18 (56,3)	32 (50)	**0,043**
Geniş	7 (21,9)	12 (37,5)	19 (29,7)	
Boşanmış Ebeveynler	**10 (31,3)**	**2 (6,3)**	12 (18,8)	
Anne/Baba Ölümü	1 (3,1)	0 (0)	1 (1,6)	

Ki-kare Testi

6.5. Aile Sosyoekonomik Seviyesi

Otizm grubundaki çocukların %53,1'i (n=17) yüksek SES'e, %37,5'i (n=12) orta SES'e, %9,4'ü (n=3) düşük SES'e sahiptir. Sağlıklı kontrol grubundaki çocukların ise, %40,6'sı (n=13) yüksek SES'e, %50'si (n=16) orta SES'e, %9,4'ü (n=3) düşük SES'e sahip olarak bulunmuştur. Gruplar arasında SES bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p= 0,576) (Tablo 5).

Tablo 5. OSB ve Kontrol Gruplarının SES Dağılımları

	Otizm n (%)	**Sağlıklı n (%)**	**Toplam n (%)**	***p***
Ailenin gelir düzeyi				
Yüksek SES	17 (53,1)	13 (40,6)	30 (46,9)	0,576
Orta SES	12 (37,5)	16 (50)	28 (43,8)	
Düşük SES	3 (9,4)	3 (9,4)	6 (9,4)	

Ki-kare Testi

6.6. Ebeveynlerin Eğitim Durumları

Otizm grubunda, annelerin %37,5'i (n=12) yüksek lisans mezunu, %28,1'i (n=9) üniversite ve yüksekokul mezunu, %21,9'u (n=7) lise ve orta okul mezunu ve %12,5'i (n=4) ilkokul mezunudur. Sağlıklı kontrol grubunda ise, annelerin %31,3'ü (n=10) yüksek lisans mezunu, %31,3'ü (n=10) üniversite ve yüksekokul mezunu, %21,9'u (n=7) lise ve orta okul mezunu ve %15,6'sı (n=5) ilkokul mezunudur. Annelerin eğitim düzeyleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,9) (Tablo 6).

Otizm grubunda, babaların %37,5'i (n=12) yüksek lisans mezunu, %37,5'i (n=12) üniversite ve yüksekokul mezunu, %21,9'u (n=7) lise ve orta okul mezunu ve %3,1'i (n=1) ilkokul mezunudur. Sağlıklı kontrol grubunda ise, babaların %34,4'ü (n=11) yüksek lisans mezunu, %37,5'i (n=12) üniversite ve yüksekokul mezunu, %18,8'i (n=6) lise ve ortaokul mezunu ve %9,4'ü (n=3) ilkokul mezunudur. Babaların eğitim düzeyleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,7) (Tablo 6).

Tablo 6. Gruplara göre ebeveyn eğitim düzeylerinin karşılaştırılması

	Otizm n (%)	**Sağlıklı n (%)**	**Toplam n (%)**	***p***
Anne eğitim				
İlkokul	4 (12,5)	5 (15,6)	9 (14,1)	0,951
Lise ve Ortaokul	7 (21,9)	7 (21,9)	14 (21,9)	
Üniversite ve Yüksekokul	9 (28,1)	10 (31,3)	19 (29,7)	
Yüksek Eğitim	12 (37,5)	10 (31,3)	22 (34,4)	
Baba eğitim				
İlkokul	1 (3,1)	3 (9,4)	4 (6,3)	0,772
Lise ve Ortaokul	7 (21,9)	6 (18,8)	13 (20,3)	

Üniversite ve Yüksekokul	12 (37,5)	12 (37,5)	24 (37,5)	
Yüksek Eğitim	12 (37,5)	11 (34,4)	23 (35,9)	

Ki-kare testi

6.7. Ebeveynlerin Mesleki Durumları

Otizm grubunda, annelerin %43,8'i (n=14) serbest meslek sahibidir, %37,5'i (n=12) memurdur ve %18,8'i (n=6) ev hanımıdır. Sağlıklı kontrol grubunda ise, annelerin %43,8'i (n=14) serbest meslek sahibidir, %31,3'ü (n=10) memurdur, %18,8'i (n=6) ev hanımıdır ve %6,3'ü (n=2) işsizdir. Annelerin mesleki durumları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,53) (Tablo 7).

Otizm grubunda, babaların %34,4'ü (n=11) memurdur, %28,1'i (n=9) serbest meslek sahibidir, %25'i (n=8) işçidir ve %12,5'i (n=4) işsizdir. Sağlıklı kontrol grubunda ise, babaların %46,9'u (n=15) memurdur, %34,4'ü (n=11) serbest meslek sahibidir, %9,4'ü (n=3) işçidir ve %9,4'ü (n=3) işsizdir. Babaların mesleki durumları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,35) (Tablo 7).

Tablo 7. Gruplara göre ebeveyn mesleki durumlarının karşılaştırılması

	Otizm n (%)	**Sağlıklı n (%)**	**Toplam n (%)**	***p***
Anne meslek				
Ev hanımı	6 (18,8)	6 (18,8)	12 (18,8)	0,536
Serbest meslek	14 (43,8)	14 (43,8)	28 (43,8)	
Memur	12 (37,5)	10 (31,3)	22 (34,4)	
İşsiz	0 (0)	2 (6,3)	2 (3,1)	
Baba meslek				
İşçi	8 (25)	3 (9,4)	11 (17,2)	0,357
Serbest	9 (28,1)	11 (34,4)	20 (31,3)	
Memur	11 (34,4)	15 (46,9)	26 (40,6)	
İşsiz	4 (12,5)	3 (9,4)	7 (10,9)	

Ki-kare testi

6.8. Ebeveynlerin Tıbbi Hastalık Durumları

Çalışmamızdaki otizmli çocukların annelerinin %50'sinin (n=16) tıbbi bir hastalığı varken, sağlıklı çocukların annelerinin %25'inin (n=8) bilinen bir tıbbi hastalığı olduğu görülmüştür. Tıbbi bir hastalığa sahip olma durumu bakımından her iki grubun anneleri arasında anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0,039) (Tablo 8).

Çalışmamızdaki otizmli çocukların babalarının %9,4'ünün (n=3) tıbbi bir hastalığı varken, sağlıklı çocukların babalarının%12,5'inin (n=4) bilinen bir tıbbi hastalığı olduğu görülmüştür. Tıbbi bir hastalığa sahip olma durumu bakımından her iki grubun babaları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=1,000^{F}) (Tablo 8).

Tablo 8. Gruplara göre ebeveynlerin tıbbi hastalık durumlarının karşılaştırılması

	Otizm n (%)	**Sağlıklı n (%)**	**Toplam n (%)**	**p**
Anne tıbbi hastalık				**0,039**
Var	16 (50)	8 (25)	24 (37,5)	
Yok	16 (50)	24 (75)	40 (62,5)	
Baba tıbbi hastalık				
Var	3 (9,4)	4 (12,5)	7 (10,9)	1,000^{F}
Yok	29 (90,6)	28 (87,5)	57 (89,1)	

χ^2: Ki-kare test istatistiği, F: Fisher's Exact testi

Annelerde görülen tıbbi hastalıklara bakıldığında, en sık görülen hastalık %41,7 (n=10) ile astım iken, bu tanıyı %20,8 (n=5) ile hipertansiyon, %16,7 (n=4) ile tiroit hastalıkları ve diabetes mellitus ve %4,2 (n=1) ile diğer hastalıklar takip etmektedir. Otizmli çocukların annelerinde en sık görülen hastalık %50 (n=8) ile astım iken, bu tanıyı %25 (n=4) oran ile tiroit hastalıkları ve %25 (n=4) oran ile hipertansiyon takip etmektedir. Sağlıklı kontrol grubunun annelerinde ise en sık diabetes mellitus görülmektedir. Gruplar arasında annelerde en sık görülen tıbbi hastalıklar bakımından istatistiksel olarak fark saptanmıştır (p=0,010) (Tablo 9).

Tablo 9. Gruplara göre annelerin tıbbi hastalıklarının karşılaştırılması

	Otizm n (%)	**Sağlıklı n (%)**	**Toplam n (%)**	**p**
Anne tıbbi hastalık				
Tiroit Hastalığı	4 (25)	0 (0)	4 (16,7)	
Astım	8 (50)	2 (25)	10 (41,7)	
Hipertansiyon	4 (25)	1 (12,5)	5 (20,8)	**0,010**
Diabetes Mellitus	0 (0)	4 (50)	4 (16,7)	
Başka Hastalıklar	0 (0)	1 (12,5)	1 (4,2)	

Ki-kare testi

6.9. Ebeveynlerin Psikiyatrik Hastalık Durumları

Otizmli çocukların annelerinde psikiyatrik bir hastalık görülme oranı %12,5 (n=4) iken aynı oran sağlıklı kontrollerin annelerinde de benzer şekilde %12,5 (n=4) olarak bulunmuştur. İki grup arasında annelerde psikiyatrik hastalık görülmesi bakımından anlamlı fark saptanmamıştır (p=1) (Tablo 10). Otizmli çocukların babalarında psikiyatrik bir hastalık görülme oranı %31,3 (n=10) olarak saptanmıştır. Aynı oran sağlıklı kontrol grubunda %3,1 (n=1) olarak bulunmuştur. İki grup arasında babalarda psikiyatrik hastalık görme oranları arasında anlamlı fark bulunmuştur (p=0,003) (Tablo 10).

Tablo 10. Ebeveynlerin Psikiyatrik Hastalık Durumlarının Karşılaştırılması

	Otizm n (%)	**Sağlıklı n (%)**	**Toplam n (%)**	***p***
Anne psikiyatrik hastalık				
Var	4 (12,5)	4 (12,5)	8 (12,5)	1,000
Yok	28 (87,5)	28 (87,5)	56 (87,5)	
Baba psikiyatrik hastalık				
Var	10 (31,3)	1 (3,1)	11 (17,2)	**0,003**
Yok	22 (68,8)	31 (96,9)	53 (82,8)	

χ^2: Ki-kare test istatistiği

6.10. Kardeş Sahibi Olma

Çalışmaya alınan tüm çocuklar değerlendirildiğinde, %20,3'ünün (n=13) kardeşinin olduğu saptanmıştır. Otizmli çocukların %18,8'i (n=6), sağlıklı kontrol grubundaki çocukların ise %21,9'unun kardeşi olduğu görülmüştür. Kardeş sahibi olma bakımından gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (p=0,75) (Tablo 11).

Tablo 11. Kardeş Sahibi Olma Oranlarının Karşılaştırılması

	Otizm n (%)	**Sağlıklı n (%)**	**Toplam n (%)**	**p**
Kardeş varlığı				
Var	6 (18,8)	7 (21,9)	13 (20,3)	0,756
Yok	26 (81,3)	25 (78,1)	51 (79,7)	

Ki-kare testi

6.11. Annenin Önceki Gebelik Kaybı Öyküsü

Annenin önceki kürtaj öyküsü çalışmaya katılan tüm çocuklar için değerlendirildiğinde, annelerin %96,9'unun (n=62) kürtaj öyküsü olmadığı görülmüştür. Otizmli çocukların annelerinin %96,9'unun (n=31) kürtaj öyküsü olmadığı, %3,1'inin (n=1) ise kürtaj öyküsü olduğu saptanmıştır. Sağlıklı kontrol grubu çocukların annelerinin de %96,9'unun (n=31) kürtaj öyküsü olmadığı, %3,1'inin (n=1) ise kürtaj öyküsü olduğu saptanmıştır. İki grup arasında annelerde kürtaj öyküsü bakımından anlamlı fark saptanmamıştır (p=1) (Tablo 12).

Annenin önceki düşük öyküsü çalışmaya katılan tüm çocuklar için değerlendirildiğinde, annelerin %92,2'sinin (n=62) düşük öyküsü olmadığı görülmüştür. Otizmli çocukların annelerinin %84,4'ünün (n=27) düşük öyküsü olmadığı, %15,6'sının (n=5) ise düşük öyküsü olduğu saptanmıştır. Sağlıklı kontrol grubu çocukların annelerinin hiçbirinin düşük öyküsü olmadığı saptanmıştır. İki grup arasında annelerde kürtaj öyküsü bakımından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,053) (Tablo 12).

Tablo 12. Annenin Önceki Gebelik Kaybı Öyküsünün Karşılaştırılması

	Otizm n (%)	**Sağlıklı n (%)**	**Toplam n (%)**	**p**
Annede kürtaj öyküsü				
Var	1 (3,1)	1 (3,1)	2 (3,1)	1
Yok	31 (96,9)	31 (96,9)	62 (96,9)	
Annede düşük öyküsü				
Var	5 (15,6)	0 (0)	5 (7,8)	0,053[F]
Yok	27 (84,4)	32 (100)	59 (92,2)	

F: Fisher's Exact testi

6.12. Çocukların Prenatal Özellikleri

Grupların prenatal özellikleri; gebeliğin planlanmış olması, gebeliğin riskli gebelik olması, annenin gebelikte enfeksiyon geçirmesi, annenin gebelikte psikiyatrik bir hastalığı olması, annenin gebelikte folik asit kullanımı, annenin gebelikte progestan kullanımı, annenin gebelikte antikoagülan kullanımı, annenin gebelikte stres yaşaması bakımından karşılaştırılmıştır.

Otizmli çocukların %75'inin (n=24) planlı, %25'inin (n=8) plansız bir gebelik sonucu doğduğu ortaya konmuştur. Sağlıklı kontrol grubundaki çocukların ise %84,4'ünün (n=27) planlı, %15,6'sının (n=5) ise plansız bir gebelik sonucu doğduğu saptanmıştır. İki grup arasında gebeliğin planlı olup olmaması bakımından anlamlı bir fark yoktur (p=0,35) (Tablo 13).

Gebeliğin riskli gebelik olup olmaması bakımından, çalışmaya katılan tüm çocuklar değerlendirildiğinde, çocukların %87,5'inin (n=56) riskli bir gebelik sonucu doğmadığı, %12,5'inin (n=8) ise riskli gebelik sonucu doğduğu saptanmıştır. Otizm grubunda yer alan çocukların %84,4'ünün (n=27) riskli bir gebelik sonucu doğmadığı, %15,6'sının (n=5) ise riskli gebelik sonucu doğduğu saptanmıştır. Sağlıklı kontrol grubundaki çocukların %90,6'sının (n=29) riskli bir gebelik sonucu doğmadığı, %9,4'ünün (n=3) ise riskli gebelik sonucu doğduğu saptanmıştır. İki grup arasında gebeliğin riskli olup olmaması bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,708[F)] (Tablo 13).

Otizm grubunda yer alan çocukların %87,5'inin (n=28) annelerinin otizmli çocuğa gebeliklerinde enfeksiyon geçirmediği, %12,5'inin (n=4) annelerinin otizmli çocuğa gebeliklerinde enfeksiyon geçirdiği saptanmıştır. Sağlıklı kontrol grubundaki çocukların ise, %96,9'unun (n=31) annelerinin çalışmaya katılan çocuklarına gebeliklerinde enfeksiyon geçirmediği, %3,1'inin (n=1) ise annelerinin çalışmaya katılan çocuklarına gebeliklerinde enfeksiyon geçirdiği bulunmuştur. Her iki grup arasında, annelerin gebeliklerinde enfeksiyon geçirmesi bakımından anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,355[F]) (Tablo 13).

Annenin gebelikte psikiyatrik bir hastalığı olması açısından, çalışmaya katılan bütün çocuklar değerlendirildiğinde, çocukların %95,3'ünün (n=61) annelerinin gebeliklerinde psikiyatrik bir hastalığının olmadığı, %4,7'sinin (n=3) ise annelerinin gebelikte psikiyatrik bir hastalığı olduğu saptanmıştır. Otizmli çocukların %93,8'inin (n=30) annelerinin gebeliklerinde psikiyatrik bir hastalıklarının olmadığı, %6,3'ünün (n=2) ise annelerinin gebeliklerinde psikiyatrik bir hastalığının olduğu ortaya konmuştur. Sağlıklı kontrol grubundaki çocukların ise, %96,9'unun (n=31) annelerinin gebeliklerinde psikiyatrik bir hastalıklarının olmadığı, %3,1'inin (n=1) ise annelerinin gebeliklerinde psikiyatrik bir hastalığının olduğu ortaya konmuştur. İki grup arasında, annenin gebelikte psikiyatrik bir hastalığı olması açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p=1,000[F]) (Tablo 13).

Annenin gebelikte folik asit kullanımı çalışmaya alınan tüm çocuklar için değerlendirildiğinde; annelerin %62,5'inin (n=40) gebeliklerinde folik asit takviyesi kullandığı, annelerin %37,5'inin (n=22) ise gebeliklerinde folik asit takviyesi kullanmadığı bulunmuştur. Otizmli çocukların annelerinin %75'inin (n=24) gebeliklerinde folik asit

takviyesi kullandığı, %25'inin (n=8) ise gebeliklerinde folik asit takviyesi almadığı saptanmıştır. Sağlıklı kontrol grubundaki çocukların annelerinin ise, %50'sinin (n=16) gebeliklerinde folik asit takviyesi kullandığı ve %50'sinin (n=16) gebeliklerinde folik asit takviyesi almadığı bulunmuştur. İki grup arasında, annelerin gebeliklerinde folik asit kullanması bakımından anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,039) (Tablo 13).

Çalışmaya katılan bütün çocukların annelerinin gebeliklerinde progesteron kullanımı değerlendirildiğinde, annelerin %93,8'inin (n=60) gebeliklerinde progesteron kullanımı olmadığı, annelerin %6,2'sinin (n=4) ise gebeliklerinde progesteron kullanımı olduğu saptanmıştır. Otizmli çocukların annelerinin %90,6'sının (n=29) gebeliklerinde progesteron kullanımı olmadığı, %9,4'ünün (n=3) ise gebeliklerinde progesteron kullandığı bulunmuştur. Sağlıklı kontrol grubundaki çocukların annelerinin, %96,9'unun (n=31) gebeliklerinde progesteron kullanımı olmadığı, %3,1'inin (n=1) ise gebeliklerinde progesteron kullandığı saptanmıştır. İki grup arasında annelerin gebelikte progesteron kullanımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,613^{F}$) (Tablo 13).

Çalışmaya katılan bütün çocukların annelerinin gebeliklerinde antikoagülan kullanımı değerlendirildiğinde, annelerin %93,8'inin (n=60) gebeliklerinde antikoagülan kullanımı olmadığı, annelerin %6,2'sinin (n=4) ise gebeliklerinde antikoagülan kullanımı olduğu saptanmıştır. Otizmli çocukların annelerinin %90,6'sının (n=29) gebeliklerinde antikoagülan kullanımı olmadığı, %9,4'ünün (n=3) ise gebeliklerinde antikoagülan kullandığı bulunmuştur. Sağlıklı kontrol grubundaki çocukların annelerinin, %96,9'unun (n=31) gebeliklerinde antikoagülan kullanımı olmadığı, %3,1'inin (n=1) ise gebeliklerinde antikoagülan kullandığı saptanmıştır. İki grup arasında annelerin gebelikte antikoagülan kullanımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,613^{F}$) (Tablo 13).

Otizmli çocukların annelerinin %81,3'ünün (n=26) gebeliklerinde stres yaşamadıkları, %18,8'inin (n=6) ise gebeliklerinde stres yaşantısı bildirdikleri ortaya konmuştur. Sağlıklı kontrol grubundaki çocukların annelerinin %93,8'inin (n=30) gebeliklerinde stres yaşamadıkları, %6,3'ünün (n=2) ise gebeliklerinde stres yaşadığı saptanmıştır. İki grup arasında annelerin gebelikte stres yaşamaları açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,257^{F}$) (Tablo 13).

Tablo 13. Gruplara göre prenatal özelliklerin karşılaştırılması

	Otizm n (%)	**Sağlıklı n (%)**	**Toplam n (%)**	***p***
Gebelikte enfeksiyon				
Var	4 (12,5)	1 (3,1)	5 (7,8)	0,355[F]
Yok	28 (87,5)	31 (96,9)	59 (92,2)	
Gebelikte psikiyatrik hastalık				
Var	2 (6,3)	1 (3,1)	3 (4,7)	1,000[F]
Yok	30 (93,8)	31 (96,9)	61 (95,3)	
Gebelikte folik asit kullanımı				
Var	24 (75)	16 (50)	40 (62,5)	**0,039**
Yok	8 (25)	16 (50)	24 (37,5)	
Gebelikte progesteron kullanımı				
Var	3 (9,4)	1 (3,1)	4 (6,3)	0,613[F]
Yok	29 (90,6)	31 (96,9)	60 (93,8)	
Gebelikte antikoagülan kullanımı				
Var	3 (9,4)	1 (3,1)	4 (6,3)	0,613[F]
Yok	29 (90,6)	31 (96,9)	60 (93,8)	
Gebelikte stresör				
Var	6 (18,8)	2 (6,3)	8 (12,5)	0,257[F]
Yok	26 (81,3)	30 (93,8)	56 (87,5)	

χ^2: Ki-kare testi, F: Fisher's Exact testi

6.13. Çocukların Doğum Öyküsü Özellikleri

Çocukların doğum öyküsü özellikleri; doğum zamanları, doğum şekilleri ve doğum komplikasyonları açısından değerlendirilmiştir.

Otizmli çocukların %78,1'inin (n=25) zamanında, %15,6'sının (n=5) zamanından önce, %6,3'ünün (n=2) ise zamanından sonra doğduğu bulunmuştur. Sağlıklı kontrol grubundaki çocukların ise %93,8'inin (n=30) zamanında, %3,1'inin (n=1) zamanından önce, %3,1'inin (n=1) ise zamanından sonra doğduğu saptanmıştır. İki grup arasında doğum zamanı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,178) (Tablo 14).

Çocukların doğum şekillerine bakıldığı zaman, tüm çocukların %50'sinin (n=32) sezaryen ile, %46,9'unun (n=30) normal doğum ile, %3,1'inin (n=2) ise vakum gibi müdahaleli bir doğum yöntemi ile doğduğu görülmüştür. Otizmli çocukların %62,5'inin (n=20) sezaryen ile, %34,4'ünün (n=11) normal doğum ile, %3,1'inin (n=1) ise vakum gibi müdahaleli bir doğum yöntemi ile doğduğu bulunmuştur. Sağlıklı kontrol grubundaki çocukların ise, %59,4'ünün (n=19) normal doğum ile, %37,5'inin (n=12) sezaryen ile,

%3,1'inin (n=1) ise vakum gibi müdahaleli bir doğum yöntemi ile doğduğu bulunmuştur. Doğum şekli açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,127) (Tablo 14).

Çalışmaya alınan tüm çocuklar için doğum komplikasyonları değerlendirildiğinde, çocukların %90,6'sının (n=58) doğum komplikasyonu yaşamadığı, %9,4'ünün (n=6) ise doğum komplikasyonu yaşadığı görülmüştür. Otizmli çocukların %87,5'inin (n=28) bir doğum komplikasyonu yaşamadığı, %12,5'inin ise (n=4) doğum komplikasyonu yaşadığı saptanmıştır. Sağlıklı kontrol grubundaki çocukların %93,8'inin (n=30) doğum komplikasyonu yaşamadığı, %6,3'ünün (n=2) ise doğum komplikasyonu yaşadığı ortaya konmuştur. Doğum komplikasyonu varlığı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,672^{F}) (Tablo 14).

Tablo 14. Gruplara göre çocukların doğum öyküsü özelliklerinin karşılaştırılması

	Otizm n (%)	**Sağlıklı n (%)**	**Toplam n (%)**	**p**
Doğum zamanı				
Term	25 (78,1)	30 (93,8)	55 (85,9)	0,178
Postterm	2 (6,3)	1 (3,1)	3 (4,7)	
Preterm	5 (15,6)	1 (3,1)	6 (9,4)	
Doğum şekli				
Normal	11 (34,4)	19 (59,4)	30 (46,9)	0,127
Sezaryen	20 (62,5)	12 (37,5)	32 (50)	
Müdahaleli	1 (3,1)	1 (3,1)	2 (3,1)	
Doğum komplikasyonu				
Var	4 (12,5)	2 (6,3)	6 (9,4)	0,672^{F}
Yok	28 (87,5)	30 (93,8)	58 (90,6)	

χ^2: Ki-kare test istatistiği, F: Fisher's Exact testi

6.14. Çocukların Gelişim Basamaklarının Değerlendirilmesi

Çocukların gelişim basamakları konuşma ve yürüme zamanları bağlamında değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan tüm çocukların yürüme zamanları değerlendirildiğinde, %67,2'sinin (n=43) yürümelerinin zamanında olduğu, %32,8'inin (n=21) ise yürümelerinin gecikmeli olduğu saptanmıştır. Otizmli çocuklara bakıldığı zaman; %50'sinin (n=16) yürümesinin zamanında, %50'sinin (n=16) ise yürümesinin gecikmeli olduğu görülmüştür. Sağlıklı kontrol grubunun yürüme zamanı değerlendirildiğinde, çocukların %84,4'ünün

(n=27) zamanında, %15,6'sının (n=5) ise gecikmeli yürümüş olduğu saptanmıştır. İki grup arasında yürüme zamanı bakımından anlamlı fark saptanmıştır (p=0,003) (Tablo 15).

Otizm grubundaki çocukların %50'sinin (n=16) konuşmaya başlamasının gecikmiş olduğu, %28,1'inin (n=9) konuşmaya başlamasının zamanında olduğu ve %21,9'unun (n=7) konuşmasının olmadığı görülmüştür. Sağlıklı kontrol grubundaki çocukların %81,3'ünün (n=26) konuşmaya başlamasının zamanında olduğu ve %18,7'sinin (n=6) konuşmaya başlamasının gecikmiş olduğu saptanmıştır. Konuşma zamanı açısından iki grup arasında anlamı farklılık olduğu saptanmıştır (p=<0,001) (Tablo 15).

Tablo 15. Gruplara göre gelişim basamaklarının karşılaştırılması

	Otizm n (%)	**Sağlıklı n (%)**	**Toplam n (%)**	***p***
Yürüme				
Zamanında	16 (50)	27 (84,4)	43 (67,2)	**0,003**
Gecikmiş	16 (50)	5 (15,6)	21 (32,8)	
Konuşma				
Zamanında	**9 (28,1)**	**26 (81,3)**	35 (54,7)	**<0,001**
Gecikmiş	**16 (50)**	**7 (18,7)**	22 (33,8)	
Hala yok	**7 (21,9)**	**-**	7 (12,5)	

Ki-kare testi

6.15. Duyusal Hassasiyet

Çalışmaya katılan tüm çocuklar duyusal hassasiyet varlığı açısından değerlendirildiğinde; çocukların %81,3'ünün (n=52) duyusal hassasiyeti olmadığı, %18,8'inin (n=12) ise duyusal hassasiyeti olduğu saptanmıştır. Otizmli çocukların %34,4'ünde (n=11) ve sağlıklı grubun %3,1'inde (n=1) duyusal hassasiyet olduğu görülmüştür. Duyusal hassasiyet varlığı bakımından her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,001) (Tablo 16).

Tablo 16. Gruplara göre duyusal hassasiyet varlığının karşılaştırılması

	Otizm n (%)	Sağlıklı n (%)	Toplam n (%)	*p*
Duyusal hassasiyet				
Var	11 (34,4)	1 (3,1)	12 (18,8)	**0,001**
Yok	21 (65,6)	31 (96,9)	52 (81,3)	

Ki-kare testi

6.16. Otizmli Çocukların Klinik Özellikleri

Otizmli çocuklarının klinik özellikleri değerlendirildiğinde, çocukların %56,3'ünün belirtilerinin ilk olarak ebeveynler tarafından fark edildiği, %71,9'unda ilk fark edilen belirtinin konuşmama olduğu ve çocukların %9,4'ünün gelişiminde duraklama/gerileme öyküsünün olduğu saptanmıştır. Otizm grubundaki çocukların %78,1'inde bilişsel gelişmede gecikme olduğu, bilişsel gelişmede gecikmesi olan çocukların ise %46,9'unun ise hafif düzeyde bilişsel gelişmede gecikmesi olduğu belirlenmiştir. Diğer değişkenlere ait frekans ve yüzde bilgileri Tablo 17'de detaylı olarak sunulmuştur.

Tablo 17. Otizmli çocukların klinik özelliklerinin frekans dağılımı

	Frekans (n)	Yüzde (%)
Otizmi ilk fark eden kişi		
Anne baba	18	56,3
Büyükanne büyükbaba	5	15,6
Aile dışı biri	6	18,8
Doktor	3	9,4
Otizm ilk fark edilen belirti		
Konuşmama	23	71,9
Adına bakmama	6	18,8
Tekrarlayıcı hareketler	3	9,4
Gelişiminde duraklama gerileme öyküsü		
Var	3	9,4
Yok	29	90,6
Aldığı tedaviler		
Psikiyatrik ilaç	1	3,1
Özel eğitim	27	84,4
Psikiyatrik ilaç ve özel eğitim	3	9,4
Diğer	1	3,1
Alternatif tedaviler		
Var	4	12,5
Yok	28	87,5
Bilişsel Gelişmede Gecikme		
Var	25	78,1
Yok	7	21,9
Bilişsel Gelişmede Gecikme Düzeyi		
Yok	7	21,9
Hafif	15	46,9
Orta	10	31,3

6.17. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) Puanları

Çalışmaya alınan otizmli çocukların Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) alt ölçek puanları ve toplam puanları değerlendirilmiştir. ÇODÖ total ortalama puanı 43,13±3,28 puan, insanlarla ilişki alt ölçeği ortalama puanı 3,14±0,29 puan, taklit alt ölçeği ortalama puanı 3,09±0,24 puan, duygusal tepkiler alt ölçeği ortalama puanı 2,91±0,43 puan, beden kullanımı alt ölçeği ortalama puanı 2,22±0,36 puan, nesne kullanımı alt ölçeği ortalama puanı 3,05±0,23 puan, değişikliğe uyum alt ölçeği ortalama puanı 2,45±0,37 puan, görsel yanıt alt ölçeği ortalama puanı 2,08±0,29 puan, dinleme yanıtı alt ölçeği ortalama puanı 3,11±0,21 puan, tat, koku, dokunma yanıtı alt ölçeği ortalama puanı 2,20±0,31 puan, korku sinirlilik alt ölçeği ortalama puanı 3,09±0,64 puan, sözel iletişim alt ölçeği ortalama puanı 3,06±0,25 puan, sözel olmayan iletişim alt ölçeği ortalama puanı 3,05±0,20 puan, etkinlik düzeyi alt ölçeği ortalama puanı 2,78±0,38 puan, zihinsel tepkiler alt ölçeği ortalama puanı 3,20±0,25 puan, genel izlenim alt ölçeği ortalama puanı 3,66±0,37 puan olarak saptanmıştır. Otizm grubundaki çocukların ÇODÖ puanlarına ilişkin veriler tablo 18'de sunulmuştur.

