



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA
SERİN PROTEAZ VE İLİŞKİLİ MOLEKÜLLERİN
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

Merve YAYLACI

**TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Doç. Dr. Özlem DOĞAN

ANKARA

2023

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA
SERİN PROTEAZ VE İLİŞKİLİ MOLEKÜLLERİN
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

Merve YAYLACI

**TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Doç. Dr. Özlem DOĞAN

ANKARA

2023

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Çocuklarda Serin Proteaz ve İlişkili Moleküllerin Düzeylerinin İncelenmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Etik Kurulu tarafından, 13.10.2022 tarihinde, İ09-546-22 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Dr. Merve YAYLACI

Tarih: 22/05/2023

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA SERİN PROTEAZ VE İLİŞKİLİ MOLEKÜLLERİN DÜZEYİNİN İNCELENMESİ

Yazar Merve Yaylacı

Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme konu: 21-May-2023 4:44 ÖS +03

NUMARA: 2098317605

Kelime Sayısı: 15517

Gönderildi: 1

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA
SERİN PROTEAZ VE İLİŞKİLİ MOLEKÜLLERİN
DÜZEYİNİN İNCELENMESİ Merve Yaylaci tarafından

Kaynağa göre Benzerlik	
Benzerlik Endeksi	
%8	
Internet Sources:	%6
Yayınlar:	%1
Öğrenci Ödevleri:	%5

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Merve YAYLACI	Sınav tarihi: 17 / 05 / 2023
Anabilim/Bilim Dalı	: Tıbbi Biyokimya AD	
Tez Danışmanı	: Doç. Dr. Özlem DOĞAN	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER		
Tezin Başlığı: Otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda serin proteaz ve ilişkili moleküllerin düzeylerinin 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. H. Serdar ÖZTÜRK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya AD

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Özlem GÜLBAHAR
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya AD

Jüri Üyesi

Doç. Dr. Özlem DOĞAN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya AD

ÖNSÖZ

Lisans eğitimim boyunca emeği geçen bütün değerli hocalarıma, asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini büyük bir özveriyle paylaşan, mesleki olarak beni yönlendiren değerli hocalarıma, tez süresince ihtiyaç duyduğumda ulaşabildiğim ve sesime kulak veren değerli hocam Prof. Dr. Hasan Serdar ÖZTÜRK'e, benim için çok değerli olan, deneyimleri ve anlayışıyla her daim yanımda olan, tez çalışmam süresince desteğini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Özlem DOĞAN'a, verilerin toplanmasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Didem Behice ÖZTOP'a ve sevgili meslektaşım Uzm. Dr. Meltem GÜNAYDIN'a, bu süreçte desteği ve bilgisinden faydalandığım sevgili meslektaşım Dr. Fatma Zehra KIRŞAN'a, Çocuk Psikiyatrisi hemşirelerimize, çalışmamda kullandığım verilerin kullanılmasına izin veren tüm ebeveynlerimize, çalışma ortamımızda desteklerini bizden esirgemeyen başta Bilal ALTINTAŞ olmak üzere tüm Cebeci Merkez Laboratuvarı tekniker ve çalışanlarımıza, tez çalışmamı destekleyen Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne ve her şeyden önemlisi, hayatta her daim sabırla yanımda olan, beni destekleyen ve sevgilerini her an kalbimde hissettiğim canım anneme ve babama, duruşu ve karakteri ile her zaman kendime örnek aldığım, hayatta her zaman olduğu gibi tez sürecinde de sabırla yanımda olan ve her adımda kendisine danışarak yol aldığım, sürecin büyük mimarlarından biri olan canım abim Ersagun Kürşat YAYLACI'ya, kardeşi olmaktan gurur duyduğum, sevgisiyle her daim beni besleyen canım ablam Selcen BALCI'ya, her zaman desteğini ve sevgisini yanımda hissettiğim canım kardeşim Safa YAYLACI'ya ve uzun yıllardır bana verdiği destek ve manevi kardeşlik duygusu için sevgili arkadaşım Uzm. Dr. Nafiye Merve YILMAZ'a sonsuz teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

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

1. TÜRKÇE ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	8
4.1. Otizm Spektrum Bozukluğu Tanım, Tarihçe ve Tanı Ölçütleri	8
4.2. Epidemiyoloji	10
4.3. Etyopatogenezi	11
4.3.1. Genetik Faktörler	11
4.3.2. Çevresel Faktörler	12
4.3.3. İmmünolojik Faktörler	14
4.3.4. Sinaptogenezi	14
4.4. Sinaptik Plastisite	15
4.5. Sinaptik Plastisite ve OSB İlişkisi	17
4.6. Serin Proteazlar ve Serpinler	19
4.7. Motopsin	20
4.8. Agrin ve CAF	22

4.9. tPA	25
4.10. Nöroserpin ve PAİ-1	27
5. GEREÇ ve YÖNTEM	29
5.1. Örneklem Seçimi	29
5.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Edilmeme Kriterleri	29
5.3. Örneklem Büyüklüğü	30
5.4. Tanı, Değerlendirme ve Analiz Süreci	31
5.4.1. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ)	32
5.4.2. Otizm Davranış Değerlendirme Kontrol Listesi (ODKL)	32
5.4.3. Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği-Revize-Türkçe Versiyon (TEDÖ-R-TV)	33
5.4.4. Numunelerin Alınması, Saklanması ve Analizi	33
5.5. İstatistiksel Analiz	36
6. BULGULAR	38
6.1. Sosyodemografik Özelliklere İlişkin Veriler	38
6.2. OSB ve Kontrol Gruplarında Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi	40
6.3. OSB Grubunun Ölçek Değerlendirmeleri	53
6.3.1. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) Puanları	53
6.3.2. Tekrarlayıcı Davranış Ölçeği-Revize-Türkçe Versiyon (TEDÖ-R-TV)	58
Puanları	58
6.3.3. Otizm Davranış Değerlendirme ve Kontrol Listesi (ODKL) Puanları	59
7. TARTIŞMA	61
8. SONUÇ ve ÖNERİLER	68
9. KAYNAKLAR	71
10. EKLER	87
EK-1: ONAM FORMU	87

EK-2: ÇOCUKLUK OTİZMİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ	88
EK-3: OTİZM DAVRANIŞ DEĞERLENDİRME VE KONTROL LİSTESİ	94
EK-4: TEKRARLAYICI DAVRANIŞLAR ÖLÇEĞİ	96



SİMGELER VE KISALTMALAR

tPA	: Doku plazminojen aktivatörü
CAF	: C terminal Agrin fragmanı
OSB	: Otizm Spektrum Bozukluğu
ÇODÖ	: Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği
ODKL	: Otizm Davranış Değerlendirme Kontrol Listesi
TEDÖ-R-TV	: Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği-Revize-Türkçe Versiyonu
YGB	: Yaygın Gelişimsel Bozukluk
DSM	: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
DSM-III	: DSM 1980 yılı revizyonu
DSM-III-R	: DSM 1987 yılı revizyonu
YGB-BTA	: Başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk
DSM-IV	: DSM 1994 yılı revizyonu
DSM-V	: DSM 2013 yılı revizyonu
CDC	: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention)
ADDM	: Otizm ve Gelişimsel Yetersizliklerin Takibi (Autism and Developmental Disabilities Monitoring)
MR	: Mental retardasyon
MZ	: Monozigotik
DZ	: Dizigotik
CNV	: Kopya sayısı farklılıkları (Copy Number Variations)
SNP	: Tek nükleotit polimorfizmi (Single Nucleotide Polymorphism)
NLGN3	: Nöroligin 3
Al	: Alüminyum
Hg	: Cıva
HPA	: Hipofiz adrenal aksı
PET	: Pozitron emisyon topografisi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
LTP	: Uzun vadeli güçlendirme (Long-term potentiation)

NMDAR	: N-metil-D-aspartat reseptörü
LTD	: Uzun vadeli depresyon (Long-term Depression)
GABA	: Gama-aminobutirik asit
MECP2	: Metil CpG bağlayıcı protein 2
ICD 10	: Uluslararası Hastalık Sınıflandırması 10. Revizyon (International Classification of Diseases 10th Revision)
PN-1	: Proteaz nexin 1
AP	: Aksiyon potansiyeli
PC	: Proprotein dönüştürücü
a3NKA	: Na ⁺ /K ⁺ ATPaz
VGCC	: Voltaj kapılı kalsiyum kanalları
NCX	: Sodyum-kalsiyum değiştirici
KBB	: Kan-beyin bariyeri
PAİ-1	: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
MSS	: Merkezi sinir sistemi
BDNF	: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (Brain Derived Neurotrophic Factor)
proBDNF	: BDNF öncü formu
mBDNF	: BDNF olgun formu
CV	: Varyasyon katsayısı
ELISA	: Enzim bağlı immünosorbent analizi (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)
RT-PCR	: Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (Real Time-Polymerase Chain Reaction)
BOS	: Beyin omurilik sıvısı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Agrinin dendritik ayakların oluşumu ile ilişkisi (120)	23
Şekil 4.2. NMDAR aktivasyonu sonucu salınan motopsinin proteolitik etkisi sonucu ayrılan ag22 parçasının NKA ve NCX kanalları üzerine etkisi (122)	24
Şekil 6.1. Cinsiyet dağılımına göre yüzdesel oranlar	38
Şekil 6.2. Yaş ortalamaları bakımından grupların dağılımı	39
Şekil 6.3. Ortalama yaş bakımından ebeveynlerin dağılımı.....	40
Şekil 6.4. tPA bakımından grupların kıyaslanması	41
Şekil 6.5. PAİ-1 bakımından grupların kıyaslanması.....	42
Şekil 6.6. Nöroserpin bakımından grupların kıyaslanması	42
Şekil 6.7. Motopsin bakımından grupların kıyaslanması	43
Şekil 6.8. Agrin bakımından grupların kıyaslanması	43
Şekil 6.9. CAF bakımından grupların kıyaslanması	44
Şekil 6.10. tPA bakımından grupların kıyaslanması	45
Şekil 6.11. PAİ-1 bakımından grupların kıyaslanması.....	45
Şekil 6.12. Nöroserpin bakımından grupların kıyaslanması	46
Şekil 6.13. Motopsin bakımından grupların kıyaslanması	46
Şekil 6.14. Agrin bakımından grupların kıyaslanması	47
Şekil 6.15. CAF bakımından grupların kıyaslanması	47
Şekil 6.16. tPA bakımından grupların kıyaslanması	49
Şekil 6.17. PAİ-1 bakımından grupların kıyaslanması.....	49
Şekil 6.18. Nöroserpin bakımından grupların kıyaslanması	50
Şekil 6.19. Motopsin bakımından grupların kıyaslanması	50
Şekil 6.20. Agrin bakımından grupların kıyaslanması	51
Şekil 6.21. CAF bakımından grupların kıyaslanması	51

Şekil 6.22. tPA bakımından grupların kıyaslanması	55
Şekil 6.23. PAİ-1 bakımından grupların kıyaslanması.....	55
Şekil 6.24. Nöroserpin bakımından grupların kıyaslanması	56
Şekil 6.25. Motopsin bakımından grupların kıyaslanması	56
Şekil 6.26. Agrin bakımından grupların kıyaslanması	57
Şekil 6.27. CAF bakımından grupların kıyaslanması	57
Şekil 6.28. Kişi sayısına göre dağılım grafiği	58



TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 6.1. Cinsiyet bakımından sosyodemografik özelliklerin gruplara göre dağılımı	38
Tablo 6.2. Yaş bakımından sosyodemografik özelliklerin gruplara göre dağılımı.....	39
Tablo 6.3. Kan Parametrelerinin Gruplara Göre Dağılımı	41
Tablo 6.4. Erkek OSB Grubunun Kan Parametrelerinin Gruplara Göre Dağılımı.....	44
Tablo 6.5. Kız Katılımcıların Kan Parametrelerinin Gruplara Göre Dağılımı	48
Tablo 6.6. OSB Grubunda Gelişimsel Gecikme Durumları ile Kan Parametreleri Dağılımı..	52
Tablo 6.7. Cinsiyete ve Gelişimsel Gecikme Durumlarına Göre Otizm Düzeylerinin Dağılımı.....	52
Tablo 6.8. ÇODÖ Düzeyleri ile Kan Parametreleri Arası İlişki	53
Tablo 6.9. OSB Grubunda ÇODÖ Kategorik Durumlarının Kan Parametreleri ile Dağılımı..	54
Tablo 6.10. TEDÖ-R-TV Düzeyleri ile Kan Parametreleri Arası İlişki	58
Tablo 6.11. ODKL ile Kan Parametreleri Arası İlişki	59

1.TÜRKÇE ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, serin proteaz ve ilişkili moleküllerin Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) etyopatogenezindeki rolü ve otizm belirti şiddeti ile davranış sorunları arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. Birtakım serin proteazların ve serpinlerin sinaptik plastisite üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Sinaptik plastisite nöronların bağlantı gücünü aktiviteye bağlı olarak değiştirebilme yeteneğidir ve öğrenme, hafıza, bilişsel işlevlerin kurulabilmesi ve yürütülebilmesi için gereklidir. Otizme öğrenmede, hafızada ve yüksek bilişsel işlevlerde bozulmaların eşlik ettiği gösterilmiştir. Motopsin, agrin, C terminal agrin fragmanı (CAF), doku plazminojen aktivatörü (tPA), nöroserpin ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAİ-1) serin proteaz ile ilişkili moleküllerdir. Bu moleküllerin sinaptik plastisite üzerinden duyguyu, davranışı modüle eden ve bilişsel aktiviteler üzerinde düzenleyici rolü bulunur. Bu çalışmada bu moleküller seçilerek bu moleküllerin serum düzeyleri ölçülmüştür. Buradan yola çıkılarak bu çalışmada, sinaptik plastisite üzerinden duyguyu, davranışı modüle eden ve bilişsel aktiviteler üzerinde düzenleyici rolü bulunan serin proteaz ve ilişkili moleküllerden motopsin, agrin, C terminal agrin fragmanı (CAF), doku plazminojen aktivatörü (tPA), nöroserpin ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAİ-1) seçilmiştir. Bu moleküllerin serum düzeyleri ölçülmüştür.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma kesitsel niteliktedir. Çalışmaya, deney grubunu oluşturmak üzere 2-6 yaş aralığında OSB tanılı 44 çocuk ile kontrol grubunu oluşturmak üzere OSB grubuyla yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş 43 sağlıklı çocuk, dahil edilme ve dışlama kriterlerine uygun olarak, seçilmiştir. OSB tanılı çocukların semptom ve davranış sorunlarının düzeyi; Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ), Otizm Davranış Değerlendirme Kontrol Listesi (ODKL) ve Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği- Revize Form-Türkçe Versiyon (TEDÖ-R-TV) kullanılarak değerlendirilmiştir. Her iki gruptaki çocuklardan venöz kan örnekleri alınarak, ELISA yöntemiyle serum motopsin, agrin, CAF, tPA, nöroserpin ve PAİ-1 düzeyleri ölçülmüştür.

Bulgular: OSB grubunda kontrol grubuna kıyasla serum motopsin, agrin, CAF, tPA, nöroserpin ve PAİ-1 düzeyleri anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. OSB şiddeti ile serum motopsin, agrin, CAF, tPA, nöroserpin ve PAİ-1 düzeyleri düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. ÇODÖ taklit alt ölçeği ile motopsin arasında aynı yönlü, gücü orta derecede, anlamlı bir ilişki saptanırken, ÇODÖ dinleme tepkisi, tatma-koklama-dokunma tepkisi ve kullanımı, etkinlik düzeyi alt ölçekleri ile agrin arasında ters yönlü, gücü orta derecede,

anlamli ilifkiler bulunmuştur. ODKL duyusal alt ölçek puanları ile motopsin arasında aynı yönlü, gücü orta derecede ve anlamli bir ilifki bulunmuştur. TED-R-TV kendine zarar verme alt leği ile PAİ-1 arasında ters yönlü, gücü orta derecede, anlamli bir ilifki bulunmuştur.

Sonuç: Bulgularımız sinaptik plastisitede görev alan serin proteaz ve ilifkili moleküllerin OSB'nin etyopatogenezinde rol oynayabileceğini göstermiştir. OSB beynin çok çeşitli bölgelerinde bozulmalarla seyreden bir bozukluk olduğu için beynin farklı bölgelerini değerlendiren alt ölçek puanları ile kan parametreleri arasındaki ilifki de olduk karmaşık bulunmuştur. Bozuk nörogelişimin belirli mekanizmalarına işaret eden potansiyel biyokimyasal belirteçlerin kullanılması, otizmi tedavi etmek adına alt tiplerinin tanımlanmasına yardımcı olarak, sadece bir semptom kategorisine bağlı olmaksızın, her bir mekanizma için tedavi ya da nleme stratejilerinin uyarlanmasına yardımcı olacaktır. OSB'de değerlendirilen ölçekler bu bağlamda önem kazanmaktadır. Bu nedenle çalışmada değerlendirilen kan parametrelerinin OSB'nin etyopatogenezindeki rolünü daha iyi değerlendirebilmek ve OSB belirti şiddetini ve davranış sorunlarının düzeyini gösteren toplam ölçek puanları ve alt ölçek puanları ile ilifkisini daha iyi anlayabilmek için daha büyük bir rneklemi içeren, kan biyokimyası ile birlikte beyin omurilik sıvısı (BOS) biyokimyasını da değerlendiren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Otizm spektrum bozukluğu, sinaptik plastisite, serin proteaz, serpin, motopsin, agrin, CAF, tPA, PAİ-1, nöroserpin

2.ABSTRACT

Objective: In this study, the role of serine proteases and related molecules in the etiopathogenesis of Autism Spectrum Disorder (ASD) and the investigation of the relationship between the severity of autism symptoms and behavioral problems have been aimed. A number of serine proteases and serpins have been shown to affect synaptic plasticity. Synaptic plasticity is the ability of neurons to modify the strength of their connections in response to activity, and it is necessary for learning, memory, and the establishment and execution of cognitive functions. It has been shown that autism is accompanied by impairments in learning, memory and higher cognitive functions. Motopsin, agrin, C-terminal agrin fragment (CAF), tissue plasminogen activator (tPA), neuroserpin, and plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) are molecules associated with serine proteases. These molecules have a regulatory role in modulating emotions, behavior, and cognitive activities through synaptic plasticity. In this study, these molecules were selected, and their serum levels were measured. Based on this, in the present study, motopsin, agrin, C-terminal agrin fragment (CAF), tissue plasminogen activator (tPA), neuroserpin, and plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) have been selected as serine proteases and associated molecules that modulate emotion and behaviour through synaptic plasticity and have a regulatory role in cognitive activities. Serum levels of selected molecules were measured in the study.

Materials and Methods: This study is cross-sectional. In accordance with the inclusion and exclusion criteria, 44 children with ASD between the ages of 2 and 6 were selected to form the experimental group and 43 healthy children matched with the ASD group in terms of age and gender to form the control group. The severity of symptoms and behavioral problems in children diagnosed with ASD has been assessed using the Childhood Autism Rating Scale (CARS), Autism Behavior Evaluation Checklist (ABC), and the Repetitive Behavior Scale-Revised Form-Turkish Version (RBS-R-TV). Venous blood samples were taken from children in both groups and serum motopsin, agrin, CAF, tPA, neuroserpine and PAI-1 levels were measured by ELISA method.

Results: Serum motopsin, agrin, CAF, tPA, neuroserpine and PAI-1 levels were found to be significantly lower in the ASD group compared to the control group. There was no significant difference between the severity of ASD and serum motopsin, agrin, CAF, tPA, neuroserpine and PAI-1 levels. While a positive, moderate, and significant relationship was

found between CARS imitation subscale and motopsin, negative, moderately strong, significant relationships were found between CARS-listening response, taste-smelling-touch response and use, activity level subscales and pain. A similar, moderately strong and significant relationship was found between ABEC sensory subscale scores and motopsin. An inverse, moderately strong, significant correlation was found between the RBC-R-TV self-harm subscale.