Tablo 18. Otizm Grubundaki Çocukların ÇODÖ puanlarına ilişkin veriler

Puanlar	Ortalama	S. Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum
ÇODÖ puanı total	43,13	3,28	42,75	37,50	52,00
ÇODÖ insanlarla ilişki alt puanı	3,14	0,29	3,00	3,00	4,00
ÇODÖ taklit alt puanı	3,09	0,24	3,00	2,50	3,50
ÇODÖ duygusal tepkiler alt puanı	2,91	0,43	3,00	2,00	3,50
ÇODÖ bedenin kullanımı alt puanı	2,22	0,36	2,00	2,00	3,50
ÇODÖ nesne kullanımı alt puanı	3,05	0,23	3,00	2,50	3,50
ÇODÖ değişikliğe uyum alt puanı	2,45	0,37	2,50	2,00	3,00
ÇODÖ görsel yanıt alt puanı	2,08	0,29	2,00	2,00	3,50
ÇODÖ dinleme yanıtı alt puanı	3,11	0,21	3,00	3,00	3,50
ÇODÖ tat koku dokunma yanıtı alt puanı	2,20	0,31	2,00	2,00	3,00
ÇODÖ korku sinirlilik alt puanı	3,09	0,64	3,50	1,50	4,00
ÇODÖ sözel iletişim alt puanı	3,06	0,25	3,00	2,50	4,00
ÇODÖ sözel olmayan iletişim alt puanı	3,05	0,20	3,00	3,00	4,00
ÇODÖ etkinlik düzeyi alt puanı	2,78	0,38	2,50	2,50	3,50
ÇODÖ zihinsel tepkiler alt puanı	3,20	0,25	3,00	3,00	3,50
ÇODÖ genel izlenim	3,66	0,37	3,50	2,50	4,00

6.18. Otizm Davranış Kontrol Listesi (ODKL) Puanları

Çalışmaya alınan otizmli çocukların Otizm Davranış Kontrol Listesi (ODKL) alt ölçek puanları ve toplam puanları değerlendirilmiştir. ODKL total puanlarının ortalaması 110,50±14,77 puan, duyusal alt ölçeği puanı ortalaması 17,94±2,41 puan, ilişki kurma alt ölçeği puanı ortalaması 21,88±5,33 puan, beden ve nesne kullanımı alt ölçeği ortalama puanı 26,75±5,65 puan, sosyal beceri ve öz bakım alt ölçeği ortalama puanı 20,03±1,62 puan, dil becerileri alt ölçeği ortalama puanı 23,91±4,37 puan olarak bulunmuştur. Otizm grubundaki çocukların ODKL puanlarına ilişkin veriler tablo 19'da sunulmuştur.

Tablo 19. Otizm grubundaki çocukların ODKL puanlarına ilişkin veriler

Puanlar	Ortalama	S. Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum
ODKL duyusal	17,94	2,41	19,00	10,00	20,00
ODKL ilişki kurma	21,88	5,33	20,00	16,00	30,00
ODKL beden ve nesne kullanımı	26,75	5,65	30,00	16,00	32,00
ODKL sosyal beceri ve öz bakım	20,03	1,62	21,00	16,00	22,00
ODKL dil becerileri	23,91	4,37	25,00	16,00	29,00
ODKL total	110,50	14,77	112,50	80,00	130,00

6.19. Çocuk Davranış Kontrol Listesi 1.5-5 (ÇDKL 1.5-5) Puanları:

Otizmli çocukların ÇDKL 1.5-5 toplam ve alt ölçek puanları incelendiğinde; ÇDKL 1.5-5 toplam ortalama puanı 50,09 ± 6,25 puan, dikkat sorunları alt ölçeği ortalama puanı 5,59 ± 1,04 puan, saldırganlık alt ölçeği ortalama puanı 12,69 ± 1,84 puan, uyku sorunları alt ölçeği ortalama puanı 4,97 ± 1,47 puan, sosyal içe dönüklük alt ölçeği ortalama puanı 14,31 ± 2,09 puan, somatik şikayetler alt ölçeği ortalama puanı 2,19 ± 0,59 puan, anksiyete depresyon alt ölçeği ortalama puanı 10,34 ± 2,04 puan olarak saptanmıştır.

Sağlıklı kontrol grubu çocukların ÇDKL 1.5-5 toplam ve alt ölçek puanları incelendiğinde; ÇDKL 1.5-5 toplam ortalama puanı 5,03 ± 2,78 puan, dikkat sorunları alt ölçeği ortalama puanı 0,75 ± 0,95 puan, saldırganlık alt ölçeği ortalama puanı 0,75 ± 0,88 puan, uyku sorunları alt ölçeği ortalama puanı 1,13 ± 1,01 puan, sosyal içe dönüklük alt ölçeği ortalama puanı 0,88 ± 1,01 puan, somatik şikayetler alt ölçeği ortalama puanı 0,38 ± 0,66 puan, anksiyete depresyon alt ölçeği ortalama puanı 1,16 ± 1,25 puan olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda, otizm grubu ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında ÇDKL 1.5-5 toplam puanları, yıkıcı davranımlar alt ölçeği puanları, saldırganlık alt ölçeği puanları, uyku

sorunları alt ölçeği puanları, sosyal içe dönüklük alt ölçeği puanları, somatik şikayetler alt ölçeği puanları ve anksiyete depresyon alt ölçeği puanları arasında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p <0,001) (Tablo 20).

Tablo 20. Gruplara göre **ÇDKL 1.5-5** değerlerinin karşılaştırılması

	Otizm		Sağlıklı		Test istatistiği	p
	Ort. ± S. Sapma	Ort. (min.- maks.)	Ort. ± S. Sapma	Ort. (min.- maks.)		
Anksiyete depresyon	10,34 ± 2,04	11,00 (6,00 - 12,00)	1,16 ± 1,25	1,00 (0,00 - 4,00)	U=0,000	**<0,001**
Somatik	2,19 ± 0,59	2,00 (2,00 - 4,00)	0,38 ± 0,66	0,00 (0,00 - 2,00)	U=43,500	**<0,001**
Sosyal içe dönüklük	14,31 ± 2,09	15,00 (10,00 - 16,00)	0,88 ± 1,01	0,00 (0,00 - 3,00)	U=0,000	**<0,001**
Uyku sorunu	4,97 ± 1,47	6,00 (2,00 - 6,00)	1,13 ± 1,01	1,00 (0,00 - 3,00)	U=33,000	**<0,001**
Saldırganlık	12,69 ± 1,84	12,00 (10,00 - 19,00)	0,75 ± 0,88	0,00 (0,00 - 2,00)	U=0,000	**<0,001**
Dikkat sorunları	5,59 ± 1,04	6,00 (4,00 - 9,00)	0,75 ± 0,95	0,00 (0,00 - 2,00)	U=0,000	**<0,001**
Toplam puan	50,09 ± 6,25	51,50 (37,00 - 64,00)	5,03 ± 2,78	5,00 (0,00 - 12,00)	U=0,000	**<0,001**

U: Mann-Whitney U test istatistiği

6.20. NGAL ve İlişkili Parametre Değerleri

Otizm grubunun nötrofil sayısı ortalaması 6,78 iken sağlıklı grubunun nötrofil sayısı ortalaması 4,63 olarak bulunmuştur. Gruplara göre nötrofil sayısı ortalama değerleri farklılık göstermektedir (p<0,001). Otizm grubunun NLO ortalaması 4,18 iken sağlıklı kontrol grubunun NLO ortalaması 1,84 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre NLO ortalama değerleri farklılık göstermektedir (p<0,001). Otizm grubunun NGAL düzeyi ortalaması 4,76 iken sağlıklı grubunun ortalaması 2,20 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre NGAL düzeyi ortalama değerleri farklılık göstermektedir (p<0,001). Otizm grubunun TNF alfa düzeyi ortalaması 26,98 iken sağlıklı grubun ortalaması 9,96 olarak bulunmuştur. Gruplara göre TNF alfa düzeyi ortalama değerleri farklılık göstermektedir (p<0,001).

Tablo 21. Gruplara göre Nötrofil sayısı, nötrofil lenfosit oranı, NGAL ve TNF alfa düzeylerinin karşılaştırılması

	Otizm		Sağlıklı		p
	Ort. ± S. Sapma	Ort. (min.- maks.)	Ort. ± S. Sapma	Ort. (min.- maks.)	
Nötrofil sayısı	6,78 ± 0,56	6,80 (5,90- 8,10)	4,63 ± 0,45	4,70 (3,90- 5,30)	**<0,001**
Nötrofil lenfosit oranı	4,18 ± 0,44	4,20 (3,20- 5,10)	1,84 ± 0,24	1,85 (1,40- 2,30)	**<0,001**
Ngal düzeyi	4,76 ± 3,46	4,79 (4,17- 5,79)	2,20 ± 3,09	2,26 (1,56 – 2,90)	**<0,001**
TNF alfa düzeyi	26,98 ± 2,22	27,25 (22,00- 31,40)	9,96 ± 1,86	9,32 (7,70 - 13,90)	**<0,001**

t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği

6.21. Cinsiyet ve İmmün Parametre Değerleri İlişkisi

Cinsiyete göre nötrofil sayısı, nötrofil lenfosit oranı, NGAL ve TNF alfa düzeylerinin dağılımları değerlendirildiğinde ise her iki grup için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,050).

Tablo 22. Cinsiyet ve immün parametre değerleri ilişkisi

Tanı		Kız		Erkek		p
		Ort. ± S. Sapma	Ort. (min. - maks.)	Ort. ± S. Sapma	Ort. (min. - maks.)	
Otizm	Nötrofil sayısı	6,78 ± 0,67	6,85 (5,90 - 8,10)	6,78 ± 0,50	6,75 (6,10 - 7,70)	1,000
	Nötrofil lenfosit oranı	4,12 ± 0,54	4,23 (3,20 - 5,10)	4,22 ± 0,38	4,18 (3,40 - 4,90)	0,538
	Ngal düzeyi	4,75 ± 4,39	4,83 (4,17- 5,79)	4,76 ± 2,90	4,78 (4,2 – 5,3)	0,949
	TNF alfa düzeyi	26,73 ± 2,75	27,30 (22,00 - 31,40)	27,13 ± 1,90	27,15 (23,30 - 29,80)	0,632
Sağlıklı	Nötrofil sayısı	4,68 ± 0,38	4,70 (4,10 - 5,30)	4,61 ± 0,49	4,65 (3,90 - 5,30)	0,696
	Nötrofil lenfosit oranı	1,86 ± 0,18	1,90 (1,60 - 2,10)	1,83 ± 0,27	1,75 (1,40 - 2,30)	0,604
	Ngal düzeyi	2,26 ± 3,18	2,29 (1,78 – 2,90)	2,17 ± 3,06	2,26 (1,56 – 2,60)	0,413
	TNF alfa düzeyi	10,13 ± 1,72	9,55 (8,20 - 13,20)	9,85 ± 1,98	9,22 (7,70 - 13,90)	0,689

t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği, U: Mann-Whitney U test istatistiği

6.22. Yaş ve İmmün Parametre Değerleri İlişkisi

Yaşa göre nötrofil sayısı, nötrofil lenfosit oranı, NGAL ve TNF alfa düzeylerinin dağılımları değerlendirildiğinde ise her iki grup için de yaş ile değerlendirilen immünolojik belirteçler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,050).

Tablo 23. Nötrofil sayısı, nötrofil lenfosit oranı, NGAL ve TNF alfa düzeyleri ile yaş arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Nötrofil sayısı		Nötrofil lenfosit oranı		Ngal düzeyi		TNF alfa düzeyi	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Sağlıklı Grup Yaş (ay)	0,134	0,466	-0,054	0,77	0,163	0,373	0,149	0,416
Otizm Grubu Yaş (ay)	0,054	0,768	0,040	0,829	0,049	0,791	0,040	0,828

Mann-Whitney U test istatistiği t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği, U:

6.23. OSB Grubunda Nötrofil Sayısı ile ÇODÖ Puanları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Otizm grubunda nötrofil sayısı ile ÇODÖ puanları arasındaki ilişki incelendiğinde; ÇODÖ toplam puanı ile nötrofil sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok yüksek düzeyde bir ilişki bulunmuştur (r=0,97; p<0,001). Nötrofil sayısı ve insanlarla ilişki alt puanı (r=0,711; p<0,001), taklit alt puanı (r=0,745; p<0,001), duygusal tepkiler alt puanı (r=0,782; p<0,001), beden kullanımı alt puanı (r=0,747; p<0,00), değişikliğe uyum alt puanı (r=0,794; p<0,001), dinleme yanıtı alt puanı (r=0,71; p<0,001), tat koku dokunma yanıtı alt puanı (r=0,796; p<0,001), korku sinirlilik alt puanı (r=0,706; p<0,001) ve zihinsel tepkiler alt puanı (r=0,666; p<0,001) arasında ise anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki bulunmuştur. Nötrofil sayısı ile nesne kullanımı alt puanı (r=0,542; p=0,001), sözel iletişim alt puanı (r=0,481; p=0,005), etkinlik düzeyi alt puanı (r=0,467; p=0,007) ve genel izlenim alt puanı arasında (r=0,468; p=0,007) istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki bulunmuştur. Görsel yanıt alt puanı ile nötrofil sayısı arasında ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf düzeyde bir ilişki bulunmuştur (r=0,394; p=0,026). Sözel olmayan iletişim alt puanı ile nötrofil sayısı arasında ise bir ilişki saptanmamıştır (r=0,339; p=0,058).

Tablo 24. Otizm grubunda Nötrofil sayısı ile ÇODÖ puanları arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Nötrofil sayısı	
	r	P
ÇODÖ puanı total	**0,970**	**<0,001**
ÇODÖ insanlarla ilişki alt puanı	**0,711**	**<0,001**
ÇODÖ taklit alt puanı	**0,745**	**<0,001**
ÇODÖ duygusal tepkiler alt puanı	**0,782**	**<0,001**
ÇODÖ bedenin kullanımı alt puanı	**0,747**	**<0,001**
ÇODÖ nesne kullanımı alt puanı	**0,542**	**0,001**
ÇODÖ değişikliğe uyum alt puanı	**0,794**	**<0,001**
ÇODÖ görsel yanıt alt puanı	**0,394**	**0,026**
ÇODÖ dinleme yanıtı alt puanı	**0,710**	**<0,001**
ÇODÖ tat koku dokunma yanıtı alt puanı	**0,796**	**<0,001**
ÇODÖ korku sinirlilik alt puanı	**0,706**	**<0,001**
ÇODÖ sözel iletişim alt puanı	**0,481**	**0,005**
ÇODÖ sözel olmayan iletişim alt puanı	0,339	0,058
ÇODÖ etkinlik düzeyi alt puanı	**0,467**	**0,007**
ÇODÖ zihinsel tepkiler alt puanı	**0,666**	**<0,001**
ÇODÖ genel izlenim puanı	**0,468**	**0,007**

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

6.24. OSB Grubunda Nötrofil Sayısı ile ODKL Puanları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Otizm grubunda nötrofil sayısı ile ODKL puanları arasındaki ilişki incelendiğinde; duyusal alt puan ile nötrofil sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı orta şiddette ilişki (r=0,406; p=0,021), ilişki kurma alt puanı ile nötrofil sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki (r=0,516; p=0,003), beden ve nesne kullanımı alt puanı ile nötrofil sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,632; p<0,001), sosyal beceri ve öz bakım alt puanıyla nötrofil sayısı arasında pozitif yönlü orta şiddette ilişki (r=0,586; p<0,001), dil alt puanı ile nötrofil sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok yüksek düzeyde ilişki (r=0,832; p<0,001), total puan ile nötrofil sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok yüksek düzeyde ilişki (r=0,862; p<0,001) bulunmuştur.

Tablo 25. Otizm grubunda Nötrofil sayısı ile, ODKL değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Nötrofil sayısı	
	r	p
Duyusal	**0,406**	**0,021**
İlişki kurma	**0,516**	**0,003**
Beden ve nesne	**0,632**	**<0,001**
Sosyal ve özbakım	**0,586**	**<0,001**
Dil	**0,832**	**<0,001**
Total	**0,862**	**<0,001**

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

6.25. OSB Grubunda Nötrofil Sayısı ile ÇDKL 1.5-5 Puanları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Otizm grubunda; ÇDKL 1.5-5 anksiyete depresyon alt puanı ile nötrofil sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,755; p<0,001), sosyal içe dönüklük alt puanı ile nötrofil sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki (r=0,494; p=0,004), uyku sorunu alt puanı ile nötrofil sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki (r=0,461; p=0,008), saldırganlık alt puanı ile nötrofil sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,608; p<0,001), dikkat sorunları alt puanı ile nötrofil sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,645; p<0,001), total puanlar ile nötrofil sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki bulunmuştur (r=0,751; p<0,001). Somatik alt puanı ile nötrofil sayısı arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (r=0,209; p=0,250).

Tablo 26. Otizm grubunda nötrofil sayısı ile ÇDKL 1.5-5 puanları arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Nötrofil sayısı	
	r	p
Anksiyete depresyon	**0,755**	**<0,001**
Somatik	-0,209	0,250
Sosyal içe dönüklük	**0,494**	**0,004**
Uyku sorunu	**0,461**	**0,008**
Saldırganlık	**0,608**	**<0,001**
Dikkat sorunları	**0,645**	**<0,001**
Toplam	**0,751**	**<0,001**

r: Spearman’s rho korelasyon katsayısı

6.26. OSB Grubunda Nötrofil Lenfosit Oranı ile ÇODÖ Puanları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Otizm grubunda nötrofil lenfosit oranı ile ÇODÖ puanları arasındaki ilişkiye bakıldığında; toplam puan ile nötrofil lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,902; p<0,001), insanlarla ilişki alt puanı ile nötrofil lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,601; p<0,001), taklit alt puanı ile nötrofil lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,641; p<0,001), duygusal tepkiler alt puanı ile nötrofil lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,777; p<0,001), beden kullanımı alt puanı ile nötrofil lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,647; p<0,001), nesne kullanımı alt puanı ile nötrofil lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki (r=0,421; p=0,016), değişikliğe uyum alt puanı ile nötrofil lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,723; p<0,001), görsel yanıt alt puanı ile nötrofil lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki (r=0,405; p=0,021), dinleme yanıtı alt puanı ile nötrofil lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki (r=0,594; p<0,001), tat koku dokunma yanıtı alt puanı ile nötrofil lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,733; p<0,001), korku sinirlilik alt puanı ile nötrofil lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,668; p<0,001), sözel iletişim alt puanı ile nötrofil lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki (r=0,497; p=0,004), sözel olmayan iletişim alt puanı ile nötrofil lenfosit oranı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki (r=0,407; p=0,021), etkinlik düzeyi alt puanı ile nötrofil lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf düzeyde bir ilişki (r=0,352; p=0,048), zihinsel tepkiler alt puanı ile nötrofil lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki (r=0,593; p<0,001) ve genel izlenim puanı ile nötrofil lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki bulunmuştur (r=0,526; p=0,002).

Tablo 27. Otizm grubunda nötrofil lenfosit oranı ile ÇODÖ değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Nötrofil lenfosit oranı	
	r	p
ÇODÖ puanı total	**0,902**	**<0,001**
ÇODÖ insanlarla ilişki alt puanı	**0,601**	**<0,001**
ÇODÖ taklit alt puanı	**0,641**	**<0,001**
ÇODÖ duygusal tepkiler alt puanı	**0,777**	**<0,001**
ÇODÖ bedenin kullanımı alt puanı	**0,647**	**<0,001**
ÇODÖ nesne kullanımı alt puanı	**0,421**	**0,016**
ÇODÖ değişikliğe uyum alt puanı	**0,723**	**<0,001**
ÇODÖ görsel yanıt alt puanı	**0,405**	**0,021**
ÇODÖ dinleme yanıtı alt puanı	**0,594**	**<0,001**
ÇODÖ tat koku dokunma yanıtı alt puanı	**0,733**	**<0,001**
ÇODÖ korku sinirlilik alt puanı	**0,668**	**<0,001**
ÇODÖ sözel iletişim alt puanı	**0,497**	**0,004**
ÇODÖ sözel olmayan iletişim alt puanı	**0,407**	**0,021**
ÇODÖ etkinlik düzeyi alt puanı	**0,352**	**0,048**
ÇODÖ zihinsel tepkiler alt puanı	**0,593**	**<0,001**
ÇODÖ genel izlenim puanı	**0,526**	**0,002**

6.27. OSB Grubunda Nötrofil Lenfosit Oranı ile ODKL Puanları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Otizm grubunda nötrofil lenfosit oranı ile ODKL değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde, ilişki kurma alt puanı ile nötrofil lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki (r=0,416; p=0,018), beden ve nesne alt puanı ile nötrofil lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,626; p<0,001), sosyal beceri ve öz bakım alt puanı ile nötrofil lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki (r=0,567; p=0,001), dil alt puanı ile nötrofil lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,731; p<0,001), total puan ile nötrofil lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,772; p<0,001) bulunmuştur.

Tablo 28. Otizm grubunda nötrofil lenfosit oranı ile ODKL puanları arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Nötrofil lenfosit oranı	
	r	p
Duyusal	**0,294**	**0,102**
İlişki kurma	**0,416**	**0,018**
Beden ve nesne	**0,626**	**<0,001**
Sosyal ve öz bakım	**0,567**	**0,001**
Dil	**0,731**	**<0,001**
Total	**0,772**	**<0,001**

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

6.28. OSB Grubunda Nötrofil Lenfosit Oranı ile ÇDKL 1.5-5 Puanları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Otizm grubunda, nötrofil lenfosit oranı ile ÇDKL 1.5-5 puanları arasındaki ilişki incelendiğinde, anksiyete depresyon alt puanı ile nötrofil lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,674; p<0,001), sosyal içe dönüklük alt puanı ile nötrofil lenfosit oranı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf düzeyde bir ilişki (r=0,373; p=0,036), uyku sorunu alt puanı ile nötrofil lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki (r=0,473; p=0,006), saldırganlık alt puanı ile nötrofil lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,601; p<0,001), dikkat sorunları alt puanı ile nötrofil lenfosit oranı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,643; p<0,001), total puan ile nötrofil lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki bulunmuştur (r=0,657; p<0,001). Somatik belirti alt puanı ile nötrofil lenfosit oranı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (r= -0,273; p=0,130).

Tablo 29. Otizm grubunda nötrofil lenfosit oranı ile CBCL puanları arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Nötrofil lenfosit oranı	
	r	p
Anksiyete depresyon	**0,674**	**<0,001**
Somatik	-0,273	0,130
Sosyal içe dönüklük	**0,373**	**0,036**
Uyku sorunu	**0,473**	**0,006**
Saldırganlık	**0,601**	**<0,001**
Dikkat sorunları	**0,643**	**<0,001**
Toplam puan	**0,657**	**<0,001**

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

6.29. OSB Grubunda NGAL Düzeyleri ile ÇODÖ Puanları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Otizm grubunda ÇODÖ puanları ile NGAL düzeylerinin ilişkisi incelendiğinde; toplam puan ile NGAL düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,944; p<0,001), insanlarla ilişki alt puanı ile NGAL düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,687; p<0,001), taklit alt puanı ile NGAL düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,724; p<0,001), duygusal tepkiler alt puanı ile NGAL düzeyi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki bulunmuştur, bedenin kullanımı alt puanı ile NGAL düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,742; p<0,001), nesne kullanımı alt puanı ile NGAL düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki (r=0,518; p=0,002), değişikliğe uyum alt puanı ile NGAL düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,738; p<0,001), görsel yanıt alt puanı ile NGAL düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki (r=0,405; p=0,022), dinleme yanıtı alt puanı ile NGAL düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,684; p<0,001), tat koku dokunma yanıtı alt puanı ile NGAL düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,739; p<0,001), korku sinirlilik alt puanı ile NGAL düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,708; p<0,001), sözel iletişim alt puanı ile NGAL düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki (r=0,51;

p=0,003), sözel olmayan iletişim alt puanı ile NGAL düzeyi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf düzeyde bir ilişki (r=0,366; p=0,04), etkinlik düzeyi alt puanı ile NGAL düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki (r=0,447; p=0,01), zihinsel tepkiler alt puanı ile NGAL düzeyi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,645; p<0,001), genel izlenim ile NGAL düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki (r=0,476; p=0,006) bulunmuştur.

Tablo 30. Otizm grubunda NGAL ile ÇODÖ puanları arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Ngal düzeyi	
	r	p
ÇODÖ puanı total	**0,944**	**<0,001**
ÇODÖ insanlarla ilişki alt puanı	**0,687**	**<0,001**
ÇODÖ taklit alt puanı	**0,724**	**<0,001**
ÇODÖ duygusal tepkiler alt puanı	**0,794**	**<0,001**
ÇODÖ bedenin kullanımı alt puanı	**0,742**	**<0,001**
ÇODÖ nesne kullanımı alt puanı	**0,518**	**0,002**
ÇODÖ değişikliğe uyum alt puanı	**0,738**	**<0,001**
ÇODÖ görsel yanıt alt puanı	**0,405**	**0,022**
ÇODÖ dinleme yanıtı alt puanı	**0,684**	**<0,001**
ÇODÖ tat koku dokunma yanıtı alt puanı	**0,739**	**<0,001**
ÇODÖ korku sinirlilik alt puanı	**0,708**	**<0,001**
ÇODÖ sözel iletişim alt puanı	**0,510**	**0,003**
ÇODÖ sözel olmayan iletişim alt puanı	**0,366**	**0,040**
ÇODÖ etkinlik düzeyi alt puanı	**0,447**	**0,010**
ÇODÖ zihinsel tepkiler alt puanı	**0,645**	**<0,001**
ÇODÖ genel izlenim puanı	**0,476**	**0,006**

r: Spearman’s rho korelasyon katsayısı

6.30. OSB Grubunda NGAL Düzeyleri ile ODKL Puanları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Otizm grubunda NGAL değerlerinin ODKL puanları ile ilişkisi değerlendirildiğinde; duyusal alt puan ile NGAL düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf

düzeyde bir ilişki (r=0,391; p=0,027), ilişki kurma alt puanı ile NGAL düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki (r=0,48; p=0,005), beden ve nesne kullanımı alt puanı ile NGAL düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,669; p<0,001), sosyal beceri ve öz bakım alt puanı ile NGAL düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki (r=0,564; p=0,001), dil alt puanı ile NGAL düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,805; p<0,001), total puan ile NGAL düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,835; p<0,001) bulunmuştur.

Tablo 31. Otizm grubunda NGAL düzeyleri ile ODKL puanları arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Ngal düzeyi	
	r	p
Duyusal	**0,391**	**0,027**
İlişki kurma	**0,480**	**0,005**
Beden ve nesne	**0,669**	**<0,001**
Sosyal ve özbakım	**0,564**	**0,001**
Dil	**0,805**	**<0,001**
Total	**0,835**	**<0,001**

r: Spearman’s rho korelasyon katsayısı

6.31. OSB Grubunda NGAL Düzeyleri ile ÇDKL 1.5-5 Puanları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Otizm grubunda NGAL düzeyleri ile ÇDKL 1.5-5 puanları arasındaki ilişkiye bakıldığında; anksiyete depresyon alt puanı ile NGAL düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,705; p<0,001), sosyal içe dönüklük alt puanı ile NGAL düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki (r=0,524; p=0,002), uyku sorunu alt puanı ile NGAL düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki (r=0,455; p=0,009), saldırganlık alt puanı ile NGAL düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki (r=0,577; p=0,001), dikkat sorunları alt puanı ile NGAL düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,658; p<0,001), total puan ile NGAL düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,737;

p<0,001) bulunmuştur. Somatik belirti alt puanı ile NGAL arasında ise bir ilişki saptanmamıştır (r=0,186; p=0,308).

Tablo 32. Otizm grubunda NGAL ile ÇDKL 1.5-5 değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Ngal düzeyi	
	r	p
Anksiyete depresyon	**0,705**	**<0,001**
Somatik	-0,186	0,308
Sosyal içe dönüklük	**0,524**	**0,002**
Uyku sorunları	**0,455**	**0,009**
Saldırganlık	**0,577**	**0,001**
Dikkat sorunları	**0,658**	**<0,001**
Toplam puan	**0,737**	**<0,001**

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

6.32. OSB Grubunda TNF Alfa Düzeyleri ÇODÖ Puanları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Otizm grubunda TNF alfa düzeyleri ile ÇODÖ puanları ilişkisi incelendiğinde; total puan ile TNF alfa düzeyi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,931; p<0,001), insanlarla ilişki alt puanı ile TNF alfa düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,654; p<0,001), taklit alt puanı ile TNF alfa düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,701; p<0,001), duygusal tepkiler alt puanı ile TNF alfa düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,777; p<0,001), bedenin kullanımı alt puanı ile TNF alfa düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,708; p<0,001), nesne kullanımı alt puanı ile TNF alfa düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki (r=0,512; p=0,003), değişikliğe uyum alt puanı ile TNF alfa düzeyi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,764; p<0,001), görsel yanıt alt puanı ile TNF alfa düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf düzeyde bir ilişki (r=0,36; p=0,043), dinleme yanıtı alt puanı ile TNF alfa düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,659; p<0,001), tat koku dokunma yanıtı alt puanı ile TNF alfa düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,816; p<0,001), korku sinirlilik alt puanı ile TNF alfa düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,639; p<0,001), sözel

iletişim alt puanı ile TNF alfa düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki (r=0,501; p=0,003), sözel olmayan iletişim alt puanı ile TNF alfa düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki (r=0,406; p=0,021), etkinlik düzeyi alt puanı ile TNF alfa düzeyi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki (r=0,442; p=0,011), zihinsel tepkiler alt puanı ile TNF alfa düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,6; p<0,001), genel izlenim alt puanı ile TNF alfa düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki (r=0,452; p=0,009) bulunmuştur.

Tablo 33. Otizm grubunda TNF alfa düzeyleri ile ÇODÖ puanları arasındaki ilişkinin incelenmesi

	TNF alfa düzeyi	
	r	p
	0,931	**<0,001**
ÇODÖ puanı total	**0,654**	**<0,001**
ÇODÖ insanlarla ilişki alt puanı	**0,701**	**<0,001**
ÇODÖ taklit alt puanı	**0,777**	**<0,001**
ÇODÖ duygusal tepkiler alt puanı	**0,708**	**<0,001**
ÇODÖ bedenin kullanımı alt puanı	**0,512**	**0,003**
ÇODÖ nesne kullanımı alt puanı	**0,764**	**<0,001**
ÇODÖ değişikliğe uyum alt puanı	**0,360**	**0,043**
ÇODÖ görsel yanıt alt puanı	**0,659**	**<0,001**
ÇODÖ dinleme yanıtı alt puanı	**0,816**	**<0,001**
ÇODÖ tat koku dokunma yanıtı alt puanı	**0,639**	**<0,001**
ÇODÖ korku sinirlilik alt puanı	**0,501**	**0,003**
ÇODÖ sözel iletişim alt puanı	**0,406**	**0,021**
ÇODÖ sözel olmayan iletişim alt puanı	**0,442**	**0,011**
ÇODÖ etkinlik düzeyi alt puanı	**0,600**	**<0,001**
ÇODÖ zihinsel tepkiler alt puanı	**0,452**	**0,009**
ÇODÖ genel izlenim puanı		

r: Spearman’s rho korelasyon katsayısı

6.33. OSB Grubunda TNF Alfa Düzeyleri ODKL Puanları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Otizm grubunda TNF alfa düzeyleri ile ODKL puanları arasındaki ilişkiye bakıldığında; duyusal tepki alt puanı ile TNF alfa düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf düzeyde bir ilişki (r=0,359; p=0,044), ilişki kurma alt puanı ile TNF alfa düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki (r=0,474; p=0,006), beden ve nesne kullanımı alt puanı ile TNF alfa düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,622; p<0,001), sosyal beceri ve öz bakım alt puanı ile TNF alfa düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,63; p<0,001), dil alt puanı ile TNF alfa düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,795; p<0,001), total puanı ile TNF alfa düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,816; p<0,001) bulunmuştur.

Tablo 34. Otizm grubunda TNF alfa düzeyleri ile ODKL puanları arasındaki ilişkinin incelenmesi

	TNF alfa düzeyi	
	r	p
Duyusal	**0,359**	**0,044**
İlişki kurma	**0,474**	**0,006**
Beden ve nesne	**0,622**	**<0,001**
Sosyal ve özbakım	**0,630**	**<0,001**
Dil	**0,795**	**<0,001**
Toplam	**0,816**	**<0,001**

r: Spearman’s rho korelasyon katsayısı

4.34. OSB Grubunda TNF Alfa Düzeyleri ÇDKL 1.5-5 Puanları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Otizm grubunda TNF alfa düzeyleri ile ÇDKL 1.5-5 puanları arasındaki ilişki incelendiğinde; anksiyete depresyon alt puanı ile TNF alfa düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,716; p<0,001), sosyal içe dönüklük alt puanı ile TNF alfa düzeyi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf düzeyde bir ilişki (r=0,381; p=0,031), uyku sorunu alt puanı ile TNF alfa düzeyi arasında

istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki (r=0,408; p=0,021), saldırganlık alt puanı ile TNF alfa düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki (r=0,589; p<0,001), dikkat sorunları alt puanı ile TNF alfa düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,642; p<0,001), total puan ile TNF alfa düzeyi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,661; p<0,001) bulunmuştur. Somatik alt puanı ile TNF alfa seviyesi arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 35. Otizm grubunda TNF alfa düzeyleri ile ÇDKL 1.5-5 değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

	TNF alfa düzeyi	
	r	p
Anksiyete depresyon	**0,716**	**<0,001**
Somatik	-0,221	0,225
Sosyal içe dönüklük	**0,381**	**0,031**
Uyku sorunu	**0,408**	**0,021**
Saldırganlık	**0,589**	**<0,001**
Dikkat	**0,642**	**<0,001**
Toplam	**0,661**	**<0,001**

r: Spearman’s rho korelasyon katsayısı

4.35. Sağlıklı Kontrol Grubunda Nötrofil Değerleri ile ÇDKL 1.5-5 Puanları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Sağlıklı kontrol grubunun ÇDKL 1.5-5 puanları ile nötrofil değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde; saldırganlık alt puanı ile nötrofil sayısı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki (r=0,486; p=0,005), dikkat sorunları alt puanı ile nötrofil sayısı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki r=0,578; p=0,001), total puan ile nötrofil sayısı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki (r=0,514; p=0,003) bulunmuştur. Anksiyete depresyon, somatik belirtiler, sosyal içe dönüklük, uyku sorunu alt puanları ile nötrofil sayısı arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Tablo 36. Sağlıklı grubunda nötrofil sayısı ile ÇDKL 1.5-5 değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Nötrofil sayısı	
	r	p
Anksiyete depresyon	0,117	0,524
Somatik	0,013	0,945
Sosyal içe dönüklük	0,168	0,359
Uyku sorunu	0,039	0,831
Saldırganlık	**0,486**	**0,005**
Dikkat sorunları	**0,578**	**0,001**
Toplam	**0,514**	**0,003**

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

4.36. Sağlıklı Kontrol Grubunda Nötrofil Lenfosit Oranı ile ÇDKL 1.5-5 Puanları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Sağlıklı kontrol grubunda nötrofil lenfosit oranı ile ÇDKL 1.5-5 alt puanı ilişkisine bakıldığında; saldırganlık alt puanı ile nötrofil lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı orta şiddette bir ilişki (r=0,43; p=0,014), dikkat sorunları alt puanı ile nötrofil lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı orta şiddette bir ilişki (r=0,469; p=0,007), total puan ile nötrofil lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı orta şiddette bir ilişki (r=0,438; p=0,012) bulunmuştur. Anksiyete depresyon, somatik belirti, sosyal içe dönüklük, uyku sorunu puanları ile nötrofil lenfosit oranı arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 37. Sağlıklı grubunda nötrofil lenfosit oranı ile ÇDKL 1.5-5 değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Nötrofil lenfosit oranı	
	r	p
Anksiyete depresyon	0,058	0,754
Somatik	-0,065	0,724
Sosyal içe dönüklük	-0,316	0,078
Uyku sorunu	-0,044	0,811
Saldırganlık	**0,43**	**0,014**
Dikkat sorunları	**0,469**	**0,007**
Toplam	**0,438**	**0,012**

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

4.32. Sağlıklı Kontrol Grubunda NGAL ile ÇDKL 1.5-5 Puanları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Sağlıklı kontrol grubunda NGAL düzeyleri ile ÇDKL 1.5-5 puanları ilişkisine bakıldığında; saldırganlık ile Ngal düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf düzeyde bir ilişki (r=0,378; p=0,033), dikkat sorunları alt puanı ile Ngal düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki (r=0,488; p=0,005), total puan ile Ngal düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki (r=0,507; p=0,003) bulunmuştur. Anksiyete depresyon, somatik belirti, sosyal içe dönüklük, uyku sorunu puanları ile NGAL düzeyleri arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 38. Sağlıklı grubunda NGAL ve ÇDKL 1.5-5 değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Ngal düzeyi	
	r	p
Anksiyete depresyon	0,185	0,31
Somatik	-0,021	0,909
Sosyal içe dönüklük	0,267	0,14
Uyku sorunu	0,029	0,877
Saldırganlık	**0,378**	**0,033**
Dikkat sorunları	**0,488**	**0,005**
Toplam	**0,507**	**0,003**

r: Spearman’s rho korelasyon katsayısı

4.33. Sağlıklı Kontrol Grubunda TNF Alfa ile ÇDKL 1.5-5 Puanları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Sağlıklı kontrol grubunda TNF alfa düzeyleri ile ÇDKL 1.5-5 puanları ilişkisi incelendiğinde; saldırganlık alt puanı ile TNF alfa düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki (r=0,456; p=0,009), dikkat sorunları alt puanı ile TNF alfa düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki (r=0,533; p=0,002), total puan ile TNF alfa düzeyi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki (r=0,491; p=0,004) bulunmuştur. Anksiyete depresyon, somatik belirti, sosyal içe dönüklük, uyku sorunu puanları ile TNF alfa düzeyleri arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 39. Sağlıklı grubunda TNF-alfa düzeyleri ile ÇDKL 1.5-5 değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

	TNF alfa düzeyi	
	r	p
Anksiyete depresyon	0,096	0,602
Somatik	-0,034	0,855
Sosyal içe dönüklük	0,176	0,336
Uyku sorunu	0,092	0,617
Saldırganlık	**0,456**	**0,009**
Dikkat sorunları	**0,533**	**0,002**
Toplam Puan	**0,491**	**0,004**

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

4.34. NGAL'ın ilişkili immün belirteçler ile ilişkisinin incelenmesi:

NGAL'ın ilişkili immün belirteçler ile ilişkisi incelendiğinde, nötrofil sayısı ile Ngal düzeyi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,99; p<0,001), Nötrofil lenfosit oranı ile Ngal düzeyi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,845; p<0,001) ve TNF alfa düzeyi ile Ngal düzeyi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,988; p<0,001) bulunmuştur.

Tablo 40. Ngal düzeyi ile TNF, nötrofil ve nötrofil lenfosit oranı arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Ngal düzeyi	
	r	p
Nötrofil sayısı	**0,990**	**<0,001**
Nötrofil lenfosit oranı	**0,845**	**<0,001**
TNF alfa düzeyi	**0,988**	**<0,001**

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

4.34. TNF alfa Düzeyi ile Nötrofil ve Nötrofil Lenfosit Oranı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

TNF alfa düzeyi ile nötrofil ve nötrofil lenfosit oranı arasındaki ilişki incelendiğinde; nötrofil sayısı ile TNF alfa düzeyi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,992; p<0,001) ve nötrofil lenfosit oranı ile TNF alfa düzeyi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok yüksek düzeyde bir ilişki (r=0,841; p<0,001) bulunmuştur.

Tablo 41. TNF ile nötrofil ve nötrofil lenfosit oranı arasındaki ilişkinin incelenmesi

	TNF alfa düzeyi	
	r	p
Nötrofil sayısı	0,992	**<0,001**
Nötrofil lenfosit oranı	0,841	**<0,001**

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

7. TARTIŞMA

Çalışmamızda OSB tanısı olan 24-60 ay arasındaki çocukların, cinsiyet açısından eşleştirilmiş ve yaş açısından benzer sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubuna kıyasla nötrofil sayısı, nötrofil lenfosit oranı, TNF-alfa ve NGAL parametreleri bakımından değerlendirilmesine yer verilmiştir.

Bu çalışma ile bağışıklık sisteminde ve enflamatuar süreçlerde önemli rol oynayan ve çeşitli lipofilik moleküllerin taşıyıcısı olarak yaygın metabolik işlevleri olan bir glikoprotein olan NGAL'ın çocukluk çağı otizminin etiyopatogenezindeki rolünün değerlendirilmesi ve otizmde sorunlu davranışların şiddeti ve otizm belirti şiddeti ile ilişkisinin incelemesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda, NGAL'ın dolaşımdaki ana kaynağı olan nötrofillerin sayısı ve nötrofil ile ilişkili parametreler olan TNF-α ve NLO değerleri de incelenmiştir. Çalışmamız, bildiğimiz kadarıyla OSB tanısı olan çocuklarda NGAL ölçümü üzerinden immün sistemin otizm etiyopatogenezindeki rolünü incelemeye yönelik olarak gerçekleştirilmiş ilk çalışmadır.

Çalışmamızda, NGAL'ın otizm tanısı konulmasında ve otizm şiddetinin değerlendirilmesinde destekleyici bir biyokimyasal belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağı ve belirteç özelliği için gerekli kesim değerlerinin ne olacağı da çalışılmıştır. Ayrıca olgulara ilişkin, otizm belirti şiddeti gibi özelliklerin NGAL ve ilgili parametreler ile ilişkileri incelenmiştir.

7.1. Sosyodemografik Verilerin Değerlendirilmesi

OSB ve kontrol grubu çocukların sosyodemografik ve klinik verileri incelendiğinde; araştırmaya dâhil edilen çocukların seçiminde gruplar arasında yaş açısından benzer çocukların çalışmaya alınması ve gruplar arasında cinsiyet eşleştirmesi yapılmış olması nedeniyle iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum, iki grup arasındaki karşılaştırmalarda karıştırıcı değişkenleri olabildiğince kontrol edebilmek açısından olumlu bir sonuç olarak değerlendirilebilir.

İki grup, okula gitme durumu bakımından değerlendirildiğinde, OSB grubunun kreş ve okul öncesi eğitime gitme oranlarının kontrollerden belirgin düşük olduğu görülmüştür. Literatürde, okul öncesi eğitim kurumlarının, otizm gibi gelişimsel bozuklukları olan çocukları kabul etme konusunda isteksiz olduğunu bildiren çalışmalara dayanarak ve 2020 yılı itibarı ile, Türkiye genelinde sadece 28 ilde 52 özel eğitim anaokulu bulunduğu da göz önüne

alını, OSB'li çocukların ebeveynlerinin çocuklarını okul öncesi eğitime kaydettirme konusunda zorluk yaşadıkları öne sürülebilir [366-368].

OSB ve kontrol grubu çocukların ebeveynlerinin sosyodemografik ve klinik özelliklerine ilişkin veriler değerlendirildiğinde, OSB grubunda ebeveynlerin boşanmış olma oranının sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum, OSB'li bir çocuğu olan ailelerde, ebeveynler arasında artmış marital problemler ve genel popülasyona kıyasla daha yüksek boşanma oranları bildiren literatürdeki çalışmalar ile uyumludur [369, 370].

Sosyoekonomik seviye bakımından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ve çalışmaya alınan tüm çocukların %46,9'unun ailelerin yüksek SES'e sahip olduğu saptanmıştır. Örneklemdeki her iki grubun da yüksek-orta SES'e sahip olmasının çalışmanın gerçekleştirildiği merkezin Türkiye'nin başkenti olan Ankara'daki üçüncü basamak bir merkez olması nedeni ile olabileceği düşünülmüştür. Literatürde OSB ve SES ilişkisine dair çelişkili sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur. Yüksek SES 'e sahip ailelerdeki çocuklarda artmış OSB riski bildiren çalışmaların yanı sıra böyle bir ilişki olmadığını savunan çalışmalar da vardır. İlginç olarak, yüksek SES ile OSB arasındaki ilişkinin immün sistem aracılı olabileceği ve doğum öncesi veya erken dönem doğum sonrası mikrobiyal maruziyetin olmamasının ya da az olmasının bu ilişkide belirleyici olduğu öne sürülmüştür [371]. Ancak bu çalışmada böyle bir ilişki ortaya konmamıştır.

Çalışmamızda, iki grup arasında anne ve baba yaşı ile anne ve babaların eğitim düzeyine ilişkin anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgu, OSB açısından ileri anne ve baba yaşının risk faktörü olduğunu öne süren çalışmaları desteklememektedir [372], ancak bu alandaki çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymaktadır ve OSB etiyopatogenezinde ebeveyn yaşının rolünü araştıran daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

OSB ve kontrol grupları arasında, annede tıbbi hastalık mevcudiyeti bakımından anlamlı farklılık saptanmıştır. OSB grubundaki çocukların annelerinin %50'sinde bilinen bir tıbbi hastalık mevcut iken bu oran kontrol grubundaki anneler için %25 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda, OSB'li çocukların annelerinde en sık görülen hastalıklar sırası ile astım, hipotiroidi ve hipertansiyondur. Bu bulgu, OSB'li çocukların annelerinde astım gibi artmış otoimmün bozuklar bildiren önceki çalışmaları desteklemektedir [373]. Literatürde, anormal maternal tiroit fonksiyonu da, özellikle yetersiz maternal serbest tiroksin hormonu, OSB için artan risk ile ilişkilendirilmiştir [374]**.** İlginç bir nokta ise, yakın tarihli bir hayvan çalışmasında maternal hipertansiyonun yavrularda sosyal davranışlarda azalma ve OSB ile ilişkili genlerin serebellumdaki ekspresyonunda farklılıklar ile ilişkili olduğunun gösterilmiş

olmasıdır [375]. Maternal hipertansiyon ve OSB ilişkisinin, intrauterin çevre ile çocuklarda MSS gelişimi arasındaki ilişkinin daha kapsamlı anlaşılması noktasında önem taşıyabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda, iki grup arasında annelerde psikiyatrik hastalık ile babalarda fiziksel hastalık varlığı açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bununla beraber, kontrollere kıyasla OSB'li çocukların babalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış psikiyatrik bozukluk tanısı olduğu saptanmıştır. Örneklemimizde, OSB'li çocukların babalarında en sık görülen psikiyatrik bozukluklar sırası ile depresyon ve alkol kullanım bozukluğudur. Çeşitli araştırmalar, OSB'li çocukların ebeveynlerinde sağlıklı kontrollere göre artmış psikiyatrik bozukluk görülme sıklığı bildirmiştir ancak genellikle annelerde artmış ruhsal stres ve psikiyatrik semptomlar bildirilmektedir [376]. Çalışmamızda, OSB'li çocukların babalarında görülen depresyon ve alkol kötüye kullanım bozukluğunun baş etme becerileri ve stratejileri ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bir çalışma, OSB'li çocuğu olan babaların annelere göre bir baş etme stratejisi olarak sosyal destek arama olasılığının daha düşük olduğunu göstermiştir [377]. Ayrıca otizm ve alkol kötüye kullanımının ortak bir biyolojik zemini olduğuna işaret eden bir çalışma *otizme yatkınlık aday geni 2* (AUTS2) 'nin alkol kullanımı ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur [378]. Diğer bir çalışma ise, ailesinde alkol kötüye kullanımı bozukluğu öyküsü olan kişilerde artmış OSB riski olduğunu göstermiştir [379]. Bu çalışmalar ışığında, OSB'li çocukların babalarında artmış alkol kullanım bozukluğu görülme sıklığının biyolojik bir temele dayandığı da düşünülebilir.

Çalışmamızda, iki grup arasında kardeş sayıları, kardeşlerde tıbbi ve ruhsal hastalık oranları bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürdeki aksini gösteren çalışmalar olmasına rağmen bizim çalışmamıza benzer bulgular ortaya koyan çalışmalar da vardır [380].

7.2. Prenatal, Natal ve Postnatal Özelliklere İlişkin Verilerin Değerlendirilmesi

İki grup arasında gebeliğin planlı olup olmaması ve gebelikte düzenli takip açısından bir fark saptanmamıştır. Yakın tarihli ve Türkiye popülasyonunda gerçekleştirilmiş bir çalışma, OSB'li çocukların annelerinin gebeliklerinin plansız olma oranını sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulmuştur ve gebeliğin planlı olup olmamasının, fetüsün erken dönemdeki alkol, ilaçlar gibi etmenlere maruziyeti açısından önemli olabileceği düşünülmektedir [381].

Çalışmamızda, annenin gebelikte enfeksiyon geçirme oranı bakımından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Önceki epidemiyolojik çalışmalar, annenin gebelikte

viral enfeksiyon geçirmesinin OSB riskini arttırdığını ortaya koymuştur. Bazı hayvan çalışmaları da, OSB ile ilişkili bazı davranışların, gebelik sırasında annenin enfeksiyöz ajanlara maruz kalmasıyla indüklenebileceğini göstermiştir [382, 383]. Literatürde bizim çalışmamızda olduğu gibi annenin gebelikte enfeksiyon geçirmesi ile OSB arasında bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [384]. Çalışmalardaki örneklem büyüklüğü ve seçimi ile metodolojik farklılıkların, çalışmalar arasındaki tutarsızlığı açıklayabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda iki grup arasında anlamlı olarak farklı bulunan bir değişken annenin gebelikte folik asit kullanımıdır. OSB'li çocuğu olan annelerin gebeliklerinde folik asit desteği almış olma oranları, sağlıklı kontrol grubunun annelerine göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, literatürdeki bazı çalışmaları desteklemektedir. Özellikle son 10 yılda, gebelik döneminde annenin folik asit takviyesi alması ile çocuklarda OSB riski arasındaki ilişki yoğun şekilde araştırılan bir alan olmuştur. Bu konudaki ilk çalışmalar, gebelikte folik asit takviyesi kullanımının çocuklarda OSB riskini azalttığını göstermesine karşın, son 20 yıldır gebelikte folik asit kullanma yaygınlığı artmasına rağmen OSB prevelansında bir azalma görülmemiştir [385]. OSB ve folik asit takviyesi ilişkisini ele alan diğer çalışmalar ise; folik asit takviyelerinin OSB riskini arttırıyor olabileceğini işaret etmiştir [386]. Folik asit, homosistein konsantrasyon seviyesinin önemli bir belirleyicisidir ve son yıllardaki çalışmalar OSB, folik asit ve homosistein ilişkisi üzerine odaklanmaktadır.

Çalışmamızda araştırılan diğer değişkenler olan gebelikte progesteron ve antikoagülan kullanımı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Gebelikte progesteron seviyeleri ve OSB ilişkisi henüz açık olmasa da, literatürdeki bir çalışma, gebelikte düşük progesteron seviyeleri ile ilişkilendirilen bazı obstetrik durumların OSB'li çocuğu olan annelerde artmış olduğunu göstermiştir [387]. Bir diğer çalışma ise, gebelikte progesteron tedavisinin OSB için anlamlı bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur [388]. Her ne kadar bazı OSB'li çocuklar ve aile üyelerinin kan pıhtılaşmasında önemli anormallikler gösterdiği bildirilmiş olsa da literatürde gebelikte antikoagülan kullanımı ile OSB ilişkisi az ele alınan bir konudur [389].

Çalışmamızda, annelerin gebelikteki stres yaşantıları açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Araştırmalar, prenatal dönemdeki anne stresinin nörogelişimsel bozukluklar için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir; ancak az sayıda çalışma, annenin gebelikteki stresinin çocuklarda otizm riski ile ilişkisini ele almıştır [390]. Bu konuda gerçekleştirilen bir çalışmada, gebelik sırasında annenin aile içi şiddete maruz kalmasının, çocuklarda OSB riski ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir [391]. Bir diğer

çalışmada ise, gebelikleri sırasında stres yaşayan annelerin çocuklarında artmış OSB riski olduğu saptanmıştır[392]. Ancak, bizim çalışmamızdaki gibi annenin gebelik döneminde yaşadığı stres ile çocuklarda OSB riski arasında bir ilişki saptamayan çalışmalar da mevcuttur [393].

Çocukların doğum öyküsü özellikleri incelendiğinde, iki grup arasında doğum zamanları, doğum şekilleri ve doğum komplikasyonu açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu sonuçlar, alandaki pek çok çalışmanın bildirdiği sonuçlar ile farklılık göstermektedir. Güncel çalışmalar, preterm çocuklarda OSB görülme sıklığının belirgin şekilde arttığını bildirmiştir ve erken doğumun OSB için bir risk faktörü olabileceği öne sürülmektedir[394]. Ayrıca çalışmalar, vajinal doğumla karşılaştırıldığında sezaryen doğumun OSB ile orta düzeyde pozitif yönde bir ilişkisi olduğunu ortaya koymaktadır [395]. Sezaryen doğum ve OSB arasındaki potansiyel ilişki ile ilgili birkaç hipotez vardır. İlki, sezaryen ile doğan çocukların bağırsak mikrobiyotasının vajinal yolla doğanlardan farklı olmasıdır. Bozulmuş mikrobiyotanın hayvan modellerinde davranışsal profilleri değiştirdiği gösterildiğinden, bu faktörün OSB gelişiminde bir etken olması muhtemeldir. Ayrıca, vajinal doğum stresinin hipotalamik-hipofiz-adrenal aksı ve bağışıklık sistemini aktive ettiğine dair kanıtlar mevcuttur ve bu mekanizma aracılığı ile doğum şeklinin OSB ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Sezaryen ile doğumun OSB gelişimi üzerindeki etkisine ilişkin bir başka olası açıklama, spontan doğumdan kaçınmak için elektif sezaryenin gebeliğin 37-39 haftalarında gerçekleştirilmesidir. Anne karnındaki son birkaç haftanın beyin gelişimi açısından önemli olması muhtemeldir ve bu nedenle zamanından erken doğmanın psikiyatrik bozukluk geliştirme riskinde artışa sebep olabileceği düşünülmektedir [395]. Bizim çalışmamızda benzer sonuçların ortaya konmamasının ise örneklem büyüklüğü ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

7.3. Gelişimsel ve Klinik Özelliklere İlişkin Verilerin Değerlendirilmesi

Çocukların gelişim basamakları değerlendirildiğinde, iki grup arasında yürüme ve konuşma zamanları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Bu bulgular literatür ile uyumludur. OSB, atipik koordinasyon ve postür ile değişmiş istemli hareket hızı dahil olmak üzere bir dizi motor farklılık ile ilişkilendirilmiştir [396]. OSB'de yürümeye başlama yaşının tipik gelişen çocuklara göre daha geç olduğu bildirilmektedir. Yakın tarihli bir çalışmanın ortaya koyduğu, tanı kriterlerini karşılamayacak seviyede OSB belirtileri gösteren çocuklara kıyasla OSB tanısı alan çocuklarda yürümenin daha geç başladığını gösteren sonuçlar, otizm belirtileri ile ilişkili olarak yürümeye başlama yaşının

değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır [397]. Dil gelişimindeki gecikmeler ve bozukluklar ise, tipik olarak otizm tanısı konan çocuklarda en yaygın görülen belirtilerdir [398]. Çalışmamızda çocukların gelişimsel basamakları bakımından önceki çalışmalar ile benzer bulgular elde edilmiştir.

Çalışmamızda duyusal hassasiyet varlığı her iki grup için ebeveyn bildirimine göre değerlendirilmiştir. OSB'li çocuklarda duyusal hassasiyet anlamlı şekilde daha yüksek oranda saptanmıştır. Araştırmalarda, OSB'li çocuklarda duyusal sorunların sıklıkla görüldüğü bildirilmektedir ve DSM-5 OSB tanı kriterlerinde yer alan "sınırlı ve yineleyici ilgi, davranış ve etkinlikler" alanına duyusal uyaranlara karşı aşırı ya da yetersiz tepki gösterme ve duyusal uyaranlarla olağandışı biçimlerde ilgilenme ölçütü eklenmiştir. Bu bakımdan çalışmamızın ortaya koyduğu bulgular literatür ile uyumludur [399].

Otizmli çocukların klinik özellikleri değerlendirildiğinde, çocukların belirtilerinin genellikle ilk olarak ebeveynler tarafından fark edildiği, en sık fark edilen belirtinin konuşmama olduğu ve çocukların %9,4'ünün gelişiminde duraklama/gerileme öyküsünün olduğu görülmüştür. OSB'li çocukların ebeveynlerinin sıklıkla 24 ay kadar erken bir dönemde çocuklarının atipik gelişimi ile ilişkili kaygılarının olduğu saptanmıştır ve OSB belirtilerini genellikle ilk olarak ebeveynler fark etmektedirler [400]. OSB'de ilk fark edilen belirtinin en sık konuşma ve dil gelişimindeki gecikmeler olduğu gösterilmiştir ve çalışmamız da benzer bir sonuç ortaya koymaktadır [401]. Gelişimde duraklama/gerileme ise OSB popülasyonunda farklı çalışmalarda değişen oranlarda bildirilmiştir. Bir meta-analiz, OSB'si olan bireylerin %32,1'inin bir tür gelişimsel gerileme yaşadığını ortaya koymuştur ancak çalışmalar arasında bu oranlar büyük farklılıklar göstermektedir ve bu durum metodolojik farklılıklarla ilişkilendirilmiştir[402].

Çalışmamızda OSB grubunda yer alan çocukların %78,1'ine bilişsel gelişmede gecikme eş tanısının eşlik ettiği ve %46,9'unun hafif düzeyde bilişsel gelişmede gecikmesi olduğu saptanmıştır. Bilişsel gelişmede gecikmenin, OSB'lilerin %25-75'inde görüldüğü ve tanımlayıcı bir özellik olmamasına karşın oldukça sık görülen bir komorbid durum olduğu farklı çalışmalar ile ortaya konmuştur [403]. Çalışmamızda da bu bakımdan literatür ile uyumlu bulgular elde edilmiştir.

7.4. Ölçeklere İlişkin Verilerin Değerlendirilmesi

Günümüzde Otizm Tanılayıcı Görüşme - Revize Edilmiş (OTG-R) ve Otizm Tanılama Gözlemi Ölçeği (ATGÖ), OSB tanısı için "altın standart" araçlar olarak kabul edilmekle

birlikte, otizmin gerçek "altın standart" sınıflandırma ve tanı aracının, çalışmamızda da OSB tanısını koymak ve şiddetini derecelendirmek için kullandığımız multidisipliner bir ekibin klinik değerlendirmesi olduğu kabul edilmektedir [404]. Araştırmamızda, OSB tanısı koymak ve bozukluğun şiddetini derecelendirmek için bebek ekibinin klinik değerlendirmesinin yanı sıra Çocukluk Dönemi Otizm Dereceleme Ölçeği (ÇODÖ) ve Otizm Davranış Kontrol Listesi (ODKL) gibi araçlar da kullanılmıştır. Araştırmamızdaki OSB grubunu oluşturan çocukların ÇODÖ puanları değerlendirildiğinde, ÇODÖ total ortalama puanlarının 43,13 puan olduğu saptanmıştır. Bir çalışmada, çalışmaya alınan çocukların %64,7'sine ÇODÖ kullanılarak OSB tanısı konulurken, bu çocuklar ATGÖ kullanılarak değerlendirildiğinde çocukların %98,4'ü OSB tanısı almıştır. Araştırmacılar, ÇODÖ'nün OSB tanısı koyma konusunda en özgül tanı araçlarından biri olduğunu öne sürmüştür [405]. Bu bulgular ışığında çalışmamızda multidisipliner bir ekibin klinik gözlemi ve ÇODÖ uygulamasına dayanarak tanı konulması OSB tanılarının güvenilir olduğunu gösterebilir ve bu durum, çalışmamız açısından güçlü bir özellik olarak kabul edilebilir.

Çalışmaya alınan OSB'li çocukların ebeveynleri tarafından doldurulan bir ölçek olan ODKL puanları da değerlendirilmiştir. Çalışmamızdaki OSB'li çocukların ortalama ODKL puanlarının 110,50 puan olduğu saptanmıştır. ODKL için farklı kesim noktaları öneren çalışmalar olmasına karşın, çalışmaya aldığımız OSB'li çocukların ortalama puanları bütün önerilen kesim noktaları açısından OSB için belirleyici eşiğin üzerindedir[406]. Bu durum çalışmamıza alınan OSB'li çocukların, OSB tanısının güvenilirliğini destekler niteliktedir ve araştırmamız açısından güçlü bir özellik olarak kabul edilebilir.

Çalışmaya alınan her iki grup için ebeveynler tarafından ÇDKL 1.5-5 formu doldurulmuştur. OSB grubunun ÇDKL 1.5-5 ortalama toplam puanı ve tüm alt ölçek puanları ile sağlıklı kontrol grubunun ÇDKL 1.5-5 ortalama toplam puanı ve tüm alt ölçek puanları arasında anlamı bir fark saptanmıştır. Çalışmamızdan elde edilen bu bulgu, OSB tanısı konan çocukların ÇDKL 1.5-5 puanlarının, otizm spektrum bozukluğu tanısı almayan düşük riskli çocuklara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ortaya koyan çalışmaların sonuçları ile uyumludur [407]. Sağlıklı kontrol grubunda yer alan çocukların hiçbirinin ÇDKL 1.5-5 alt ölçek puanları klinik olarak anlamlı değerlere ulaşmamıştır. Bu bulgu, multidisipliner bebek ekibi tarafından ayrıntılı ruh sağlığı değerlendirilmesi gerçekleştirilip, bu değerlendirme sonucunda herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almayan çocukların sağlıklı kontrol grubuna alınması sürecinin güvenilir bir şekilde gerçekleştiğini göstermektedir.

7.5. İmmünolojik Verilerin Değerlendirilmesi

Nötrofil sayısı bakımından çalışmamızda iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Otizm grubunun nötrofil sayısı ortalaması 6,78 µL iken sağlıklı grubun nötrofil sayısı ortalaması 4,63 µL olarak saptanmıştır. Nötrofil sayıları, bir insanın yaşamı boyunca değişiklik göstermektedir ve farklı yaş grupları için farklı normal değer aralıkları önerilmektedir. 1-5 yaş arası çocuklar için normal kabul edilen nötrofil sayısı aralığı 1,5–8,5µL olarak belirlenmiştir [408]. Her ne kadar çalışmamızdaki çocukların nötrofil sayısı değerleri yaşa göre belirlenmiş normal aralık içerisinde yer alsa da OSB grubunun nötrofil sayısı sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksektir. Bu bulgu, OSB'li hastalarda artmış nötrofil düzeyleri bildiren çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur ve bu artışın, inflamasyonun bir göstergesi olarak hastalığın etiyolojisinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür [409]. OSB'li hastalar ile sağlıklı kontroller arasında nötrofil sayılarında fark bildirmeyen çalışmalar da vardır ve OSB'li çocuklarda periferik kan bağışıklık hücreleri ile ilişkili değişiklikler yoğun şekilde araştırılmaya devam edilen bir alandır [410].