Conclusion: Our findings showed that serine protease and related molecules involved in synaptic plasticity may play a role in the etiopathogenesis of ASD. Since ASD is a disorder characterized by deterioration in various parts of the brain, the relationship between subscale scores evaluating different parts of the brain and blood parameters was also found to be quite complex. Further studies, including neurophysiological, neurobiological, neuroimaging and serum studies, are needed to better evaluate the role of blood parameters evaluated in the study in the etiopathogenesis of ASD and to better understand their relationship with total scale scores and subscale scores indicating ASD symptom severity. The use of potential biochemical markers that point to specific mechanisms of impaired neurodevelopment helps define subtypes of autism to treat it. Thus, it will help tailor treatment or prevention strategies for each mechanism, regardless of just one symptom category. The scales evaluated in ASD gain importance in this context. Therefore, in order to better evaluate the role of blood parameters evaluated in the study in the etiopathogenesis of ASD and to better understand their relationship with the total scale scores and subscale scores indicating ASD symptom severity, further studies with a larger sample that evaluate blood biochemistry as well as cerebrospinal fluid (CSF) biochemistry are needed.

Key Words: Autism spectrum disorder, synaptic plasticity, serine protease, serpin, motopsin, agrin, CAF, tPA, PAI-1, neuroserpine

3.GİRİŞ VE AMAÇ

Otizm Spektrum Bozuklukları (OSB), stereotipik, katı davranış ve ilgi kalıpları, sözel ve sözel olmayan iletişimde ve sosyal etkileşimde bozulma ile karakterize edilen bir grup nörogelişimsel bozukluktur (1).

Mental bozuklukların tanısall ve sayımsal el kitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM) 2013 revizyonunda (DSM-V) otizm ve ilgili bozukluklar, "Otizm Spektrum Bozuklukları" adı altında bir araya getirilmiştir ve günümüzde bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Günümüzde OSB prevalansı giderek artmaktadır. Bozuklukla ilgili farkındalığın artması, tanı kriterlerinin genişletilmesi, daha iyi tanılama araçları, vakaların bildiriminin artması ve çevresel risk faktörlerinin artması gibi pek çok olası açıklama, bu artışın nedeni olarak gösterilmektedir (2).

Günümüzde OSB'li çocuklara, hayatın daha erken dönemlerinde tanı konulmaktadır. Yakın zamana kadar, çocuklara neredeyse okula başlayana kadar otizm tanısı konulamazken, günümüzde okul öncesi dönemde tanı alma yüzdeleri giderek artmaktadır (3). Otizmde erken teşhis, daha sonraki davranışsal ve bilişsel sonuçlar bakımından gerekli olan erken müdahalenin ilk basamağıdır. Erken tanıya yardımcı olabilecek, davranışsal gözlemleri destekleyebilecek, hastaları belirli özelliklerine göre alt gruplara ayırabilecek ve tedavi yanıtını öngörebilecek biyobelirteçlerin, özellikle erken dönem tanı koyabilmede önemli bir ilerleme sağlayabileceği düşünülmektedir (4).

OSB'nin etiyolojisi, genetik, çevresel, doğum öncesi ve perinatal tutulum, nöroanatomik anormallikler, immün disfonksiyon dahil olmak üzere birçok faktör suçlanmakla birlikte tam olarak bilinmemektedir (5,6). OSB'nin nöropatolojik özellikleri olarak, megalensefali beyin, nöronal düzensizlik ve anormal göç, kortikal heteropi, yaşa bağlı budama kusuru, purkinje hücrelerinde azalma ve gliosis gibi unsurlar öne sürülmüştür (7). OSB'deki nöroanatomik bulgular arasında amigdala ve hipokampus gibi çeşitli beyin bölgelerinde hipoplazi gibi değişiklikler, serebellar hemisferde ve vermiste ise nöron kayıpları (Purkinje ve granüler hücreler) gösterilmiştir (8). Ayrıca OSB ile ilişkili birçok mutasyonun, sinapsların yapısını ve dönüşümünü farklı seviyelerde etkilediği tahmin edilmektedir. OSB'de yapılan genetik araştırmalar, sinaptik plastisitenin kilit düzenleyicileri olan birçok risk genini tanımlamıştır (9).

Sinaptik plastisite, nöronal aktivitenin değişikliklerine yanıt olarak sinapsların güçlenme veya zayıflama özelliğidir. Duyusal girdiler ve içsel beyin aktivitesi, sinaptik etkinlikte uzun

vadeli değişiklikleri etkileyebilir ve nihayetinde sinaps sayısını modüle ederek nöronal bağlantıyı artırabilir veya azaltabilir. Bu değişikliklerdeki düzensizliklerin ve bozulmaların OSB riskini artırabileceği ve sosyal etkileşimler sırasındaki dış uyaranlara uyum sağlamada zorluklara yol açabileceği düşünülmektedir (9).

Yapılan araştırmalar serin proteazların ve serin proteaz inhibitörlerinin (serpinler) beyinde sinaptik plastisiteyi düzenleyerek, nöral gelişimde ve yapılanmada, yüksek bilişsel işlevler olan öğrenmede ve hafızada rol aldığını bildirmiştir (10–12). Bu araştırmalar gen ekspresyonu çalışmalarını, protein ve enzimatik aktivite seviyelerindeki çalışmalar, fareler üzerindeki deneysel sonuçlar da dahil olmak üzere çeşitli fonksiyonel çalışmaları içermektedir (10,11).

Bu bilgiler doğrultusunda yapılan bu tez çalışmasında, serin proteazlardan motopsinin ve doku plazminojen aktivatörünün (tPA), serpinlerden nöroserpinin ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1'in (PAİ-1) ve motopsin substratı olan agrinin ve agrinin C terminal fragmanının (CAF) seviyeleri değerlendirilmiştir.

Bu kapsamda, OSB tanılı çocuklardan oluşan bir çalışma grubu ve sağlıklı çocuklardan oluşan bir kontrol grubu kullanılarak çalışma yapılmıştır. Çalışmanın birincil amacı, çocukluk çağı otizminin etyopatogenezinde sinaptik plastisitenin düzenlenmesinin rolünün, sinaptik plastisite üzerinde etkili olduğu bulunan moleküllerin serum düzeyleri ile değerlendirilmesidir. Böylelikle OSB tanılı çocuk grubunu sağlıklı kontrollerden ayırt etmede kullanılabilecek biyokimyasal belirteç araştırmalarının önünü açarak, otizmin tedavi ya da önlenmesine yönelik stratejilere yeni bir yön kazandırabilmek hedeflenmiştir. Çalışmanın ikincil amacı, serin proteaz ve ilişkili moleküllerin OSB belirti şiddeti ve davranış sorunları ile ilişkisinin araştırılmasıdır. Yapılan literatür araştırmaları neticesinde ulaşılabildiği kadarıyla OSB'de serumda motopsin, agrin, CAF, nöroserpin ilişkisini ele alan, OSB ve kontrol grubu arasında serum PAİ-1 düzeylerini karşılaştıran ve motopsin molekülünün kanda değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu moleküllerin incelenmesinin çalışmanın özgün yönlerini oluşturacağı düşünülmektedir.

Çalışmanın Hipotezleri:

1) OSB ve kontrol grubu arasında serin proteaz (tPA, motopsin) ve ilişkili moleküller (PAİ-1, nöroserpin, agrin, CAF) bakımından farklılık vardır.

2) OSB grubunda, serin proteaz ve ilişkili moleküller ile otizm belirtilerinin ve davranış sorunlarının şiddeti arasında anlamlı düzeyde korelasyon vardır.

- a)** OSB grubunda serin proteaz ve ilişkili moleküller ile otizm semptom düzeyini ölçen Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) puanları arasında ilişki vardır.
- b)** OSB grubunda serin proteaz ve ilişkili moleküller ile davranış sorunlarının düzeyini ölçen Otizm Davranış Değerlendirme Kontrol Listesi (ODKL) puanları arasında ilişki vardır.
- c)** OSB grubunda serin proteaz ve ilişkili moleküller ile davranış sorunlarının seviyesini ölçen Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği-Revize-Türkçe Versiyonu (TEDÖ-R-TV) puanları arasında ilişki vardır.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. Otizm Spektrum Bozukluğu Tanım, Tarihçe ve Tanı Ölçütleri

OSB sosyal etkileşimde bozulmalar, sosyal iletişimde eksiklikler, sınırlı ilgi alanları, basmakalıp ve tekrar eden duyuşal-motor davranışlar ve kısıtlı işlevsellikle karakterize, erken başlangıçlı, etkileri hayat boyu devam eden nörogelişimsel bir bozukluktur (9,13).

Kanner tarafından ilk olarak 1943 yılında “infantil otizm” şeklinde adlandırılmıştır (14). O dönemde otizm semptomları; iletişim kurmada yaşanan zorluk, tekrarlayan davranışlar, tekdüzeliğe ısrar ve değişime direnç, yineleyici basmakalıp ses ve ifadeler, zamir karıştırma gibi dil gelişim sorunları şeklinde ifade edilmiştir (14). Daha sonra Hans Asperger 1944 yılında bu durumu “otistik psikopati” şeklinde adlandırmış fakat 1980’li yıllarda Lorna Wing ile tanımlanan “Asperger Sendromu” adıyla literatürde yerini almıştır (15,16).

Otizm, DSM-III’e (DSM 1980 yılı revizyonu) ilk kez 1980 yılında “Yaygın Gelişimsel Bozukluk (YGB)” başlığıyla dahil olmuştur (17). DSM, 1987 revizyonunda (DSM-III-R), YGB başlığı altında “Otistik Bozukluk” ve “Başka Türlü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk” (YGB-BTA) tanılarına yer vermiştir (14). 1994’te yayınlanan DSM-IV’te tanı genişletilmiş, otistik bozukluk ile YGB grubunda yer alan Asperger Bozukluğu, Rett Bozukluğu, Çocukluk Çağı Dezintegratif Bozukluğu ve YGB-BTA başka türlü adlandırılmayan YGB (atipik otizm), “Yaygın Gelişimsel Bozukluk” adı altında tek bir başlıkta toplanmıştır (17). 2013 senesinde yayınlanan DSM-V’te “Yaygın Gelişimsel Bozukluk” ismi “Otizm Spektrum Bozukluğu” olarak yenilenmiştir (17). Öncesinde DSM-IV’te aynı sınıflamada yer alan Rett Bozukluğu, DSM-V’te bu kategoriden hariç tutularak geride kalan bozukluklar (Otizm, Asperger Bozukluğu, Çocukluk Çağı Dezintegratif Bozukluğu ve YGB-BTA) OSB adıyla adlandırılmıştır (17).

DSM-V Otizm Spektrum Bozukluğu Tanı Ölçütleri:

A. Halen görülen ya da geçmişte görülmüş olan sosyal iletişim ve sosyal etkileşimde birden fazla bağlamda sürekli yetersizliğin olması

- 1) Sosyal-duygusal karşılık vermede yetersizlik (örneğin; anormal toplumsal yaklaşma, karşılıklı sohbette güçlük; ilgilerin, duyguların veya duygulanımın paylaşılmasında yetersizlik, sosyal etkileşim başlatmada ya da cevap vermede yetersizlikler.)

- 2) Sosyal etkileşim için kullanılan sözel olmayan iletişimsel davranışlarda yetersizlik (örneğin; sözel ve sözel olmayan iletişimde zayıflıklar, göz kontağı kurmada, beden dili veya jestleri anlamakta ve kullanmakta yetersizlik; yüz ifadesi ve beden dilinde bariz eksikler.)
- 3) İlişkileri geliştirmekte, sürdürmekte ve anlamakta güçlük (örneğin; farklı sosyal bağlamlara uygun şekilde davranışlarını uyarlama güçlükleri, hayali oyunda yetersizlik, arkadaş edinememe ve akranlara ilgi duymama)

B. Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı ile kendini gösteren, halen görülen veya geçmişte görülmüş olan sınırlı, tekrarlayıcı davranış örüntüleri, ilgiler ya da aktiviteler.

- 1) Stereotipik veya tekrarlayıcı motor hareketler, nesne kullanımı veya konuşma (basit motor stereotipiler, oyuncakları dizme veya nesne çevirme, ekolali, kendine özgü ifadeler kullanma)
- 2) Aynılıkta ısrar, rutinelere sıkı sıkıya bağlı olma veya ritüelleşmiş sözel ve sözel olmayan davranışlar, (örneğin; küçük değişikliklerde ciddi düzeyde kaygı, geçişlerde zorlanma, katı düşünce tarzı, selamlaşma ritüelleri, her gün aynı yolu veya aynı yemeği tercih etme)
- 3) Konu veya yoğunluk açısından sıra dışı sınırlı, sabit ilgiler (örneğin; alışılmadık nesnelere anormal şekilde bağlanma, aşırı tekrarlayıcı veya sınırlandırılmış ilgiler)
- 4) Duyusal uyaranlara aşırı ya da çok sınırlı tepki veya çevresel uyaranların duysal boyutuna aşırı düzeyde ilgi (örneğin; acıya/sıcağa aşırı tepkisizlik, belirli ses veya dokulara karşı beklenmeyen tepki, nesneleri aşırı koklama veya onlara aşırı dokunma, ışık veya hareketle görsel olarak çok meşgul olma.)

C. Belirtilerin gelişimin erken dönemlerinde görülmesi gerekmektedir (ancak sosyal talepler sınırlı kapasitelerini aşınca kadar tam anlamıyla ortaya çıkmayabilir ya da yaşamın ilerleyen zamanlarında öğrenilen yollarla gölgelenmiş olabilir.)

D. Belirtiler mevcut işlevlerde sosyal, mesleki ve başka önemli alanlar açısından klinik olarak anlamlı düzeyde bozukluğa yol açmalıdır.

E. Bu bozukluk zihinsel yetersizlik veya genel gelişimsel gecikme ile daha iyi şekilde açıklanamaz. Zihinsel yetersizlik ve OSB sıklıkla bir arada görülürler ancak OSB ve zihinsel yetersizlik olarak eş tanı koyabilmek için sosyal iletişimin genel gelişimsel düzeyden beklenenin altında olması gerekmektedir.

Not: DSM-V'e göre Otistik Bozukluk, Asperger bozukluğu veya YGB-BTA tanısı almış olanlara OSB tanısı konulmalıdır. Sosyal iletişimsel alanda ciddi yetersizlikleri olan

ancak tanı ölçütlerini karşılamayan bireylerin sosyal iletişimsel bozukluk açısından değerlendirilmeleri gerekir.

4.2. Epidemiyoloji

1960'lı senelerde yapılan ilk epidemiyolojik çalışmalarda Kanner'ın tanı kriterleri esas alınmıştır ve bu taramalarda prevalansın 2,1-4,5/10.000 olduğu bildirilmiştir (18).

1980'ler boyunca ise OSB'nin 10.000 kişide 5'i aşmayan prevalansı ile nadir olduğu düşünülmüştür ve OSB büyük bir toplum sağlığı sorunu olarak değil de ilginç bir klinik ikilem olarak kabul edilmiştir (19).

Yapılan son detaylı toplum tarama araştırmalarında OSB görülme sıklığının yükseliş gösterdiği ve otizmin giderek artan bir toplum sağlığı sorunu olmaya başladığı bulunmuştur.

1996 yılında Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) , Atlanta ve Georgia'da çocuklar arasında yürüttüğü çalışmalarda, OSB sıklığını gözlemlemeye başlamıştır (2). 2000 senesinde Çocuk Sağlığı Yasası tarafından, CDC'ye Otizm ve Gelişimsel Engellileri İzleme (Autism and Developmental Disabilities Monitoring, ADDM) Ağı'nı kurma yetkisi verilmiştir. 2000 yılından beri, CDC ile çok sayıda toplulukta OSB prevalansını izlemek için iki yılda bir sörveyans çalışmaları desteklenmektedir (2).

OSB prevalans tahminleri, 2000 ve 2002 senelerinde ADDM Ağı sitelerinde 1/150'den 2016 yılında 1/54'e kadar yükselmiştir. En son yayınlanan 2020'deki verilerinde ise 36 çocuktan 1'inde OSB tespit edildiği gösterilmiştir ve erkekler arasında kızlara göre 4 kat daha sık olduğu saptanmıştır (20).

OSB sıklığındaki bu yükselişte, tanı kriterlerinin genişletilmesi, otizm ile ilgili bilgi düzeyinin, toplumsal farkındalığın ve çevresel risk faktörlerinin artması gibi etmenlerin etkisi olduğu düşünülmektedir (20).

Tarihsel süreçte mental retardasyon (MR), OSB'li çocukların %70-75'inde ilişkili bir tanı olmuştur. Bununla beraber, daha yakın tarihteki epidemiyolojik çalışmalar, MR'nin otizmdeki sıklık oranlarını %40 ile %55 arasında kabul etmektedir (19).

2005 yılında Fombone tarafından yapılan bir çalışmada, normal zekâ düzeyindeki OSB'lilerde erkek/kız oranı 5,75/1 iken, OSB ile birlikte zihinsel yetersizliğin görüldüğü grupta 1,9/1 olduğu bildirilmiştir (21). Otizm erkeklerde çok daha sık görülmesine rağmen,

kızlarda daha ciddi seyretmektedir ve zihinsel yetersizlik kızlarda otizm tablosuna daha sık eşlik etmektedir (22).

4.3. Etyopatogenezi

4.3.1. Genetik Faktörler

Otizme genetik yatkınlık ilk olarak 1977’de 11 monozigotik (MZ) ve 10 dizigotik (DZ) ikiz çiftinde otistik bozukluk uyumunu karşılaştıran bir çalışmaya dayanarak rapor edilmiştir (23). Bu çalışmada MZ ikizler arasında otizm birlikteliği %36 olarak saptanırken, DZ ikizler arasında bu oran %0 olarak bulunmuştur. Otizm belirtilerini içeren bilişsel bozukluk durumu açısından MZ ikizler %82 uyum gösterirken, DZ ikizler %10 uyum göstermiştir (24). 1990’ların başında bu çalışmanın örneklemini ikiye katlanarak yeni bir çalışma yapılmış, %69 MZ uyumu ve %0 DZ uyumu saptanmıştır. Bilişsel bozukluk durumu açısından MZ ikizler %88 uyum gösterirken, DZ ikizler %9 uyum göstermiştir (25). Dizigotik ikizlere (%0-10) kıyasla monozigotik ikizlerin yüksek konkordans oranının (%70-90) gösterdiği gibi, yapılan araştırmalarda OSB için genetik faktörlerin önemi sürekli olarak gözlemlenmiştir (26,27). Birlikte ele alındığında, ikiz çalışmaları ve aile çalışmaları, otizme genetik bir yatkınlığın var olduğunu açıkça ortaya koymaktadır (28,29). MZ uyumu %100’den az olduğundan ve bozulma derecesi ve semptom aralığı uyumlu çiftler arasında belirgin farklılık gösterdiğinden, çevresel faktörler de büyük olasılıkla etiyolojik olarak önemlidir (30,31).

Otizme ilişkili birçok genetik varyant, yüksek derecede pleiotropiye (bir genin birden fazla fenotipi etkilemesi) sahiptir. Ayrıca patogenezi de rol alan genlerde yüksek derecede lokus heterojenliği rapor edilmiştir (32,33). Hem büyük etkiye sahip nadir mutasyonların hem de daha küçük etkiye sahip yaygın varyasyonların patogenezi de rolü bulunmaktadır (32,34).

Son yıllarda DNA dizileme teknolojilerindeki ileri gelişmeler sayesinde OSB genetiğine yönelik araştırmalar hız kazanmıştır (35). OSB’nin genetik çerçevesi, değişken frekanslardaki alellerin (bir bireyin iki kopyasına sahip olduğu bir gen içindeki değişken bölgeler) katkıları sayesinde oldukça çeşitlidir (32,34,36,37). OSB ile ilişkili alellerin en yaygın kalıtım kalıpları, baskın bir varyant tipiyken, resesif kalıtım kalıpları, X’e bağlı veya de novo kalıtım kalıpları çok nadirdir (23). Varyant türleri arasında büyük kromozomal yeniden düzenlemeler, kopya sayısı farklılıkları (Copy Number Variations, CNV), küçük eklenmeler/silinmeler ve tek nükleotit polimorfizmi (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) yer alabilir (38–40).

Teknoloji ilerledikçe, otizmle bağlantılı genlerin listesi de büyümektedir. Bu genlerin çoğu sinaptik iletişimde hayati öneme sahiptir (23). Nöroligin 3 (NLGN3), NLGN4X, nörexin 1 (NRXN1) gibi sinaptik genler ve çoklu ankirin tekrar alanları 3 (SHANK3) OSB'ye dahil olmuştur (23). Bu genler nörotransmisyonunda, sinapsların farklılaşmasında, sinaptik komplekslerin oluşumunda görev almaktadır (23). Veriler, OSB'de mutasyona uğrayan genlerin çoğunun, sinaps gelişimini ve sinaptik plastisiteyi düzenleyen aktiviteye bağlı sinyal ağlarının önemli bileşenleri olduğunu göstermektedir (42). Bu nedenle nöronlarda aktiviteye bağlı sinyal yollarındaki düzensizlik, OSB etiolojisinde kilit rol oynuyor olabilir (41).

Otizm; Tuberoskleroz, Cowden, Fragile-X, Angelman, 16p11.2 delesyonu, Cohen, Smith-Magenis ve Phelan-McDermid sendromları gibi genetik hastalıklarda da oldukça yaygındır (42). Genetik bozukluk görülen hastalıklarda OSB semptomatolojisinin görülmesi, genetik faktörlerin idiyopatik otizm fenotipinin etiyolojik kökenlerinde de anahtar rol oynayabileceğini düşündürmektedir (42).

Otizmin genetiği ortaya çıktıkça, mevcut bilgiler de devamlı güncellenmektedir (35). Hayvan modeli sistemleri ve sistem biyolojisi yöntemleriyle birlikte genetiğin hızlı gelişim göstermesi, otizmde nörogelişim için çok önemli olan çeşitli etiyolojilerin, ortak moleküler ve hücresel yolların tanımlanmasını kolaylaştıracaktır (31,43). Bu durum otizmin gelecekteki sınıflandırılmasını, teşhis ve tedavisinin nasıl yapılacağını etkileyebilir (31).

4.3.2. Çevresel Faktörler

Kritik zamanlarda belirli çevresel faktörlere maruz kalma ile ilgili sonuçların araştırılması artık OSB çalışmalarında önemli bir alanı oluşturmaktadır. Otizmle ilişkilendirilen bazı risk faktörleri, gebelik dönemlerinde veya doğum sonrasında karşılaşılan durumlardan kaynaklanmaktadır (44). Gebelik sırasında annenin diyabeti, kanaması ya da kullandığı ilaçlar (45), annenin psikolojik durumu ve stress düzeyi (23), gebelikte ve doğum sonrasında zararlı kimyasallara ve enfeksiyonlara maruz kalma (46,47) otizm riski ile ilişkilendirilmiştir.

Düşük folik asit düzeyleri, gebeliğin erken dönemlerinde OSB ile ilişkilendirilirken, zararlı kimyasallar ve enfeksiyonlar ise beyin gelişimi ve sinaps oluşumunun zirvede olduğu ikinci ve üçüncü trimesterlerde en yüksek etkiyi göstermektedir (46). Alüminyum (Al) ve civa (Hg) gibi metal nörotoksinlerin kan beyin bariyerini (KBB) geçtiği ve bebeğin

nörotransmitterleriyle etkileşime girerek OSB ile ilişkili nöro-alıcı sistemlerde değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir (48–50).

OSB ile arasında ilişki olduğu gösterilen başka bir çevresel faktör ise hava kirliliğidir. Bir çalışma grubu, özellikle üçüncü trimesterde annenin yüksek miktarda partiküler maddeye maruz kalmasının çocuğun OSB olma riskini artırdığını bulmuştur. Ayrıca, nitrojen dioksit maruziyeti de OSB riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (50,51).

Hamilelik sırasında kanama, yaklaşık %80 oranında otizm riski ile ilişkili bulunmuştur (45). Diyabet (51,52), hipertansiyon (53,54) ve obezite (55) gibi metabolik sendromların rahimde hipoksiye (56) neden olarak beyin gelişiminin gecikmesine, miyelinizasyon değişikliklerinin uyarılmasına, membran yapışmasına ve hipokampal nöronlarda eksikliğe neden olarak otizm riskini artırabileceği gösterilmiştir (23).

Gestasyonel viral enfeksiyonların, maternal immün aktivasyona neden olarak embriyonun beyin gelişimini bozan ve nöropatofizyolojik durumunu etkileyerek otizm riskini artıran yüksek inflamatuvar sitokin seviyelerine yol açtığı bildirilmiştir (57,58).

Annenin psikolojik durumu, özellikle yoğun ve uzun süren stres dönemleri, kortizol seviyelerinde değişikliklere sebebiyet vererek annenin hipotalamus-hipofiz adrenal aksını (HPA) bozabilmektedir ve bu da adrenal steroidlerin ve plasental geçirgenliğin artmasına neden olabilir. Özellikle cenin oluşumu ve gelişimi için yüksek plastisite dönemi olan 21-32. gebelik haftalarında önemli ölçüde strese maruz kalma, fetal gelişimsel epigenetik programlamayı ve fetal stres yanıt sistemini etkileyerek, otizm gibi zihinsel bozuklukların riskini artırabilir (23).

Doğum öncesi kullanılan psikiyatrik ilaçlar yüksek ihtimalle plasentayı geçerek fetal gelişimi bozmakta ve otizm riskinde %68 oranında artışa neden olmaktadır (45). Yaygın olarak kullanılan parasetamolün (asetaminofen) otistik beyinlerde görülen lezyonlara benzer biçimde apoptoz ve nekroza sebep olduğu gösterilmiştir (59).

Perinatal ve neonatal döneme odaklanan bir çalışma, potansiyel risk faktörleri arasında; fetal prezentasyon, göbek kordonu komplikasyonları, fetal distres, doğum travması, çoğul doğum, kanama, gebelik yaşına göre küçük ve düşük doğum ağırlığı, düşük 5. dakika Apgar skoru, mekonyum aspirasyonu, neonatal anemi, ABO veya Rh uyuşmazlığı ve hiperbilirubinemi gibi faktörleri tanımlamıştır (44). Otizm riskinin, doğum sonrası sarılığın varlığı ile dört kat arttığı bildirilmiştir (23). Annede görülen enfeksiyonların yanı sıra, doğum sonrasında bebekte görülen enfeksiyonlar da otizm riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu

enfeksiyonlar arasında kabakulak, suçiçeği, menenjit, nedeni bilinmeyen ateş ve kulak enfeksiyonları bulunmaktadır (60,61).

Bu faktörlerin kendisi doğrudan OSB'ye sebep olmaz, fakat diğer risk faktörleriyle beraber nöral gelişimi etkileyen ve OSB fenotipiyle sonuçlanan değişiklikleri tetikleyebilir (23).

4.3.3. İmmünolojik Faktörler

Klinik araştırmalar OSB'nin etyopatogenezinde inflamatuvar süreçlerin kilit bir önemi olduğunu göstermektedir (62). Nöronal gelişim ve nöron fonksiyonlarında önemli etkisi olan sitokinlerin uygun olmayan veya düzensiz aktivasyonlarının nörogelişimsel bozuklukların patogenezinde rol oynayabileceği gösterilmiştir. Enfeksiyöz etkenler, toksinler gibi OSB etiolojisinde etkili olduğu düşünülen çevresel faktörlerin immun sistemi aktive etmesiyle meydana gelen sitokin düzensizliklerinin nörotoksik etkilere yol açtığı düşünülmektedir (63). Kronik nöroinflamasyonun, hücrel immünitenin bozulmasına neden olarak serum ve beyin omurilik sıvısında (BOS) proinflamatuvar sitokinleri artırdığı ve OSB'nin etyopatogenezinde önemli olduğu bilinen nörogenez, sinaptogenez ve sinaptik budanma gibi nörogelişimin kritik süreçlerinde etkili olduğu öne sürülmüştür (64).

Otizm grubunda immün sistem hücreleri üzerinde yapılan çalışmalarda hücre sayılarının değiştiği, hücrel cevabın ve reseptör profillerinin farklılaştığı bilinmektedir (65–67). Mikroglia ve astrogliaların aktivasyonu, Th1 ve Th2 etkinliğinde artma, NF-kappaB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) ekspresyonunda bozulmalar bunlar arasındadır (68–70). Genetik ve çevresel etkenlerin birbirini etkilemesi sonucu TGF- β /Wnt sinyalizasyonun aktive olarak sinaptik fonksiyon ve nöronal sistemde değişiklikler oluşturduğu ve bunun da OSB fenotiplerinin gelişimine neden olduğu düşünülmektedir (68).

OSB'de yapılan çok sayıda çalışma ile patogenezinde proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sistemler arasında dengesizlik olduğu, kontrol grubuna oranla proinflamatuvar yolların artmış aktivite gösterirken anti-inflamatuvar yolların daha düşük aktivite gösterdiği öne sürülmüştür (71–73).

4.3.4. Sinaptogenez

İnsanda sinir sisteminin gelişimi, nöron ve gliaların belirli bir koordinasyonla oluşumunu, göçünü ve farklılaşmasını, takiben sinaptik bütünleşmeyi ve uygun nöral

devrelerin meydana gelişini içerir (74). Şizofreni ve OSB gibi nörogelişimsel bozukluklar, bu süreçlerdeki bir ya da daha fazla düzensizlik sonucu meydana gelebilir (74). Bununla birlikte, sinapslardaki oluşum dahil, işlevsel ya da onarımsal hatalar, beynin esas fonksiyonel birimleri oldukları ve sürüp giden deneyimlerle değiştirilmeye devam ettikleri için önem arz ettikleri gibi, aynı zamanda, moleküler ve yapısal değişiklikler sebebiyle de dikkat çekmektedir ve doğum sonrası en çabuk hedeflenebilir terapötik girişimler için uygun olabilir (74).

Bugüne kadar çok sayıda görüntüleme çalışmasıyla OSB'deki, otizme özgü klinik belirtilerin sebeplerini açığa çıkarabilmek için, yapısal anormallikler aydınlatılmaya çalışılmıştır. Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) analizi ile OSB'li çocuklarda (2-5 yaş), daha büyük çocuklara ve yetişkinlere kıyasla serebral gri ve beyaz cevher hacminin arttığı gösterilmiştir (75,76). Bu, OSB'nin; erken beyin aşırı büyümesini takiben hayatın ileriki dönemlerinde azalmış büyüme ve hatta hızlanmış hacim kaybının bir neticesi olarak meydana geldiği hipotezini ortaya çıkarmıştır (77,78). Amigdala, hipokampus, frontoparietal bölgeler, bazal gangliyonlar ve singulat gibi beyin bölgelerinde gri ve/veya beyaz madde değişiklikleri bildirilmiş olsa da, yapısal değişiklikler diğer tüm çalışmalarda en tutarlı olarak frontal ve temporal loblarda belirgindir (74).

OSB'li bireylerin beyinlerinde meydana gelen değişiklikleri daha iyi anlamak adına fonksiyonel MRG ve pozitron emisyon topografisi (PET) gibi fonksiyonel görüntüleme yöntemleri de kullanılmıştır ve yapılan çalışmalar sonucunda, frontal ve posterior nöral ağlar arasındaki uzun menzilli fonksiyonel bağlantının azaldığı “yetersiz bağlantı hipotezi” ortaya çıkmıştır. Bugüne kadarki tüm bu yapısal ve işlevsel çalışmalar neticesinde, OSB'de düzensiz beyin büyümesi ve bozulmuş nöronal bağlantı olduğu gösterilmiştir (74).

Sinaptik işlev ve yapının düzensizliği gibi sinaps biyolojisinin farklı kısımlarında yer alan OSB'ye yatkınlık genlerinin tanımlanmasıyla da anormal sinaptogenez/sinaptik fonksiyonun OSB'de merkezi bir süreç olabileceği hipotezi ortaya çıkmıştır (28,43,79). Hayvan modellerinde yapılan çok sayıda çalışmayla OSB genlerindeki değişiklikleri yeniden üretmenin anormal sinaptik morfolojiye ve işleve yol açtığı kavramı üzerinde birleşilmiştir (42,80).

4.4. Sinaptik Plastisite

Nörobilimin esas amaçlarından biri, beynin canlıların kompleks şartlarda dahi gelişmesini sağlayan öğrenilmiş ya da uyarlanabilir davranışları nasıl meydana getirdiğini anlamaktır. Hâkim olan ana düşünce, öğrenmenin kalıcı tecrübeye dayanan değişikliklerle

ilişkili olduğudur. Bunlar, hayvanların beyinlerinde daha sonraki zamanlarda da yemek, barınmak gibi ihtiyaçların sağlanabilmesi gibi mühim görevlerin başarılı bir biçimde yerine getirilmesine destek olan ve bununla birlikte yaralanma veya tehlikeli hayvanlara eşlik eden tatsızlıklardan sakınmayı sağlayan tecrübelerdir. Bu davranış oldukça karmaşıktır ve çok önemli noktalarda koordinasyonu sağlayabilmeyi gerektirir. Bir çevrenin duyuşal bileşenlerinin eksiksiz algılanmasını, doğru kararlar alabilme kapasitesini ve çevre içinde doğru biçimde hareket etme kabiliyetini sağlamak gibi özellikleri içermektedir. Ancak duyuşal ve motor sistemler kusurlar içerir ve gelecek durumlarla ilgili herhangi bir şeyi idrak etmek imkansızdır. Bu sebeple, beynin algıdaki boş kalan alanları doldurabilen, yerinde olmayan motor komutları düzeltebilen ve karar vermeyi yönlendirebilen varsayımlar üretmesi de önemlidir. Bu karmaşıklık sebebiyle, uyarlanabilir belirli bir davranış kazanma süreci, beynin çok sayıda bölümünde modifikasyonları içerir ve bu ayarlamaların yapıldığı ana yer bu bölümleri oluşturan nöronlarda bulunur. Bu ayarlamalar nöronların belirli girdi modellerine cevap vermesindeki değişikliklerle kendini göstermektedir. Yani buradan çıkarılacak sonuç uyarlanabilir değişikliklerin, belirli bir bölümdeki nöronların girdi-çıkı dönüşümlerini değiştirebilmesidir, bu sayede popölasyon, başarılı davranışların gerçekleşmesini sağlayan belirli hesaplamaları en doğru biçimde gerçekleştirebilir. Elbette böylesi önemli bir işlevde birden çok düzeneğin yer alıyor olması muhtemel görünse de, bunlardan bir tanesi sinaptik plastisitedir (81).

Sinaptik plastisite, nöronların bağlantılarının kuvvetini aktiviteye bağılı olarak değiştirebilme kabiliyetidir (82). Aynı zamanda hasarı takiben nöral ağların gelişimi ve yeni baştan organize edilmesinde yer alan kritik nörofizyolojik bir süreçtir (83). Sinaptik plastisite, doğum öncesi ve sonrası dönemde beyin gelişiminin zamana duyarlı dönemlerinde artmakla birlikte daha az düzeyde de olsa ergenlik dönemi ve yetişkinlik süreci boyunca devam eden kompleks bir süreçtir (84). Sinaptik plastisitenin en çok üzerinde durulan yönü, erken beyin gelişimi döneminde uyarlanabilir beyin işlevlerindeki rolüdür, bu da çok çeşitli bilişsel, davranışsal nöropsikiyatrik bozuklukları anlamamıza yardımcı olur (82).

Sinaptik plastisite merkezi sinir sisteminin (MSS) olgunlaşmaya, tecrübeye cevaben yapısal ve işlevsel olarak değişmeye ve hasarı takiben doğası gereği adapte olmaya yönelik dinamik biyolojik kapasitesini ifade eder (84). Bu esneklik, sinaptik bağlantıların dinamiklerini, davranış veya fonksiyon kaybı ya da kazanımıyla sonuçlanan nöral devre oluşumunu etkileyen genetik, moleküler ve hücreşel mekanizmaların alt kümelerini modüle ederek elde edilir (84).

Sinaptik plastisite, uygun bilişsel işlevsellik için temeldir (85) ve her ikisi de protein sentezi gerektiren uzun vadeli güçlendirme (Long-term potentiation, LTP) ve uzun vadeli depresyon (Long-term Depression, LTD) en kapsamlı incelenen formlarıdır (82,85).

LTP sinaptik plastisitenin (86) Postsinaptik hücre yüzeyindeki reseptörlerin artması ya da zaten mevcut olan reseptörlerdeki aktivite artışı sebebiyle nörotransmitterlere karşı duyarlılığın artmasıyla oluştuğu düşünülmektedir (85). Beyin hasarından sonra klinik iyileşmenin yanı sıra öğrenme ve hafıza süreçleri ile ilişkilendirilmiştir (86–88). Hipokampal nöronlarda kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır ve hem presinaptik hem de postsinaptik terminalde, yüksek frekanslı uyarımın peşinden meydana gelen yapısal yeniden düzenlemenin eşlik ettiği sinaptik uyarılabilirliğin kalıcı artışından oluşur (84,86).

LTP indüksiyonu, dendritik dikenlerin yeniden şekillenmesi ile ilişkilidir (83) ve LTP, N-metil-D -aspartat reseptörlerinin (NMDAR) aktivasyonuna bağlıdır (83). LTP işbirlikçidir yani çoklu sinapsların birlikte aktive olmasını ve bu sinaptik plastisite formunun uyarılmasını destekler. LTP ilişkiseldir, zayıf bir uyarı ile güçlü bir uyarının ilişkilendirilmesiyle güçlendirilebilir. LTP girdiye hastır, çünkü bir nöronda sadece etkin sinapslar güçlenmeye uğrar. Önemli bir özellik de LTP'nin artan nöronal uyarılabilirlik ile ilişki içinde olmasıdır çünkü bu LTP'nin daha da fazla indüklenmesini kolaylaştırır.

NMDAR'lerin aktivasyonu aynı zamanda sinaptik uyarılabilirlikte kalıcı bir azalış ile ilişkili olan LTD şeklinde belirtilen başka bir sinaptik plastisite formunu da indükleyebilir. LTD indüksiyonu, dendritik dikenlerin elimine edilmesiyle sonuçlanan dendritik omurga morfolojisindeki değişikliklerle ilişkilidir (88,89). LTD sebebiyle dendritik omurgada meydana gelen değişiklikler LTP ile tersine döndürülebilir (89). Zıt etkilerine rağmen, LTP ve LTD, gelişim sırasında nöral bağlantıları iyileştirmek ve bilişsel süreçleri düzenlemek için karşılıklı olarak etkileşime girer (83).

4.5. Sinaptik Plastisite ve OSB İlişkisi

Birçok yeni buluş, otizm için olası bir kaynak olarak sinapsları hedef göstermektedir. Sinapslar, nöronlar arasındaki iletişimin gerçekleştiği, motor koordinasyon, duyu algılama, öğrenme ve bellek gibi hemen hemen beyin fonksiyonlarının hepsi için gerekli olan kavşak noktalarıdır. Pediatrik nörolog Huda Zoghbi, 'sinapsların beynin ruhu gibi olduğunu, her şeyin kökeninde onun olduğunu' söylemiştir (90). Zoghbi, 2003'te otizmden adaptif sinaptik plastisitenin bozulmasının sorumlu olabileceği fikrini ileri süren ilk kişidir (91).

Uzmanlar 1980'li yılların ortalarına değin, otizmin sebebinin ebeveynlerin hatasına bağlı meydana gelen çevresel bir bozukluk olduğu konusunda hemfikir olmuşlardır. Şimdi ise OSB'nin etiyojijisinde genetik sebeplerin çok önemli bir yer tuttuğı bilinmektedir (90).

Zoghbi'nin 2003 yılındaki otizm ve sinaps ilişkisine dair hipotezi, bir bakıma Bourgeron ve ekibinin aynı yılki çalışmasında (92), OSB'li olan iki çift kardeşle nöroligin adlı proteinlerde bulunduğı mutasyonlara dayanmaktadır. Nöroliginler, sinaps boyunca uzanım gösterir ve postsinaptik nöron üzerinde ifade edilir. Nöreksin isimli, presinaptik nöron yüzeyinde bulunan proteinlere bağlanır. Nöroliginler ve nöreksinlerin deneyime bağı sinaptik iletim ve plastisite gibi sinaptik süreçlerin şekillenmesinde görev aldığı ve sinapsların fonksiyonelliğinin temel düzenleyicileri olduğu düşünülmektedir (93). Nadir nöroligin mutasyonları ve bazı nöroligin bağlayıcı proteinleri otizmle ilişkilendiren diğerk kanıtlar, Bourgeron tarafından ortaya atılan "nöroligin otizm yolu" önermesine yol açmıştır (90).