Çalışmamızda, nötrofil sayısının cinsiyet ve yaş ile ilişkisine bakıldığında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Nötrofil sayısının kadınlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar olmasına karşın bunlar, erişkin yaş popülasyonunda gerçekleştirilmiştir [411]. Cinsiyet farklılığı ile nötrofil sayısı ilişkisinin ergenlik döneminde gerçekleşen seks hormonlarıyla ilişkili değişikliklerle bağlantılı olabileceği düşünülmektedir. Bu bulgular ışığında çalışmamızda cinsiyet ile nötrofil sayısı arasında bir ilişki saptanmamasının, örneklemimizin okul öncesi dönem çocuklardan meydana gelmesine bağlı olduğu öne sürülebilir.

Araştırmamızda, nötrofil sayısı ile OSB semptom şiddeti ilişkisi incelendiğinde, nötrofil sayısı ile ÇODÖ sözel olmayan iletişim alt ölçek puanı hariç, tüm total ve alt ölçek puanlarının, birbiri ile pozitif yönde ilişkili olduğu görülmüştür. Ayrıca, nötrofil sayısı ile ODKL total ve alt puanları ilişkisine bakıldığında tüm alt puanlar ve toplam puan ile nötrofil sayısı arasında pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır. ODKL'nin, ÇODÖ ile OSB tanısı bakımından yüksek oranda uyum gösterdiği düşünüldüğünde bu bulgu beklenen bir sonuçtur. Bu sonuç, otizmin periferik enflamasyon ile beraberlik gösterdiğini ve enflamasyon şiddetinin OSB belirti şiddeti ile ilişkili olduğunu öne süren araştırmalar ile uyumludur [409, 412].

OSB grubunda nötrofil sayısı ve ÇDKL1.5-5 alt alanları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, somatik alt alanı dışındaki tüm alt puanlar ve toplam puan ile de pozitif

yönlü bir ilişki saptanmıştır. OSB'deki bozulmanın görüldüğü temel alanlardan biri olan ilişkisel sorunları değerlendiren sosyal içe dönüklük alt puanları ile nötrofil sayısının ilişkili olması, nötrofil sayısı ve OSB ilişkisi değerlendirildiğinde beklenen bir bulgudur. OSB grubunda anksiyete/depresyon alt puanı ile nötrofil sayısının ilişkisi pozitif yöndeki *'patojen-konak savunma hipotezi*' bağlamında ele alınabilir. Son zamanlarda bazı araştırmacılar, depresyon etiyolojisi ile ilişkili odaklarını insanlarla olan ilişkilerden, patojenlerle olan ilişkilere yöneltmiştir. Bu yaklaşıma göre, modern insanlar enflamasyona karşı genomik bir yatkınlığı miras almıştır, çünkü bu enflamatuar tepki- ve bunun ortaya çıkardığı depresif semptomlar- insanların evrimleştiği oldukça patojenik ortamlarda hayatta kalmayı sağlamıştır. Enflamasyonun depresyondaki rolünü destekleyen bulgular oldukça kapsamlıdır. Majör depresif bozukluğu olan hastalar, proinflamatuar sitokinlerin ve reseptörlerinin artan ekspresyonu ve periferik kan ve beyin omurilik sıvısında (BOS) akut faz reaktanlarının artmış seviyeleri dahil olmak üzere enflamatuar bir yanıtın tüm temel özelliklerini sergilemektedir [413]. Bu bulgular ışığında, depresyonun enflamatuar bir temeli olduğu öne sürülmektedir ve çalışmamızdaki anksiyete/depresyon puanları ve nötrofil sayısı arasındaki ilişki depresyon ve anksiyetenin enflamatuar teorisini desteklemektedir.

OSB grubunda uyku sorunları sık görülmekle birlikte, uyku düzenlemesinden sorumlu olan temel mekanizmalar çok karmaşıktır ve hala tam olarak anlaşılamamıştır. Uyku, sitokinler ve bağışıklık tepkilerinin bağlantılı olduğu hipotezi, insanlarda ateş durumlarında yaygın olarak uyuşukluk ve yorgunluk duygularının ortaya çıktığını belgeleyen Aristoteles'in yazılarına kadar uzanmaktadır. Uyku-uyanıklık döngüsü, belirli immünolojik aktif peptitler veya nöroendokrin hormonlardan etkilenmektedir ve bozulmuş uyku, sitokinler dahil inflamatuar bileşenleri etkileyebilmektedir [414]. Çalışmamızda, OSB grubunda ÇDKL1.5-5 uyku sorunları alt ölçeği ile nötrofil sayısının pozitif yönde ilişkisi, uyku sorunlarının enflamatuar etkenlerle olan ilişkisini destekler niteliktedir.

OSB grubunda, saldırganlık ve dikkat sorunları alt puanları ile nötrofil sayısının da pozitif yönde ilişkili olması, OSB'ye sıklıkla eşlik eden bu durumların da immün sistem ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalar, OSB'li hastalarda antienflamatuar ilaç tedavilerinin OSB ile ilişkili irritabillite/saldırganlık ve dikkat sorunlarını anlamlı olarak azalttığını göstermiştir ve bu bulgu, OSB'deki irritabillite/saldırganlık ve dikkat sorunlarının enflamatuar durum ile ilişkili olabileceği fikrini desteklemiştir [415].

Sağlıklı kontrol grubunda da nötrofil sayısı, her ne kadar ÇDKL 1.5-5 saldırganlık ve dikkat puanları klinik olarak anlamlı düzeye ulaşmasa da, bu alt ölçek puanları ile ilişkili bulunmuştur. Saldırganlık çok çeşitli davranışları kapsar ve birçok psikiyatrik bozuklukla

ilişkilendirilmiştir. Saldırganlık için potansiyel biyobelirteçler olarak çeşitli biyokimyasal bileşikler araştırılmıştır ve saldırganlık CRP ve IL-6 ile ilişkili bulunmuştur [416]. Daha yüksek saldırganlık ve düşmancıllık puanlarına sahip olan tıbbi olarak sağlıklı kişilerde, pCRP düzeyindeki yükselmeler, saldırganlık etiyopatogenezinde kronik inflamasyonun varlığını işaret etmektedir [417].

Nötrofil lenfosit oranı bakımından da OSB ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Otizm grubunun NLO ortalaması 4,18 iken sağlıklı kontrol grubunun NLO ortalaması 1,84 olarak bulunmuştur. Yetişkin, geriatrik olmayan, sağlıklı bir popülasyonda normal NLO değerlerinin 0,78 ile 3,53 arasında olduğu belirlenmiştir, ancak alan yazında sağlıklı çocuklarda NLO değerlerini belirleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır [418]. NLO, bir kişinin inflamatuar durumunu değerlendirmek için kullanılan bir parametredir ve birçok psikiyatrik hastalıkta seviyesinde artma saptanmıştır. Ayrıca, çeşitli inflamatuar hastalıklarda NLO, prognoz ile de ilişkilendirilmiştir. OSB ve NLO arasındaki ilişki son zamanlarda dikkat çeken bir araştırma alanı olmuştur ve farklı çalışmalar OSB'de artmış NLO görüldüğünü ortaya koymuştur. Bu bulgular, OSB'de değişmiş bağışıklık hücresi sayıları ve oranlarının bir rolü olduğu hipotezini desteklemektedir ve NLO'nun OSB için tanısal bir değeri olabileceği düşünülmektedir [352].

ÇODÖ puanları ve NLO ilişkisine bakıldığında; NLO'nun ÇODÖ toplam ve tüm alt puanları ile pozitif yönde ilişkili olduğu görülmüştür. OSB'li çocuklarda NLO ve ÇODÖ puanları ilişkisini değerlendiren başka bir çalışmada ise, araştırmamızdaki bulgunun aksine ülkemizde yapılan bir çalışmada, OSB'li çocuklarda NLO sağlıklı kontrollere göre düşük bulunmuştur ve ÇODÖ puanları ile NLO arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır [419]. Bu farklılığın çalışmalar arası örneklem seçilimi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda, ODKL ve NLO ilişkisine bakıldığında, ODKL duyusal alt puanı dışında bütün alt puanlar ve total puan ile NLO pozitif yönde ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda NLO ve ODKL duyusal alt puanları arasında bir ilişki saptanmaması, OSB'deki duyusal belirtilerin immünolojik olmayan diğer bazı mekanizmalar ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Duyusal semptomlar, daha sonra otizm teşhisi konan bebeklerde 6 ay kadar erken bir dönemde bile klinik olarak belgelenebilmektedir [420]. OSB'deki duyusal semptomların, GABA'erjik sinyaller ile ilişkili olduğunu ortaya koyan çeşitli çalışmalar mevcuttur ve OSB'li bireylerde kan plazmasında daha yüksek glutamat seviyeleri ve daha yüksek glutamat reseptör ekspresyonu gözlemlenmiştir, ancak otistik semptomlarla duyusal belirtilerin GABA ile ilişkisi hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır [421].

OSB grubunda NLO ve ÇDKL 1.5-5 alt ölçek ve toplam puan ilişkisine bakıldığında, NLO ve ÇDKL 1.5-5'in somatik alt puanı dışında tüm alt puanlar ve total puanı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. OSB'li çocuklarda, ÇDKL ile değerlendirilen somatik belirtilerin solunum sinüs aritmisi ile ilişkili olduğunu gösteren bir çalışmanın bulguları, somatik belirtilerin enflamatuar süreçlerden çok, otonom sinir sistemi işlevleri ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir [422]. Çalışmamızda da NLO ile ÇDKL 1.5-5 somatik belirti alt puanı arasında bir ilişki saptanmamış olmasının buna bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda iki grup arasında TNF alfa ve NGAL düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır. OSB grubunda TNF alfa ve NGAL düzeylerinin semptom şiddeti ile ilişkisine bakıldığında; her iki belirtecin de ÇODÖ toplam puanı ve bütün alt puanları ile pozitif yönde ilişkili olduğu görülmüştür. Daha önceki çalışmalar, OSB'li bazı kişilerin beyin dokusunda ve beyin omurilik sıvısında (BOS) tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α) da dahil olmak üzere inflamatuar sitokinlerin ve kemokinlerin üretiminin arttığını ortaya koymuştur [423]. TNF-α, OSB'li kişilerin beyinlerde en yaygın olarak saptanan proinflamatuar sitokinler arasındadır ve OSB'de TNF-a'nın aşırı ekspresyonu ile birlikte, hipometilasyonu da saptanmıştır. Başka bir çalışmada, incelenen 11 sitokin arasında OSB semptomlarının şiddeti ile ilişkili tek sitokin TNF-α olarak bulunmuştur [347]. Chez ve diğerleri (2012), tarafından yapılan bir pilot klinik çalışma, lenalidomidin BOS ve serumdaki ortalama TNF-a konsantrasyonlarını önemli ölçüde azalttığını ve OSB semptomlarının tedavisi için lenalidomidinin kullanılabileceğini öne sürmüştür [424].

OSB'li çocukları takip eden birçok doktor, bu çocuklarda erken yaşlarda bile mevcut olan tıbbi sorunların oranlarının yüksek olduğunu bildirmektedir. Ebeveynler de küçük yaştaki OSB'li çocuklarında sıklıkla tekrarlayan otitis media, kronik rinosinüzit ve üst solunum yolu hastalıklarını bildirmektedirler. Ayrıca, OSB'li çocuklarda genellikle bu hastalıkların iyileşmesi beklenenden uzun sürmektedir. Küçük yaştaki OSB'li çocukların sıklıkla gastrointestinal sistem ile ilişkili sorunlar yaşadığı da bildirilmiştir. Bu bulgular, OSB'li çocuklarda doğal bağışıklık tepkilerinin bozulmuş olduğunu işaret etmektedir [425]. Ayrıca OSB ve doğal bağışıklık ilişkisini ele alan çalışmalar; OSB'lilerde daha düşük IL-6 ve IL-1β üretimi ile artmış IL-23 üretimi olduğunu göstermiştir. OSB'lilerde düzeyleri değişiklik gösterdiği tespit edilen bu sitokinler, nöro-immün ağdaki anahtar düzenleyicilerdir [426].

Çalışmamızda incelediğimiz glikoprotein olan NGAL, doğal bağışıklık sisteminin bir bileşenidir ve enflamatuar aktiviteye aracılık etmede önemli bir rol oynamaktadır. NGAL düzeyleri enflamasyon ile ilişkili birçok bozuklukta araştırılmıştır ve son zamanlarda çeşitli psikiyatrik bozukluklarda bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağı sorusu gündeme

gelmiştir [33, 35]. NGAL, ilk olarak, sistemik düşük dereceli enflamasyonun önemli bir rolü olduğu düşünülen ileri yaş depresyonunda olası bir belirteç olarak araştırılmıştır ve depresyon belirti şiddeti ile ilişkili bulunmuştur [30]. Ayrıca, NGAL şizofrenide de sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ve bu durumun şizofrenideki enflamatuar bir süreci yansıttığı öne sürülmüştür [35]. OSB etiyopatogenezinin şizofreni ile birçok ortak noktaya sahip olduğu ve OSB'de de maternal immün aktivasyon ve değişmiş sitokin profili gibi şizofreni ile benzer enflamatuar değişikliklerin söz konusu olduğu bilinmektedir [427, 428]. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, OSB'de doğal bağışıklığın etiyopatogenezdeki potansiyel rolüne ilişkin NGAL ölçümü kullanılarak gerçekleştirilen ilk çalışmadır. NGAL'ın OSB'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre farklı seviyelerde bulunacağı hipotezimiz, çalışmamızın bulguları ile desteklenmiştir.

Çalışmamızda NGAL'ın otizmli çocuk grubunda belirgin farkla artmış olduğu yönündeki bulgular sonrasında, NGAL'ın OSB tanısını sağlıklılardan ayırt etmedeki kullanılabilirliğini değerlendirmeye yönelik ROC Analizi yapılmıştır. Değeri yükseldikçe OSB tanısını daha iyi ayırt eden NGAL'ın ROC analizine göre kesim değeri 3.53 ng/ml. olarak belirlenmiştir. NGAL düzeyi için kesme değeri 3.53 ng/ml. olarak alındığında eğri altında kalan alan (AUC) 1,000 olarak elde edilmiştir. Elde edilen bu değer istatistiksel olarak anlamlıdır (p=<0,001). Duyarlılık %90 ≥ ve özgüllük %90 ≥ olarak elde edilmiştir. İstatistiğin Bayes Kuralı'na göre biyobelirteçlerin bir tanı üzerindeki pozitif ve negatif prediktif değerlerinin hesaplanabilmesi için, tanının prevalans değerinin hesaba katılması veya seçilen örneklemin toplumdaki prevalansı yansıtıyor olması gerekmektedir. Çalışmamız vaka-kontrol türünde bir çalışma olmasından ötürü PPV ve NPV hesaplanmasının gerçeği yansıtması için OSB prevalansını yansıtan bir örneklem ile düzenlenmiş çalışmalar gerekmektedir. Ayrıca, NGAL'ın OSB tanısını ayırt etmek için kullanılabilecek destekleyici bir biyobelirteç olma potansiyeline ilişkin daha kapsamlı veriler ortaya koymak için geniş yaş aralığında ve büyük bir örneklem ile ileri çalışmalar gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Çalışmamızın, doğal bağışıklıkta görev alan bir glikoprotein olan NGAL'ın OSB etiyopatogenezindeki olası rolüne ilişkin ortaya koyduğu bulgular ile bu alandaki ileri çalışmaların önünü açacağı düşünülmektedir.

Çalışmamızın güçlü yanlarından biri; OSB tanılı çocuk örnekleminde literatürde güçlü kanıtları bulunan enflamatuar bozuklukların NGAL ölçümü ile değerlendirildiği bilinen ilk çalışma olmasıdır. Yaş ve cinsiyet, enflamatuar belirteçlerin düzeylerini etkileyebileceği için çalışmamızda iki grup arasında bu açılardan fark olmaması da çalışmamızın güçlü yönlerinden biridir. Çalışmaya alınan çocukların multidisipliner bebek ruh sağlığı ekibi

tarafından ayrıntılı şekilde değerlendirilmesinin hem OSB tanısı alan hem de sağlıklı kontrol grubu olarak çalışmaya katılan çocukların tanılarının doğruluğunu arttırmıştır. Çalışmamızda erken çocukluk döneminde olan, ilk tanı alan, bilinen immünolojik ve nörolojik hastalığı olmayan, ilaç kullanmayan hastaların değerlendirilmesinin, çevresel değişkenlerden etkilenebilecek olan enflamatuar belirteçlerin değerlendirilmesinde güçlü bir yön olduğu düşünülmektedir.

7.6. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında, kesitsel nitelikte bir çalışma olması yer almaktadır ve OSB tanılı farklı örneklemler ile prospektif araştırmaların gerçekleştirilmesi gerekmektedir. İkinci kısıtlılık ise, çocuklara OSB tanısını koymak için kullanılan OTGÖ gibi yapılandırılmış araçların ülkemizde geçerlik ve güvenirlilik çalışmalarının henüz yapılmamış olmasından dolayı çalışmamızda kullanılamamış olmasıdır. Sadece klinik başvuruda bulunan bir OSB grubunun çalışmaya alınmış olması da bir kısıtlılıktır. Toplum tarama çalışmalarıyla ortaya konan sonuçlar farklılık gösterebilir.

Çalışmamızda homojen özellikli bir hasta grubu seçilmesinden dolayı diğer psikiyatrik komorbiditelerin sonuçlara olası etkisi araştırılamamıştır. OSB'de diğer nöropsikiyatrik komorbiditelerin plazma NGAL seviyelerine etkisinin araştırılmasına ve nöropsikiyatrik bozukluklarla ortak mekanizmaların açıklanmasına yönelik daha heterojen ve geniş örneklemli gelecek çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamıza sağlıklı kontrol olarak katılmayı kabul eden çocukların pediatri kliniklerinden seçilmiş olması, bu çocuklar genel popülasyonu yansıtmıyor olabileceği için bir kısıtlılık olarak kabul edilebilir.

Ayrıca, çalışmamız bir takip çalışması olmadığı için tedavi yanıtı ve prognoz ile NGAL arasında bir ilişki kurulamamıştır. Bu alanda toplum temelli, genellenebilir, farklı yaş gruplarının çalışmaya alındığı ve farklı belirteçlerle birlikte karşılaştırmaların olduğu ileri çalışmalar gerekmektedir. OSB tanı grubunda NGAL'ı değerlendiren çalışmamızın, otizm ve enflamasyon ilişkisini aydınlatacak ileri çalışmaların önünü açabileceği düşünülmüştür.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

OSB tanılı 24-60 ay aralığında bulunan çalışma grubu ile yaş ve cinsiyet bakımından farklılık göstermeyen sağlıklı kontrollerde, periferik doğal bağışıklık sistemi farklılıklarını nötrofil sayısı, NLO, TNF-alfa ve NGAL göstergeleri üzerinden değerlendirdiğimiz çalışmamızda aşağıda belirtiler sonuçlara ulaşılmıştır.

1. İki grup, okula gitme durumu bakımından değerlendirildiğinde, OSB grubunun kreş ve okul öncesi eğitime gitme oranlarının kontrollerden belirgin düşük olduğu görülmüştür.
2. Aile yapıları değerlendirildiğinde, OSB grubunda ebeveynlerin boşanmış olma oranının sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır.
3. Her iki grubun sosyoekonomik seviyeleri karşılaştırıldığında, iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.
4. İki grup arasında anne ve baba yaşı ile anne ve babaların eğitim düzeyine ilişkin anlamlı bir fark saptanmamıştır.
5. OSB ve kontrol grupları arasında, annede tıbbi hastalık mevcudiyeti bakımından anlamlı farklılık saptanmıştır. OSB grubundaki çocukların annelerinin %50'sinde bilinen bir tıbbi hastalık mevcut iken bu oran kontrol grubundaki anneler için %25 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda, OSB'li çocukların annelerinde en sık görülen hastalıklar sırası ile astım, hipotiroidi ve hipertansiyon olarak bulunmuştur.
6. Çalışmamızda, iki grup arasında annelerde psikiyatrik hastalık ile babalarda fiziksel hastalık varlığı açısından anlamlı bir fark gözlenmemekle beraber, kontrollere kıyasla OSB'li çocukların babalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış psikiyatrik bozukluk tanısı olduğu saptanmıştır ve örneklemimizde, OSB'li çocukların babalarında en sık görülen psikiyatrik bozukluklar sırası ile depresyon ve alkol kullanım bozukluğudur.
7. Çalışmamızda, iki grup arasında kardeş sayıları, kardeşlerde tıbbi ve ruhsal hastalık oranları bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır.
8. Çalışmaya alınan iki grup arasında, gebeliğin planlı olup olmaması ve gebelikte düzenli takip açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.
9. Çalışmamızda, annenin gebelikte enfeksiyon geçirmiş olması bakımından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.
10. Çalışmamızda iki grup arasında anlamlı olarak farklı bulunan bir değişken annenin gebelikte folik asit kullanımıdır. OSB'li çocuğu olan annelerin gebeliklerinde folik

asit desteği almış olma oranları, sağlıklı kontrol grubunun annelerine göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur.

11. Çalışmamızda araştırılan diğer değişkenler olan gebelikte progesteron ve antikoagülan kullanımı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.
12. Çalışmamızda, annelerin gebelikteki stres yaşantıları açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.
13. Çocukların doğum öyküsü özellikleri incelendiğinde, iki grup arasında doğum zamanları, doğum şekilleri ve doğum komplikasyonu yaşama durumları bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır.
14. Çocukların gelişim basamakları değerlendirildiğinde, iki grup arasında yürüme ve konuşma zamanları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. OSB grubunda, yürüme ve konuşma zamanları sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak gecikmiş bulunmuştur.
15. Çalışmamızda duyusal hassasiyet varlığı her iki grup için ebeveyn bildirimine göre değerlendirilmiştir. OSB'li çocuklarda duyusal hassasiyet anlamlı şekilde daha yüksek oranda saptanmıştır.
16. Çalışmamızda OSB grubunda yer alan çocukların %78,1'ine bilişsel gelişmede gecikme eş tanısının eşlik ettiği ve bu çocukların %46,9'unun hafif düzeyde bilişsel gelişmede gecikmesi olduğu saptanmıştır.
17. Araştırmamızdaki OSB grubunu oluşturan çocukların ÇODÖ total ortalama puanlarının 43,13 puan ve ODKL ortalama puanlarının 110,50 olduğu saptanmıştır. Bu puanlar göz önünde bulundurulduğunda, OSB grubunu oluşturan çocukların şiddetli OSB semptomlarına sahip olduğu bulunmuştur.
18. OSB grubunun ÇDKL 1.5-5 ortalama toplam puanı ve tüm alt ölçek puanları, sağlıklı kontrol grubunun ÇDKL 1.5-5 ortalama toplam puanı ve tüm alt ölçek puanlarından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
19. Çalışmamızda, her iki grubun ortalama nötrofil sayısı yaşa göre belirlenen normal aralıkta yer almakla birlikte OSB grubunun ortalama nötrofil sayısının sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Otizm grubu için, ÇODÖ total ve alt ölçek puanlarının, sözel olmayan iletişim alt ölçek puanı hariç olmak üzere nötrofil sayısı ile pozitif yönde ilişkili olduğu görülmüştür. Nötrofil sayısı ile ODKL total ve alt puanları ilişkisine bakıldığında tüm alt puanlar ve toplam puan ile nötrofil sayısı arasında pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır. OSB grubunda nötrofil sayısı ve ÇDKL1.5-5 alt alanları arasındaki ilişki

değerlendirildiğinde, somatik alt alanı dışındaki tüm alt puanlar ve toplam puan ile de pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır.

20. Araştırmamızda, OSB grubunun nötrofil lenfosit oranının sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Nötrofil lenfosit oranı, ÇODÖ toplam ve tüm alt puanları ile pozitif yönde ilişkili saptanmıştır. ODKL ve NLO ilişkisine bakıldığında, ODKL duyusal alt puanı dışında bütün alt puanlar ve total puan ile NLO pozitif yönde ilişkili bulunmuştur. OSB grubunda NLO ve ÇDKL 1.5-5 alt ölçek ve toplam puan ilişkisine bakıldığında, NLO ve ÇDKL 1.5-5'in somatik alt puanı dışında tüm alt puanlar ve total puanı ile ilişkili olduğu saptanmıştır.
21. Çalışmamızda iki grup arasında TNF alfa ve NGAL düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır. OSB grubunda TNF alfa ve NGAL düzeylerinin semptom şiddeti ile ilişkisine bakıldığında; her iki belirtecin de ÇODÖ ve ODKL toplam puanı ve bütün alt puanları ile pozitif yönde ilişkili olduğu görülmüştür. OSB grubunda ÇDKL 1.5-5 puanları ile TNF alfa ve NGAL ilişkisine bakıldığında somatik alt puanı dışında toplam puan ve tüm alt puanlar ile ilişkili bulunmuştur.
22. Sağlıklı kontrol grubunda ÇDKL1.5-5 toplam puan, dikkat sorunları ve saldırganlık alt puanları ile nötrofil sayısı, NLO, NGAL ve TNF-alfa arasında anlamlı, pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır.

Sonuç olarak bu çalışmada OSB'li çocuklarda, sağlıklı kontrollere göre artmış nötrofil sayısı, nötrofil lenfosit oranı, TNF-alfa ve NGAL düzeyleri olduğu saptanmıştır. Bundan sonra, bu alandaki çalışmaların daha geniş bir yaş aralığında, toplum temelli örneklem ve farklı komorbid ruhsal hastalıkları olan çocuklar ile tekrarlanmasının, OSB'de immünolojik sistemin rolünün daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacağı düşünülmektedir.

9. KAYNAKLAR

1. Wei, L., et al., Elevation of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) levels in schizophrenia patients. Journal of affective disorders, 2018. 226: p. 307-312.

2. Association, A.P., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. 2013: American Psychiatric Pub.

2. Maenner, M.J., K.A. Shaw, and J. Baio, *Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2016.* MMWR Surveillance Summaries, 2020. **69** (4): p. 1.

3. Hansen, S.N., D.E. Schendel, and E.T. Parner, *Explaining the increase in the prevalence of autism spectrum disorders: the proportion attributable to changes in reporting practices.* JAMA pediatrics, 2015. **169** (1): p. 56-62.

4. Bölte, S., S. Girdler, and P.B. Marschik, *The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder.* Cellular and Molecular Life Sciences, 2019. **76** (7): p. 1275-1297.

5. Muratore, C.R., et al., *Age-dependent decrease and alternative splicing of methionine synthase mRNA in human cerebral cortex and an accelerated decrease in autism.* PLoS One, 2013. **8** (2): p. e56927.

6. Hallmayer, J., et al., *Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism.* Archives of general psychiatry, 2011. **68** (11): p. 1095-1102.

7. Rutter, M., *Autism: its recognition, early diagnosis, and service implications.* Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics, 2006. **27** (2): p. S54-S58.

8. Strimbu, K. and J.A. Tavel, *What are biomarkers?* Current Opinion in HIV and AIDS, 2010. **5** (6): p. 463.

9. Bilbo, S.D. and J.M. Schwarz, *Early-life programming of later-life brain and behavior: a critical role for the immune system.* Frontiers in behavioral neuroscience, 2009. **3**: p. 14.

10. Filiano, A.J., S.P. Gadani, and J. Kipnis, *Interactions of innate and adaptive immunity in brain development and function.* Brain research, 2015. **1617**: p. 18-27.

11. Muller, N. and M. J Schwarz, *The role of immune system in schizophrenia.* Current immunology reviews, 2010. **6** (3): p. 213-220.

12. Leonard, B.E., *The immune system, depression and the action of antidepressants.* Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2001. **25** (4): p. 767-780.

13. Rosenblat, J.D., *Targeting the immune system in the treatment of bipolar disorder.* Psychopharmacology, 2019: p. 1-13.

14. James, S.J., et al., *Metabolic endophenotype and related genotypes are associated with oxidative stress in children with autism.* American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 2006. **141** (8): p. 947-956.

15. Theoharides, T.C., D. Kempuraj, and L. Redwood, *Autism: an emerging 'neuroimmune disorder'in search of therapy.* Expert opinion on pharmacotherapy, 2009. **10** (13): p. 2127-2143.

16. Estes, M.L. and A.K. McAllister, *Immune mediators in the brain and peripheral tissues in autism spectrum disorder.* Nature Reviews Neuroscience, 2015. **16** (8): p. 469-486.

17. O'Connor, R.M., et al., *A Drosophila model of Fragile X syndrome exhibits defects in phagocytosis by innate immune cells.* Journal of Cell Biology, 2017. **216** (3): p. 595-605.

18. Pecorelli, A., et al., *Compromised immune/inflammatory responses in Rett syndrome.* Free Radical Biology and Medicine, 2020. **152**: p. 100-106.

19. Mostafa, G.A., R.T. Hamza, and H.H. El-Shahawi, *Allergic manifestations in autistic children: Relation to disease severity.* Journal of Pediatric Neurology, 2008. **6** (2): p. 115-123.

20. Magalhães, E.S., et al., *Immune allergic response in Asperger syndrome.* Journal of Neuroimmunology, 2009. **216** (1-2): p. 108-112.

21. Wills, S., et al., *Autoantibodies in autism spectrum disorders (ASD).* Annals of the New York Academy of Sciences, 2007. **1107** (1): p. 79-91.

22. Senior, K., *Possible autoimmune enteropathy found in autistic children.* The Lancet, 2002. **359** (9318): p. 1674.

23. Michel, M., M.J. Schmidt, and K. Mirnics, *Immune system gene dysregulation in autism and schizophrenia.* Developmental neurobiology, 2012. **72** (10): p. 1277-1287.

24. Xu, N., X. Li, and Y. Zhong, *Inflammatory cytokines: potential biomarkers of immunologic dysfunction in autism spectrum disorders.* Mediators of inflammation, 2015. **2015**.

25. Saghazadeh, A., et al., *A meta-analysis of pro-inflammatory cytokines in autism spectrum disorders: Effects of age, gender, and latitude.* Journal of psychiatric research, 2019. **115**: p. 90-102.

26. Yin, F., et al., *Association between peripheral blood levels of C-reactive protein and Autism Spectrum Disorder in children: A systematic review and meta-analysis.* Brain, behavior, and immunity, 2020. **88**: p. 432-441.

27. Mishra, J., et al., *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery.* The Lancet, 2005. **365** (9466): p. 1231-1238.

28. Dekens, D.W., et al., *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and its receptors in Alzheimer's disease (AD) brain regions: differential findings in AD with and without depression.* Journal of Alzheimer's Disease, 2017. **55** (2): p. 763-776.

29. Al Nimer, F., et al., *Lipocalin-2 is increased in progressive multiple sclerosis and inhibits remyelination.* Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation, 2016. **3** (1).