2007 yılında yapılan bir çalışmada yine otizimli bireylerde nöroligin yolunda yer alan SHANK3 proteininde mutasyonlar bulunmuştur ve bu mutasyonların vakaların %1'ini oluşturduğu söylenmiştir (94). Takiben 2007 yılı Mart ayında, Kuzey Amerika ve Avrupa'da toplam 50'den fazla kurumu içeren Otizm Genom Projesi Konsorsiyumu, otizmin genetiğı üzerine yaklaşık 1500 ailede yapılan 5 senelik bir çalışmanın sonucunda otizmle ilişkili nörexin-1 genini bildirmiştir (95). Bu da nöroligin otizm yolu önermesini güçlendirmiştir (90). Anormal nöroligin yolağının, nöronlardaki uyarıcı ve inhibe edici sinapsların dengesinde bozulmalara yol açarak öğrenmeyi, hafızayı ve sonuç olarak dili ve sosyal iletişimi etkilediğı teorisi ortaya atılmıştır (90).

Glutamat salındığı zaman sinapslar uyarıcı, gama-aminobutirik asit (GABA) salındığı zaman ise inhibe edici olabilmektedirler (90). OSB'ye duyarlılıkta glutamaterjik, GABAerjik ve glisinerjik sinapsların rolü vardır (OSB-risk geni GRIN2B tarafından kodlanan, NMDAR alt birimi GluN2B, OSB-risk genleri GABRA3 ve GABRB3). Bir nörondaki uyarıcı ve inhibe edici sinapsların birbirine oranı, herhangi bir durum karşısında sinapsın ateşlenip ateşlenmeyeceğini belirlemektedir. Bu dengenin bozulması sonucunda kalıcı otizm belirtileri ortaya çıkabilir çünkü sinapslar kullanıldıkça değişime uğrar ve tecrübeye bağı olarak uyarıcılara az ya da çok duyarlı duruma gelirler. Bu "sinaptik esneklik", hafızanın ve öğrenmenin temelini oluşturmaktadır (90).

Çok sayıda çalışma ekibi sinaps genleri ile otizm arasındaki ilişkileri ortaya çıkarmaya odaklanmıştır ve günümüzde OSB ile ilişkilendirilmiş çok sayıda genin sinaptik plastisitede rol oynadığı görülmektedir (96–98). OSB-risk genlerinin ortak özelliklerine ilişkin iki ana

gözlem yapılabilir. İlk olarak, sinaptik gücü ve/veya sayıyı modüle ederek sinaptik plastisiteye katılırlar (9,99). İkincisi, bu genlerdeki mutasyonlar, hayvan modellerinde nöronal ağları etkiliyor gibi görünmektedir, bu da ya çok yüksek aktivite ve sinaptik yoğunluğun artması ya da çok düşük aktivite ve sinaptik yoğunluğun azalması ile sonuçlanmaktadır (9).

Hayvanlarda LTP ve insanlarda LTP benzeri plastisite aracılığıyla sinaptik bağlantıların kuvvetlendirilmesinin, motor öğrenmede kilit bir mekanizma olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda otizm hayvan modellerinde ve otizmlili bireylerde sensorimotor devrede LTP’de zayıflıklar tespit edilmiştir (100). Metil CpG bağlayıcı protein 2 (MECP2) mutasyonuna sahip olan fareler, LTP indüksiyonunda bozulmalar, öğrenmede ve hafızada eksiklikler göstermiştir. İnsanlarda ise MECP2’deki mutasyonlar Rett sendromuna sebep olmaktadır (101). Rett sendromu ile OSB arasında büyük benzerlikler bulunmaktadır, Rett, Uluslararası Hastalık Sınıflandırması 10. Revizyon (International Classification of Diseases 10th Revision, ICD)’da yaygın gelişimsel otistik spektrum bozukluğu olarak sınıflandırılmıştır (17). OSB’li bireylerde ise frontal lob korteksinde MECP2 ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. MECP2 proteini, LTP benzeri plastisitenin güçlü bir şekilde indüksiyonunda yer alan beyin kaynaklı nörotrofik faktörü (Brain Derived Neurotrophic Factor BDNF) kodlayan genin transkripsiyonunu düzenlemektedir (101).

4.6. Serin Proteazlar ve Serpinler

Serin proteazlar, bugüne dek tanımlanmış tüm proteazların yaklaşık üçte birini oluşturan ve kanın pıhtılaşması, protein sindirimi ve işlenmesi, hücre sinyali, bağışıklık da dahil birçok hücrel ve hücre dışı fonksiyonda önemli görevler üstlenen, "klasik" olarak katalitik bölgesinde Ser/His/Asp üçlü aminoasit grubunu içeren çok çeşitli bir enzim grubudur (102). En çok görülen ve bilineni klasik serin proteazlardır ancak katalitik üçlü aminoasit bölgesinde varyasyonları içeren, "klasik olmayan" serin proteazlar da bulunmaktadır (102). Klasik olmayan grupta, bu bölgede, Ser/His/Glu, Ser/Glu/Asp ve Ser/His/His üçlülerini ve Ser/Lys, Ser/His ikililerini içeren varyasyonlar bulunmaktadır (102). Bu enzim grubuna “serin” adının verilmesi, klasik ve klasik olmayan grupların tümünde proteolizin katalizinde, katalitik bölgede serin aminoasidinin bulunmasına ithafendir (10,102).

Trombinin, tPA’nın ve plazminin dahil olduğu trombin benzeri proteazlar olarak adlandırılan bir serin proteaz sınıfı, en çok pıhtılaşma ve inflamasyondaki görevleri ile bilinmektedir (10). Bir diğer serin proteaz sınıfı ise, tripsin, motopsin ve nöropsinin dahil

olduğu, tripsin benzeri proteazlar, ilk olarak gıdaların sindirimindeki görevleriyle tanınmıştır (10). Günümüzde ise birçok serin proteazın beyinde de sentezlendiği, sinir sisteminin gelişmesinde, korunmasında ve patolojisinde, öğrenme ve hafıza prosesleriyle ilişkili yapısal plastisitede rol aldığı bilinmektedir (10,103).

Serin proteazların aktiviteleri, başka bir protein grubu olan serpinler aracılığıyla düzenlenmektedir (10). Serpinler, serin proteazları geri dönüşümsüz olarak antagonize etmektedir (10). Tıpkı serin proteazlardaki gibi serpinlerin de, beynin normal ve anormal fonksiyonlarında rol oynadıklarına dair devamlı artan bir fikir birliği mevcuttur (10). Serin proteazlar ve serpinler arası dengedeki bozulmalar, nöronal plastisite ve ölümle ilgili süreçlerde önem arz etmektedir (104). Serin proteaz aktivitesi, PAİ-1, proteaz nexin 1 (PN-1) ve nöroserpin gibi endojen serpinler aracılığıyla düzenlenmektedir (104).

Öğrenme ve hafızayı da içeren bilişsel işlevler, MSS'de sinyal iletimi ve işlenmesindeki deneyime bağlı uyarlanabilir değişikliklere bağlı olarak yürütülmektedir. Bunlar:

- a. Mevcut sinapslarda meydana gelen yapısal ve işlevsel modifikasyonlar,
- b. Yeni sinapsların meydana gelmesi ve yerleşik sinapsların da ortadan kaldırılmasını kapsayan sinaptik devrelerin yapısal, yeniden organizasyonu aracılığıyla sağlanmaktadır (105). Her iki mekanizma da serin proteaz ve serpinler gibi hücre dışı proteazlar ile proteolizi içermektedir. (106). Özellikle son yirmi yılda, serin proteazların ve serpinlerin MSS'de endojen varlığı giderek daha bilinir hale gelmiştir (10). Yapılan araştırmalar neticesinde elde edilen kümülatif kanıtlar, trombin, plazminojen aktivatörleri, tripsin ve tripsin benzeri serin proteazların ve serpinlerin nöral gelişimde, sinaptik plastisitede, nörodejenerasyon ve nörorejenerasyonda çok önemli roller oynadığını göstermektedir (10,12,107).

4.7. Motopsin

Motopsin, 1997 yılında bağımsız iki farklı laboratuvarında keşfedilen ve tanımlanan bir tripsin benzeri serin proteazdır (108,109). 875 amino asitten oluşur (110). Bir kringle bölgesi, sistein tekrarı bakımından zengin dört çöpcü reseptör ve bir serin proteaz bölgesinden meydana gelir (11). İnsan ve fare beyinde öğrenme ve hafıza için önem arz eden hipokampusta ve amigdalada, ek olarak beynin koku soğanı ve serebral korteks kısımlarında yüksek düzeyde eksprese edilmektedir (108,110). 2016 yılında yapılan bir çalışmada, motopsin ve substratı olan agrinin mRNA ekspresyonu, beyin dışında akciğer, kalp, böbrek ve

ince/kalın bağırsak gibi organlarda, beyaz yağ dokusu ve iskelet kası gibi dokularda yarı kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (Real Time-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) yöntemi ile tespit edilmiştir. Fakat bağıl ekspresyon düzeylerinin organlar ve motopsin ile agrin arasında farklılık gösterdiği bulunmuştur. Agrin mRNA'sının en yüksek düzeyleri akciğerde ve ince bağırsakta bulunmuş, bunları sırasıyla böbrek ve kalın bağırsak izlemiştir. Motopsin mRNA'sı ise en fazla beyin ve akciğerde sonra sırasıyla böbrekte ve ince bağırsakta saptanmıştır (111).

Agrin, motopsinin bilinen tek substratıdır ve motopsin ile işlenmesi, bir N-terminal parçası, bir iç parça ve insan kanında kolayca ölçülebilen CAF molekülünü vermektedir (11,112). Bu fragmanlar, motopsin içermeyen farelerden alınan dokuda bulunmaz ve agrin ile motopsinin spesifik substrat-proteaz ilişkisinin önemini gösterir (11).

1997-2002 yılları arasında motopsinin fonksiyonuna dair literatürde pek bir bilgiye ulaşılamamıştır. Ancak 2002 yılında Molinari ve ekibinin yaptığı çalışma ile motopsin geninin 7.ekzonunda 4 baz çiftlik bir delesyon ile meydana gelen mutasyonun, ciddi bir zihinsel kusur olan otozomal resesif, nonsendromik MR'ye yol açtığı bulunmuştur ve motopsin bu MR formunun nedeni olarak tanımlanan ilk gen olmuştur (110). Mutasyondan etkilenen çocukların tümünde hastalığın ilerleyişi benzer bulunmuştur. İlk 18 ayda psikomotor gelişimi normal olan çocuklarda zekâ geriliği yaklaşık 2 yaşlarında belirtilerini göstermeye başlamıştır. Hastalığın seyri motopsinin beyin gelişiminin ileriki basamaklarında çok önemli bir işlevi olduğunu düşündürmüştür. Hastalardan alınan normal serebral MRG, nörogelişimsel olarak büyük anormalliklerin bulunmadığını ve gri ile beyaz cevher arasındaki oranın normal olduğunu göstermiştir. Bu bulguyu destekleyen başka çalışmalarla da motopsinin sinaps oluşumunda değil de, daha yüksek bilişsel fonksiyonları oluşturmak ve/veya sürdürmek için gerekli olan uyarlanabilir sinaptik işlevlerin gerçekleştirilmesinde önemli olabileceği düşünülmüştür (103,106). Bu sonuçlar, zihinsel geriliğin patofizyolojisinde, bilişsel bozulma ile sinaptik aralıktaki proteoliz arasındaki ilişkiye dair yeni bir alan açmıştır (103).

İnsan ve fare beynindeki çalışmalar ile motopsinin presinaptik terminallerde lokalize olduğu gösterilmiştir (113,114). Motopsinin taşınmasını, sinaptik hedeflenmesini ve sinaptik aralığa salınımını canlı nöronlarda inceleyen bir çalışmada, sinapslarda motopsin alımının ve salınımının nöronal aktivite aracılığıyla düzenlendiği ve salınan motopsinin, kaybolmadan önce sinapsta birkaç dakika kaldığı gözlenmiştir. Yine, ekzositozdan sonra sinaptik motopsin depolarının tekrar doldurulması için, motopsin veziküllerinin hareketliliğinin ve komşu

sinapslar arasındaki yeniden dağılımının da aktiviteye bağılı olarak arttığı gösterilmiştir. Bu bulgular motopsinin, sinaptaki bir hücre dışı proteolitik aktivite yoluyla, öğrenme ve hafıza gibi bilişsel fonksiyonlar bağlamında adaptif sinaptik plastisite için düzenleyici bir rol oynadığını düşündürür (106).

Motopsinin proteolitik aktivitesinin olmamasının zekâ geriliğine yol açtığı bilinmektedir (12,114); bu da lokal ve regüle proteolizin öğrenme ve hafıza gibi yüksek bilişsel aktivitelerdeki önemini göstermektedir (11). Zekâ geriliği genellikle otizmle birlikte görülür (115). Literatürde OSB ve zekâ geriliğinde ortak patolojik yollar olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (116). Bu çalışmada motopsinin değerlendirilmek istenmesinin sinaptik plastisitedeki işlevi dışında bir sebebi de hem OSB’de hem de motopsin işlev bozukluğunda meydana gelen yüksek bilişsel aktivitelerdeki kayıptır (11,115).

Motopsin, serebral korteks, hipokampus ve amigdala dahil olmak üzere MSS sinapslarının presinaptik bölgelerinde lokalizedir (12,114). Bu bölgelerdeki hipoplazi, hiperplazi gibi değişiklikler OSB patogenezinde etkili gibi görünmektedir (6).

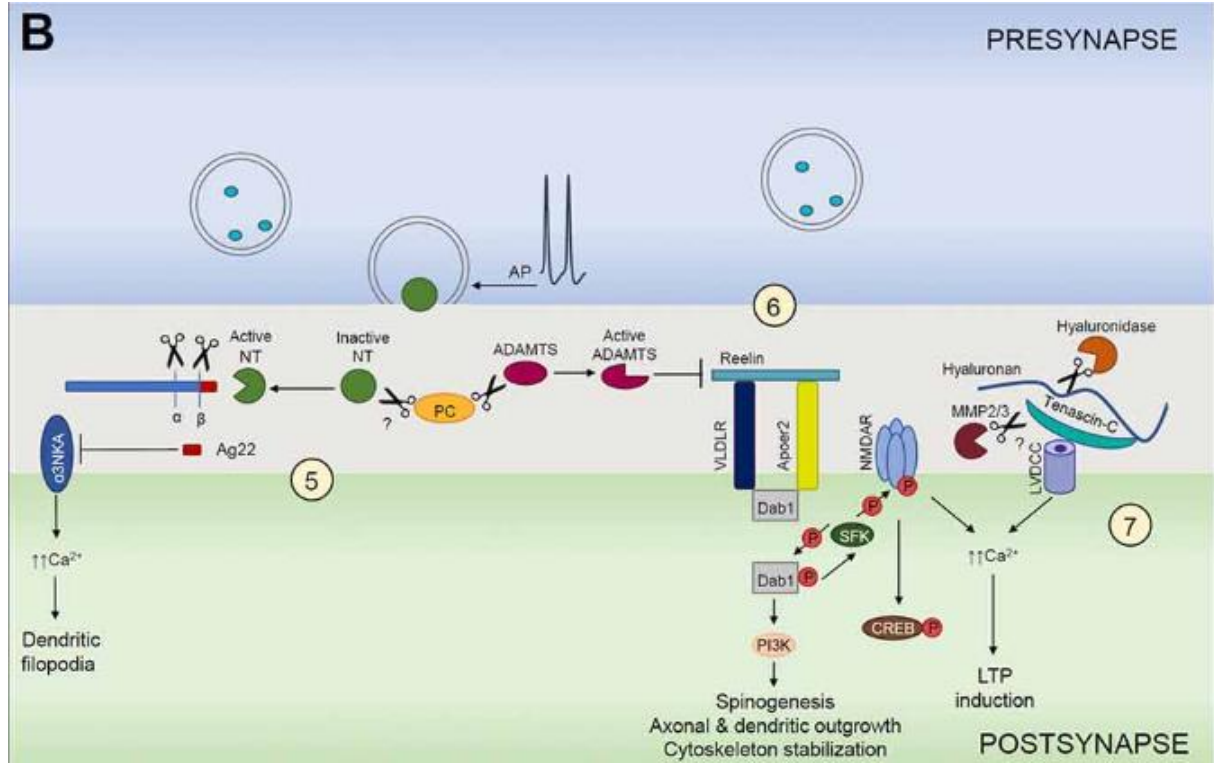
Motopsin ve otizm arasında doğrudan bir ilişki henüz bulunmamaktadır. Ancak, nörogelişimsel bozuklukların genetik temelleri hakkındaki araştırmalar, OSB’nin genetik faktörlerle ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, motopsinin genetik bir faktör olduğu bilinse de, bu proteinin OSB’ye doğrudan etkisi olduğunu gösteren bilimsel bir kanıt henüz bulunmamaktadır. Ayrıca araştırıldığı kadarıyla literatürde motopsinin serumda yapılmış bir çalışmasına da rastlanmamıştır.

4.8. Agrin ve CAF

Agrin, sinaptik yerleşimli bir heparan sülfat proteoglikandır ve motopsinin bilinen tek substratıdır (112,114). Agrin bölünmesi, motopsin eksikliği olan farelerde bulunmaz (118). Agrinin sinaptik yapıyı, işlevi ve plastisiteyi düzenlediği gösterilmiştir (119).

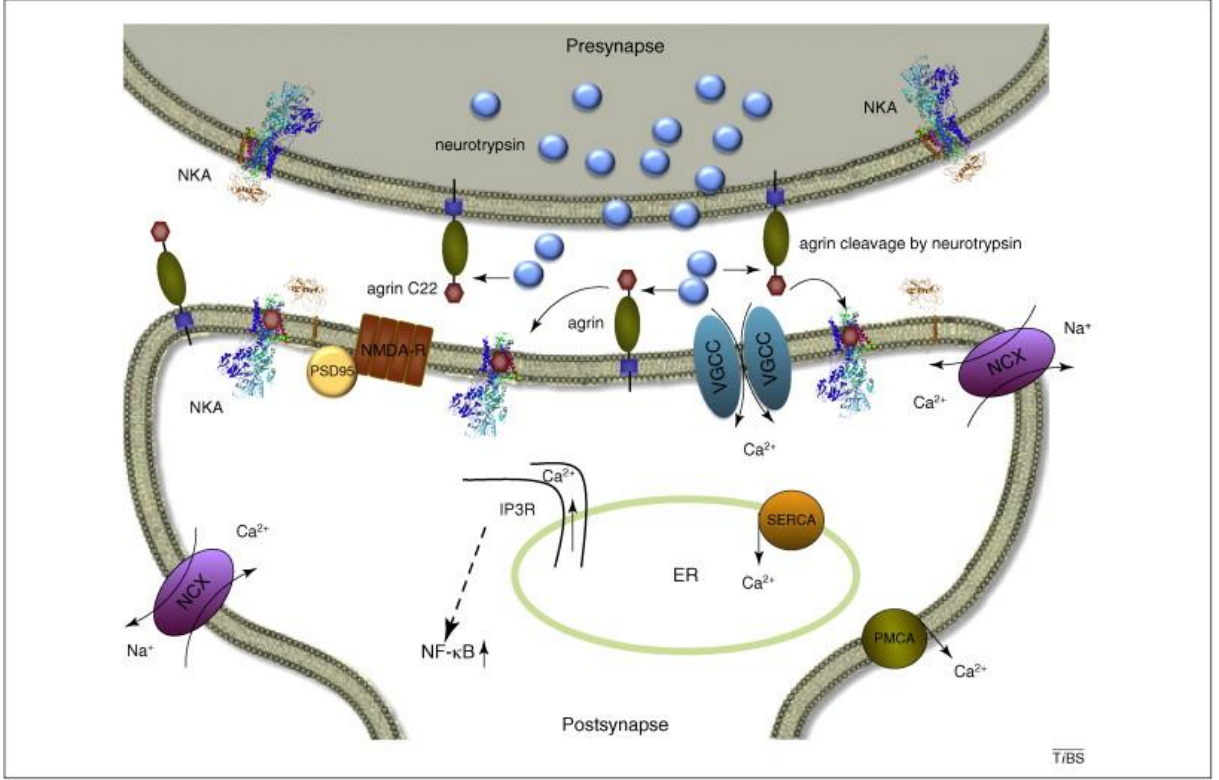
Şekil 4.1. ile agrinin dendritik ayakların oluşumu ile ilişkisi verilmiştir. Motopsin (NT) aksiyon potansiyeline (AP) yanıt olarak inaktif formda salgılanır. Proprotein dönüştürücü (PC) ile aktive olur ve agrinden ayırdığı C-terminal 22-kDa fragmanı (ag22) dendritik ayakların oluşumunu indükler (119). Motopsinin presinaptik terminallerden nöronal aktivite sonucu salınımı ve agrin bölünmesi, dendritik ayakların oluşumu dolayısıyla sinaptik plastisite için çok önemlidir (11,121–123). Dendritik ayaklar, dendritler boyunca bulunmaktadır ve içinde kalıcı olarak bir sinapsa dönüşme potansiyeli taşımaktadır. Aksonal

butonlar ya da şaftlarla ön temaslar oluşturarak gelişmekte olan beyinde ya da yetişkin sinir sisteminde sinaps oluşumunda kilit bir rol oynamaktadır. Genellikle ince ve uzun, zarlı çıkıntılardır (123,124).



Şekil 4.1. Agrinin dendritik ayakların oluşumu ile ilişkisi (120)

Şekil 4.2. ile gösterildiği gibi motopsin bağımlı agrin bölünmesi için bir de NMDAR aktivasyonu gerekmektedir. Motopsin aktivasyonu sonucu salınan ag22 daha sonra, postsinaptik Na^+/K^+ -ATPazın (NKA) iyon pompalama işlevini inhibe eder. Bu inhibisyon voltaj kapılı kalsiyum kanallarının (VGCC) açılması ve hücre içine Ca^{+2} akışına yol açan membran depolarizasyonu ile sonuçlanır. Sodyum-kalsiyum değiştiricinin (NCX) pompalama yönünün tersine çevrilmesi, lokal kalsiyum konsantrasyonunu daha da artırarak, LTP ve LTD dahil olmak üzere birçok sinaptik adaptif süreci etkiler (122).



Şekil 4.2. NMDAR aktivasyonu sonucu salınan motopsinin proteolitik etkisi sonucu ayrılan ag22 parçasının NKA ve NCX kanalları üzerine etkisi (122)

Matsumoto-Miyai ve ekibinin yaptığı bir çalışmada; motopsin eksikliği olan farelerin hipokampal dilimlerinde LTP'nin bozulmamış olduğu ancak bununla beraber, LTP ile ilişkili dendritik ayakların oluşumunun ortadan kalktığı gösterilmiştir. Bunun üzerine bu durumun eksojen CAF22 uygulamasıyla tamamen kurtarılabildiği bildirilmiştir (123). Dolayısıyla elde edilen sonuçlar, agrinin motopsin ile proteozinin, Hebbian öğrenme ve MSS'deki sinaptik devrelerin yeniden modellenmesindeki önemini göstermektedir (119). Buna göre, presinaptik ve postsinaptik sinyalleşmenin koordinasyonu, MSS'deki motopsin aktivitesini düzenliyor gibi görünmektedir; bu da, öğrenme ve hafıza için gerekli olan aktiviteye dayalı sinaptik plastisite ve LTP süreçlerinde önemli bir role işaret etmektedir (126).

MSS'de agrin eksikliğinin sinaps kaybıyla sonuçlandığı bildirilmiştir (120,121) ve agrinin, sinapsların oluşumunda ve/veya korunmasında rol oynadığı bildirilmiştir (115,119,122,127). OSB patogenezinde sinaps oluşumundaki patolojilerin ve sinaptik plastisitedeki düzensizliğin önemli olduğu belirtilmiştir (9). Yapılan tez çalışması ile motopsin-agrin sisteminin otizmde vurgulanmasının patofizyolojik olarak değerlendirilen

yolakları biraz daha genişletebileceği düşünülmüştür. Bu sistemin aktivasyonu sonucu ortaya çıkan CAF molekülü de değerlendirilmeye alınarak kanıtlar güçlendirilmek istenmiştir.

4.9. tPA

tPA, plazminojeni beyinde doğrudan parçalayan ve plazmine aktive eden bir serin proteazdır. Plazminin birincil işlevi, fibrinolizdir ve tPA, iskemik inme tedavisinde trombolitik bir ajan olarak kullanılmaktadır (128).

tPA fibrinoliz yoluyla kan damarlarının bazal laminasını değiştirebilir. Bu nedenle, tPA aktivitesi ödem, KBB'nin bozulması veya kanama ile sonuçlanır (128). Sağlıklı koşullar altında beyin homeostazı bağışıklık sistemi hücreleri de dahil olmak üzere potansiyel olarak zararlı kan bileşenlerinin girişini sınırlayan KBB tarafından korunmaktadır. KBB, özelleşmiş beyin endotelinden ve bitişik endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantı komplekslerinden oluşmaktadır. Sıkı bağlantılar, esas olarak claudin ailesi ile okludin ailesi üyelerinden oluşan transmembran proteinlerinin ve hücre iskeletine bağlı sitoplazmik proteinlerin bir kombinasyonunu içermektedir.

Monosit-beyin endotel hücre kültürü deneyleri, monositlerin beyin endotel hücreleri tarafından tPA salınımını indüklediğini ve tPA'nın endotel sıkı bağlantı proteini okludinin parçalanmasını kontrol ettiğini ortaya çıkarmıştır. Bu çalışmalar, tPA'yı nöroinflamasyonun patolojik aracısı olarak tanımlamaktadır (129).

tPA'nın, monosit diapedezin ve fagositozun düzenlenmesi yoluyla da erken nöroinflamatuvar olaylarda düzenleyici bir rol oynayabileceği gösterilmiştir (129). Fagositozun normal beyin gelişimi ve işlevi için kritik olduğu ve yanlış fagositozun OSB dahil gelişimsel anormalliklere neden olabileceği öne sürülmüştür. Bu nedenle, tPA'nın OSB'nin immünopatogenezinde kritik bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (6).

tPA kan damarlarındaki rolünün yanı sıra nöronal hücre ölümü ve nöronal gelişimin düzenlenmesinde de rol oynamaktadır (128,130). MSS'deki nöronal ve glial hücreler tarafından yüksek oranda eksprese edilir ve MSS'de yaygın olarak dağılmaktadır. Hafızada, öğrenme ve duyguların biyolojisinde çok önemli olan sinaptik plastisite ve nörogenez mekanizmalarına aktif olarak katılmaktadır (130). MSS üzerinde tPA'nın ikili etkisi vardır. tPA, nöronların tipine ve tPA düzeyine bağlı olarak nöroprotektif veya nörotoksik süreçlerde rol oynamaktadır (132). tPA'nın kortikal nöronlar ve Purkinje nöronları üzerinde nörotoksik etkileri varken özellikle hipokampal nöronlar üzerinde nöroprotektif etkileri vardır (5). Bu

nöronların kaybı ya da korunmasındaki ve sinaptik plastisitedeki düzensizlikler OSB'deki patolojik yollarda önem arz etmektedir (9).

tPA/plazmin sisteminin dendritik omurga oluşumunu ve sinaptogenezi etkilediği gösterilmiştir (11). tPA'nın plazminojenik aktivitesi, nöronal olgunlaşma ve plastisite için gerekli olan BDNF'nin öncü formunun (proBDNF) aktif olgun BDNF'ye (mBDNF) işlenmesi için çok önemlidir (132). ProBDNF ve mBDNF ilgili reseptörleri ile etkileşerek zıt yönlerde çalışırlar: proBDNF LTD'yi kolaylaştırır ve mBDNF LTP'ye katılır. LTP ve LTD, sinaptik plastisitenin iki yaygın biçimidir: birincisi nöronal sinapsı güçlendirirken, ikincisi onu zayıflatır. Dolayısıyla BDNF pronörotrofininin tPA aracılı bölünmesi sinaptik plastisite için önemli bir düzenleyici mekanizmadır. Bu nedenle tPA'nın çeşitli bilişsel işlevler için benzersiz bir şekilde önemli olduğu düşünülmektedir (134).

BDNF dengesizliği; sinaptik iletimdeki düzensizlik, nörogelişimsel bozukluk ve anormal bilişsel işlev ile ilişkilidir (134). Örneğin (9) nolu çalışmada OSB'li hastaların kanında BDNF düzeylerinde bir artış olduğu bildirilmiştir. Fareler üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise nörogelişimsel kusurlardaki nöronal hücreleri ve gelişen yetişkin beynini farklılaştırmada tPA ekspresyonunun değiştiği; aktiviteye bağlı süreçlerin, nöronal olgunlaşma da ve plastisitede önemli olduğu bulunmuştur (136).

tPA duyuların düzenlenmesi, öğrenme ve hafıza için önemli olan nöronal plastisite ve aktivitenin çeşitli yönlerini kontrol etmektedir. tPA eksikliği olan fareler, uzamsal navigasyon görevlerinde, serebellar motor öğrenmede, korku şartlandırmasında, pasif kaçınmada ve diğer öğrenme paradigmlarında bozulma gösterir. Amigdaladaki yüksek tPA ekspresyonuna ve aktivitesine uygun olarak, tPA -/- olan fareler stres kaynaklı kaygı benzeri davranış göstermezler (137). Bu fareler öğrenmenin elektrofizyolojik karşılığı olan LTP'de eksiklik gösterirler (138,139). Yapılan başka bir çalışmada ise farelerde tPA'nın transgenik aşırı ekspresyonunun ardından zıt fenotip gözlenmiştir; bu hayvanların yüksek LTP'ye sahip olduğu ve hipokampusa bağlı öğrenme görevlerinde daha iyi performans gösterdiği bulunmuştur (137). tPA'nın hipokampal nöronlardaki sinaptik plastisitede görev alan NMDA reseptörlerini geri dönüşümsüz olarak inhibe edebileceği gösterilmiştir. tPA'nın bu etkisini plazminojeni kullanmadan proteolitik olarak aktif olması sonucu gerçekleştirdiği bulunmuştur (140–142). Dolayısıyla tPA aktivitesi beyindeki fizyolojik ve patolojik koşullarda dikkatli bir şekilde düzenlenmelidir. MSS'de tPA aktivitesi, PAİ-1 ve nöroserpin gibi serpinler tarafından düzenlenir (128).

tPA bahsedilen bu yollardaki önemi gereğince bu tez kapsamında değerlendirilmek istenmiştir. Yapılan araştırmalar neticesinde ulaşılabildiği kadarıyla, daha önce OSB’de tPA ve inhibitörleri olan PAİ-1 ve nöroserpin birlikte değerlendirilmemiştir. Bu sebeple mevcut çalışma ile literatüre katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

4.10. Nöroserpin ve PAİ-1

Nöroserpin ilk olarak tavuk dorsal kök ganglion hücre kültürlerinden aksonal olarak salgılanan 55-kDa’luk glikoprotein olarak rapor edilmiştir (139). Daha sonra serpin üst ailesinin yeni bir üyesi olarak tanımlanmıştır (144).

Serpinler, serin proteazların inhibitörüdürler. Bu nedenle, serin proteazlar ve serpinler arasındaki etkileşimi anlamak, normal beyin fonksiyonlarını düzenlemek ve nöral bozuklukların klinik tedavisi için önemli araçlar sağlayacaktır (12).

Hem yapı hem de fonksiyon açısından serpinlerden en çok PAİ-1 ile yakından ilişkili olan nöroserpin, tPA enzimini güçlü bir şekilde inhibe eder (12,145). Nöroserpinin tPA inhibisyonu yoluyla nöroprotektif etki gösterdiği bulunmuştur (142). Nöroserpin hem sağlıklı hem de hastalıkta fazla miktardaki tPA’ya karşı doğal bir denge sağlamaktadır (12).

Yetişkin beyinde, nöroserpin ve tPA ekspresyonu, sinaptik plastisiteyi koruyan alanlarla, yani hipokampus, hipotalamus, serebellum, amigdala ve sempatik sinirlerle örtüşmektedir (141). Nöroserpin hem nöronlar hem de glia tarafından sentezlenir ve salgılanır (10). tPA gibi, nöroserpin de hızla salınır ve nöronal depolarizasyonu takiben transkripsiyonu artırılır. Bu, nöroserpinin, sinaptik plastisitede yer alan proteinlerin bir özelliği olan nöronal aktivite ile düzenlendiği anlamına gelmektedir (10).

Nöroserpin ifadesinin zamansal ve uzaysal modeli, sinaptogenezde ve sinaptik plastisitede bir rolü olduğunu düşündürür (145). (9) Nöroserpin ekspresyonu, embriyoda nörogenez sırasında en belirgindir ve yetişkin beyindeki sinaptik aktivite ile ilişkilidir. Beyinde yapılan kültür çalışmalarında nöroserpinin nöronal farklılaşma sırasında uzanan nöritlerin toplam uzunluğunu ve sayısını azalttığı gösterilmiştir, bu da nöroserpinin tPA’nın etkisini dengeleyerek nöroplastisiteyi modüle edebileceğini düşündürmektedir (147). Nöroserpin ekspresyonu beyin en çok öğrenme, hafıza ve davranışa katılan alanlarında belirgindir (145). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, özellikle sosyal araştırmalarda, nöroserpin eksikliği olan farelerin davranış incelemelerinde tanıdık olmayan farelerle tanıştırıldıklarında sosyallik eksiklikleri sergiledikleri gösterilmiştir (103,142) ki bu OSB’deki

sosyal etkileşim bozukluğuyla örtüşmektedir. Yine nöroserpinin davranış üzerindeki etkisini incelemek üzere yapılan başka bir çalışmada aşırı nöroserpin eksprese eden fareler ve nöroserpin içermeyen farelerin her ikisinin de, keşif davranışlarında neofobik fenotip sergilediği gösterilmiştir; bu sonuçlar, nöroserpinin, tPA'nın katalitik aktivitesinden bağımsız olarak da duygusal davranışları değiştirebileceğini düşündürmektedir (143). Genellikle duygusal dengesizlikler ve davranış bozuklukları ile ilişkili bir durum olan kronik şizofreni hastalarında DNA mikrodizisi ile nöroserpin aşırı ekspresyonu tespit edilmiştir (144).

Bu bilgilere ek olarak bir çalışma nöroserpinin beyin ödemi ve KBB geçirgenliğini azaltabildiğini göstermiştir (145). Nöroserpinin bu özeliği tPA'nın KBB üzerindeki yıkıcı etkisi (128) üzerinde koruyucu olabilir (146).

PAİ-1, tPA'nın başlıca inhibitörlerinden biri olarak işlev gören bir serpindir (147). tPA düzeyinin artması ya da azalması tPA'nın ana inhibitörü olan PAİ-1 düzeyine bağlı olabilir.

Başlangıçta fibrinolizde rol oynayan plazma serin proteazı olarak bilinmesine rağmen, tPA ve birincil inhibitörü PAİ-1, MSS'de sinaptik yeniden organizasyon ve plastisitede görev almaktadır (147). Sinaptik plastisitedeki düzensizliğin patogeneze rol oynadığı şizofreni tanılı bireylerde sağlıklı kontrollerine kıyasla daha düşük tPA ve yüksek PAİ-1 düzeyleri gösterilmiştir (147,148). OSB ve şizofreni etiyolojilerinde ortak patolojik yollar içermektedir (116).

OSB'li bireylerde yapılan bir epigenetik saat analizi otizmlilerde kontrollere göre daha yüksek DNAmPAİ-1 düzeyleri saptamıştır. Bu sonuca dayanarak plazma PAİ-1 düzeylerinin OSB için potansiyel bir kan biyobelirtecini temsil edebileceği hipotezini öne sürmüşlerdir (149).

Bu çalışmada tPA ile nöroserpin ve PAİ-1 birlikte değerlendirilerek serin proteaz ve serpin ilişkisi incelenmek istenmiştir. Yapılan araştırmalar neticesinde ulaşılabildiği kadarıyla daha önce otizm ve kontrol grubu arasında serum PAİ-1 molekülü düzeyleri değerlendirilmemiştir. Nöroserpin ise otizmlili bireylerde serumda hiç çalışılmamıştır. Bunlar tezin özgün çalışmaları olarak değerlendirilebilir.

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Örneklem Seçimi

Çalışma 13 Ekim 2022 tarihinde ‘Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ tarafından onaylanmıştır (Karar No: İ09-546-22). Etik kurul onayı alındıktan sonra Kasım 2022-Şubat 2023 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği’nde DSM-5 tanı kriterleri çerçevesinde ‘Otizm Spektrum Bozukluğu’ tanısı alan ve çalışma grubu için belirlenmiş dahil edilme koşullarını sağlayan, 24-72 ay arasındaki 44 çocuk ‘OSB grubu’ adı altında çalışmaya dahil edilmiştir.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatri Polikliniği’ne başvurmuş çocuklardan; DSM-V tanı ölçütlerine göre psikiyatrik açıdan normal olup bilişsel gecikmesi olmayan, bilinen genetik, nörolojik veya kronik herhangi bir tıbbi hastalığı olmayan, herhangi bir ilaç kullanmayan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan 24-72 ay arası 43 çocuk ise cinsiyet bakımından OSB grubuyla eşleştirildikten sonra, ‘kontrol grubu’ adı altında çalışmaya dahil edilmiştir.

Çocukların ebeveynleri çalışma hakkında bilgilendirilmiştir ve çalışmaya katılmayı kabul edenlerden yazılı onam alınmıştır. Aydınlatılmış gönüllü onam formları EK-1’de sunulmuştur. Çalışmanın finansal kaynağı ‘Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü’ ile sağlanmıştır (BAP Proje Kodu: TTU-2023-2713).

5.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Edilmeme Kriterleri

Otizm grubunun çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1) DSM-V’e göre OSB tanısı almış olması,
- 2) 2-6 yaş arası çocuk olması,
- 3) Çalışmaya katılmak için gönüllü olmak ve velilerin aydınlatılmış onam vermesi,
- 4) Bilinen genetik, nörolojik veya kronik herhangi bir tıbbi hastalığının olmaması,
- 5) Herhangi bir ilaç kullanmıyor olması.

Otizm grubunun çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- 1) Çalışmaya dahil olma şartlarını sağlamaması,
- 2) Bilinen genetik, nörolojik veya kronik herhangi bir hastalığının olması,

- 3) Kan alınması için onam vermeyen aileler,
- 4) Herhangi bir ilaç kullanıyor olması

Kontrol grubunun çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1) 2-6 yaş aralığında olması,
- 2) Çalışmaya katılmak için gönüllü olunması ve velilerin aydınlatılmış onam vermesi,
- 3) Çocuk Psikiyatri Polikliniği'nde değerlendirilmiş ve psikiyatrik açıdan normal olması,
- 4) Bilinen genetik, nörolojik veya kronik herhangi bir tıbbi hastalığının olmaması,
- 5) Herhangi bir ilaç kullanmıyor olması

Kontrol grubunun çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- 1) Çalışmaya dahil olma şartlarını sağlamaması,
- 2) Bilinen genetik, nörolojik veya kronik herhangi bir hastalığının olması,
- 3) Kan alınması için onam vermeyen aileler,
- 4) Herhangi bir ilaç kullanıyor olması

olarak belirlenmiştir.

5.3. Örneklem Büyüklüğü

PAİ-1 molekülü bakımından Otizm ve Kontrol grupları arasındaki büyüklüğü 0,95 (Cohen-d) olan etkiyi 0,05 anlamlılık düzeyinde 0,80 güç ile saptamak için araştırmaya dahil edilmesi gereken kişi sayısı 19 otizm, 19 kontrol olmak üzere toplamda en az 38 kişi olarak hesaplanmıştır.

CAF molekülü bakımından Otizm ve Kontrol grupları arasındaki 2,8 (Cohen-d) büyüklüğünde olan etkiyi 0,05 anlamlılık seviyesinde ve gücü 0,80 olacak şekilde saptayabilmek için çalışmaya dahil edilmesi gereken kişi sayısı 4 Otizm, 4 Kontrol olmak üzere toplamda en az 8 kişi olarak hesaplanmıştır.