30. Naudé, P., et al., *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel inflammatory marker associated with late-life depression.* Journal of psychosomatic research, 2013. **75** (5): p. 444-450.

31. Chakraborty, S., et al., *The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer.* Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer, 2012. **1826** (1): p. 129-169.

32. Bolignano, D., et al., *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in human neoplasias: a new protein enters the scene.* Cancer letters, 2010. **288** (1): p. 10-16.

33. Naudé, P.J., et al., *NGAL and other markers of inflammation as competitive or complementary markers for depressive symptom dimensions in heart failure.* The World Journal of Biological Psychiatry, 2015. **16** (7): p. 536-541.

34. Naudé, P.J., et al., *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and depression in patients with chronic heart failure.* Brain, behavior, and immunity, 2014. **38**: p. 59-65.

35. Wei, L., et al., *Elevation of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) levels in schizophrenia patients.* Journal of affective disorders, 2018. **226**: p. 307-312.

36. Raposo-Lima, C., et al., *Elevated levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin among OCD patients: an exploratory study.* BMC psychiatry, 2021. **21** (1): p. 1-6.

37. Anderson, G.M., *Autism biomarkers: challenges, pitfalls and possibilities.* Journal of Autism and Developmental Disorders, 2015. **45** (4): p. 1103-1113.

38. Goldani, A.A., et al., *Biomarkers in autism.* Frontiers in psychiatry, 2014. **5**: p. 100.

39. Lord, C., et al., *Autism spectrum disorder.* The Lancet, 2018. **392** (10146): p. 508-520.

40. Khan, N.Z., et al., *Autism and the grand challenges in global mental health.* Autism Research, 2012. **5** (3): p. 156-159.

41. Spitzer, R.L. and J.B. Williams. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. in *American psychiatric association*. 1980. Citeseer.

42. Statistics, N.C.f.H. and C.o.C. Classifications, *The International classification of diseases, 9th revision, clinical modification: ICD-9-CM*. Vol. 2. 1980: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Health ….

43. Tsai, L.Y. and M. Ghaziuddin, *DSM-5 ASD moves forward into the past.* Journal of autism and developmental disorders, 2014. **44** (2): p. 321-330.

44. Organization, W.H., *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines.* Weekly Epidemiological Record= Relevé épidémiologique hebdomadaire, 1992. **67** (30): p. 227-227.

45. Association, A.P., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4e éd.). Washington, DC, É.* U.: Auteur, 1994.

46. Swedo, S.E., et al., *Commentary from the DSM-5 workgroup on neurodevelopmental disorders.* Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 2012. **51** (4): p. 347-349.

47. Wing, L., J. Gould, and C. Gillberg, *Autism spectrum disorders in the DSM-V: better or worse than the DSM-IV?* Research in developmental disabilities, 2011. **32** (2): p. 768-773.

48. Bizzell, E., et al., *Sensory features as a marker of autism spectrum disorders.* Journal of autism and developmental disorders, 2019: p. 1-7.

49. Frazier, T.W., et al., *Validation of proposed DSM-5 criteria for autism spectrum disorder.* Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2012. **51** (1): p. 28-40. e3.

50. Bennett, M. and E. Goodall, *A meta-analysis of DSM-5 autism diagnoses in relation to DSM-IV and DSM-IV-TR.* Review Journal of Autism and Developmental Disorders, 2016. **3** (2): p. 119-124.

51. McPartland, J.C., B. Reichow, and F.R. Volkmar, *Sensitivity and specificity of proposed DSM-5 diagnostic criteria for autism spectrum disorder.* Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2012. **51** (4): p. 368-383.

52. Matson, J.L., M.A. Hattier, and L.W. Williams, *How does relaxing the algorithm for autism affect DSM-V prevalence rates?* Journal of Autism and Developmental Disorders, 2012. **42** (8): p. 1549-1556.

53. KABA, D. and A.S. AYSEV, *DSM-5 Tanı Ölçütlerine Göre Erken Çocukluk Döneminde Otizm Spektrum Bozukluğunun Değerlendirilmesi.*

54. Harstad, E.B., et al., *Comparing diagnostic outcomes of autism spectrum disorder using DSM-IV-TR and DSM-5 criteria.* Journal of Autism and Developmental Disorders, 2015. **45** (5): p. 1437-1450.

55. Worley, J.A. and J.L. Matson, *Comparing symptoms of autism spectrum disorders using the current DSM-IV-TR diagnostic criteria and the proposed DSM-V diagnostic criteria.* Research in Autism Spectrum Disorders, 2012. **6** (2): p. 965-970.

56. Kulage, K.M., A.M. Smaldone, and E.G. Cohn, *How will DSM-5 affect autism diagnosis? A systematic literature review and meta-analysis.* Journal of autism and developmental disorders, 2014. **44** (8): p. 1918-1932.

57. Ozkaya, B.T., *Transition from Pervasive Developmental Disorders to Autism Spectrum Disorder: Proposed Changes for the Upcoming DSM-5/Yaygin Gelisimsel Bozukluklardan Otizm Spektrum Bozukluguna Gecis: DSM-5'te Karsimiza Cikacak Degisiklikler.* Psikiyatride Guncel Yaklasimlar/Current Approaches to Psychiatry, 2013. **5** (2): p. 127-140.

58. Kurita, H., *How to deal with the transition from Pervasive Developmental Disorders in DSM-IV to Autism Spectrum Disorder in DSM-V.* Psychiatry Clin Neurosci, 2011. **65** (7): p. 609-10.

59. Borden, M., *Treating individuals who have autism: DSM-V, ABA, and beyond.* Brown University Child & Adolescent Behavior Letter, 2011. **27** (8): p. 1-6.

60. Spikins, P., *Autism, the Integrations of'Difference'and the Origins of Modern Human Behaviour.* Cambridge Archaeological Journal, 2009: p. 179-201.

61. O'riordan, M.A., et al., *Superior visual search in autism.* Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance, 2001. **27** (3): p. 719.

62. Waltz, M., *Autism: A social and medical history*. 2013: Springer.

63. Itard, J.-M.G., *The wild boy of Aveyron.* 1962.

64. Bleuler, E., *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Vol. 12. 1911: Deuticke.

65. Lyons, V. and M. Fitzgerald, *Asperger (1906-1980) and Kanner (1894-1981), the two pioneers of autism.* Journal of autism and developmental disorders, 2007. **37** (10): p. 2022.

66. DESPERT, J.L., *Some considerations relating to the genesis of autistic behavior in children.* Am J Orthopsychiatry, 1951. **21** (2): p. 335-50.

67. Eisenberg, L. and L. Kanner, *Childhood schizophrenia: Symposium, 1955: 6. Early infantile autism, 1943–55.* American Journal of Orthopsychiatry, 1956. **26** (3): p. 556.

68. Rutter, M., *Concepts of autism: a review of research.* J Child Psychol Psychiatry, 1968. **9** (1): p. 1-25.

69. Skuse, D.H., *DSM-5's conceptualization of autistic disorders.* Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2012. **4** (51): p. 344-346.

70. Fombonne, E., *Epidemiological controversies in autism.* Swiss Archives of Neurology, Psychiatry and Psychotherapy, 2020. **171** (01).

71. Beard, G., et al., *Prevalence of Disorders of the Autism Spectrum in a population cohort of children in South Thames: The Special Needs and Autism Project.* Lancet, 2006. **368**: p. 210-215.

72. Baio, J., et al., *Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2014.* MMWR Surveillance Summaries, 2018. **67** (6): p. 1.

73. Schendel, D.E. and E. Thorsteinsson, *Cumulative incidence of autism into adulthood for birth cohorts in Denmark, 1980-2012.* Jama, 2018. **320** (17): p. 1811-1813.

74. Prior, M., *Is there an increase in the prevalence of autism spectrum disorders?* Journal of paediatrics and child health, 2003. **39** (2): p. 81-82.

75. London, E., *The environment as an etiologic factor in autism: a new direction for research.* Environmental Health Perspectives, 2000. **108** (suppl 3): p. 401-404.

76. Dyches, T.T., et al., *Multicultural issues in autism.* Journal of autism and developmental disorders, 2004. **34** (2): p. 211-222.

77. Wong, C., et al., *Evidence-based practices for children, youth, and young adults with autism spectrum disorder: A comprehensive review.* Journal of autism and developmental disorders, 2015. **45** (7): p. 1951-1966.

78. Pierce, N.P., et al., *Ethnicity reporting practices for empirical research in three autism-related journals.* Journal of autism and developmental disorders, 2014. **44** (7): p. 1507-1519.

79. Cox, A., et al., *A comparative study of infantile autism and specific developmental receptive language disorder: II. Parental characteristics.* The British Journal of Psychiatry, 1975. **126** (2): p. 146-159.

80. Kolvin, I., et al., *II. The phenomenology of childhood psychoses.* The British journal of psychiatry, 1971. **118** (545): p. 385-395.

81. Schopler, E., C.E. Andrews, and K. Strupp, *Do autistic children come from upper-middle-class parents?* Journal of Autism and Developmental Disorders, 1979. **9** (2): p. 139-152.

82. Tsai, L., et al., *Social class distribution of fathers of children enrolled in the Iowa Autism Program.* Journal of Autism and Developmental Disorders, 1982. **12** (3): p. 211-221.

83. Thomas, P., et al., *The association of autism diagnosis with socioeconomic status.* Autism, 2012. **16** (2): p. 201-213.

84. Whiteley, P., et al., *Gender ratios in autism, Asperger syndrome and autism spectrum disorder.* Autism Insights, 2010 (2).

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

86. Russell, G., C. Steer, and J. Golding, *Social and demographic factors that influence the diagnosis of autistic spectrum disorders.* Social psychiatry and psychiatric epidemiology, 2011. **46** (12): p. 1283-1293.

87. Dworzynski, K., et al., *How different are girls and boys above and below the diagnostic threshold for autism spectrum disorders?* Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2012. **51** (8): p. 788-797.

88. Robinson, E.B., et al., *Examining and interpreting the female protective effect against autistic behavior.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 2013. **110** (13): p. 5258-5262.

89. Herbert, J.D., I.R. Sharp, and B.A. Gaudiano, *Separating fact from fiction in the etiology and treatment of autism.* A scientific review of the evidence. The Scientific Review of Mental Health Practice, 2002. **1** (1).

90. Gentile, I., et al., *Etiopathogenesis of autism spectrum disorders: fitting the pieces of the puzzle together.* Medical Hypotheses, 2013. **81** (1): p. 26-35.

91. Deth, R., et al., *How environmental and genetic factors combine to cause autism: A redox/methylation hypothesis.* Neurotoxicology, 2008. **29** (1): p. 190-201.

92. Chauhan, A., et al., *Brain region- specific deficit in mitochondrial electron transport chain complexes in children with autism.* Journal of neurochemistry, 2011. **117** (2): p. 209-220.

93. Ashwood, P., et al., *Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome.* Brain, behavior, and immunity, 2011. **25** (1): p. 40-45.

94. Kanner, L., *Autistic disturbances of affective contact.* Nervous child, 1943. **2** (3): p. 217-250.

95. Roser, K., *A review of psychoanalytic theory and treatment of childhood autism.* Psychoanalytic review, 1996. **83** (3): p. 325-341.

96. Losh, M., et al., *Neuropsychological profile of autism and the broad autism phenotype.* Archives of general psychiatry, 2009. **66** (5): p. 518-526.

97. Eisenberg, L., *The fathers of autistic children.* American Journal of Orthopsychiatry, 1957. **27** (4): p. 715.

98. Folstein, S. and M. Rutter, *Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs.* Journal of Child psychology and Psychiatry, 1977. **18** (4): p. 297-321.

99. Mazefsky, C.A., S.E. Folstein, and J.E. Lainhart, *Overrepresentation of mood and anxiety disorders in adults with autism and their first- degree relatives: What does it mean?* Autism research, 2008. **1** (3): p. 193-197.

100. Falk, N.H., K. Norris, and M.G. Quinn, *The factors predicting stress, anxiety and depression in the parents of children with autism.* Journal of autism and developmental disorders, 2014. **44** (12): p. 3185-3203.

101. Consortium, C.-D.G.o.t.P.G., *Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis.* The Lancet, 2013. **381** (9875): p. 1371-1379.

102. Hagberg, K.W., A.L. Robijn, and S. Jick, *Maternal depression and antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in offspring.* Clinical epidemiology, 2018. **10**: p. 1599.

103. Geschwind, D.H., *Genetics of autism spectrum disorders.* Trends in cognitive sciences, 2011. **15** (9): p. 409-416.

104. Miles, J.H., *Autism spectrum disorders—a genetics review.* Genetics in Medicine, 2011. **13** (4): p. 278-294.

105. Miles, J., et al., *Essential versus complex autism: definition of fundamental prognostic subtypes.* American journal of medical genetics Part A, 2005. **135** (2): p. 171-180.

106. Jacquemont, M.-L., et al., *Array-based comparative genomic hybridisation identifies high frequency of cryptic chromosomal rearrangements in patients with syndromic autism spectrum disorders.* Journal of medical genetics, 2006. **43** (11): p. 843-849.

107. Vorstman, J., et al., *Identification of novel autism candidate regions through analysis of reported cytogenetic abnormalities associated with autism.* Molecular psychiatry, 2006. **11** (1): p. 18-28.

108. Shao, Y., et al., *Genomic screen and follow‐up analysis for autistic disorder.* American journal of medical genetics, 2002. **114** (1): p. 99-105.

109. Liu, J., et al., *A genomewide screen for autism susceptibility loci.* The American Journal of Human Genetics, 2001. **69** (2): p. 327-340.

110. Hallmayer, J., et al., *Male‐to‐male transmission in extended pedigrees with multiple cases of autism.* American journal of medical genetics, 1996. **67** (1): p. 13-18.

111. Ritvo, E.R. and B. Freeman, *National Society for Autistic Children definition of the syndrome of autism.* Journal of Pediatric Psychology, 1977. **2** (4): p. 146-148.

112. Serajee, F.J. and A. Mahbubul Huq, *Association of Y chromosome haplotypes with autism.* Journal of child neurology, 2009. **24** (10): p. 1258-1261.

113. Jamain, S., et al., *Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism.* Nature genetics, 2003. **34** (1): p. 27-29.

114. Miller, D.T., et al., *Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies.* The American Journal of Human Genetics, 2010. **86** (5): p. 749-764.

115. Marshall, C.R., et al., *Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder.* The American Journal of Human Genetics, 2008. **82** (2): p. 477-488.

116. Glessner, J.T., et al., *Autism genome-wide copy number variation reveals ubiquitin and neuronal genes.* Nature, 2009. **459** (7246): p. 569-573.

117. Berg, J.S., et al., *Speech delay and autism spectrum behaviors are frequently associated with duplication of the 7q11. 23 Williams-Beuren syndrome region.* Genetics in Medicine, 2007. **9** (7): p. 427-441.

118. Weiss, L.A., et al., *Association between microdeletion and microduplication at 16p11. 2 and autism.* New England Journal of Medicine, 2008. **358** (7): p. 667-675.

119. Berkel, S., et al., *Mutations in the SHANK2 synaptic scaffolding gene in autism spectrum disorder and mental retardation.* Nature genetics, 2010. **42** (6): p. 489.

120. Sebat, J., D.L. Levy, and S.E. McCarthy, *Rare structural variants in schizophrenia: one disorder, multiple mutations; one mutation, multiple disorders.* Trends in Genetics, 2009. **25** (12): p. 528-535.

121. Kirov, G., *The role of copy number variation in schizophrenia.* Expert review of neurotherapeutics, 2010. **10** (1): p. 25-32.

122. de Kovel, C.G., et al., *Recurrent microdeletions at 15q11. 2 and 16p13. 11 predispose to idiopathic generalized epilepsies.* Brain, 2010. **133** (1): p. 23-32.

123. Girirajan, S. and E.E. Eichler, *Phenotypic variability and genetic susceptibility to genomic disorders.* Human molecular genetics, 2010. **19** (R2): p. R176-R187.

124. YOSUNKAYA, E., *Otizm etyolojisinde genetik ve güncel perspektif.* İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi, 2013. **76** (4): p. 84-88.

125. McLennan, Y., et al., *Fragile X syndrome.* Current genomics, 2011. **12** (3): p. 216-224.

126. Goodlin-Jones, B.L., et al., *Autistic spectrum disorder and the fragile X premutation.* Journal of developmental & behavioral pediatrics, 2004. **25** (6): p. 392-398.

127. Loesch, D.Z., et al., *Molecular and cognitive predictors of the continuum of autistic behaviours in fragile X.* Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2007. **31** (3): p. 315-326.

128. Jeste, S.S., et al., *Characterization of autism in young children with tuberous sclerosis complex.* Journal of child neurology, 2008. **23** (5): p. 520-525.

129. Amir, R.E., et al., *Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2.* Nature genetics, 1999. **23** (2): p. 185-188.

130. Moretti, P. and H.Y. Zoghbi, *MeCP2 dysfunction in Rett syndrome and related disorders.* Current opinion in genetics & development, 2006. **16** (3): p. 276-281.

131. Young, D.J., et al., *The diagnosis of autism in a female: could it be Rett syndrome?* European journal of pediatrics, 2008. **167** (6): p. 661-669.

132. Becker, K.G., et al., *The genetic association database.* Nature genetics, 2004. **36** (5): p. 431-432.

133. Wang, K., et al., *Common genetic variants on 5p14. 1 associate with autism spectrum disorders.* Nature, 2009. **459** (7246): p. 528-533.

134. Herbert, M.R., et al., *Autism and environmental genomics.* Neurotoxicology, 2006. **27** (5): p. 671-684.

135. Minshew, N.J. and D.L. Williams, *The new neurobiology of autism: cortex, connectivity, and neuronal organization.* Archives of neurology, 2007. **64** (7): p. 945-950.

136. Persico, A.M. and T. Bourgeron, *Searching for ways out of the autism maze: genetic, epigenetic and environmental clues.* Trends in neurosciences, 2006. **29** (7): p. 349-358.

137. Bailey, A., et al., *A clinicopathological study of autism.* Brain: a journal of neurology, 1998. **121** (5): p. 889-905.

138. Kemper, T.L. and M.L. Bauman, *Neuropathology of infantile autism.* Mol Psychiatry, 2002. **7 Suppl 2**: p. S12-3.

139. *Structural Brain Anatomy in Autism: What Is the Evidence?* 2005.

140. Courchesne, E. and K. Pierce, *Brain overgrowth in autism during a critical time in development: implications for frontal pyramidal neuron and interneuron development and connectivity.* Int J Dev Neurosci, 2005. **23** (2-3): p. 153-70.

141. Mountcastle, V.B., *The columnar organization of the neocortex.* Brain, 1997. **120 (Pt 4)**: p. 701-22.

142. Casanova, M.F., et al., *Minicolumnar pathology in autism.* Neurology, 2002. **58** (3): p. 428-32.

143. Courchesne, E., *Brain development in autism: early overgrowth followed by premature arrest of growth.* Mental retardation and developmental disabilities research reviews, 2004. **10** (2): p. 106-111.

144. Courchesne, E., E. Redcay, and D.P. Kennedy, *The autistic brain: birth through adulthood.* Current opinion in neurology, 2004. **17** (4): p. 489-496.

145. Courchesne, E. and K. Pierce, *Brain overgrowth in autism during a critical time in development: implications for frontal pyramidal neuron and interneuron development and connectivity.* International journal of developmental neuroscience, 2005. **23** (2-3): p. 153-170.

146. Schumann, C.M., et al., *The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism; the hippocampus is enlarged at all ages.* Journal of neuroscience, 2004. **24** (28): p. 6392-6401.

147. Herbert, M.R., *Large brains in autism: the challenge of pervasive abnormality.* The Neuroscientist, 2005. **11** (5): p. 417-440.

148. Herbert, M., et al., *Dissociations of cerebral cortex, subcortical and cerebral white matter volumes in autistic boys.* Brain, 2003. **126** (5): p. 1182-1192.

149. Pardo, C.A. and C.G. Eberhart, *The neurobiology of autism.* Brain pathology, 2007. **17** (4): p. 434-447.

150. Barnea-Goraly, N., et al., *White matter structure in autism: preliminary evidence from diffusion tensor imaging.* Biological psychiatry, 2004. **55** (3): p. 323-326.

151. Levisohn, P.M., *The autism-epilepsy connection.* Epilepsia, 2007. **48 Suppl 9**: p. 33-5.

152. Danielsson, S., et al., *Epilepsy in young adults with autism: a prospective population-based follow-up study of 120 individuals diagnosed in childhood.* Epilepsia, 2005. **46** (6): p. 918-23.

153. Rossi, P.G., et al., *EEG features and epilepsy in patients with autism.* Brain Dev, 1995. **17** (3): p. 169-74.

154. Volkmar, F.R. and D.S. Nelson, *Seizure disorders in autism.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1990. **29** (1): p. 127-9.

155. Tuchman, R. and I. Rapin, *Epilepsy in autism.* Lancet Neurol, 2002. **1** (6): p. 352-8.

156. Capdevila, O.S., et al., *Prevalence of epileptiform activity in healthy children during sleep.* Sleep Med, 2008. **9** (3): p. 303-9.

157. Cavazzuti, G.B., L. Cappella, and A. Nalin, *Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children.* Epilepsia, 1980. **21** (1): p. 43-55.

158. Hrdlicka, M., et al., *Not EEG abnormalities but epilepsy is associated with autistic regression and mental functioning in childhood autism.* Eur Child Adolesc Psychiatry, 2004. **13** (4): p. 209-13.

159. Akshoomoff, N., et al., *Abnormalities on the neurological examination and EEG in young children with pervasive developmental disorders.* J Autism Dev Disord, 2007. **37** (5): p. 887-93.

160. Baird, G., et al., *Sleep electroencephalograms in young children with autism with and without regression.* Dev Med Child Neurol, 2006. **48** (7): p. 604-8.

161. Kim, H.L., et al., *Absence of seizures despite high prevalence of epileptiform EEG abnormalities in children with autism monitored in a tertiary care center.* Epilepsia, 2006. **47** (2): p. 394-8.

162. Chez, M.G., et al., *Frequency of epileptiform EEG abnormalities in a sequential screening of autistic patients with no known clinical epilepsy from 1996 to 2005.* Epilepsy Behav, 2006. **8** (1): p. 267-71.

163. Canitano, R., *Epilepsy in autism spectrum disorders.* Eur Child Adolesc Psychiatry, 2007. **16** (1): p. 61-6.

164. Canitano, R., A. Luchetti, and M. Zappella, *Epilepsy, electroencephalographic abnormalities, and regression in children with autism.* J Child Neurol, 2005. **20** (1): p. 27-31.

165. Anderson, G.M., F.C. Feibel, and D.J. Cohen, *Determination of serotonin in whole blood, platelet-rich plasma, platelet-poor plasma and plasma ultrafiltrate.* Life sciences, 1987. **40** (11): p. 1063-1070.

166. Hardebo, J.E. and C. Owman, *Barrier mechanisms for neurotransmitter monoamines and their precursors at the blood- brain interface.* Annals of Neurology: Official

Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 1980. **8** (1): p. 1-11.

167. Dahlstrom, A. and K. Fuxe, *Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central neurons in the central nervous system.* Acta Physiol. Scand, 1964. **62**: p. 1-55.

168. Jacobs, B.L. and E.C. Azmitia, *Structure and function of the brain serotonin system.* Physiological reviews, 1992. **72** (1): p. 165-229.

169. Muller, C.L., A.M. Anacker, and J. Veenstra-VanderWeele, *The serotonin system in autism spectrum disorder: from biomarker to animal models.* Neuroscience, 2016. **321**: p. 24-41.

170. Leventhal, B.L., *The serotonin system in autism.* Current opinion in pediatrics, 1996. **8**: p. 348-354.

171. Schain, R.J. and D.X. Freedman, *Studies on 5-hydroxyindole metabolism in autistic and other mentally retarded children.* The Journal of pediatrics, 1961. **58** (3): p. 315-320.

172. Gabriele, S., R. Sacco, and A.M. Persico, *Blood serotonin levels in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis.* European Neuropsychopharmacology, 2014. **24** (6): p. 919-929.

173. Scott- Van Zeeland, A.A., et al., *Reward processing in autism.* Autism research, 2010. **3** (2): p. 53-67.

174. Ernst, M., et al., *Low medial prefrontal dopaminergic activity in autistic children.* The Lancet, 1997. **350** (9078): p. 638.

175. Ghaziuddin, M., *Mental health aspects of autism and Asperger syndrome*. 2005: Jessica Kingsley Publishers.

176. Gillberg, C. and M. Coleman, *The biology of the autistic syndromes*. 2000: Cambridge University Press.

177. Panksepp, J., *A neurochemical theory of autism.* Trends in neurosciences, 1979. **2**: p. 174-177.

178. Sher, L., *Autistic disorder and the endogenous opioid system.* Medical hypotheses, 1997. **48** (5): p. 413-414.

179. Shattock, P., et al., *Role of neuropeptides in autism and their relationships with classical neurotransmitters.* Brain Dysfunction, 1990.

180. Hunter, L., et al., *Opioid peptides and dipeptidyl peptidase in autism.* Developmental Medicine & Child Neurology, 2003. **45** (2): p. 121-128.

181. Eichaar, G.M., et al., *Pediatrics efficacy and safety of naltrexone use in pediatric patients with autistic disorder.* Annals of pharmacotherapy, 2006. **40** (6): p. 1086-1095.

182. s Carter, C., K. l Bales, and S. w Porges, *Neuropeptides influence expression of and capacity to form social bonds.* Behavioral and Brain Sciences, 2005. **28** (3): p. 353.

183. Uvnäs-Moberg, K., *Oxytocin may mediate the benefits of positive social interaction and emotions.* Psychoneuroendocrinology, 1998. **23** (8): p. 819-835.

184. Young, L.J., *Oxytocin and vasopressin as candidate genes for psychiatric disorders: lessons from animal models.* American journal of medical genetics, 2001. **105** (1): p. 53-54.

185. Yamasue, H., et al., *Effect of intranasal oxytocin on the core social symptoms of autism spectrum disorder: a randomized clinical trial.* Molecular psychiatry, 2020. **25** (8): p. 1849-1858.

186. Baron-Cohen, S., *The extreme male brain theory of autism.* Trends in cognitive sciences, 2002. **6** (6): p. 248-254.

187. Kung, K.T., et al., *No relationship between prenatal or early postnatal androgen exposure and autistic traits: evidence using anogenital distance and penile length measurements at birth and 3 months of age.* Journal of Child Psychology and Psychiatry, 2020.

188. Rossignol, D.A. and R.E. Frye, *Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta‐analysis.* Developmental Medicine & Child Neurology, 2011. **53** (9): p. 783-792.

189. Melke, J., et al., *Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders.* Molecular psychiatry, 2008. **13** (1): p. 90-98.

190. Grabrucker, A.M., *Environmental factors in autism.* Frontiers in psychiatry, 2013. **3**: p. 118.

191. Manzi, B., et al., *Autism and metabolic diseases.* Journal of child neurology, 2008. **23** (3): p. 307-314.

192. Page, T., *Metabolic approaches to the treatment of autism spectrum disorders.* Journal of autism and developmental disorders, 2000. **30** (5): p. 463-469.

193. Lerman-Sagie, T., et al., *Should autistic children be evaluated for mitochondrial disorders?* Journal of child neurology, 2004. **19** (5): p. 379-381.

194. Eisensmith, R.C., et al., *Recurrence of the R408W mutation in the phenylalanine hydroxylase locus in Europeans.* American journal of human genetics, 1995. **56** (1): p. 278.

195. Baieli, S., et al., *Autism and phenylketonuria.* Journal of autism and developmental disorders, 2003. **33** (2): p. 201-204.

196. Huttenlocher, P.R., *The neuropathology of phenylketonuria: human and animal studies.* European journal of pediatrics, 2000. **159** (2): p. S102-S106.

197. Diamond, A., *Evidence for the importance of dopamine for prefrontal cortex functions early in life.* Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences, 1996. **351** (1346): p. 1483-1494.

198. Gu, X., X. Yang, and R. Chen, *Evidence for neuron apoptosis induced by phenylalanine.* Journal of Inherited Metabolic Disease, 2000. **23**.

199. Chen, Z., et al. *The Metabolic and Molecular*. in *Bases of Inherited Disease; McGraw-Hill, Inc., Health Professions Division*. 2001. Citeseer.

200. Glasson, E.J., et al., *Perinatal factors and the development of autism: a population study.* Arch Gen Psychiatry, 2004. **61** (6): p. 618-27.

201. Gardener, H., D. Spiegelman, and S.L. Buka, *Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis.* Pediatrics, 2011. **128** (2): p. 344-55.

202. Tordjman, S., et al., *Gene x Environment interactions in autism spectrum disorders: role of epigenetic mechanisms.* Front Psychiatry, 2014. **5**: p. 53.

203. Yang, X., et al., *Intercellular protein–protein interactions at synapses.* Protein & cell, 2014. **5** (6): p. 420-444.

204. Kubota, T., et al., *Epigenetics as a basis for diagnosis of neurodevelopmental disorders: challenges and opportunities.* Expert review of molecular diagnostics, 2014. **14** (6): p. 685-697.

205. Elespuru, R. and K. Sankaranarayanan, *New approaches to assessing the effects of mutagenic agents on the integrity of the human genome.* Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 2007. **616** (1-2): p. 83-89.

206. Lauritsen, M.B., C.B. Pedersen, and P.B. Mortensen, *Effects of familial risk factors and place of birth on the risk of autism: a nationwide register‐based study*. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 2005. **46** (9): p. 963-971.

207. Williams, J.G., J.P. Higgins, and C.E. Brayne, *Systematic review of prevalence studies of autism spectrum disorders.* Archives of disease in childhood, 2006. **91** (1): p. 8-15.

208. Kalkbrenner, A.E., et al., *Perinatal exposure to hazardous air pollutants and autism spectrum disorders at age 8.* Epidemiology (Cambridge, Mass.), 2010. **21** (5): p. 631.

209. Talbott, E.O., et al., *Air toxics and the risk of autism spectrum disorder: the results of a population based case–control study in southwestern Pennsylvania.* Environmental Health, 2015. **14** (1): p. 1-16.

210. Volk, H.E., et al., *Residential proximity to freeways and autism in the CHARGE study.* Environmental health perspectives, 2011. **119** (6): p. 873-877.

211. Volk, H.E., et al., *Traffic-related air pollution, particulate matter, and autism.* JAMA psychiatry, 2013. **70** (1): p. 71-77.

212. Dufault, R., et al., *A macroepigenetic approach to identify factors responsible for the autism epidemic in the United States.* Clinical Epigenetics, 2012. **4** (1): p. 1-12.

213. Roberts, E.M., et al., *Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the California Central Valley.* Environmental health perspectives, 2007. **115** (10): p. 1482-1489.

214. Szpir, M., *Tracing the origins of autism: a spectrum of new studies*. 2006, National Institute of Environmental Health Sciences.

215. Pardo, C.A., D.L. Vargas, and A.W. Zimmerman, *Immunity, neuroglia and neuroinflammation in autism.* International review of psychiatry, 2005. **17** (6): p. 485-495.

216. Blattner, R.J., *The role of viruses in congenital defects*, in *Problems of Birth Defects*. 1974, Springer. p. 181-186.

217. Gardener, H., D. Spiegelman, and S.L. Buka, *Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis.* The British journal of psychiatry, 2009. **195** (1): p. 7-14.