Agrin molekülü bakımından Otizm ve Kontrol grupları arasındaki 1,67 (Cohen-d) büyüklüğündeki etkiyi 0,05 anlamlılık seviyesinde 0,80 güç ile belirleyebilmek için araştırmaya dahil edilmesi gereken kişi sayısı 7 Otizm, 7 Kontrol olmak üzere toplamda en az 14 kişi olarak hesaplanmıştır.

tPA molekülü bakımından Otizm ve Kontrol grupları arasındaki 0,72 (Cohen-d) büyüklüğündeki etkiyi 0,05 anlamlılık seviyesinde 0,80 güç ile tespit etmek için çalışmaya dahil edilmesi gereken kişi sayısı 32 Otizm, 32 Kontrol olmak üzere toplamda en az 64 kişi olarak hesaplanmıştır.

Literatürden araştırıldığı kadarıyla çalışmada değerlendirilen motopsin ve nöroserpin molekülleriyle ilgili hasta-kontrol gruplarını kapsayan bir serum çalışması bulunamadığı için örneklem büyüklüğü hesaplanamamıştır.

Yapılan çalışmanın istatistiksel gücünü artırmak amacıyla örneklem büyüklüğü mevcut olan her grup için en az 40, toplamda en az 80 olarak belirlenmiştir.

Örneklem büyüklüğü hesaplanırken G*Power (versiyon 3.1.9.2) kullanılmıştır.

5.4. Tanı, Değerlendirme ve Analiz Süreci

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne yeni başvuran, araştırmacı çocuk psikiyatristi tarafından değerlendirilmeleri sonucu DSM-V tanı kriterleri ile OSB tanısı alan çocuklardan, bu grup için belirlenmiş çalışmaya dahil edilme/edilmeme ölçütlerini sağlayan ve ebeveynlerinden araştırmaya katılım için onamı alınan 44 çocuğa, gelişim dönemine uygun olarak standardize edilmiş bir gelişim değerlendirme testi uygulanmıştır. Bu değerlendirmelerin peşinden tecrübeli çocuk psikiyatristleri ve çocuk psikologları ile çocukların OSB açısından tanısal doğrulaması ve ileri değerlendirilmesi yapılmıştır. Yapılan klinik gözlem, uygulanan psikometrik değerlendirmeler ve ebeveynlerden alınan bilgilerin istikametinde araştırmacı tarafından ÇODÖ (EK-2) doldurulmuştur. Sonrasında çocukların ebeveynleri ile gerçekleştirilen görüşmeler sonucu sosyodemografik veriler alınmış; ayrıca ebeveynler tarafından ODKL (EK-3) ve TEDÖ-R-TV (EK-4) doldurulmuştur.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran, çocuk psikiyatristi tarafından değerlendirilmeleri sonucu DSM-V'e göre herhangi bir hastalık tanı kriterini karşılamadığı gösterilen, psikiyatrik açıdan sağlıklı çocuklardan kontrol grubunu oluşturabilmek için belirlenmiş dahil edilme/edilmeme kriterlerini sağlayan ve ebeveynlerinden araştırmaya katılım için onamı alınan 43 çocuk seçilmiştir. Tecrübeli çocuk psikiyatristleri ve çocuk psikologları aracılığıyla herhangi bir psikiyatrik bozukluk eşlik edip etmediğine dair çocukların ileri tanısal değerlendirilmeleri gerçekleştirilmiştir. Tüm bu değerlendirmeleri takiben ebeveynlerden sosyodemografik veri bilgileri alınmıştır.

Çalışmaya katılması uygun bulunan iki grup katılımcının periferik kan örnekleri alınarak biyokimyasal analizleri gerçekleştirilmiştir.

5.4.1. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ)

1971 senesinde Schopler ve arkadaşları aracılığıyla geliştirilmiş olan ÇODÖ, otizm şüphesi bulunan 2 yaşın üzerindeki çocuklar değerlendirilirken kullanılmaktadır (150). Türkçe'ye 1996 yılında Sucuoğlu ve arkadaşları tarafından uyarlanmıştır (151) ve 2016 yılında Gassaloğlu, Baykara ve arkadaşlarının yaptıkları geçerlik ve güvenirlik analizi ile 29,5 değeri otizm tanısı için kesim puanı olarak belirlenmiştir (152). Ölçek, aile tarafından sağlanan ve klinik gözlemler sonucu edinilen bilgiler esas alınarak doldurulmaktadır. Bu ölçek sayesinde görüşmeci, otizmin derecesini saptayabilmektedir. Davranışların direkt gözlemlenmesi neticesinde nesnel ve ölçülebilir bir değerlendirme elde edilebilmektedir (153).

ÇODÖ aracılığıyla otizmde sıklıkla bozulma görülen Tablo 6.8 ile belirtilen 15 farklı davranışın boyutu değerlendirilmektedir. Bu alt başlıktaki her bir madde 1'den 4'e kadar yarım yarım artacak şekilde puanlamalar ile değerlendirilir; yaşa göre normal karşılayan davranışlara 1, normalden en uzak davranışlara ise 4 puan verilmektedir. ÇÖDO için toplam puan en az 15, en fazla ise 60 değerinde olabilir. Puanlama neticesinde; "15-29,5 puan" aralığındaki çocukların klinik olarak otizm belirtileri göstermediği kabul edilirken, "30-36,5 puan" aralığındakilerin "hafif-orta düzeyde", "37-60 puan" aralığındakilerin ise "ağır düzeyde" otizm şiddeti gösterdiği kabul edilir (150,154).

5.4.2. Otizm Davranış Değerlendirme Kontrol Listesi (ODKL)

Kişideki otistik belirtilerin seviyesini saptamak amacıyla kullanılmakta olan ODKL, ebeveyn, eğitimci veya klinisyen tarafından doldurulabilmektedir (155). 2007'de Yılmaz-Irmak ve arkadaşları Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenirlik çalışmasını yaparak kesme puanını 39 olarak belirlemiştir (156).

ODKL Tablo 6.11 ile gösterildiği gibi 5 alt ölçekten oluşmaktadır. Her bir ölçeğin değerlendirilmesi sonucu 0 ila 159 aralığında değişen bir puanlama elde edilmiş olur (155).

5.4.3. Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği-Revize-Türkçe Versiyon (TEDÖ-R-TV)

Bodfish ve arkadaşlarının yineleyici davranışları ve bu davranışların şiddetini belirlemek amacıyla geliştirmiş olduğu ölçeğin (161) Türkçe versiyonunun geçerlik ve güvenirlik çalışması, 2019’da yapılmıştır (158).

TEDÖ-R-TV 6 alt ölçek ve 43 maddeden oluşmaktadır. Alt ölçekler; 6’şar maddeden oluşan “stereotipik davranışlar” ve “törensel davranışlar”, 8’er maddeden oluşan “kendine zarar verici davranışlar” ve “kompulsif davranışlar”, 11 maddeden oluşan “aynılık/tekdüzelik davranışları” ve son olarak 4 maddeden oluşan “sınırlı ilgi alanı” şeklinde belirlenmiştir. TEDÖ-R-TV ebeveynlerle görüşülerek ya da direkt ebeveynler tarafından doldurulmaktadır. Her bir maddesi dört düzey olarak değerlendirilen ölçekte puan; 0 “davranış yok”, 1 “hafif düzey”, 2 “orta düzey”, 3 ise “ağır düzey” olarak belirlenmiştir. Yineleyici davranışların şiddetinin artmasıyla puanların da arttığı kabul edilmektedir (157).

5.4.4. Numunelerin Alınması, Saklanması ve Analizi

Çalışmaya katılan her iki gruptaki katılımcıların 5 cc miktarındaki tam kan örnekleri, periferik venlerden kırmızı kapaklı biyokimya tüpüne alınmıştır. Uygun taşınma koşulları sağlandıktan sonra 1 saat içinde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Merkez Biyokimya Laboratuvarı’na biyokimyasal analiz için transfer edilmiştir. 3000 devirde 10 dakika kadar santrifüj edildikten sonra elde edilen serum örnekleri eppendorflara konularak, analizin gerçekleştirileceği 05.04.2023 tarihine kadar -80°C sıcaklıkta buzdolabında saklanmıştır.

Çalışma örnekleri analiz günü -80°C buzdolabından çıkarılarak, Coon Koon Biotech İnsan Enzim Bağlı İmmünosorbent Analizi (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, ELISA) kitleri ile Cebeci Hastanesi Merkez Laboratuvarı Biyokimya Birimi’nde analizi gerçekleştirilmiştir.

5.4.4.1. Çalışmada Kullanılan Gereçler

Çalışma kapsamında aşağıda listelenen malzemeler kullanılmıştır:

- 80°C derin dondurucu
- +4 °C Derin Dondurucu
- ELISA yıkayıcı

- ELISA okuyucu
- Eppendorf santrifüj cihazı
- Spektrofotometre
- Vorteks
- Farklı hacimlere ayarlanabilir otomatik pipetler

5.4.4.2. Parametlere Ait Ölçüm Yöntemleri

a) Motopsin Düzeyi Ölçümü: Serumda Coon Koon Biotech İnsan Motopsin ELISA kiti (Shanghai, China) ile motopsin seviyesi ölçümü ELISA yöntemiyle kit prospektüsüne uygun olarak çalışılmıştır. ELISA kitinin motopsin için analitik sensitivitesi 10pg/mL'dir. ELISA kitinde çalışma içi varyasyon katsayısı (CV)<%7, çalışmalar arası CV ise <%10'dur.

Kit, çift antikor sandviç ELISA prensibine dayalı olarak motopsin seviyesini ölçmektedir. Primer antikorla önceden kaplanmış kuyucuklara standart ve numune eklendikten sonra antijen-antikor kompleksi oluşturmak için HRP-Konjugat reaktifi eklenip inkübasyona bırakılır. Inkübasyondan sonra yıkama yoluyla bağlanmamış enzim uzaklaştırılır. Enzimatik aktivite kuyucuklara kromojen-substrat eklenmesiyle tespit edilir. Reaksiyon sonucunda oluşan renk derinliği standardın ya da numunenin motopsin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Absorbans ölçümü 450 nm dalga boyunda gerçekleştirilir. Motopsin konsantrasyonları standart eğri kullanılarak belirlenir.

b) Nöroserpin Düzeyi Ölçümü: Serumda Coon Koon Biotech İnsan Nöroserpin ELISA kiti (Shanghai, China) ile nöroserpin düzeyi ölçümü ELISA yöntemiyle kit prospektüsüne uygun olarak çalışılmıştır. ELISA kitinin nöroserpin için analitik sensitivitesi 0.1ng/mL'dir. ELISA kitinde çalışma içi CV<%7, çalışmalar arası CV ise <%10'dur.

Kit, çift antikor sandviç ELISA prensibine dayalı olarak nöroserpin düzeyini ölçmektedir. Primer antikorla önceden kaplanmış kuyucuklara standart ve numune eklendikten sonra antijen-antikor kompleksi oluşturmak için HRP-Konjugat reaktifi eklenip inkübasyona bırakılır. Inkübasyondan sonra yıkama yoluyla bağlanmamış enzim uzaklaştırılır. Enzimatik aktivite kuyucuklara kromojen-substrat eklenmesiyle tespit edilir. Reaksiyon sonucunda oluşan renk derinliği standardın ya da numunenin nöroserpin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Absorbans ölçümü 450 nm dalga boyunda gerçekleştirilir. Nöroserpin konsantrasyonları standart eğri kullanılarak belirlenir.

c) tPA Düzeyi Ölçümü: Serumda Coon Koon Biotech İnsan tPA ELISA kiti (Shanghai, China) ile tPA düzeyi ölçümü ELISA yöntemiyle kit prospektüsüne uygun olarak çalışılmıştır. ELISA kitinin tPA için analitik sensitivitesi 0.1ng/mL'dir. ELISA kitinde çalışma içi CV<%7, çalışmalar arası CV ise <%10'dur.

Kit, çift antikor sandviç ELISA prensibine dayalı olarak tPA düzeyini ölçmektedir. Primer antikorla önceden kaplanmış kuyucuklara standart ve numune eklendikten sonra antijen-antikor kompleksi oluşturmak için HRP-Konjugat reaktifi eklenip inkübasyona bırakılır. İnkübasyondan sonra yıkama yoluyla bağlanmamış enzim uzaklaştırılır. Enzimatik aktivite kuyucuklara kromojen-substrat eklenmesiyle tespit edilir. Reaksiyon sonucunda oluşan renk derinliği standardın ya da numunenin tPA konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Absorbans ölçümü 450 nm dalga boyunda gerçekleştirilir. tPA konsantrasyonları standart eğri kullanılarak belirlenir.

d) PAİ-1 Düzeyi Ölçümü: Serumda Coon Koon Biotech İnsan PAİ-1 ELISA kiti (Shanghai, China) ile PAİ-1 düzeyi ölçümü ELISA yöntemiyle kit prospektüsüne uygun olarak çalışılmıştır. ELISA kitinin PAİ-1 için analitik sensitivitesi 1.0ng/mL'dir. ELISA kitinde çalışma içi CV<%7, çalışmalar arası CV ise <%10'dur.

Kit, çift antikor sandviç ELISA prensibine dayalı olarak PAİ-1 düzeyini ölçmektedir. Primer antikorla önceden kaplanmış kuyucuklara standart ve numune eklendikten sonra antijen-antikor kompleksi oluşturmak için HRP-Konjugat reaktifi eklenip inkübasyona bırakılır. İnkübasyondan sonra yıkama yoluyla bağlanmamış enzim uzaklaştırılır. Enzimatik aktivite kuyucuklara kromojen-substrat eklenmesiyle tespit edilir. Reaksiyon sonucunda oluşan renk derinliği standardın ya da numunenin PAİ-1 konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Absorbans ölçümü 450 nm dalga boyunda gerçekleştirilir. PAİ-1 konsantrasyonları standart eğri kullanılarak belirlenir.

e) CAF Düzeyi Ölçümü: Serumda Coon Koon Biotech İnsan CAF ELISA kiti (Shanghai, China) ile CAF düzeyi ölçümü ELISA yöntemiyle kit prospektüsüne uygun olarak çalışılmıştır. ELISA kitinin CAF için analitik sensitivitesi 1.0pg/mL'dir. ELISA kitinde çalışma içi CV<%10, çalışmalar arası CV ise <%15'tir.

Kit, çift antikor sandviç ELISA prensibine dayalı olarak CAF düzeyini ölçmektedir. Primer antikorla önceden kaplanmış kuyucuklara standart ve numune eklendikten sonra antijen-antikor kompleksi oluşturmak için HRP-Konjugat reaktifi eklenip inkübasyona bırakılır. İnkübasyondan sonra yıkama yoluyla bağlanmamış enzim uzaklaştırılır. Enzimatik aktivite kuyucuklara kromojen-substrat eklenmesiyle tespit edilir. Reaksiyon sonucunda

oluşan renk derinliği standardın ya da numunenin CAF konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Absorbans ölçümü 450 nm dalga boyunda gerçekleştirilir. CAF konsantrasyonları standart eğri kullanılarak belirlenir.

f) Agrin Düzeyi Ölçümü: Serumda Coon Koon Biotech İnsan Agrin ELISA kiti (Shanghai, China) ile agrin düzeyi ölçümü ELISA yöntemiyle kit prospektüsüne uygun olarak çalışılmıştır. ELISA kitinin agrin için analitik sensitivitesi 1.0ng/mL'dir. ELISA kitinde çalışma içi CV<%7, çalışmalar arası CV ise <%10'dur.

Kit, çift antikor sandviç ELISA prensibine dayalı olarak agrin düzeyini ölçmektedir. Primer antikorla önceden kaplanmış kuyucuklara standart ve numune eklendikten sonra antijen-antikor kompleksi oluşturmak için HRP-Konjugat reaktifi eklenip inkübasyona bırakılır. Inkübasyondan sonra yıkama yoluyla bağlanmamış enzim uzaklaştırılır. Enzimatik aktivite kuyucuklara kromojen-substrat eklenmesiyle tespit edilir. Reaksiyon sonucunda oluşan renk derinliği standardın ya da numunenin agrin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Absorbans ölçümü 450 nm dalga boyunda gerçekleştirilir. Agrin konsantrasyonları standart eğri kullanılarak belirlenir.

5.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin analizi lisanslı SPSS 25 paket programı ile gerçekleştirilmiştir. Analize ilişkin esaslar aşağıda verilen çerçeveler ile belirlenmiştir:

- Değişkenlerin normal dağılımdan gelme durumları, birim sayısı dikkate alınarak, shapiro wilks test istatistiğinin gruplara göre test sonuçları ile verilmiştir. $p>0,05$ olması durumunda normal dağılımdan geldiği belirlenmiştir.

- Yapı geçerliliği için açıklayıcı faktör analizi yapılmıştır. Yapı geçerliliğini sağlamlaştırmak için doğrulayıcı faktör analizi AMOS paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

- Güvenilirlik için iç tutarlılık katsayısı Cronbach's Alpha test istatistiğinden yararlanılarak değerlendirilmiştir. Güvenirlik katsayısı $0,00 \leq \alpha < 0,40$ şeklinde sonuçlanmış ise "güvenilir değil"; $0,40 \leq \alpha < 0,60$ şeklinde sonuçlanmış ise "düşük güvenirlilikte"; $0,60 \leq \alpha < 0,80$ şeklinde sonuçlanmış ise "oldukça güvenilir" ve $0,80 \leq \alpha < 1,00$ şeklinde sonuçlanmışsa "yüksek derecede güvenilir" olarak belirlenmiştir.

- Gruplar arasındaki farklılıklar değerlendirildiğinde değişkenlerin normal dağılımdan geldiği görülmüştür. Bu nedenle t ve ANOVA testlerinden faydalanılmıştır. Eğer ANOVA

testinde farklılık saptanmış ise varyansların homojenliği varsayımı dikkate alınmıştır ve bu durumda farklılıklar Tukey testi kullanılarak hesaplanmıştır.

- Sürekli değişkenler arasındaki ilişki bakılırken pearson korelasyon ve regresyon testlerinden yararlanılmıştır.

- Kategorik değişkenler arasındaki ilişki bakılırken ki-kare testinden yararlanılmıştır.

- Analiz sonuçlarının yorumlanmasında 0,05 değeri anlamlılık düzeyi olarak belirlenmiştir. Eğer p değeri $<0,05$ olarak bulunmuşsa anlamlı bir farklılığın olduğu, p değeri $>0,05$ olarak saptanmışsa anlamlı bir farklılığın olmadığı şeklinde belirtilmiştir.

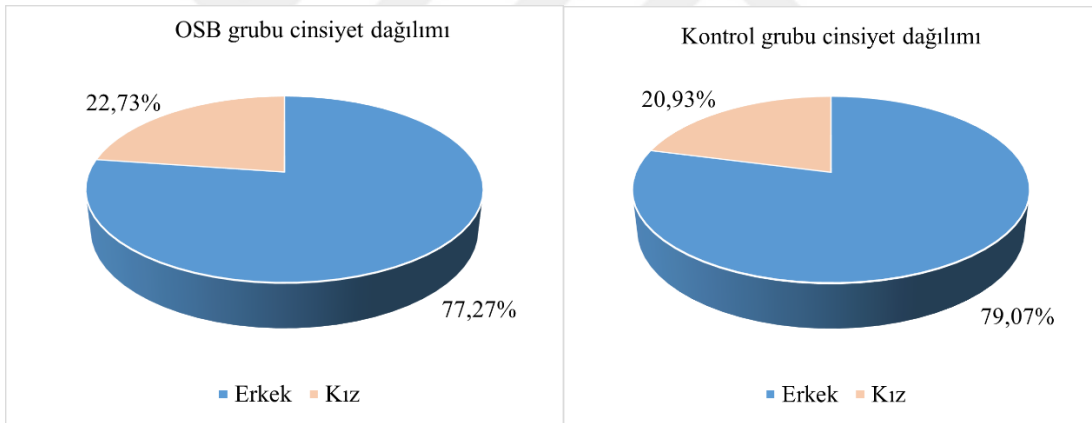


6.BULGULAR

Çalışmaya, 2-6 yaş arası, OSB'li 44 çocuk ve sağlıklı 43 çocuk olmak üzere toplam 87 çocuk dahil edilmiştir. Veriler tablo ile gösterilmiştir ve tablo verilerinin önemli bir kısmı kolay anlaşılabilmesi amacıyla grafiklerle sunulmuştur.