218. Alwan, S., et al., *Patterns of antidepressant medication use among pregnant women in a United States population.* The Journal of Clinical Pharmacology, 2011. **51** (2): p. 264-270.

219. Rurak, D., et al., *Third trimester fetal heart rate and Doppler middle cerebral artery blood flow velocity characteristics during prenatal selective serotonin reuptake inhibitor exposure.* Pediatric research, 2011. **70** (1): p. 96-101.

220. Croen, L.A., et al., *Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders.* Archives of general psychiatry, 2011. **68** (11): p. 1104-1112.

221. Rai, D., et al., *Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case-control study.* Bmj, 2013. **346**.

222. Hviid, A., M. Melbye, and B. Pasternak, *Use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism.* New England Journal of Medicine, 2013. **369** (25): p. 2406-2415.

223. Harrington, R.A., et al., *Prenatal SSRI Use and Offspring With Autism Spectrum Disorder or Developmental Delay.* Pediatrics, 2014. **133** (5): p. e1241-e1248.

224. Daniels, J.L., et al., *Parental psychiatric disorders associated with autism spectrum disorders in the offspring.* Pediatrics, 2008. **121** (5): p. e1357-e1362.

225. Sujan, A.C., et al., *Associations of maternal antidepressant use during the first trimester of pregnancy with preterm birth, small for gestational age, autism spectrum disorder, and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring.* Jama, 2017. **317** (15): p. 1553-1562.

226. Brown, H.K., et al., *Association between serotonergic antidepressant use during pregnancy and autism spectrum disorder in children.* Jama, 2017. **317** (15): p. 1544-1552.

227. Oberlander, T.F. and L. Zwaigenbaum, *Disentangling maternal depression and antidepressant use during pregnancy as risks for autism in children.* Jama, 2017. **317** (15): p. 1533-1534.

228. Whitaker-Azmitia, P.M., *Behavioral and cellular consequences of increasing serotonergic activity during brain development: a role in autism?* International Journal of Developmental Neuroscience, 2005. **23** (1): p. 75-83.

229. Parner, E.T., et al., *Parental age and autism spectrum disorders.* Annals of epidemiology, 2012. **22** (3): p. 143-150.

230. Shelton, J.F., D.J. Tancredi, and I. Hertz- Picciotto, *Independent and dependent contributions of advanced maternal and paternal ages to autism risk.* Autism Research, 2010. **3** (1): p. 30-39.

231. Hultman, C., et al., *Advancing paternal age and risk of autism: new evidence from a population-based study and a meta-analysis of epidemiological studies.* Molecular psychiatry, 2011. **16** (12): p. 1203-1212.

232. Sandin, S., et al., *Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents.* Molecular psychiatry, 2016. **21** (5): p. 693-700.

233. Hoffmann, T.J., et al., *Evidence of reproductive stoppage in families with autism spectrum disorder: a large, population-based cohort study.* JAMA psychiatry, 2014. **71** (8): p. 943-951.

234. Ugur, C., et al., *Birth order and reproductive stoppage in families of children with autism spectrum disorder.* Psychiatry and Clinical Psychopharmacology, 2019. **29** (4): p. 509-514.

235. Morton, R., et al., *Disability in children from different ethnic populations.* Child: care, health and development, 2002. **28** (1): p. 87-93.

236. Akinsola, H. and T. Fryers, *A comparison of patterns of disability in severely mentally handicapped children of different ethnic origins.* Psychological Medicine, 1986. **16** (1): p. 127-133.

237. Barnevik–Olsson, M., C. Gillberg, and E. Fernell, *Prevalence of autism in children born to Somali parents living in Sweden: a brief report.* Developmental Medicine & Child Neurology, 2008. **50** (8): p. 598-601.

238. Leonard, H., et al., *Autism and intellectual disability are differentially related to sociodemographic background at birth.* PloS one, 2011. **6** (3): p. e17875.

239. Magnusson, C., et al., *Migration and autism spectrum disorder: population-based study.* The British Journal of Psychiatry, 2012. **201** (2): p. 109-115.

240. Fairthorne, J., et al., *Maternal race–ethnicity, immigrant status, country of birth, and the odds of a child with autism.* Child neurology open, 2017. **4**: p. 2329048X16688125.

241. Doja, A. and W. Roberts, *Immunizations and autism: a review of the literature.* Canadian Journal of Neurological Sciences, 2006. **33** (4): p. 341-346.

242. Miller, L. and J. Reynolds, *Autism and vaccination—the current evidence.* Journal for Specialists in Pediatric Nursing, 2009. **14** (3): p. 166-172.

243. Flaherty, D.K., *The vaccine-autism connection: a public health crisis caused by unethical medical practices and fraudulent science.* Annals of Pharmacotherapy, 2011. **45** (10): p. 1302-1304.

244. Priya, M.D.L. and A. Geetha, *Level of trace elements (copper, zinc, magnesium and selenium) and toxic elements (lead and mercury) in the hair and nail of children with autism.* Biological trace element research, 2011. **142** (2): p. 148-158.

245. Faber, S., et al., *The plasma zinc/serum copper ratio as a biomarker in children with autism spectrum disorders.* Biomarkers, 2009. **14** (3): p. 171-180.

246. Walsh, W.J., A. Usman, and J. Tarpey, *Disordered metal metabolism in a large autism population.* Bio-balance Heal, 2001. **117**: p. x00105ABS.

247. Jen, M. and A.C. Yan, *Syndromes associated with nutritional deficiency and excess.* Clinics in dermatology, 2010. **28** (6): p. 669-685.

248. Yasuda, H., et al., *Infantile zinc deficiency: association with autism spectrum disorders.* Scientific reports, 2011. **1** (1): p. 1-5.

249. van Wijngaarden, E., et al., *Autism spectrum disorder phenotypes and prenatal exposure to methylmercury.* Epidemiology (Cambridge, Mass.), 2013. **24** (5): p. 651.

250. Hertz-Picciotto, I., et al., *Blood mercury concentrations in CHARGE Study children with and without autism.* Environmental health perspectives, 2010. **118** (1): p. 161-166.

251. RAMAEKERS, V., et al., *Folate receptor autoimmunity and cerebral folate deficiency in low-functioning autism with neurological deficits.* Neuropediatrics, 2007. **38** (6): p. 276-281.

252. Sun, C., et al., *Efficacy of folic acid supplementation in autistic children participating in structured teaching: an open-label trial.* Nutrients, 2016. **8** (6): p. 337.

253. Ramaekers, V.T., et al., *Improving outcome in infantile autism with folate receptor autoimmunity and nutritional derangements: a self-controlled trial.* Autism research and treatment, 2019. **2019**.

254. Hergüner, S., et al., *Ferritin and iron levels in children with autistic disorder.* European journal of pediatrics, 2012. **171** (1): p. 143-146.

255. James, J., et al., *Preventing iron deficiency in preschool children by implementing an educational and screening programme in an inner city practice.* British Medical Journal, 1989. **299** (6703): p. 838-840.

256. Dosman, C.F., et al., *Ferritin as an indicator of suspected iron deficiency in children with autism spectrum disorder: prevalence of low serum ferritin concentration.* Developmental Medicine & Child Neurology, 2006. **48** (12): p. 1008-1009.

257. Bener, A., et al., *Iron and vitamin D levels among autism spectrum disorders children.* Annals of African medicine, 2017. **16** (4): p. 186.

258. Erikson, K.M., et al., *Iron deficiency decreases dopamine D1 and D2 receptors in rat brain.* Pharmacology biochemistry and behavior, 2001. **69** (3-4): p. 409-418.

259. Gunes, S., O. Ekinci, and T. Celik, *Iron deficiency parameters in autism spectrum disorder: clinical correlates and associated factors.* Italian journal of pediatrics, 2017. **43** (1): p. 1-6.

260. Bilgiç, A., et al., *Iron deficiency in preschool children with autistic spectrum disorders.* Research in Autism Spectrum Disorders, 2010. **4** (4): p. 639-644.

261. Cannell, J.J., *Vitamin D and autism, what's new?* Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 2017. **18** (2): p. 183-193.

262. Kočovská, E., et al., *Vitamin D and autism: clinical review.* Research in developmental disabilities, 2012. **33** (5): p. 1541-1550.

263. Saad, K., et al., *Vitamin D status in autism spectrum disorders and the efficacy of vitamin D supplementation in autistic children.* Nutritional neuroscience, 2016. **19** (8): p. 346-351.

264. Kardas, F., et al., *Increased serum phthalates (MEHP, DEHP) and bisphenol A concentrations in children with autism spectrum disorder: the role of endocrine disruptors in autism etiopathogenesis.* Journal of child neurology, 2016. **31** (5): p. 629-635.

265. Miodovnik, A., et al., *Endocrine disruptors and childhood social impairment.* Neurotoxicology, 2011. **32** (2): p. 261-267.

266. Metwally, F.M., et al., *Study of the effect of bisphenol A on oxidative stress in children with autism spectrum disorders.* Indian Journal of Clinical Biochemistry, 2018. **33** (2): p. 196-201.

267. Larsson, M., et al., *Associations between indoor environmental factors and parental-reported autistic spectrum disorders in children 6–8 years of age.* Neurotoxicology, 2009. **30** (5): p. 822-831.

268. Smith, A., *A Picture of Health: North Shore/Coast Garibaldi: Results of the 2008 British Columbia Adolescent Health Survey*. 2009: McCreary Centre Society.

269. Slobodin, O., K.F. Heffler, and M. Davidovitch, *Screen media and autism spectrum disorder: a systematic literature review.* Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics, 2019. **40** (4): p. 303-311.

270. Zimmerman, F.J. and D.A. Christakis, *Children's television viewing and cognitive outcomes: a longitudinal analysis of national data.* Archives of pediatrics & adolescent medicine, 2005. **159** (7): p. 619-625.

271. Immordino-Yang, M.H., et al., *Neural correlates of admiration and compassion.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 2009. **106** (19): p. 8021-8026.

272. Careaga, M., et al., *Immune endophenotypes in children with autism spectrum disorder.* Biological psychiatry, 2017. **81** (5): p. 434-441.

273. Goines, P.E. and P. Ashwood, *Cytokine dysregulation in autism spectrum disorders (ASD): possible role of the environment.* Neurotoxicol Teratol, 2013. **36**: p. 67-81.

274. Volkmar, F., et al., *Autism and the Pervasive Developmental Disorders*, in *Lewis's Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook*, A. Martin, F.R. Volkmar, and M. Lewis, Editors. 2007, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. p. 384-400.

275. Lord, C. and A. Bailey, *Autism Spectrum Disorders*, in *Child and Adolescent Psychiatry*, M.J. Rutter and E.A. Taylor, Editors. 2002, Blackwell Publishing: Oxford. p. 636-663.

276. Volkmar, F.R., et al., *Autism and pervasive developmental disorders.* Journal of child psychology and psychiatry, 2004. **45** (1): p. 135-170.

277. Gupta, S., et al., *Th1-and Th2-like cytokines in CD4+ and CD8+ T cells in autism.* Journal of neuroimmunology, 1998. **85** (1): p. 106-109.

278. Croonenberghs, J., et al., *Activation of the inflammatory response system in autism.* Neuropsychobiology, 2002. **45** (1): p. 1-6.

279. Comi, A.M., et al., *Familial clustering of autoimmune disorders and evaluation of medical risk factors in autism.* Journal of child neurology, 1999. **14** (6): p. 388-394.

280. Ashwood, P. and J. Van de Water, *Is autism an autoimmune disease?* Autoimmunity Reviews, 2004. **3** (7): p. 557-562.

281. Masi, A., et al., *The immune system, cytokines, and biomarkers in autism spectrum disorder.* Neuroscience bulletin, 2017. **33** (2): p. 194-204.

282. Owen, J., et al., *Kuby Immunology. (7thedn) WH Freeman and Company.* New York, 2013.

283. D'Elia, R.V., et al., *Targeting the "cytokine storm" for therapeutic benefit.* Clinical and Vaccine Immunology, 2013. **20** (3): p. 319-327.

284. Vivier, E., et al., *Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells.* science, 2011. **331** (6013): p. 44-49.

285. Aristizábal, B. and Á. González, *Innate immune system*, in *Autoimmunity: From Bench to Bedside [Internet]*. 2013, El Rosario University Press.

286. Szolnoky, G., et al., *A mannose-binding receptor is expressed on human keratinocytes and mediates killing of Candida albicans.* Journal of investigative dermatology, 2001. **117** (2): p. 205-213.

287. Chaplin, D.D., *1. Overview of the immune response.* Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2003. **111** (2): p. S442-S459.

288. Novak, N., T. Bieber, and D.Y. Leung, *Immune mechanisms leading to atopic dermatitis.* Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2003. **112** (6): p. S128-S139.

289. Zasloff, M., *Antimicrobial peptides of multicellular organisms.* nature, 2002. **415** (6870): p. 389-395.

290. Ziegler-Heitbrock, L., et al., *Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood.* Blood, 2010. **116** (16): p. e74-e80.

291. Sampath, P., et al., *Monocyte subsets: phenotypes and function in tuberculosis infection.* Frontiers in immunology, 2018. **9**: p. 1726.

292. Taylor, P.R., et al., *Macrophage receptors and immune recognition.* Annu. Rev. Immunol., 2005. **23**: p. 901-944.

293. Yao, Y., X.-H. Xu, and L. Jin, *Macrophage polarization in physiological and pathological pregnancy.* Frontiers in immunology, 2019. **10**: p. 792.

294. Steinman, R.M., et al., *Dendritic cell function in vivo during the steady state: a role in peripheral tolerance.* Annals of the New York Academy of Sciences, 2003. **987** (1): p. 15-25.

295. Worbs, T., S.I. Hammerschmidt, and R. Förster, *Dendritic cell migration in health and disease.* Nature Reviews Immunology, 2017. **17** (1): p. 30.

296. Rosales, C., et al., *Neutrophils: their role in innate and adaptive immunity 2017*. 2017, Hindawi.

297. Kita, H., *The eosinophil: a cytokine-producing cell?* Journal of allergy and clinical immunology, 1996. **97** (4): p. 889-892.

298. Sokol, C. and R. Medzhitov, *Emerging functions of basophils in protective and allergic immune responses.* Mucosal immunology, 2010. **3** (2): p. 129-137.

299. Abraham, S.N. and M. Arock. *Mast cells and basophils in innate immunity*. in *Seminars in immunology*. 1998. Elsevier.

300. Takeuchi, O. and S. Akira, *Pattern recognition receptors and inflammation.* Cell, 2010. **140** (6): p. 805-820.

301. Gozes, I. and J. Levine, *Neuroprotection in autism, schizophrenia and Alzheimer's disease*. 2019: Academic Press.

302. Zabetakis, I., R. Lordan, and A. Tsoupras, *The Impact of Nutrition and Statins on Cardiovascular Diseases*. 2019: Academic Press.

303. Cruse, J., R. Lewis, and H. Wang, *Immunology guidebook.* 2004: Elsevier.

304. Lindsay, B., *The immune system.* Nicholson Essays in Biochemistry, 2016. **60**: p. 275-301.

305. Careaga, M. and P. Ashwood, *Autism spectrum disorders: from immunity to behavior*, in *Psychoneuroimmunology*. 2012, Springer. p. 219-240.

306. Ollila, J. and M. Vihinen, *B cells.* The international journal of biochemistry & cell biology, 2005. **37** (3): p. 518-523.

307. Moro-García, M.A., et al., *Influence of inflammation in the process of T lymphocyte differentiation: proliferative, metabolic, and oxidative changes.* Frontiers in immunology, 2018. **9**: p. 339.

308. Abella, V., et al., *The potential of lipocalin-2/NGAL as biomarker for inflammatory and metabolic diseases.* Biomarkers, 2015. **20** (8): p. 565-571.

309. Kjeldsen, L., et al., *Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel matrix protein of specific granules in human neutrophils.* 1994.

310. Chu, S.T., et al., *The hydrophobic pocket of 24p3 protein from mouse uterine luminal fluid: fatty acid and retinol binding activity and predicted structural similarity to lipocalins.* The Journal of peptide research, 1998. **52** (5): p. 390-397.

311. Borregaard, N. and J.B. Cowland, *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, a siderophore-binding eukaryotic protein.* Biometals, 2006. **19** (2): p. 211-215.

312. Aigner, F., et al., *Lipocalin- 2 regulates the inflammatory response during ischemia and reperfusion of the transplanted heart.* American journal of transplantation, 2007. **7** (4): p. 779-788.

313. Cowland, J.B. and N. Borregaard, *Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans.* Genomics, 1997. **45** (1): p. 17-23.

314. Yan, Q.-W., et al., *The adipokine lipocalin 2 is regulated by obesity and promotes insulin resistance.* Diabetes, 2007. **56** (10): p. 2533-2540.

315. Wang, W., et al., *Prediction value of serum NGAL in the diagnosis and prognosis of experimental acute and chronic kidney injuries.* Biomolecules, 2020. **10** (7): p. 981.

316. Devireddy, L.R., et al., *Induction of apoptosis by a secreted lipocalin that is transcriptionally regulated by IL-3 deprivation.* Science, 2001. **293** (5531): p. 829-834.

317. Yang, J., et al., *An iron delivery pathway mediated by a lipocalin.* Molecular cell, 2002. **10** (5): p. 1045-1056.

318. Gómez, R., et al., *What's new in our understanding of the role of adipokines in rheumatic diseases?* Nature Reviews Rheumatology, 2011. **7** (9): p. 528-536.

319. Bao, G., et al., *Iron traffics in circulation bound to a siderocalin (Ngal)–catechol complex.* Nature chemical biology, 2010. **6** (8): p. 602-609.

320. Flo, T.H., et al., *Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestrating iron.* Nature, 2004. **432** (7019): p. 917-921.

321. Srinivasan, G., et al., *Lipocalin 2 deficiency dysregulates iron homeostasis and exacerbates endotoxin-induced sepsis.* The Journal of Immunology, 2012. **189** (4): p. 1911-1919.

322. La Manna, G., et al., *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin increases HLA-G+/FoxP3+ T-regulatory cell population in an in vitro model of PBMC.* PLoS One, 2014. **9** (2): p. e89497.

323. Dejaco, C., et al., *Imbalance of regulatory T cells in human autoimmune diseases.* Immunology, 2006. **117** (3): p. 289-300.

324. Conde, J., et al., *Adipokines: biofactors from white adipose tissue. A complex hub among inflammation, metabolism, and immunity.* Biofactors, 2011. **37** (6): p. 413-420.

325. Shen, F., et al., *Identification of common transcriptional regulatory elements in interleukin-17 target genes.* Journal of Biological Chemistry, 2006. **281** (34): p. 24138-24148.

326. Guo, H., D. Jin, and X. Chen, *Lipocalin 2 is a regulator of macrophage polarization and NF-κB/STAT3 pathway activation.* Molecular endocrinology, 2014. **28** (10): p. 1616-1628.

327. Naudé, P.J., et al., *Lipocalin 2: novel component of proinflammatory signaling in Alzheimer's disease.* The FASEB Journal, 2012. **26** (7): p. 2811-2823.

328. Ip, J.P., et al., *Lipocalin 2 in the central nervous system host response to systemic lipopolysaccharide administration.* Journal of neuroinflammation, 2011. **8** (1): p. 1-16.

329. Zhao, J., et al., *Early expression of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is associated with neurological severity immediately after traumatic brain injury.* Journal of the neurological sciences, 2016. **368**: p. 392-398.

330. Berard, J.L., et al., *Lipocalin 2 is a novel immune mediator of experimental autoimmune encephalomyelitis pathogenesis and is modulated in multiple sclerosis.* Glia, 2012. **60** (7): p. 1145-1159.

331. Serra, R., et al., *Metalloproteinase-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin plasma and tissue levels evaluation in middle cerebral artery aneurysms.* British journal of neurosurgery, 2015: p. 1-5.

332. Elneihoum, A., et al., *Leukocyte activation detected by increased plasma levels of inflammatory mediators in patients with ischemic cerebrovascular diseases.* Stroke, 1996. **27** (10): p. 1734-1738.

333. Xing, C., et al., *Neuronal production of lipocalin-2 as a help-me signal for glial activation.* Stroke, 2014. **45** (7): p. 2085-2092.

334. Lee, S., et al., *Lipocalin-2 is an autocrine mediator of reactive astrocytosis.* Journal of Neuroscience, 2009. **29** (1): p. 234-249.

335. Kang, S.S., et al., *Lipocalin-2 protects the brain during inflammatory conditions.* Molecular psychiatry, 2018. **23** (2): p. 344-350.

336. Mucha, M., et al., *Lipocalin-2 controls neuronal excitability and anxiety by regulating dendritic spine formation and maturation.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 2011. **108** (45): p. 18436-18441.

337. Vichaya, E.G., et al., *Lipocalin-2 is dispensable in inflammation-induced sickness and depression-like behavior.* Psychopharmacology, 2019. **236** (10): p. 2975-2982.

338. Ferreira, A.C., et al., *Lipocalin-2 is involved in emotional behaviors and cognitive function.* Frontiers in cellular neuroscience, 2013. **7**: p. 122.

339. Skrzypiec, A.E., et al., *Stress-induced lipocalin-2 controls dendritic spine formation and neuronal activity in the amygdala.* PLoS One, 2013. **8** (4): p. e61046.

340. Ferreira, A., et al., *Lipocalin-2 regulates adult neurogenesis and contextual discriminative behaviours.* Molecular psychiatry, 2018. **23** (4): p. 1031-1039.

341. Strieter, R.M., S.L. Kunkel, and R.C. Bone, *Role of tumor necrosis factor-alpha in disease states and inflammation.* Critical care medicine, 1993. **21** (10 Suppl): p. S447-63.

342. PAN, W., et al., *Tumor necrosis factor-α: a neuromodulator in the CNS.* Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 1997. **21** (5): p. 603-613.

343. Banks, W.A., *The blood-brain barrier in neuroimmunology: tales of separation and assimilation.* Brain, behavior, and immunity, 2015. **44**: p. 1-8.

344. Ferguson, B.J., et al., *Associations between cytokines, endocrine stress response, and gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder.* Brain, behavior, and immunity, 2016. **58**: p. 57-62.

345. Masi, A., et al., *Cytokine aberrations in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis.* Molecular psychiatry, 2015. **20** (4): p. 440-446.

346. Li, X., et al., *Elevated immune response in the brain of autistic patients.* Journal of neuroimmunology, 2009. **207** (1-2): p. 111-116.

347. Xie, J., et al., *Immunological cytokine profiling identifies TNF-α as a key molecule dysregulated in autistic children.* Oncotarget, 2017. **8** (47): p. 82390.

348. Zulfic, Z., et al., *Neutrophil–lymphocyte ratio–a simple, accessible measure of inflammation, morbidity and prognosis in psychiatric disorders?* Australasian Psychiatry, 2020. **28** (4): p. 454-458.

349. Aydın, İ., et al., *Farklı yaş gruplarında nötrofil/lenfosit oranı referans aralıkları.* Gülhane Tıp Derg, 2015. **57**: p. 414-418.

350. McMillan, D.C., *Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer.* Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care, 2009. **12** (3): p. 223-226.

351. Faria, S.S., et al., *The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review.* ecancermedicalscience, 2016. **10**.

352. Tural Hesapcioglu, S., et al., *High monocyte level and low lymphocyte to monocyte ratio in autism spectrum disorders.* International Journal of Developmental Disabilities, 2019. **65** (2): p. 73-81.

353. Kutlu, A. and N. Cevher Binici, *Does increased neutrophil-lymphocyte ratio predict autism spectrum disorder?* Anatolian Journal of Psychiatry/Anadolu Psikiyatri Dergisi, 2018. **19** (6).

354. SE, K., *Alkol bağımlılığı olan babaların çocuklarında psikopatoloji.* HÜ Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Yayınlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, 2002.

355. Schopler, E., et al., *Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS).* J Autism Dev Disord, 1980. **10** (1): p. 91-103.

356. Schopler, E., R.J. Reichler, and B.R. Renner, *The childhood autism rating scale (CARS)*. 2002: Western Psychological Services Los Angeles, CA.

357. Hergüner, S. and B. Özbaran, *Çocukluk Otizmini Derecelendirme Ölçeği.* Çocuk ve Ergen Psikiyatrisinde Ölçütler ve Ölçekler: Yaygın Gelişimsel Bozukluklar Yıkıcı Davranım Bozuklukları, 2010: p. 37-40.

358. Teal, M.B. and M.J. Wiebe, *A validity analysis of selected instruments used to assess autism.* J Autism Dev Disord, 1986. **16** (4): p. 485-94.

359. Mesibov, G.B., et al., *Use of the childhood autism rating scale with autistic adolescents and adults.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1989. **28** (4): p. 538-41.

360. Sucuoglu, B., et al., *A study of the scales for the assessment of the children with autism.* Psikiyatri, Psikoloji, Psikofarmakoloji (3P), 1996. **4**: p. 116-121.

361. Gassaloğlu, S., et al., *Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlik ve Güvenilirlik Çalışması.* Türk Psikiyatri Dergisi, 2016. **27 (4)**: p. 266-74.

362. Krug, D.A., J.R. Arick, and P.J. Almond, *Autism screening instrument for educational planning: An assessment and educational planning system for autism and developmental disabilities: Examiner's manual*. 1993: Pro-Ed.

363. Irmak, T., et al., *Otizm Davranış Kontrol Listesinin (ABC) Geçerlilik ve Güvenirliğinin İncelenmesi.* 2007.

364. Kargı, E. and S. Erkan, *Okul öncesi dönem çocuklarının sorun davranışlarının incelenmesi.* 2004.

365. Sezgin, N., I. Savasir, and N. Erol, *A developmental screening inventory for children 0–6 years old.* Turk Psikiyatri Derg, 1993. **4**: p. 9-17.

366. Killoran, I., D. Tymon, and G. Frempong, *Disabilities and inclusive practices within Toronto preschools.* International Journal of Inclusive Education, 2007. **11** (1): p. 81-95.

367. Rafferty, Y. and K.W. Griffin, *Benefits and risks of reverse inclusion for preschoolers with and without disabilities: Perspectives of parents and providers.* Journal of Early Intervention, 2005. **27** (3): p. 173-192.

368. Bakanlığı, T.C.M.E. *Özel Eğitim İmkanları 81 ile yayılıyor.* 2020; Available from: http://www.meb.gov.tr/ozel-egitim-imknlari-81-ile-yayiliyor/haber/21687/tr.

369. Hartley, S.L., et al., *The relative risk and timing of divorce in families of children with an autism spectrum disorder.* Journal of Family Psychology, 2010. **24** (4): p. 449.

370. Kousgaard, S.J., et al., *The effect of having a child with ADHD or ASD on family separation.* Social psychiatry and psychiatric epidemiology, 2018. **53** (12): p. 1391-1399.

371. Becker, K.G., *Autism and Socioeconomic Status—An Immune Link?* American journal of public health, 2018. **108** (3): p. e16.

372. Wu, S., et al., *Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta‐analysis.* Acta Psychiatrica Scandinavica, 2017. **135** (1): p. 29-41.

373. Gong, T., et al., *Parental asthma and risk of autism spectrum disorder in offspring: A population and family- based case- control study.* Clinical & Experimental Allergy, 2019. **49** (6): p. 883-891.

374. Hobson, C.R., *Effects of Maternal Thyroid Hypofunction on Fetal Brain Development During Pregnancy: Possible Links to Autism Spectrum Disorder*. 2020.

375. Moussa, H.N., et al., *Contribution of maternal hypertension to autism etiology in a murine model; cerebellar gene expression.* Future Neurology, 2017. **12** (1): p. 21-33.

376. Herring, S., et al., *Behaviour and emotional problems in toddlers with pervasive developmental disorders and developmental delay: associations with parental mental health and family functioning.* Journal of intellectual disability research, 2006. **50** (12): p. 874-882.

377. Gavidia- Payne, S. and Z. Stoneman, *Family predictors of maternal and paternal involvement in programs for young children with disabilities.* Child Development, 1997. **68** (4): p. 701-717.

378. Schumann, G., et al., *Genome-wide association and genetic functional studies identify autism susceptibility candidate 2 gene (AUTS2) in the regulation of alcohol consumption.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 2011. **108** (17): p. 7119-7124.

379. Sundquist, J., K. Sundquist, and J. Ji, *Autism and attention-deficit/hyperactivity disorder among individuals with a family history of alcohol use disorders.* Elife, 2014. **3**: p. e02917.

380. Meadan, H., J.B. Stoner, and M.E. Angell, *Review of literature related to the social, emotional, and behavioral adjustment of siblings of individuals with autism spectrum disorder.* Journal of Developmental and Physical Disabilities, 2010. **22** (1): p. 83-100.

381. Kara, T. and Ö. Alpgan, *Nursing personality and features in children with autism spectrum disorder aged 0–2: an exploratory case-control study.* Nutritional Neuroscience, 2020: p. 1-9.

382. Shi, L., et al., *Maternal influenza infection causes marked behavioral and pharmacological changes in the offspring.* Journal of Neuroscience, 2003. **23** (1): p. 297-302.

383. Yamashita, Y., et al., *Possible association between congenital cytomegalovirus infection and autistic disorder.* Journal of autism and developmental disorders, 2003. **33** (4): p. 455-459.

384. Zerbo, O., et al., *Maternal infection during pregnancy and autism spectrum disorders.* Journal of autism and developmental disorders, 2015. **45** (12): p. 4015-4025.

385. Surén, P., et al., *Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children.* Jama, 2013. **309** (6): p. 570-577.

386. Beard, C.M., L.A. Panser, and S.K. Katusic, *Is excess folic acid supplementation a risk factor for autism?* Medical hypotheses, 2011. **77** (1): p. 15-17.

387. Whitaker-Azmitia, P.M., M. Lobel, and A. Moyer, *Low maternal progesterone may contribute to both obstetrical complications and autism.* Medical hypotheses, 2014. **82** (3): p. 313-318.

388. Davidovitch, M., et al., *Infertility treatments during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in the offspring.* Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2018. **86**: p. 175-179.

389. Kidd, P.M., *Autism, an extreme challenge to integrative medicine. Part 1: the knowledge base.* Alternative medicine review, 2002. **7** (4): p. 292-316.

390. Walder, D.J., et al., *Prenatal maternal stress predicts autism traits in 6½ year-old children: Project Ice Storm.* Psychiatry research, 2014. **219** (2): p. 353-360.

391. Roberts, A.L., et al., *Maternal exposure to intimate partner abuse before birth is associated with autism spectrum disorder in offspring.* Autism, 2016. **20** (1): p. 26-36.

392. Class, Q.A., et al., *Offspring psychopathology following preconception, prenatal, and postnatal maternal bereavement stress.* Psychological medicine, 2014. **44** (1).

393. Talge, N.M., et al., *Antenatal maternal stress and long- term effects on child neurodevelopment: how and why?* Journal of Child Psychology and Psychiatry, 2007. **48** (3- 4): p. 245-261.

394. Johnson, S. and N. Marlow, *Preterm birth and childhood psychiatric disorders.* Pediatric research, 2011. **69** (8): p. 11-18.

395. Curran, E.A., et al., *Research review: birth by caesarean section and development of autism spectrum disorder and attention- deficit/hyperactivity disorder: a systematic*

review and meta‐analysis. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 2015. **56** (5): p. 500-508.

396. Barbeau, E.B., et al., *Comparing motor skills in autism spectrum individuals with and without speech delay.* Autism Research, 2015. **8** (6): p. 682-693.
397. Reindal, L., et al., *Age of first walking and associations with symptom severity in children with suspected or diagnosed autism spectrum disorder.* Journal of autism and developmental disorders, 2019: p. 1-17.
398. Johnson, C.P., *Recognition of autism before age 2 years.* Pediatrics in Review, 2008. **29** (3): p. 86.
399. Klintwall, L., et al., *Sensory abnormalities in autism: a brief report.* Research in developmental disabilities, 2011. **32** (2): p. 795-800.
400. Zuckerman, K.E., O.J. Lindly, and B.K. Sinche, *Parental concerns, provider response, and timeliness of autism spectrum disorder diagnosis.* The Journal of pediatrics, 2015. **166** (6): p. 1431-1439. e1.
401. Coonrod, E.E. and W.L. Stone, *Early concerns of parents of children with autistic and nonautistic disorders.* Infants & Young Children, 2004. **17** (3): p. 258-268.
402. Barger, B.D., J.M. Campbell, and J.D. McDonough, *Prevalence and onset of regression within autism spectrum disorders: a meta-analytic review.* Journal of autism and developmental disorders, 2013. **43** (4): p. 817-828.
403. Bölte, S. and F. Poustka, *The relation between general cognitive level and adaptive behavior domains in individuals with autism with and without co-morbid mental retardation.* Child psychiatry and human development, 2002. **33** (2): p. 165-172.
404. Falkmer, T., et al., *Diagnostic procedures in autism spectrum disorders: a systematic literature review.* European child & adolescent psychiatry, 2013. **22** (6): p. 329-340.
405. Reszka, S.S., et al., *Brief report: Concurrent validity of autism symptom severity measures.* Journal of autism and developmental disorders, 2014. **44** (2): p. 466-470.
406. Miranda-Linné, F.M. and L. Melin, *A factor analytic study of the Autism Behavior Checklist.* Journal of Autism and Developmental Disorders, 2002. **32** (3): p. 181-188.
407. Rescorla, L.A., et al., *Autism spectrum disorder screening with the CBCL/1½–5: Findings for young children at high risk for autism spectrum disorder.* Autism, 2019. **23** (1): p. 29-38.

408. Celkan, T.T., *Hemogram bize neler söyler?* Turkish Archives of Pediatrics, 2020. **55** (2).

409. Ceylan, M.F., et al., *Serum Is-Modified Albumin Levels, Myeloperoxidase Activity and Peripheral Blood Mononuclear Chemia cells in Autism Spectrum Disorder (ASD).* Journal of Autism and Developmental Disorders, 2020.

410. Tonhajzerova, I., et al., *Inflammatory activity in autism spectrum disorder*, in *Respiratory Health*. 2015, Springer. p. 93-98.

411. Bain, B.J., *Ethnic and sex differences in the total and differential white cell count and platelet count.* Journal of clinical pathology, 1996. **49** (8): p. 664-666.

412. Depino, A.M., *Peripheral and central inflammation in autism spectrum disorders.* Molecular and Cellular Neuroscience, 2013. **53**: p. 69-76.

413. Miller, A.H. and C.L. Raison, *The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target.* Nature reviews immunology, 2016. **16** (1): p. 22.

414. Irwin, M.R., *Sleep and inflammation: partners in sickness and in health.* Nature Reviews Immunology, 2019. **19** (11): p. 702-715.

415. Hafizi, S., D. Tabatabaei, and M.-C. Lai, *Review of clinical studies targeting inflammatory pathways for individuals with autism.* Frontiers in psychiatry, 2019. **10**: p. 849.

416. Hagenbeek, F.A., et al., *Discovery of biochemical biomarkers for aggression: A role for metabolomics in psychiatry.* American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 2016. **171** (5): p. 719-732.

417. Coccaro, E.F., *Association of C-reactive protein elevation with trait aggression and hostility in personality disordered subjects: a pilot study.* Journal of psychiatric research, 2006. **40** (5): p. 460-465.

418. Forget, P., et al., *What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio?* BMC research notes, 2017. **10** (1): p. 1-4.

419. Şahin, N., *Evaluation of neutrophil/lymphocyte ratio in children with autism and relationship between autism severities.* Klinik Psikofarmakoloji Bulteni, 2018. **28**: p. 23-23.

420. Estes, A., et al., *Behavioral, cognitive, and adaptive development in infants with autism spectrum disorder in the first 2 years of life.* Journal of neurodevelopmental disorders, 2015. **7** (1): p. 1-10.

421. Robertson, C.E. and S. Baron-Cohen, *Sensory perception in autism.* Nature Reviews Neuroscience, 2017. **18** (11): p. 671.

422. Neuhaus, E., R. Bernier, and T.P. Beauchaine, *Brief report: social skills, internalizing and externalizing symptoms, and respiratory sinus arrhythmia in autism.* Journal of Autism and Developmental Disorders, 2014. **44** (3): p. 730-737.

423. Onore, C., M. Careaga, and P. Ashwood, *The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism.* Brain, behavior, and immunity, 2012. **26** (3): p. 383-392.

424. Chez, M., et al., *Safety and observations in a pilot study of lenalidomide for treatment in autism.* Autism research and treatment, 2012. **2012**.

425. Jyonouchi, H., et al., *Dysregulated innate immune responses in young children with autism spectrum disorders: their relationship to gastrointestinal symptoms and dietary intervention.* Neuropsychobiology, 2005. **51** (2): p. 77-85.

426. Jyonouchi, H., et al., *Impact of innate immunity in a subset of children with autism spectrum disorders: a case control study.* Journal of Neuroinflammation, 2008. **5** (1): p. 1-14.

427. de Lacy, N. and B.H. King, *Revisiting the relationship between autism and schizophrenia: toward an integrated neurobiology.* Annual review of clinical psychology, 2013. **9**: p. 555-587.

428. Siniscalco, D., et al., *Inflammation and neuro-immune dysregulations in autism spectrum disorders.* Pharmaceuticals, 2018. **11** (2): p. 56.

10. EKLER

EK 1: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Otizm grubu- **ANNE/BABA**

Araştırmanın Adı: Nötrofil Gelatinaz İlişkili Lipokalin Düzeylerinin ve Periferik Bağışıklık Sistemi Fonksiyonlarının Otizm Spektrum Bozukluğu ile İlişkisinin İncelenmesi

Sayın anne /baba ; yukarıda adı yazılı araştırmaya katılmak üzere çocuğunuzu davet etmekteyiz. Çocuğunuzu çalışmaya davet etmemizin sebebi, çocuğunuzun otizm hastalığı tanısı almış olmasıdır. Bu çalışmanın otizm hastalığı olan bireylerde hastalığa neden olan bağışıklık sistemine ait faktör veya faktörleri anlamamızı sağlayacağını umuyoruz.

Bu araştırmada yer almayı kabul etmeden önce, araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme çerçevesinde özgürce vermeniz gerekmektedir. Aşağıdaki bilgileri lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınız olursa sorunuz ve açık yanıtlar isteyiniz.

Otizm gibi hastalıkların ortaya çıkmasında anne/babadan aktarılan ırsi (kalıtsal/genetik) özellikler önemli rol oynar. Son yıllarda yapılan araştırmalar otizm gelişiminde bağışıklık sisteminin etkisi olduğunu göstermektedir. Beynin gelişim sürecinde bağışıklık sisteminin sinir hücrelerinin farklılaşma ve iletişiminde kritik bir rol oynadığına dair gittikçe artan sayıda kanıt vardır ve bu alandaki bozuklukların da psikiyatrik bozukluklara yol açtığı düşünülmektedir. Bu maddelerden kanda ölçülebilir olanlarının otizm bozukluklarının tanı ve takibinde önemli olabileceği düşünülmektedir. Bu durumların araştırılması amacıyla çalışmamızda 3 ay boyunca, Otizm Spektrum Bozukluğuna (OSB) sahip yaklaşık 30 çocuk ve 30 sağlıklı çocuğun değerlendirilmesi planlanmaktadır. **Otizm tanısı olan çocuğunuz için; öncelikle sizinle görüşme yapılarak çocuğunuzun doğum öyküsü ve ayrıntılı tıbbi öyküsü alınacaktır. Ardından sizden çocuğunuzun otizm ile ilişkili olabilecek davranışlarını değerlendirmek üzere 2 tane ölçek doldurmanız istenecektir. Görüşmenin son aşamasında; size sorulacak olan sorular ve çocuğunuzun klinik olarak gözlenmesiyle birlikte otizm belirti düzeyini değerlendirmek amacıyla bir değerlendirme ölçeği tarafımızca doldurulacaktır. Tüm bu görüşme ve ölçek değerlendirmesi yaklaşık olarak 30-40 dakikanızı alacaktır. Değerlendirmemizin son evresinde çocuğunuzdan kan alınması planlanmaktadır.**

Çalışma kapsamında çocuğunuzdan yaklaşık iki-üç çorba kaşığı kadar kan örneği alınacaktır. Bu sırada iğne batmasına bağlı olarak biraz acı duyulabilir, düşük bir olasılıkla kanama süresi uzayabilir ya da enfeksiyon riski söz konusu olabilir. Bunun dışında işlemin yan etkisi bulunmamaktadır. Örnek alma işlemi yaklaşık 1-2 dakika sürecektir.

Çocuğunuzdan alınan kan örneğinden plazma ve hücreler ayrıştırılacak ve uygun işlemlerden geçirildikten sonra saklama kaplarında depolanacaktır. Otomatik kayıt sisteminde, örneği kabul eden görevli tarafından her örneğe sistemden bir kod numarası verilecek ve bundan sonraki tüm işlemler

kod numaraları ile gerçekleştirilecektir. Örneklerin sisteme dahil edilmesinden sonra süreç içerisinde sistemden kod numarası ile takip edilecektir. Örnek ve örneğe ait bilgiler tamamen gizli tutulacak, üçüncü kişilerle paylaşılmayacaktır. Örnek üzerinde analiz ve araştırmalarda rapor edilmesi gereken herhangi bir durumla karşılaşıldığında doktorunuza bilgi verilecektir. Daha önce size verdiğimiz biyobankalama ile ilgili onam formunda belirtildiği üzere alınan kanlar biyobankada depolanacaktır.

Bu araştırmada yer almak tümüyle sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da başladıktan sonra yarıda bırakabilirsiniz. Bu araştırma için sizden alınan örnekler ve sonuçları ileride gerçekleştirilecek bilimsel araştırmalarda kullanılacaktır. Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından araştırmadan çıkarılmanız halinde, sizle ilgili veriler kullanılmayacaktır. Ancak veriler bir kez anonimleştikten sonra araştırmadan çekilmeniz mümkün olmayacaktır. Sizden elde edilen tüm bilgiler gizli tutulacak, araştırma yayınlandığında da varsa kimlik bilgilerinizin gizliliği korunacaktır. Bu çalışma size herhangi bir mali yük getirmeyecektir. Araştırmada yer almamanız durumunda sizin ve/veya ailenizdeki diğer bireylerin tedavi ve takip sürecinizde herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Araştırma süresince Dr. Gökçe Yağmur EFENDİ'ye 05307883164 numaralı telefondan ulaşabilirsiniz.

Çocuğunuzdan alınan örneğin saklanması ve ileride yapılacak diğer çalışmalarda kullanımı ancak sizin izninize tabidir. Bu örnekler uzun yıllar isim bilgisi(kimlik bilgisi) korunmak ya da yok edilmek kaydı ile saklanabilir. Lütfen aşağıdaki seçeneklerden size uygun olan bir tanesini işaretleyiniz.

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

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

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

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

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllülere verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum (ya da sözlü olarak dinledim). Eksik kaldığını düşündüğüm konularda sorularımı araştırmacılara sordum ve doyurucu yanıtlar aldım. Yazılı ve sözlü olarak tarafıma sunulan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anladığım kanısındayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğim konusunda karar vermem için yeterince zaman tanındı. Bu koşullar altında, araştırma kapsamında elde edilen çocuğuma ait bilgilerin bilimsel amaçlarla kullanılmasını, gizlilik kurallarına uyulmak kaydıyla sunulmasını ve yayınlanmasını, hiçbir baskı ve zorlama altında kalmaksızın, kendi özgür irademle kabul ettiğimi beyan ederim.

Anne adı/soyadı :

İmza/Tarih :

Baba adı/soyadı :

İmza/Tarih :

Araştırmacının/ların adı/soyadı:

İmza/Tarih:

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Kontrol grubu- **ANNE/BABA**

Araştırmanın Adı: Nötrofil Gelatinaz İlişkili Lipokalin Düzeylerinin ve Periferik Bağışıklık Sistemi Fonksiyonlarının Otizm Spektrum Bozukluğu ile İlişkisinin İncelenmesi

Sayın anne/baba, yukarıda adı yazılı araştırmaya katılmak üzere çocuğunuzu davet etmekteyiz. Çocuğunuzu çalışmaya davet etmemizin sebebi, çocuğunuzun bu çalışmada sağlıklı grupta yer almasını istememiz nedeniyledir. Bu çalışmanın otizm hastalığı olan bireylerde hastalığa neden olan bağışıklık sistemi ile ilgili faktör veya faktörleri anlamamızı sağlayacağını umuyoruz.

Bu araştırmada yer almayı kabul etmeden önce, araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme çerçevesinde özgürce vermeniz gerekmektedir. Aşağıdaki bilgileri lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınız olursa sorunuz ve açık yanıtlar isteyiniz.

Son yıllarda yapılan araştırmalar otizm gelişiminde bağışıklık sisteminin etkisi olduğunu göstermektedir. Beynin gelişim sürecinde bağışıklık sisteminin sinir hücrelerinin farklılaşma ve iletişiminde kritik bir rol oynadığına dair gittikçe artan sayıda kanıt vardır ve bu alandaki bozuklukların da psikiyatrik bozukluklara yol açtığı düşünülmektedir. Bu maddelerden kanda ölçülebilir olanlarının otizm bozukluklarının tanı ve takibinde önemli olabileceği düşünülmektedir. Bu durumların araştırılması amacıyla çalışmamızda 3 ay boyunca, Otizm Spektrum Bozukluğuna (OSB) sahip yaklaşık 30 çocuk ve 30 sağlıklı çocuğun değerlendirilmesi planlanmaktadır. **Otizm tanısı olan çocuğunuz için; öncelikle sizinle görüşme yapılarak çocuğunuzun doğum öyküsü ve ayrıntılı tıbbi öyküsü alınacaktır. Ardından sizden çocuğunuzun otizm ile ilişkili olabilecek davranışlarını değerlendirmek üzere 2 tane ölçek doldurmanız istenecektir. Görüşmenin son aşamasında; size sorulacak olan sorular ve çocuğunuzun klinik olarak gözlenmesiyle birlikte otizm belirti düzeyini değerlendirmek amacıyla bir değerlendirme ölçeği tarafımızca doldurulacaktır. Tüm bu görüşme ve ölçek değerlendirmesi yaklaşık olarak 30-40 dakikanızı alacaktır. Değerlendirmemizin son evresinde çocuğunuzdan kan alınması planlanmaktadır.**

Çocuğunuz için; öncelikle sizinle görüşme yapılarak çocuğunuzun doğum öyküsü ve ayrıntılı tıbbi öyküsü alınacaktır. Bu görüşme yaklaşık olarak 15-20 dakika sürecektir. Ardından çocuğunuzdan kan alınması planlanmaktadır.

Çalışma kapsamında çocuğunuzdan yaklaşık iki-üç çorba kaşığı kadar kan örneği alınacaktır. Bu sırada iğne batmasına bağlı olarak biraz acı duyulabilir, düşük bir olasılıkla kanama süresi uzayabilir ya da enfeksiyon riski söz konusu olabilir. Bunun dışında işlemin yan etkisi bulunmamaktadır. Örnek alma işlemi yaklaşık 1-2 dakika sürecektir.

Çocuğunuzdan alınan kan örneğinden plazma ve hücreler ayrıştırılacak ve uygun işlemlerden geçirildikten sonra saklama kaplarında depolanacaktır. Otomatik kayıt sisteminde, örneği kabul eden görevli tarafından her örneğe sistemden bir kod numarası verilecek ve bundan sonraki tüm işlemler kod numaraları ile gerçekleştirilecektir. Örneklerin sisteme dahil edilmesinden sonra süreç içerisinde sistemden kod numarası ile takip edilecektir. Örnek ve örneğe ait bilgiler tamamen gizli tutulacak, üçüncü kişilerle paylaşılmayacaktır. Örnek üzerinde analiz ve araştırmalarda rapor edilmesi gereken herhangi bir durumla karşılaşıldığında doktorunuza bilgi verilecektir. Daha önce size verdiğimiz biyobankalama ile ilgili onam formunda belirtildiği üzere alınan kanlar biyobankada depolanacaktır.

Bu araştırmada yer almak tümüyle sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da başladıktan sonra yarıda bırakabilirsiniz. Bu araştırma için sizden alınan örnekler ve sonuçları ileride gerçekleştirilecek bilimsel araştırmalarda kullanılacaktır. Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından araştırmadan çıkarılmanız halinde, sizle ilgili veriler kullanılmayacaktır. Ancak veriler bir kez anonimleştikten sonra araştırmadan çekilmeniz mümkün olmayacaktır. Sizden elde edilen tüm bilgiler gizli tutulacak, araştırma yayınlandığında da varsa kimlik bilgilerinizin gizliliği korunacaktır. Bu çalışma size herhangi bir mali yük getirmeyecektir. Araştırmada yer almamanız durumunda sizin ve/veya ailenizdeki diğer bireylerin tedavi ve takip sürecinizde herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Araştırma süresince Dr. Gökçe Yağur EFENDİ'ye 05307883164 numaralı telefondan ulaşabilirsiniz.

Çocuğunuzdan alınan örneğin saklanması ve ileride yapılacak diğer çalışmalarda kullanımı ancak sizin izninize tabidir. Bu örnekler uzun yıllar isim bilgisi(kimlik bilgisi) korunmak ya da yok edilmek kaydı ile saklanabilir. Lütfen aşağıdaki seçeneklerden size uygun olan bir tanesini işaretleyiniz.

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

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

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

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

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllülere verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum (ya da sözlü olarak dinledim). Eksik kaldığını düşündüğüm konularda sorularımı araştırmacılara sordum ve doyurucu yanıtlar aldım. Yazılı ve sözlü olarak tarafıma sunulan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anladığım kanısındayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğim konusunda karar vermem için yeterince zaman tanındı. Bu koşullar altında, araştırma kapsamında elde edilen çocuğuma ait bilgilerin bilimsel amaçlarla kullanılmasını, gizlilik kurallarına uyulmak kaydıyla

sunulmasını ve yayınlanmasını, hiçbir baskı ve zorlama altında kalmaksızın, kendi özgür irademle kabul ettiğimi beyan ederim.

Anne adı/soyadı :

İmza/Tarih :

Baba adı/soyadı :

İmza/Tarih :

Araştırmacının/ların adı/soyadı:

İmza/Tarih:

EK-2: İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

EK-3: SOSYO-DEMOGRAFİK VERİ FORMU

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

ADI SOYADI : **GÖRÜŞME TARİHİ:**

PROTOKOL: **GÖRÜŞMECİ:**

CİNSİYETİ:

DOĞUM TARİHİ : **YAŞ:**

ADRES: **TELEFON:**

GÖRÜŞMEYE GELEN:

1)Anne 2) Baba 3) Anne-baba 4) Diğer (belirtiniz.....)

KREŞ-OKUL: 1) Gitmiyor **2)Kreş**.....sene **3)**Okul …….sınıf

ÖZEL EĞİTİM: 1) Gidiyor 2) Önceden gitmiş 3) Gitmiyor

Kaç yıldır: …… Özel eğitim saatleri…….bireysel…..grup……..konuşma…..ergoterapi

AİLE ÖYKÜSÜ:

Aile tipi: 1) ÇEKİRDEK 2) GENİŞ (Kimler……)

3)Anne ile yaşıyor (A-B ayrılmış) 4)Baba ile yaşıyor (A-B ayrılmış) 5) Diğer (belirtiniz.....)

Ailenin Gelir Düzeyi: 1-) 2000 tl ve altı 2-)2000-5000 tl 3) 5000 tl ve üstü

ANNE: Yaş: **Eğitim Düzeyi:**

0-) okur-yazar değil 1-)ilkokul 2-)ortaokul 3-)lise 4-)yüksekokul 5-)üniversite. 6-)yüksek lisans

Meslek:

1-)Ev hanımı 2) Memur(……..) 3) İşçi 4) Esnaf 5)İşsiz 6) Diğer(Belirtiniz)

Tıbbi Hastalık: 1-)Yok 2-)Var (Belirtiniz).....

Psikiyatrik Hastalık: 1-)Yok 2-)Var (Belirtiniz).....

Düzenli İlaç Kullanımı: 1-)Yok 2-)Var (Belirtiniz).....

BABA: Yaş: **Eğitim Düzeyi:**

0-) okur-yazar değil 1-)ilkokul 2-)ortaokul 3-)lise 4-)yüksekokul 5-)üniversite. 6-)yüksek lisans

Meslek: 1) Memur(……..) 2) İşçi 3) Esnaf 4)İşsiz 5) Diğer(Belirtiniz…….)

Tıbbi Hastalık: 1-)Yok 2-)Var (Belirtiniz).....

Psikiyatrik Hastalık: 1-)Yok 2-)Var (Belirtiniz).....

Düzenli İlaç Kullanımı: 1-)Yok 2-)Var (Belirtiniz).....

Evlilik süresi:..... Çocuk Sayısı:.....öz……..üvey (belirtiniz……)

KARDEŞLER:

Adları: **Kan alınanlar:**

Yaşları (sırasıyla): **Cinsiyet:**

Öğrenim Durumu:

1- 1)Okul öncesi eğitim 2)İlkokul 3)Ortaokul 4)Lise 5)Üniversite
2- 1)Okul öncesi eğitim 2)İlkokul 3)Ortaokul 4)Lise 5)Üniversite
3- 1)Okul öncesi eğitim 2)İlkokul 3)Ortaokul 4)Lise 5)Üniversite

Tıbbi Hastalıkları:

1-)Yok 2-)Var (Belirtiniz)..... Varsa hangi kardeş: ……

Psikiyatrik Hastalık:

1-)Yok 2-)Var (Belirtiniz)..... Varsa hangi kardeş: ……

Düzenli İlaç Kullanımı:

1-)Yok 2-)Var (Belirtiniz)..... Varsa hangi kardeş: ……

AİLEDE PSİKİYATRİK HASTALIK: 1-)Yok 2-)Var (Belirtiniz).....

AİLEDE TIBBİ HASTALIK: 1-)Yok 2-)Var (Belirtiniz).....

GEBELİK ÖYKÜSÜ:

Annenin daha önce gebelik öyküsü: 1) Yok 2) Var (Kaç kez.....)

Annenin daha önce kürtaj öyküsü: 1) Yok 2) Var (Kaç kez..... En son kaç yıl önce.....)

Annenin daha önce düşük öyküsü: 1) Yok 2) Var (Kaç kez..... En son kaç yıl önce.....)

Gebelik planı:

1)Planlı 2)Plansız ancak istenen bir bebek 3)Plansız ve istenmeyen bir bebek

4)Tüp Bebek(Kaçıncı Deneme.....)

Gebelikte Düzenli Takip: 1)Evet 2)Hayır

Riskli Gebelik(Düşük tehditi, kanama vb): 1)Yok 2)Var(Belirtiniz.....)

Gebelikte yatarak tedavi: 1)Yok 2)Var (Belirtiniz.....)

Annenin gebelikte tıbbi hastalığı: 1)Yok 2)Var. (Belirtiniz.....)

Gebelikte enfeksiyon 1)Yok 2)Var. (Belirtiniz.....)

Varsa: Enfeksiyon bölgesi: Kaçıncı ayda:

İlaç Kullanımı: 1)Yok 2)Var. Varsa adı…….Süresi:……

Yatarak tedavi: 1)Yok 2)Var.

Annenin gebelikte psikiyatrik hastalığı: 1)Yok 2)Var (Belirtiniz.....)

Annenin gebelikte ilaç kullanımı:

1)Yok 2)Var *Varsa* Adı……Kaçıncı ayda……Süresi:……

Gebelikte folik asit kullanımı:

1)Yok 2)Var *Varsa* Adı……Kaçıncı ayda……Süresi:……

Gebelikte progestan kullanımı:

1)Yok 2)Var *Varsa* Adı……Kaçıncı ayda……Süresi:……

Gebelikte antikoagülan (clexan) kullanımı:

1)Yok 2)Var *Varsa* Adı……Kaçıncı ayda……Süresi:……

Gebelikte iş hayatı:

1) Çalışmıyor 2)Çalışıyor (Kaçıncı ayda izne çıkmış.....)

Çalışıyorsa; Stresli iş ortamı. 1. Yok 2. Kısmen stresli 3. Çok stresli (belirtiniz……)

Gebelikte sosyal destek: 1)Yok 2)Var. (Belirtiniz.....)

Gebelikte stresör: (Boşanma-Taşınma-İş değişikliği-Yakın kaybı vb.) 1)Yok 2)Var. (Belirtiniz...

DOĞUM ÖYKÜSÜ: Doğum zamanı (hafta): .....

Doğum şekli: 1)NSVD 2)C/S

Zor doğum: 1)Yok 2)Var (Belirtiniz.....)

Doğum Kilosu:..... **Doğum Boyu**:..... **Baş Çevresi**:.....

Doğum Komplikasyonu: (hipoksi vb.)

1)Yok 2)Var. (**a.Sarılık**. **b.Fototerapi** c**. Küvöz\YB**……gün **d. Diğer-**Belirtiniz……....)

GELİŞİM BASAMAKLARI:

Yürüme:.....

Konuşma: 1) Yok 2)Var (Başlangıç……kelime……cümle

Toplam kelime sayısı:.....

BESLENME ALIŞKANLIĞI:

Anne Sütü kaç ay: ..... Ek gıda kaçıncı ayda:.....

Sizin kısıtladığınız yiyecekler var mı?

1)Yok 2)Var. (Belirtiniz.....)

BAKIM VERME:

Anne kaç ay bakım vermiş?..... Şu an bakımveren…….süre…….

DUYUSAL HASSASİYET:

Ses hassasiyeti? 1)Yok 2)Var (Belirtiniz.....)

Koku hassasiyeti? 1)Yok 2)Var (Belirtiniz.....)

Tad hassasiyeti? 1)Yok 2)Var (Belirtiniz.....)

Dokunsal hassasiyet? 1)Yok 2)Var (Belirtiniz.....)

AŞI: 1)Aşıları tam 2) Aşıları eksik 3)Net hatırlanmıyor 4)Aşı yaptırılmıyor (Nedeni……..

TIBBİ HASTALIK: 1)Yok 2)Var. (Belirtiniz.....)

NÖBET (Ateşli-ateşsiz) 1)Yok 2)Var. (Ne zaman.....Kaç kere?.....)

AMELİYAT: 1)Yok 2)Var. (Belirtiniz.....)

İLAÇ KULLANIMI: 1)Yok 2)Var. (Belirtiniz.....)

ENFEKSİYON ÖYKÜSÜ1)Yok 2)Var. (Belirtiniz.....)

VARSA ANTİBİYOTİK KULLANIMI: 1)Yok 2)Var. (Belirtiniz.....)

BELİRTİLERİ İLK FARKEDEN:

1)Anne 2)Baba 3)Anne-baba 4)Öğretmen 5)Doktor. 6)Diğer……

OTİZM BELİRTİLERİNİ AİLENİN FARKETTİĞİ ZAMAN: .....

İLK BAŞVURU YAŞI:.....

İLK FARKEDİLEN BELİRTİ:

1)Konuşma gecikmesi 2)Göz teması kurmama 3) İsme bakmama

4)Tekrarlayıcı hareketler 5)Hareketlilik 6)Davranım sorunları 7) Yeme sorunları

8)Uyku sorunları 9)Fark edilen belirti yok. 10)Diğer……..

GELİŞİMİNDE DURAKLAMA VEYA GECİKME:

1. Hayır 2. Evet (Belirtiniz……..)

MEVCUT TANISI: **Düzey (OSB için): 1) Level 1 2) Level 2 3) Level3**

TANI YAŞI:

KOMORBİDİTE: 1) Yok 2) Var

Varsa: 1-) Gelişimsel gerilik 2)Konuşma boz (tipi:……..)3)DEHB 4)anksiyete 5)KOKGB 6)diğer (……..) (çoklu olması durumunda 2 sinide işaretleyiniz)

ÇOCUK NÖROLOJİ DEĞERLENDİRMESİ

1)Yok 2)EEG normal 3)EEG bozuk nöbet yok 4)Nöbet öyküsü var 5)Diğer……..

İŞİTME DEĞERLENDİRMESİ: 1)Yok 2)Normal 3)İşitme kaybı……

GENETİK TEST 1)Yok 2) Normal 3) Tanılı Genetik bozukluk .....

ÇOCUĞUN ŞU AN ALDIĞI TEDAVİLER (BİRDEN ÇOK İŞARETLEYİNİZ) :

1. Özel eğitim (devletin verdiği) 2. Özel eğitim (ailenin ekstra aldırdığı)

3. Konuşma Terapisi 4. Duyu bütünleme 5. Diğer (……)

Etkileşim Rehberliği Önerildi mi? 1. Evet 2. Hayır,

KANITA DAYALI UYGULAMALAR DIŞINDA TEDAVİ DENEMESİ:

1)Yok 2)Var. (Belirtiniz……)

Değişiklik Gözlenmiş mi: 1-) Hayır 2-) Çok Az 3-) Kısmen 4-) Evet- Belirgin Fark

EK-4: ÇOCUKLUK OTİZMİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (ÇODÖ)

ÇOCUKLUK OTİZMİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (ÇODÖ)
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.
Kategorileri Dereceleme Puanları
Her kategori için çocuğa verdiğiniz puanı aşağıya yazın ve sonrasında toplayın.
I. İnsanlarla ilişki
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 iletişim
XII. Sözel olmayan iletişim
XIII. Etkinlik Düzeyi
XIV. Zihinsel Tepkilerin Düzeyi ve Tutarlılığı
XV. Genel İzlenimler
TOPLAM
15-29: Otizm yok
30-36: Hafif-Orta Derecede Otistik
37-60: Aşırı Derecede Otistik

I-İNSANLARLA İLİŞKİ

1 İnsanlarla ilişki kurmada bir anormallik ya da zorluk belirtisi yok: Çocuğun davranışı yaşına uygundur. Bir şey yapması istendiğinde utangaçlık,mızmızlık ya da rahatsızlık belirtileri gözlenebilir, ancak bunlar atipik derecede değildir.

1,5

2 Hafif derecede anormal ilişki: Çocuk yetişkinin gözüne bakmaktan kaçınabilir, yetişkinden kaçınabilir ya da etkileşime zorlandığı zaman huysuzlanabilir, çok utangaç olabilir, yetişkine tipik tepkiler vermeyebilir ya da yaşıtlarından biraz daha fazla anne-babaya yapışabilir.

2,5

3 Orta derecede anormal ilişki: Çocuk zaman zaman çevreden kopmuş (yetişkinin farkında değilmiş) gibi gözükür. Çocuğun dikkatini çekebilmek için zaman zaman ısrarlı ve zorlayıcı girişimler gerekir. Çok az ilişki çocuk tarafından başlatılır.