6.1. Sosyodemografik Özelliklere İlişkin Veriler

OSB'li çocukların Şekil 6.1 ile verildiği gibi 34'ü (%77,27) erkek ve 10'u (%20,93) kız, kontrol grubundaki çocukların 34'ü (%79,07) erkek ve 9'u (%22,73) kızdır. Cinsiyet bakımından sosyodemografik özelliklerin gruplara göre dağılımı Tablo 6.1. ile verilmiştir. Gruplar karşılaştırıldığında cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılığın bulunmadığı görülmektedir ($p=0,839$).



Şekil 6.1. Cinsiyet dağılımına göre yüzdesel oranlar

Tablo 6.1. Cinsiyet bakımından sosyodemografik özelliklerin gruplara göre dağılımı

		GRUP				İstatistik	
		Kontrol		OSB			
		n	%	n	%	Test Değeri	p
Cinsiyet	Erkek	34	79,07	34	77,27	0,041 ^z	0,839
	Kız	9	20,93	10	22,73		

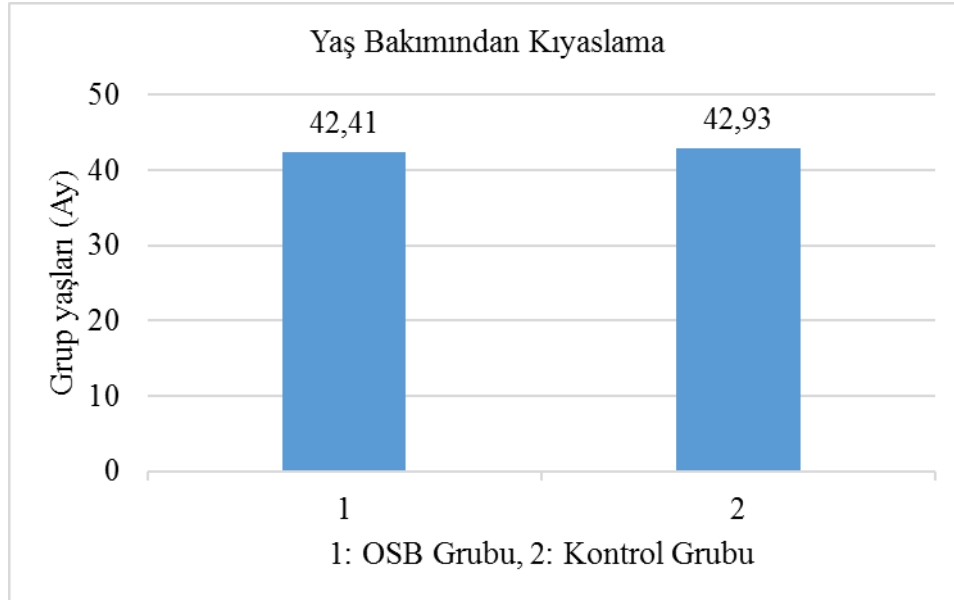
* $p<0,05$; z:Ki-Kare Test istatistiği

Çocuk ve anne-baba yaşları bakımından sosyodemografik özelliklerin gruplara göre dağılımı Tablo 6.2 ile verilmiştir. OSB’li çocukların yaş ortalaması $42,41 \pm 13,93$ iken kontrol grubunun yaş ortalaması $42,93 \pm 14,32$ ’dir. Yaş bakımından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel anlamda bir farklılık bulunmadığı görülmektedir ($p=0,864$). Yaş ortalaması bakımından kıyaslama Şekil 6.2 ile verilmiştir.

Tablo 6.2. Yaş bakımından sosyodemografik özelliklerin gruplara göre dağılımı

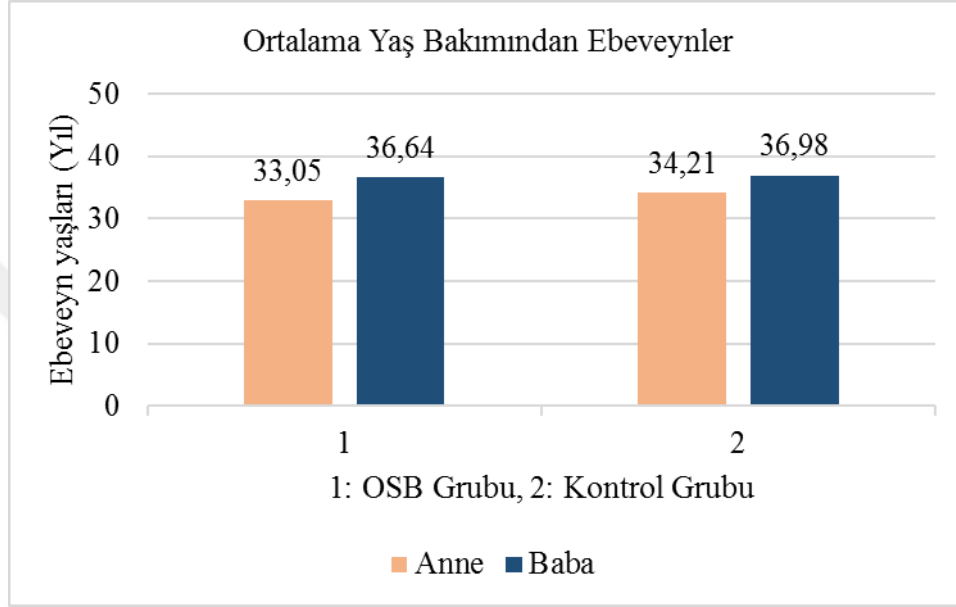
		GRUP				İstatistik	
		Ort.	Min.	Maks.	ss	Test Değeri	p
Yaş	Kontrol	42,93	24,00	72,00	14,32	0,172 ^t	0,864
(Ay)	OSB	42,41	25,00	72,00	13,93		
Anne Yaş	Kontrol	34,21	23,00	44,00	5,01	1,004 ^t	0,318
(Yıl)	OSB	33,05	22,00	49,00	5,77		
Baba Yaş	Kontrol	36,98	25,00	49,00	5,05	0,26 ^t	0,796
(Yıl)	OSB	36,64	26,00	56,00	7,04		

* $p < 0,05$; t:Bağımsız Örneklem t testi



Şekil 6.2. Yaş ortalamaları bakımından grupların dağılımı

Ortalama yaş bakımından ebeveynlerin dağılımı Şekil 6.3 ile verilmiştir. OSB’li çocukların anne yaşı ortalaması $33,05 \pm 5,77$ ve baba yaşı ortalaması $36,64 \pm 7,04$ iken kontrol grubunun anne yaşı ortalaması $34,21 \pm 5,01$ ve baba yaşı ortalaması $36,98 \pm 5,05$ ’tir. Anne-baba yaşı açısından her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek düzeyde farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,318$, $p=0,796$).



Şekil 6.3. Ortalama yaş bakımından ebeveynlerin dağılımı

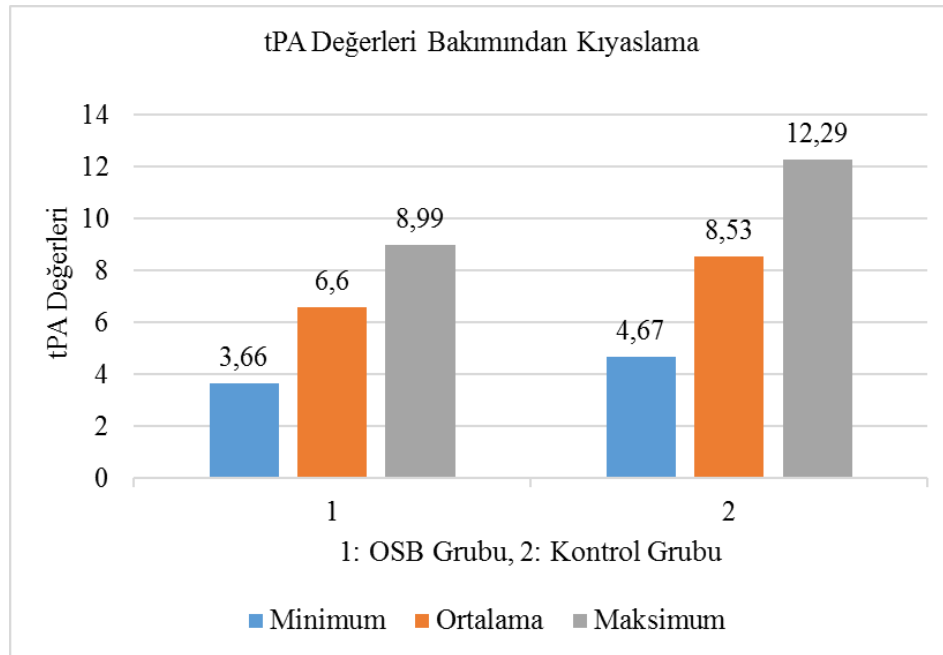
6.2. OSB ve Kontrol Gruplarında Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi

OSB ve kontrol gruplarında kan parametreleri kullanılarak Tablo 6.3 ile verilen değerlendirme yapılmıştır. tPA bakımından grupların kıyaslanması Şekil 6.4 ile verilmiştir. tPA ölçüm sonuçları iki grupta istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,001$). OSB grubundaki çocukların tPA düzeyleri anlamlı derecede düşüktür.

Tablo 6.3. Kan Parametrelerinin Gruplara Göre Dağılımı

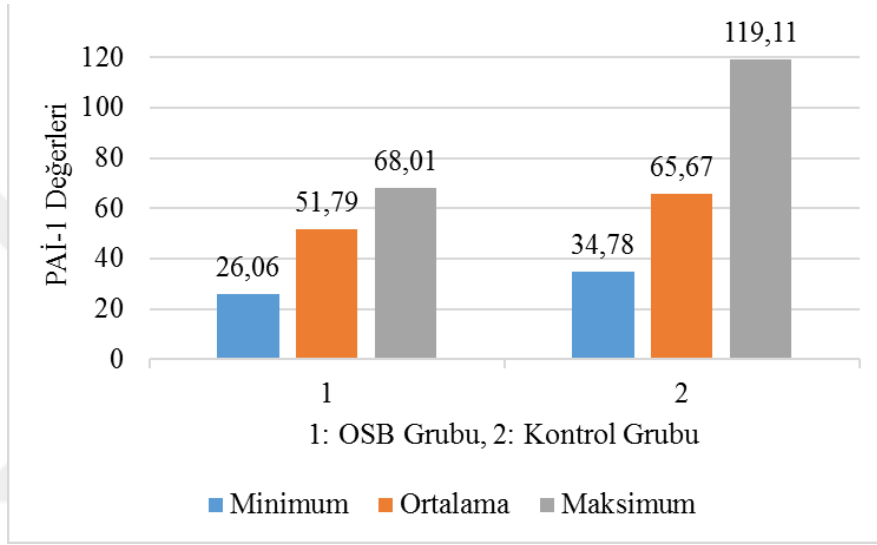
		GRUP				İstatistik	
		Ort.	Min.	Maks.	ss	Test Değeri	p
tPA	Kontrol	8,53	4,67	12,29	1,67	5,92 ^t	0,001*
(ng/mL)	OSB	6,60	3,66	8,99	1,35		
PAİ-1	Kontrol	65,67	34,78	119,11	11,55	5,98 ^t	0,001*
(ng/mL)	OSB	51,79	26,06	68,01	10,06		
Nöroserpin	Kontrol	13,37	9,43	19,54	2,06	7,207 ^t	0,001*
(ng/mL)	OSB	9,88	4,24	13,14	2,44		
Motopsin	Kontrol	294,52	220,78	393,46	43,45	5,649 ^t	0,001*
(pg/mL)	OSB	239,26	99,59	388,47	47,65		
Agrin	Kontrol	3,17	1,82	4,20	0,53	7,706 ^t	0,001*
(ng/mL)	OSB	2,27	1,23	3,55	0,56		
CAF	Kontrol	24,03	18,62	29,28	2,50	3,729 ^t	0,001*
(pg/mL)	OSB	21,62	13,89	31,30	3,44		

* $p < 0,05$; t : Bağımsız Örneklem t testi

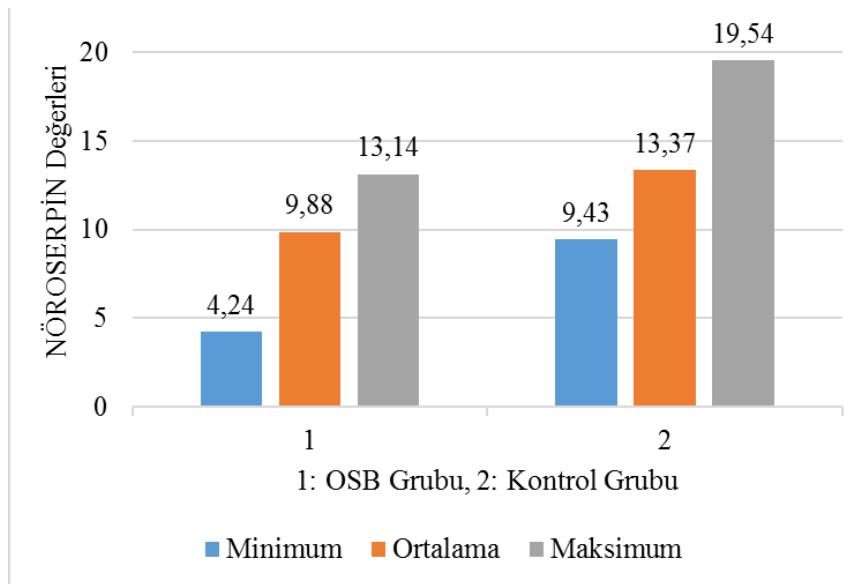
**Şekil 6.4.** tPA bakımından grupların kıyaslanması

PAİ-1 bakımından grupların kıyaslanması Şekil 6.5 ile verilmiştir. PAİ-1 ölçüm düzeyleri iki grup arasında kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bir farklılık olduğu görülmektedir ($p=0,001$). OSB'li grubun PAİ-1 düzeyleri anlamlı derecede düşüktür.

Nöroserpin bakımından grupların kıyaslanması Şekil 6.6 ile verilmiştir. Gruplar nöroserpin ölçüm seviyeri bakımından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde farklılık saptanmıştır ($p=0,001$). OSB grubundaki çocukların nöroserpin düzeyleri anlamlı derecede düşüktür.

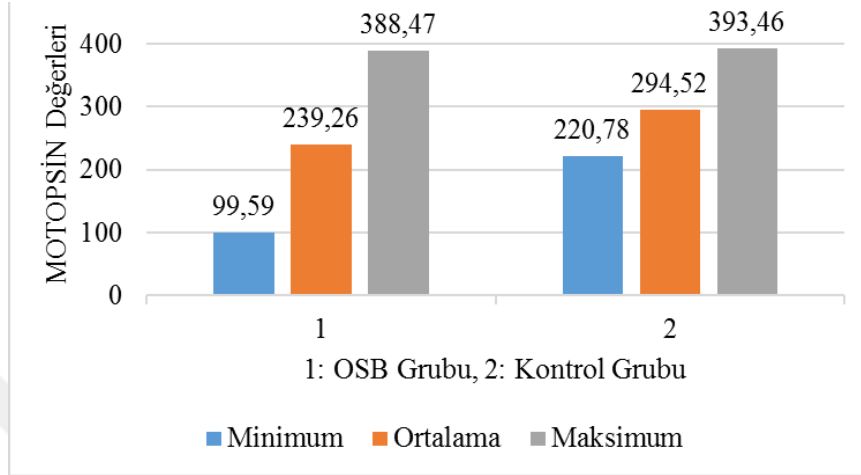


Şekil 6.5. PAİ-1 bakımından grupların kıyaslanması



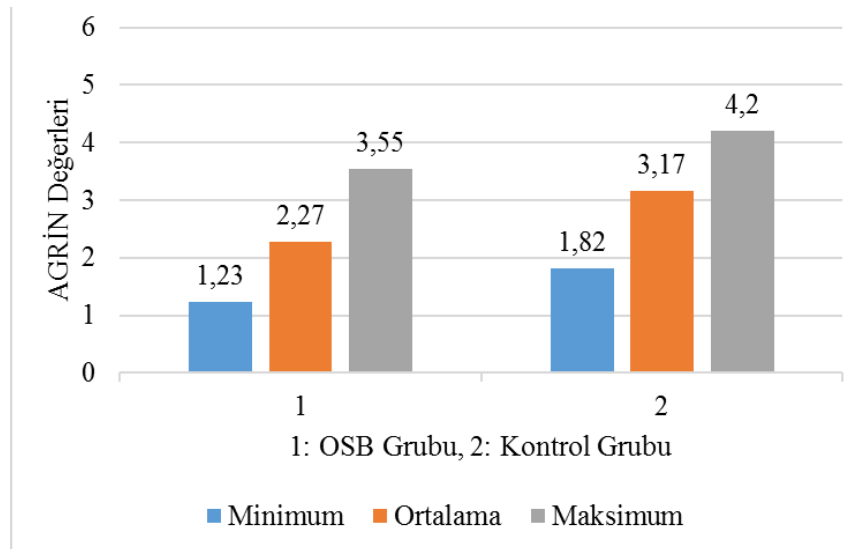
Şekil 6.6. Nöroserpin bakımından grupların kıyaslanması

Motopsin bakımından grupların kıyaslanması Şekil 6.7 ile verilmiştir. Gruplar arasında motopsin serum seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel düzeyde anlamlı bir farklılık bulunduğu görülmektedir ($p=0,001$). OSB grubundaki çocukların motopsin düzeyleri anlamlı derecede düşüktür.



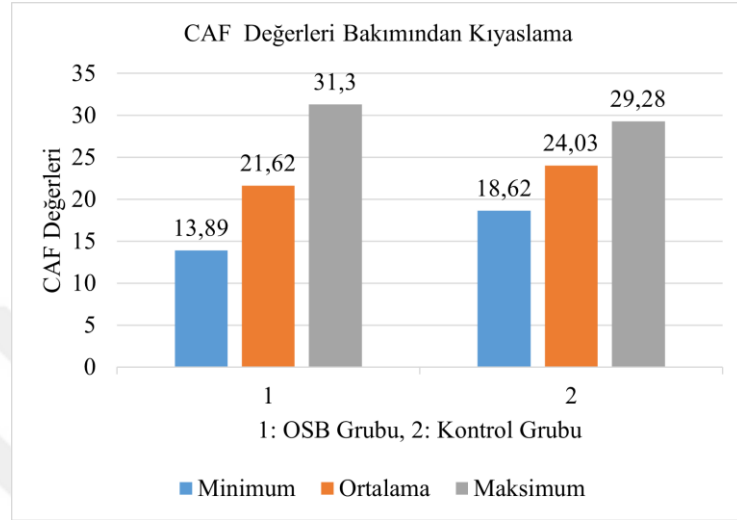
Şekil 6.7. Motopsin bakımından grupların kıyaslanması

Agrin bakımından grupların kıyaslanması Şekil 6.8 ile verilmiştir. OSB ve kontrol gruplarının serum agrin ölçüm sonuçları istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,001$). OSB grubundaki çocukların agrin düzeyleri anlamlı derecede düşüktür.



Şekil 6.8. Agrin bakımından grupların kıyaslanması

CAF bakımından grupların kıyaslanması Şekil 6.9 ile verilmiştir. Serum CAF düzeyleri her iki grupta istatistiksel bakımdan değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık saptandığı görülmektedir ($p=0,001$). OSB grubundaki çocukların CAF düzeyleri anlamlı derecede düşüktür.



Şekil 6.9. CAF bakımından grupların kıyaslanması

Tablo 6.4 ile erkeklerde kan parametrelerinin gruplara göre dağılımı sunulmuştur.