3,5

4 Ağır derecede anormal ilişki: Çocuk sürekli bir şekilde çevreden kopuktur ya da yetişkinin ne yaptığının farkında değildir. Hemen hemen hiçbir zaman yetişkine tepki vermez ya da yetişkinle ilişki başlatmaz. Çocuğun dikkatini çekmek için ancak çok ısrarlı girişimlerin bir etkisi olabilir.

GÖZLEMLER:

II-TAKLİT

1 Uygun taklit: Çocuk beceri düzeyine uygun ses, kelime ve hareketleri taklit edebilir.

1,5

2 Hafif dercede anormal taklit: Çocuk çoğu zaman el çırpma, tek ses çıkarma gibi basit davranışları taklit eder; bazen sadece zorlandıktan sonra ya da gecikmeli olarak taklit eder.

2,5

3 Orta derecede anormal taklit: Çocuk ancak ara sıra taklit eder ve bu, yetişkinin yoğun yardım ve ısrarını gerektirir; taklit çoğunlukla gecikmeli olarak ortaya çıkar.

3,5

4 Ağır derecede anormal taklit: Çocuk, yetişkinin ısrar ve yardımına rağmen sesleri, kelimeleri, hareketleri çok seyrek taklit eder ya da hiç etmez.

GÖZLEMLER:

III-DUYGUSAL TEPKİLER

1 Yaş ve duruma uygun duygusal tepkiler: Çocuk duygusal tepkilerini, uygun tarz ve derecede, yüz ifadesi, duruş ve davranış değişikliği ile gösterir.

1,5

2 Hafif derecede anormal duygusal tepkiler: Ara sıra çocuk, kısmen uygun olmayan tarz ve derecede duygusal tepkiler gösterir. Tepkiler bazen, tepkileri çevreleyen nesneler ve olaylarla ilişkili değildir.

2,5

3 Orta derecede anormal duygusal tepkiler: Çocuk belirgin olarak uygun olmayan tarz ve derecede duygusal tepkiler gösterir. Tepkiler azalmış ya da abartılı ya da durumla bağlantısız olabilir; duygu uyandıran belirgin olaylar ve nesneler olmasa bile 'grimas', gülme ya da kaskatı kesilme görülebilir.

3,5

4 Ağır derecede anormal duygusal tepkiler: Tepkiler nadiren duruma uygundur; çocuk belirli bir duygu durumunda iken bu durumu değiştirmek çok zordur. Buna karşın hiçbir şey değişmediği halde aşırı duygu değişiklikleri gösterebilir.

GÖZLEMLER:

IV-BEDENİN KULLANIMI

1 Bedenin yaşa uygun kullanımı: Çocuk normal yaşıtları ile aynı rahatlık, çeviklik ve koordinasyonla hareket eder.

1,5

2 **Bedenin hafif derecede anormal kullanımı:** Hantallık, yineleyici hareketler, koordinasyon zayıflığı gibi küçük, kendine özgü tuhaflıklar olabilir ya da seyrek olarak alışılmadık beden hareketlerine rastlanabilir.

2,5

3 Bedenin orta derecede anormal kullanımı: Bu yaştaki bir çocuk için alışılmadık ya da belirgin derecede garip olan parmak hareketleri, tuhaf parmak ve vücut duruşu, bedenin bir parçasına takılıp kalma ya da çimdikleme, kendine yönelik saldırganlık, sallanma, dönme, parmak oynatma, ayak uçlarında yürüme gibi davranışlar görülebilir.

3,5

4 Bedenin ağır derecede anormal kullanımı: Yukarıda sıralanan hareketlerin sık ya da yoğun görülmesi, bedenin ağır derecede anormal kullanımının belirtileridir. Bu davranışlar, bunları engelleme ya da çocuğu başka etkinlikler içine sokma girişimlerine karşın ısrarlı bir devamlılık gösterebilir.

GÖZLEMLER:

V-NESNE KULLANIMI

1 Oyuncak ve diğer nesnelere uygun ilgi ve kullanım: Çocuk, kendi beceri düzeyine uygun oyuncaklar ve diğer nesnelere normal ilgi gösterir ve bu oyuncakları normal şekilde kullanır.

1,5

2 Oyuncak ve diğer nesnelere hafif derecede uygun olmayan ilgi ve kullanım: Çocuk bir oyuncağa atipik bir ilgi gösterebilir ya da onunla uygun olmayan bebeksi biçimde oynar (örneğin; oyuncağa vurma, emme).

2,5

3 Oyuncak ve diğer nesnelere orta derecede uygun olmayan ilgi ve kullanım: Çocuk oyuncaklara ve diğer nesnelere çok az ilgi gösterebilir ya da bir oyuncak ya da nesneyi tuhaf bir şekilde kullanmaya kendini kaptırmış olabilir. Oyuncağın önemsiz bir parçasına odaklanabilir, nesnenin yansıttığı ışıktan çok hoşlanabilir. Yineleyici bir biçimde oyuncağın bazı kısımlarını hareket ettirebilir ya da yalnızca bir nesne ile yoğun bir şekilde oynar.

3,5

4 Oyuncak ve diğer nesnelere ağır derecede uygun olmayan ilgi ve kullanım: Çocuk yukarıdaki davranışları daha sık ve yoğun olarak gösterebilir. Bu uygun olmayan etkinliklere kendini kaptırdığında, çocuğun dikkatini bir başka tarafa çekmek zordur.

GÖZLEMLER:

VI-DEĞİŞİKLİĞE UYUM

1 Değişikliğe yaşa uygun uyum: Çocuk alıştığı düzendeki değişiklikleri fark edebilir ya da bunları (sözel olarak) belirtebilir ise de yersiz rahatsızlık göstermeden bu değişiklikleri kabul eder.

1,5

2 Değişikliğe hafif derecede anormal uyum: Yetişkin yapılan etkinliği değiştirmeye kalktığı zaman çocuk aynı etkinliğe ya da aynı araç-gereci kullanmaya devam eder.

2,5

3 Değişikliğe orta derecede anormal uyum: Çocuk alıştığı düzendeki değişikliklere etkin olarak direnir, eski etkinliğe devam etmeye çalışır, dikkatini başka tarafa çekmek çok zordur. Düzen değiştirildiği zaman mutsuz ve öfkeli olabilir.

3,5

4 Değişikliğe ağır derecede anormal uyum: Çocuk değişikliğe ağır tepkiler verir. Eğer değişikliğe zorlanırsa çok fazla kızabilir ya da işbirliği yapmaz ve öfke nöbetleriyle tepki verebilir.

GÖZLEMLER:

VII-GÖRSEL TEPKİ

1 Yaşa uygun görsel tepki: Çocuğun görsel davranışları normaldir ve yaşına uygundur. Görme, yeni bir nesneyi keşfetmek için diğer duyularla birlikte kullanılır.

1,5

2 Hafif derecede anormal görsel tepki: Çocuğa zaman zaman nesnelere bakması hatırlatılmalıdır. Arkadaşları yerine ışığa ya da aynaya bakmakla daha çok ilgilenebilir, ara sıra boşluğa gözünü dikip bakabilir ya da insanların gözlerine bakmaktan da kaçınabilir.

2,5

3 Orta derecede anormal görsel tepki: Çocuğa sık sık yaptığına bakması hatırlatılmalıdır. Boşluğa gözünü dikip bakabilir, insanların gözüne bakmaktan kaçınabilir, nesnelere alışılmadık bir açıdan bakabilir, nesneleri gözlerine çok yakın tutabilir.

3,5

4 Ağır derecede anormal görsel tepki: Çocuk ısrarlı bir şekilde insanlara ya da belirli nesnelere bakmaktan kaçınır ve yukarıda tanımlanan diğer görsel tepkilerin aşırı biçimlerini sergiler.

GÖZLEMLER:

VIII-DİNLEME TEPKİSİ

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

1,5

2 Hafif derecede anormal dinleme tepkisi: Belirli seslere karşı hafif tepkisizlik gösterebilir ya da hafif derecede fazla tepki verebilir. Seslere tepkiler gecikebilir, çocuğun dikkatini çekebilmek için sesin tekrar edilmesi gerekebilir. Çocuğun dikkati yabancı (dıştan gelen) seslerle dağılabilir.

2,5

3 Orta derecede anormal dinleme tepkisi: Çocuğun seslere tepkileri değişkenlik gösterir, ilk birkaç defada duymazlıktan gelebilir, bazı günlük sesleri işittiği zaman ürkebilir ya da kulaklarını kapatabilir.

3,5

4 Ağır derecede anormal dinleme tepkisi: Çocuk, sesin türünden bağımsız olarak, seslere karşı aşırı derecede tepkisel ya da tepkisiz davranabilir.

GÖZLEMLER:

IX-TATMA, KOKLAMA, DOKUNMA TEPKİSİ VE KULLANIMI

1 Tatma, koklama ve dokunmaya normal tepki ve kullanım: Çocuk yeni nesneleri yaşına uygun şekilde, genellikle bakarak ve hissederek keşfeder. Tatma ve koklama duyularını gerektiğinde kullanabilir. Küçük, can yakıcı durumlar karşısında çocuk rahatsızlığını belirtir, ancak aşırı tepki göstermez.

1,5

2 Tatma, koklama ve dokunmaya hafif derecede anormal tepki ve kullanım: Çocuk nesneleri ısrarlı bir şekilde ağzına koyabilir, yenmeyen nesneleri koklayabilir, tadabilir, normal çocukların rahatsızlık ifade ettikleri orta şiddetli ağrıları fark etmiyor gibi davranabilir ya da aşırı tepki verebilir.

2,5

3 Tatma, koklama ve dokunmaya orta derecede anormal tepki ve kullanım: Çocuk insanlara ya da nesnelere dokunma, koklama ve tatmaya yönelik orta derecede bir eğilim gösterebilir, çok az ya da çok fazla tepki verebilir.

3,5

4 Tatma, koklama ve dokunmaya ağır derecede anormal tepki ve kullanım: Çocuk normal kullanım ve keşfetme yerine, sadece duyumsama amacıyla nesneleri koklar, tadar ya da onlara dokunur. Çocuk ağrıyı (acıyı) tümüyle algılamaz görünür ya da hafif derecede rahatsızlık veren durumlarda çok aşırı tepki verir.

GÖZLEMLER:

X-KORLU YA DA SİNİRLİLİK

1 Normal korku ya da sinirlilik: Çocuğun davranışları hem yaşına hem duruma uygundur.

1,5

2 Hafif derecede anormal korku ya da sinirlilik: Çocuk, aynı yaş ve benzer durumdaki çocuğun tepkileriyle karşılaştırıldığında, ara sıra çok az ya da çok fazla korku ve sinirlilik gösterir.

2,5

3 Orta derecede anormal korku ya da sinirlilik: Çocuk, benzer durumdaki daha küçük bir çocuk için bile tipik olandan biraz daha az ya da biraz daha fazla korku gösterir.

3,5

4 Ağır derecede anormal korku ya da sinirlilik: Zararsız olaylar ve nesnelere ilişkin yineleyici deneylerden sonra bile korku sürer. Çocuğu sakinleştirmek ya da rahatlatmak çok zordur. Buna karşın, çocuk aynı yaştaki diğer çocukların kaçındığı tehlikelere karşı uygun davranışı göstermekte

başarısızdır.

GÖZLEMLER:

XI-SÖZEL İLETİŞİM

1 Yaşa ve duruma uygun sözel iletişim

1,5

2 Hafif derecede anormal sözel iletişim: Konuşma genel olarak gerilik gösterir. Konuşmanın çoğu anlamlıdır; ancak ekolali ve kişi zamirlerinin ters kullanımı görülebilir. Bazı özel sözcükler ve jargon kullanılabilir.

2,5

3 Orta derecede anormal sözel iletişim: Konuşma olmayabilir. Konuşma olsa da sözel iletişim, 'anlamlı konuşma' ile 'jargon, ekolali, zamir değiştirme gibi kendine özgü konuşma' karışımından oluşabilir. Anlamlı konuşmada yoğun soru sorma ve belirli konular üzerinde ısrarla durma gibi özellikler görülebilir.

3,5

4 Ağır derecede anormal sözel iletişim: Anlamlı konuşma kullanılmaz. Çocuk bebeksi sesler, tuhaf ya da hayvan seslerine benzer sesler konuşmaya yakın karmaşık sesler çıkarabilir ya da tanıdık kelimeler ve cümlelerin tuhaf kullanımı görülebilir.

GÖZLEMLER:

XII-SÖZEL OLMAYAN İLETİŞİM

1 Sözel olmayan iletişimin yaşa ve duruma uygun normal kullanımı

1,5

2 Sözel olmayan iletişimin hafif derecede anormal kullanımı: Sözel olmayan iletişimin olgunlaşmamış kullanımı; yaşıtlarının istediklerini daha belirgin işaret ettikleri ya da gösterdikleri durumlarda çocuk belirsizce işaret edebilir ya da istediğine uzanabilir.

2,5

3 Sözel olmayan iletişimin orta derecede anormal kullanımı: Çocuk genellikle isteklerini ya da gereksinimlerini sözel olmayan şekilde ifade edemez ve diğerlerinin sözel olmayan iletişimini anlayamaz.

3,5

4 Sözel olmayan iletişimin ağır derecede anormal kullanımı: Çocuk sadece belirgin bir anlamı olmayan garip ya da özel jestler kullanır ve diğerlerinin yüz ifadelerinin ya da jestlerinin farkında değildir.

GÖZLEMLER:

XIII-ETKİNLİK DÜZEYİ

1 Yaşa ve koşullara uygun normal etkinlik düzeyi: Çocuk benzer koşuldaki normal bir yaşıtından ne daha fazla ne daha az hareketlidir.

1,5

2 Hafif derecede anormal etkinlik düzeyi: Çocuk hafif derecede huzursuzdur ya da biraz 'tembelce' ve yavaş hareket edebilir. Çocuğun etkinlik düzeyi performansını hafifçe etkiler.

2,5

3 Orta derecede anormal etkinlik düzeyi: Çocuk oldukça aktiftir ve onu zaptetmek zordur. Sınırsız enerjisi olabilir ve uykuya dalmakta güçlük çeker. Buna karşın, çocuk oldukça hareketsiz olabilir ve harekete geçirebilmek için oldukça fazla çaba gerekebilir.

3,5

4 Ağır derecede anormal etkinlik düzeyi: Çocuk hareketlilik ya da hareketsizliğin en uç noktalarındadır ve bir aşırı uçtan diğerine geçebilir.

GÖZLEMLER:

XIV-ZİHİNSEL TEPKİLERİN DÜZEYİ VE TUTARLILIĞI

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

1,5

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
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
4 Ağır derecede anormal zihinsel işlevsellik: Çocuk aynı yaştaki tipik bir çocuk kadar zeki değilken, zihinsel gelişimin bir ya da daha fazla alanında normal bir çocuktan bile daha iyi işlev gösterebilir.
GÖZLEMLER:
XV-GENEL İZLENİMLER
1 Otizm yok: Çocuk otizme özgü belirtilerin hiçbirini göstermez.
1,5
2 Hafif otizm: Çocuk yalnızca az sayıda ya da yalnızca hafif derecede otizm belirtileri gösterir.
2,5
3 Orta derecede otizm: Çocuk belirli sayıda ya da orta derecede otizm belirtileri gösterir.
3,5
4 Ağır otizm: Çocuk otizm belirtilerinden çoğunu ya da ağır derecede otizm gösterir.
GÖZLEMLER:

EK-5: ABC KAYIT FORMU

YÖNERGE: Çocuğu en iyi tanımlayan ifadenin karşısındaki sayıyı daire içine alınız. İfade çocuğu tanımlamıyorsa boş bırakınız.

	Duyusal	İlişki kurma	Beden ve nesne kullanımı	Dil becerileri	Sosyal ve öz bakım
Kendi etrafında uzun süre döner			4		
Basit bir işi öğrenir fakat çabucak unutur					2
Sosyal/çevresel uyaranlara çoğu zaman dikkat etmez		4			
Basit emirleri bir kere söylendiğinde yerine getirmez (otur, buraya gel, ayağa kalk gibi)				1	
Oyuncakları uygun şekilde kullanmaz (örn. tekerlekleri döndürür)			2		
Öğrenme sırasında görsel ayırt etmesi zayıftır (büyüklük, renk ya da pozisyon gibi bir özelliğe takılır kalır)	2				
Sosyal gülümsemesi yoktur		2			
Zamirleri ters kullanır (ben yerine sen)				3	
Belirli nesneleri bırakmamak için ısrar eder			3		
İşitmiyor gibi görünür, bu nedenle bir işitme kaybı olduğu kuşkusu uyandırır	3				
Konuşması detone ve aritmiktir				4	
Kendi kendine uzun süre sallanır			4		
Kendisine uzanıldığında kollarını uzatmaz (ya da bebekken uzatmazdı)		2			
Günlük programındaki/çevredeki değişikliklere aşırı tepkiler verir					3
Başka insanların arasındayken çağrıldığında kendi ismine tepki vermez (Ayşe, Can, Zeynep)				2	
Kendi etrafında dönme, parmak ucunda yürüme, el çırpma gibi davranışları keserek birden bağırır ve ani hareketler yapar			4		
Başka insanların yüz ifadelerine ve duygularına tepkisizdir		3			
"Evet" veya "ben" sözcüklerini nadiren kullanır				2	
Gelişimin bir alanındaki özel yetenekleri zeka geriliği kuşkusunu dışlar niteliktedir					4
Yer bildiren sözcükleri içeren basit emirleri yerine getirmez ("topu kutunun üstüne koy" ya da "topu kutunun içine koy" gibi)				1	
Bazen yüksek bir sese sağır olduğunu düşündürürcesine "irkilme" tepkisi göstermez.	3				
Ellerini amaçsızca sallar			4		
Büyük öfke nöbetleri ya da sık sık küçük öfke nöbetleri geçirir					3
Göz temasından aktif bir şekilde kaçınır		4			
Dokunulmaya ya da tutulmaya karşı koyar		4			
Bazen, çürükler, kesikler ve iğne yapılma gibi acı verici uyaranlara hiç tepki vermez	3				
Gergin ve kucaklanılması güçtür (şimdi ya da bebekken)		3			
Kucaklandığında pelte gibidir (sarılmaz, tutunmaz)		2			
İstediği şeyleri göstererek elde eder				2	
Parmak uçlarında yürür			2		

Başkalarını ısırarak, vurarak, tekmeleyerek incitir					2
Cümleleri defalarca tekrarlar				3	
Oyun oynarken başka çocukları taklit etmez		3			
Gözlerine parlak bir ışık tutulduğunda genellikle gözlerini kırpmaz	1				
Başını vurarak, ellerini ısırarak kendine zarar verir			3		
İhtiyaçlarının hemen yerine getirilmesini ister, bekleyemez					2
İsmi söylenen beş nesneden daha fazlasını işaret ederek gösteremez				1	
Hiç arkadaşlık ilişkisi geliştiremez		4			
Bir çok sese kulaklarını kapatır	4				
Sık sık nesneleri döndürür, çevirir ve çarpar			4		
Tuvalet eğitimine ilişkin sorunları vardır					1
İsteklerini ve ihtiyaçlarını belirtmek için ya hiç konuşmaz ya da bir günde kendiliğinden kullandığı sözcük sayısı beşi geçmez.				2	
Çoğunlukla korkar ya da çok kaygılanır		3			
Gün ışığı karşısında gözlerini kısar, kaşlarını çatar ya da gözlerini kapatır	3				
Yardımsız kendisi giyinemez					1
Sesleri ya da sözcükleri sürekli tekrar eder				3	
Bakışları insanları "delip geçer"		4			
Başkalarının cümlelerini ya da sorularını tekrarlar				4	
Çoğunlukla çevresindekilerin ve tehlikeli durumların farkında değildir					2
Cansız şeylerle oynamayı ve zaman geçirmeyi tercih eder					4
Çevresindeki nesnelere dokunur, koklar ve/veya tadar.			3		
Yeni bir kişiyle karşılaştığında sıklıkla hiç bir görsel tepki vermez	3				
Nesneleri sıralama gibi karmaşık ritüeller içine girer			4		
Çok zarar vericidir, oyuncaklarını ve ev eşyalarını kısa zamanda kırar			2		
Gelişimsel gecikme belirtileri 30. ayda ya da daha önce ortaya çıkmıştır.					1
Gün içinde kendiliğinden, iletişimi başlatmak için kullandığı ifadelerin sayısı otuzu geçmez.				3	
Uzun süreler boşluğa bakar	4				
TOPLAM :					

EK-6: 1.5 – 5 YAŞ ÇOCUKLARI İÇİN DAVRANIŞ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

1 ½ - 5 YAŞ ÇOCUKLARI İÇİN DAVRANIŞ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

ID:

ÇOCUĞUN ADI, SOYADI:	EV ADRESİNİZ ve TEL NO:	ANNE BABANIN İŞİ (Ayrıntılı biçimde yazınız, örneğin emekli ilkokul öğretmeni, şoför, oto tamircisi, avukat gibi.) EĞİTİMİ (Toplam kaç yıl okula gittiğinizi yazınız)
CİNSİYETİ: ☐ ERKEK ☐ KIZ	YAŞI:	BABANIN İŞİ:---------- EĞİTİMİ:---------- YAŞI:---------- TEL. NO:----------
BUGUNUN TARIHI GÜN------AY--------YIL--------	ÇOCUĞUN DOĞUM TARİHİ GÜN------AY--------YIL--------	ANNENİN İŞİ:---------- EĞİTİMİ:---------- YAŞI:---------- TEL. NO:----------
Kreşe, anaokuluna gidiyor mu? ☐ HAYIR ☐ EVET Evet ise okulun adı:.....	Çocuğunuzun davranışlarıyla ilgili bu formu lütfen görüşlerinizi yansıtacak biçimde yanıtlayınız. Her bir madde ile ilgili bilgi verebilir ve 2. sayfadaki boşluklara yazabilirsiniz. Teşekkür ederiz.	FORMU DOLDURAN: ☐ ANNE (adı) :---------- ☐ BABA (adı) :---------- ☐ DİĞER (adı) :---------- Çocukla olan ilişkisi ----------

Aşağıda çocukları tanımlayan maddelerin bir listesi bulunmaktadır. Her bir madde çocuğun şu andaki ya da son 2 ay içindeki durumunu belirtmektedir. Bir madde çocuk için çok ya da sıklıkla doğru ise 2, bazen ya da biraz doğru ise 1, hiç doğru değilse 0 sayılarını yuvarlak içine alınız. Lütfen tüm maddeleri işaretlemeye çalışınız.

0: Doğru Değil (Bildiğiniz kadarıyla) **1: Bazen ya da Biraz doğru** **2: Çok ya da Sıklıkla Doğru**

0 1 2 1. Ağrı ve sızıları vardır (sağlık sorunu olmadığı halde; karın ve baş ağrısı dışında)
0 1 2 2. Yaşından çok daha çocuksu davranır
0 1 2 3. Yeni şeyleri denemekten korkar
0 1 2 4. Başkalarıyla göz göze gelmekten kaçınır
0 1 2 5. Bir konuya odaklanamaz, dikkatini uzun süre toplayamaz
0 1 2 6. Yerinde sakince oturamaz, kıpır kıpırdır, çok hareketlidir
0 1 2 7. Eşyaların yerinin değiştirilmesine katlanamaz
0 1 2 8. Beklemeye tahammülü yoktur, her şeyin anında yapılmasını ister.
0 1 2 9. Yenmeyecek şeyleri ağzına alıp çiğner
0 1 2 10. Büyüklerin dizinin dibinden ayrılmaz, gereken gayreti göstermeden her şeyi onlardan bekler
0 1 2 11. Sürekli yardım ister
0 1 2 12. Kabızdır, kakasını kolay yapamaz
0 1 2 13. Çok ağlar
0 1 2 14. Hayvanlara eziyet eder
0 1 2 15. Karşı gelir
0 1 2 16. İstekleri anında karşılanmalıdır
0 1 2 17. Eşyalarına zarar verir
0 1 2 18. Ailesine ya da başka çocuklara ait eşyalara zarar verir.
0 1 2 19. İshaldir, kakası yumuşaktır
0 1 2 20. Söz dinlemez, kurallara uymaz
0 1 2 21. Günlük yaşantısındaki en ufak bir değişiklikten rahatsız olur
0 1 2 22. Tek başına uyumak istemez
0 1 2 23. Kendisiyle konuşulduğunda yanıt vermez
0 1 2 24 İştahsızdır (açıklayınız)..... .....
0 1 2 25. Başka çocuklarla geçinemez
0 1 2 26. Eğlenmeyi bilmez, büyümüş de küçülmüş gibi davranır
0 1 2 27. Hatalı davranışından dolayı suçluluk duymaz, oralı olmaz, aldırmaz
0 1 2 28. Evden dışarı çıkmak istemez
0 1 2 29. Çabuk vazgeçer, pes eder (güçlüklerle karşılaştığında)
0 1 2 30. Kolay kıskanır
0 1 2 31. Yenilip içilmeyecek şeyleri yer ya da içer-kum, kil gibi; şekerlemeleri katmayınız- (açıklayınız)..... .....
0 1 2 32. Bazı hayvanlardan, durumlardan (kalabalık yerler gibi) ya da ortamlardan (asansör, karanlık gibi) korkar (açıklayınız) ....
0 1 2 33. Duyguları kolayca incinir
0 1 2 34. Sık sık bir yerlerini kaza ile incitir
0 1 2 35. Çok kavga çıkarır, kavgaya karışır
0 1 2 36. Her şeye burnunu sokar
0 1 2 37. Anne-babasından ayrılınca çok tedirgin olur
0 1 2 38. Uykuya dalmada güçlük çeker
0 1 2 39. Baş ağrıları vardır (sağlık sorunu olmadığı halde)
0 1 2 40. Başkalarına vurur
0 1 2 41. Nefesini tutar
0 1 2 42. İstemeden, insanlara ya da hayvanlara zarar verir
0 1 2 43. İyi bir neden yokken mutsuz görünür
0 1 2 44. Öfkelidir
0 1 2 45. Bulantı, kusma duygusu olur (sağlık sorunu olmadığı halde)
0 1 2 46. Ani irkilmeleri, seğirmeleri ve tikleri vardır (açıklayınız)....

Lütfen tüm maddeleri yanıtlayınız.

Copyright 2000 T. Achenbach, L. Rescorla, ASEBA, University of Vermont
Türkçe çeviri ve uyarlaması Neşe Erol tarafından yapılmıştır (2003)
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

1

0: Doğru Değil (Bildiğiniz kadarıyla) 1: Bazen ya da Biraz doğru 2: Çok ya da Sıklıkla Doğru

0 1 2 47. Sinirli ve gergindir
0 1 2 48. Geceleri kabus görür
0 1 2 49. Aşırı yemek yer
0 1 2 50. Aşırı yorgundur
0 1 2 51. Bir neden yokken panik yaşar
0 1 2 52. Kakasını yaparken ağrısı, acısı olur (sağlık sorunu olmadığı halde)
0 1 2 53. İnsanlara vurur, fiziksel saldırıda bulunur
0 1 2 54. Burnunu karıştırır, derisini ya da vücudunu yolar, saç ve kirpiğini koparır (açıklayınız).....
.....
0 1 2 55. Cinsel organlarıyla çok fazla oynar
0 1 2 56. Hareketleri uyumlu değildir, sakardır
0 1 2 57. Sağlık sorunu olmadığı halde göz ile ilgili şikayetleri vardır (açıklayınız).....
.....
0 1 2 58. Verilen ceza davranışını değiştirmez
0 1 2 59. Bir uğraş ya da faaliyetten diğerine çabuk geçer
0 1 2 60. Döküntü, pullanma ya da başka cilt hastalığı vardır (sağlık sorunu olmadığı halde)
0 1 2 61. Yemek yemeyi reddeder
0 1 2 62. Hareketli, canlı oyunlar oynamayı reddeder
0 1 2 63. Başını ya da bedenini sürekli olarak sallar
0 1 2 64. Gece yatağına gitmemek için direnir
0 1 2 65. Tuvalet eğitimine karşı direnir (açıklayınız).....
.....
0 1 2 66. Çok bağırır
0 1 2 67. Yakınlık ve ilgiye tepkisiz görünür
0 1 2 68. Topluluk içinde rahat değildir, sıkılgandır
0 1 2 69. Benciildir, paylaşmaz
0 1 2 70. İnsanlara çok az yakınlık, ilgi gösterir
0 1 2 71. Çevresindeki eşyalara/nesnelere ilgisi azdır
0 1 2 72. İncinmekten, canının yanmasından çok az korkar
0 1 2 73. Çok utangaç ve çekingendir
0 1 2 74. Gece ve/veya gündüz diğer çocuklardan daha az uyur (açıklayınız).....
0 1 2 75. Kakasıyla oynar ve onu etrafa bulaştırır

0 1 2 76. Konuşma problemi vardır (açıklayınız).....
.....
0 1 2 77 Boş gözlerle bakar, aklı başka yerdedir
0 1 2 78. Mide-karın ağrısı ve krampları vardır (sağlık sorunu olmadığı halde)
0 1 2 79. Üzüntü ile coşku arasında hızlı geçişler yaşar
0 1 2 80. Tuhaf, alışılmadık davranışları vardır (açıklayınız).....
.....
0 1 2 81. İnatçı,somurtkan ve huysuzdur
0 1 2 82.Ruhsal durumu ya da duyguları çabuk değişir,
0 1 2 83. Çok sık küser
0 1 2 84. Uykuda konuşur, ağlar, bağırır
0 1 2 85. Öfke nöbetleri yaşar, çabuk öfkelenir
0 1 2 86. Çok temiz, titiz ve düzenlidir
0 1 2 87. Çok korkak ve kaygılıdır
0 1 2 88. İşbirliği yapmaz
0 1 2 89. Hareketleri yavaştır, enerjik değildir
0 1 2 90. Mutsuz, üzgün ve çökkündür (depresyondadır)
0 1 2 91. Çok gürültücüdür
0 1 2 92. Yeni tanıdığı insanlardan ve durumlardan çok tedirgin olur (açıklayınız).....
.....
0 1 2 93. Kusmaları vardır (sağlık sorunu olmadığı halde)
0 1 2 94. Geceleri sık sık uyanır
0 1 2 95. Alıp başını gider
0 1 2 96. Çok ilgi ve dikkat ister
0 1 2 97. Mızırdanır, sızlanır
0 1 2 98. İçine kapanıktır, başkalarıyla kaynaşmaz
0 1 2 99. Her şeyi dert eder
0 1 2 100. Çocuğunuzun yukarıdaki listede belirtilmeyen başka sorunları varsa lütfen yazınız
0 1 2 .....
0 1 2 .....
0 1 2 .....

Lütfen tüm maddeleri yanıtlayınız.
Sizi kaygılandıran maddelerin altını çiziniz.

Çocuğunuzun herhangi bir bedensel hastalığı ya da zihinsel engeli var mıdır? ☐ Hayır ☐ Evet- Lütfen açıklayınız

Çocuğunuzun sizi en çok üzen, kaygılandıran özellikleri nelerdir?

Çocuğunuzun en beğendiğiniz özellikleri nelerdir?

Copyright 2000 T. Achenbach, L. Rescorla, ASEBA, University of Vermont
Türkçe çeviri ve uyarlaması Nese Erol tarafından yapılmıştır (2003)