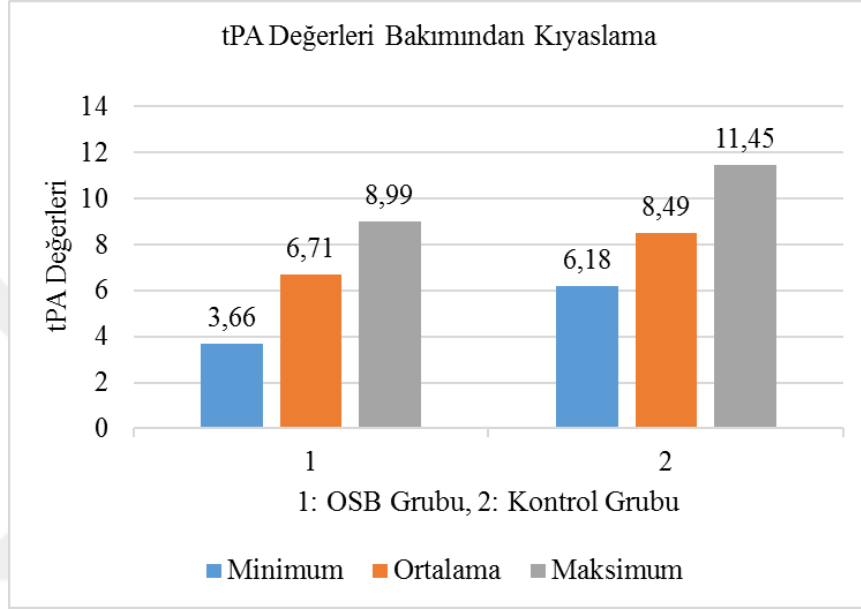
Tablo 6.4. Erkek OSB Grubunun Kan Parametrelerinin Gruplara Göre Dağılımı

Erkek		GRUP				İstatistik	
		n	Ort.	Min.	Maks.	ss	Test Değeri p
tPA	OSB	34	6,71	3,66	8,99	1,3	5,281 ^t 0,001*
(ng/mL)	Kontrol	34	8,49	6,18	11,45	1,48	
PAİ-1	OSB	34	52,65	26,06	68,01	9,32	5,472 ^t 0,001*
(ng/mL)	Kontrol	34	66,73	49,91	119,11	11,76	
Nöroserpin	OSB	34	9,94	4,65	13,14	2,35	6,422 ^t 0,001*
(ng/mL)	Kontrol	34	13,4	9,43	19,54	2,08	
Motopsin	OSB	34	236,66	99,59	306,91	41,9	5,803 ^t 0,001*
(pg/mL)	Kontrol	34	296,81	236,34	393,46	43,56	
Aggrin	OSB	34	2,27	1,28	3,55	0,56	7,138 ^t 0,001*
(ng/mL)	Kontrol	34	3,21	1,82	4,2	0,52	
CAF	OSB	34	21,4	13,89	25,6	2,77	4,15 ^t 0,001*
(pg/mL)	Kontrol	34	24,08	19,77	29,28	2,55	

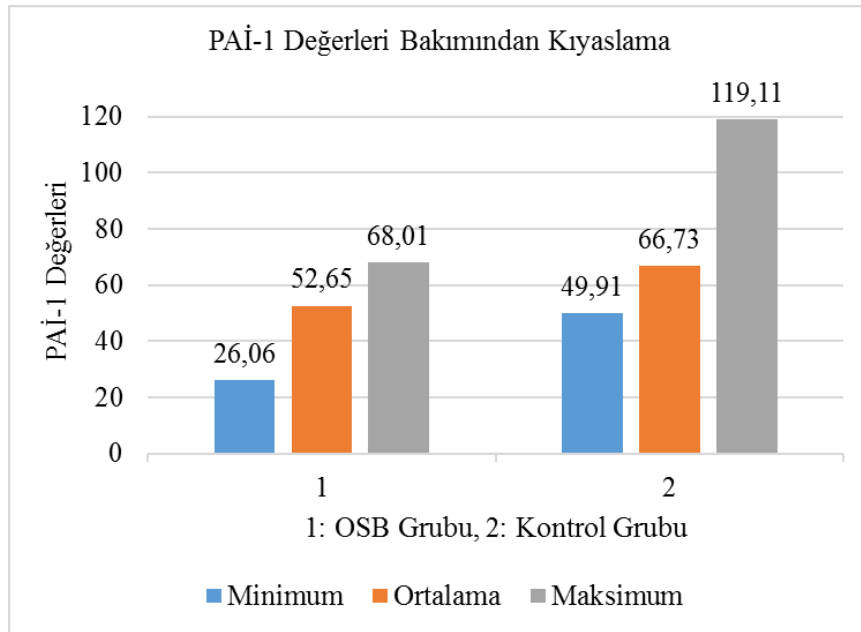
* $p<0,05$; t: Bağımsız Örneklem t testi

Çalışmaya katılan erkek katılımcıların serum tPA, PAİ-1, nöroserpin, motopsin, agrin ve CAF seviyeleri istatistiksel bakımdan her iki grup arasında kıyaslandığında anlamlı bir farklılık bulunduğu görülmektedir (tümü için $p=0,001$). OSB grubundaki çocukların bakılan tüm serum düzeyleri anlamlı derecede düşüktür.

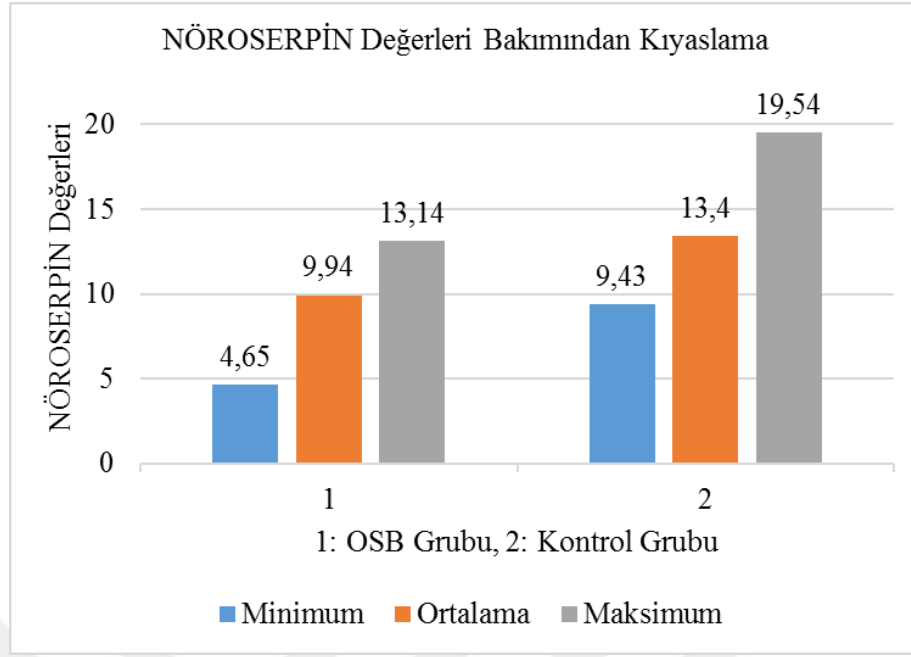
Bu tablodan yararlanılarak oluşturulan tPA, PAİ-1, nöroserpin, motopsin, agrin ve CAF değerleri bakımından grupların kıyaslanması sırasıyla Şekil 6.10-Şekil 6.15 ile sunulmuştur.



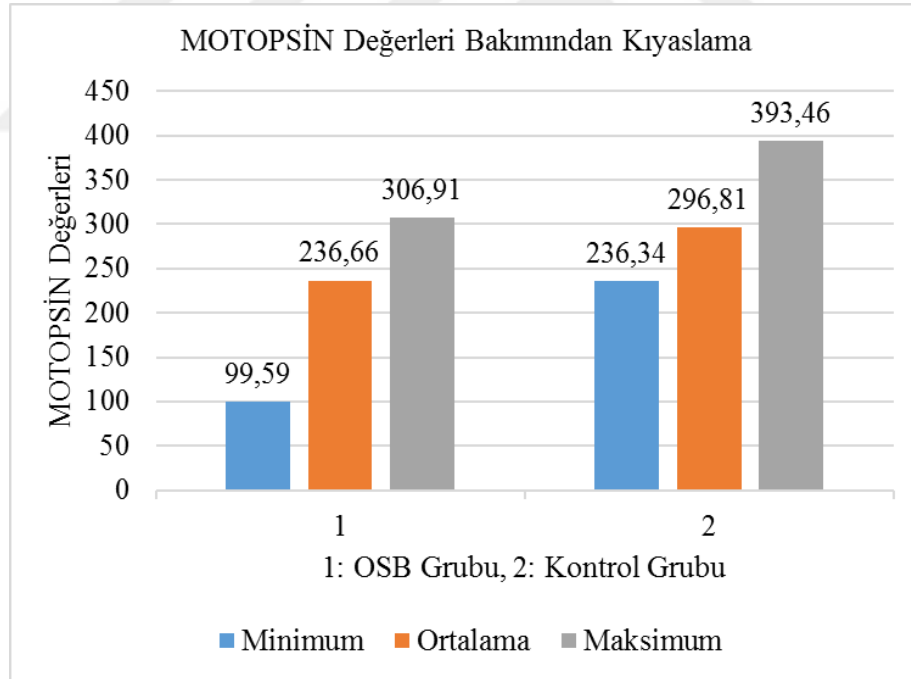
Şekil 6.10. tPA bakımından grupların kıyaslanması



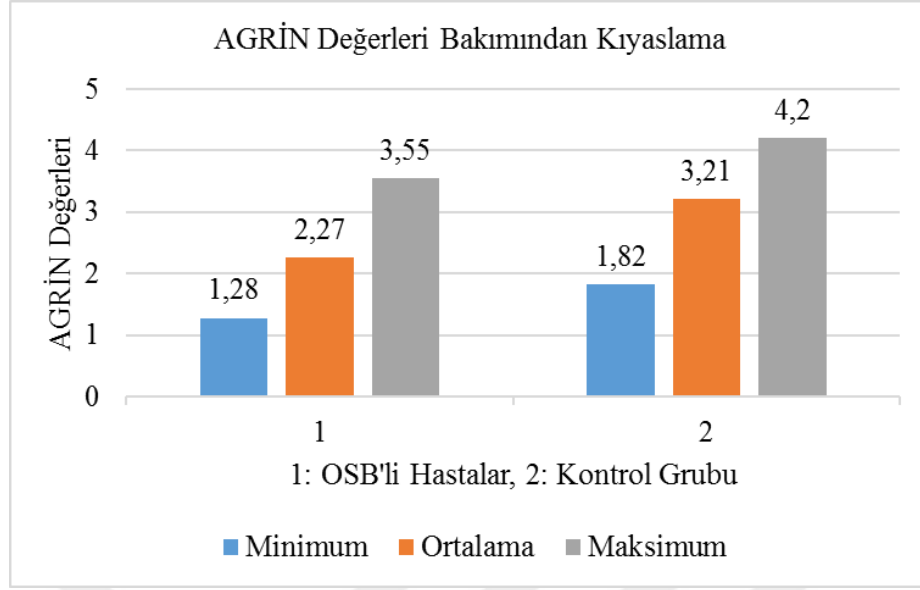
Şekil 6.11. PAİ-1 bakımından grupların kıyaslanması



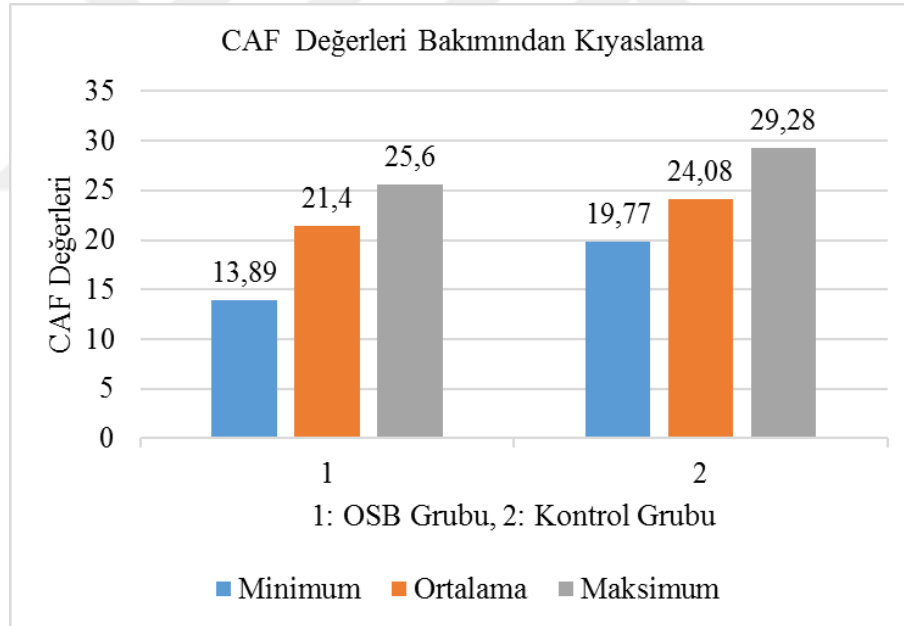
Şekil 6.12. Nöroserpin bakımından grupların kıyaslanması



Şekil 6.13. Motopsin bakımından grupların kıyaslanması



Şekil 6.14. Agrin bakımından grupların kıyaslanması



Şekil 6.15. CAF bakımından grupların kıyaslanması

Tablo 6.5 ile kız katılımcıların kan parametrelerinin gruplara göre dağılımı sunulmuştur. Tablo verileri ayrıca her kan değeri için grafikleştirilerek detaylı olarak sunulmuştur.

Tablo 6.5. Kız Katılımcıların Kan Parametrelerinin Gruplara Göre Dağılımı

Kadın		GRUP					İstatistik	
		n	Ort.	Min.	Maks.	ss	Test Değeri	p
tPA	OSB	9	6,21	3,85	8,47	1,55	2,693 ^t	0,015*
(ng/mL)	Kontrol	10	8,66	4,67	12,29	2,38		
PAİ-1	OSB	9	48,87	33,02	62,9	12,35	2,428 ^t	0,027*
(ng/mL)	Kontrol	10	61,66	34,78	70,78	10,38		
Nöroserpin	OSB	9	9,65	4,24	12,53	2,86	3,108 ^t	0,006*
(ng/mL)	Kontrol	10	13,26	9,99	17,44	2,09		
Motopsin	OSB	9	248,07	162,6	388,47	65,56	1,452 ^t	0,165
(pg/mL)	Kontrol	10	285,85	220,78	374,55	44,47		
Agrin	OSB	9	2,3	1,23	3,13	0,56	2,855 ^t	0,011*
(ng/mL)	Kontrol	10	3,04	2,24	4,09	0,57		
CAF	OSB	9	22,34	15,65	31,3	5,27	0,795 ^t	0,441
(pg/mL)	Kontrol	10	23,81	18,62	27,37	2,42		

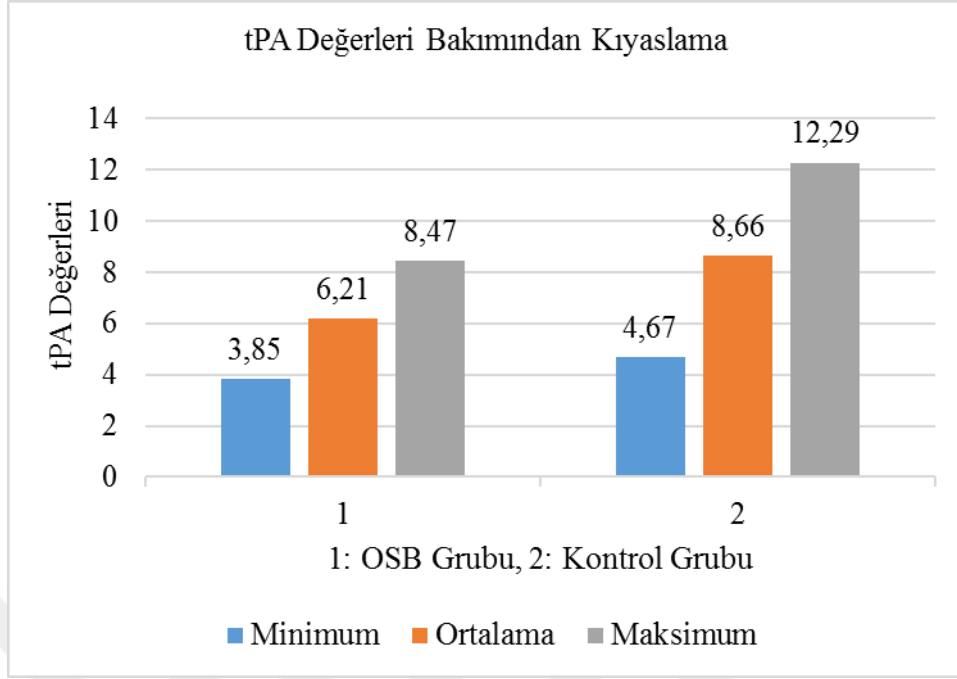
* $p < 0,05$; t : Bağımsız Örneklem t testi

Çalışmaya katılan kız katılımcıların tPA, PAİ-1, nöroserpin, agrin serum seviyeleri her iki grupta istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık bulunduğu görülmektedir (sırasıyla p değerleri 0,015/ 0,027/ 0,006/ 0,011). OSB grubunda yer alan katılımcıların tPA, PAİ-1, nöroserpin, agrin düzeyleri anlamlı derecede düşüktür. Kız katılımcıların serum motopsin ve CAF düzeyleri istatistiksel olarak iki grupta karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde bir farklılık bulunmamaktadır (p değerleri $> 0,05$).

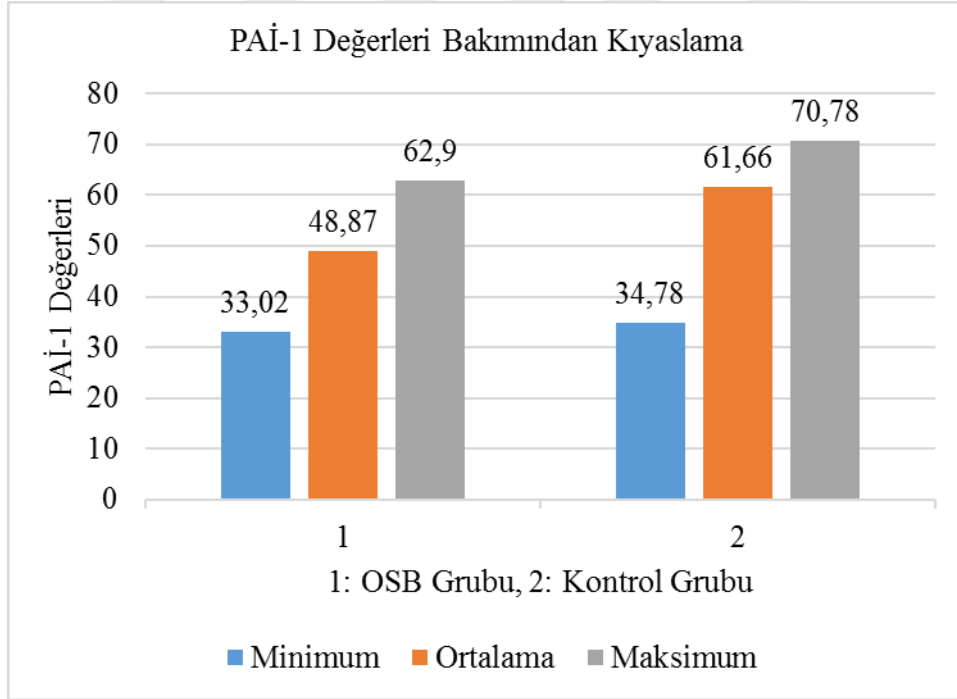
Bu tablodan yararlanılarak oluşturulan;

- tPA bakımından grupların kıyaslanması Şekil 6.16,
- PAİ-1 açısından grupların kıyaslanması Şekil 6.17,
- Nöroserpin bakımından grupların kıyaslanması Şekil 6.18,
- Motopsin açısından grupların kıyaslanması Şekil 6.19,
- Agrin bakımından grupların kıyaslanması Şekil 6.20,
- CAF açısından grupların kıyaslanması Şekil 6.21

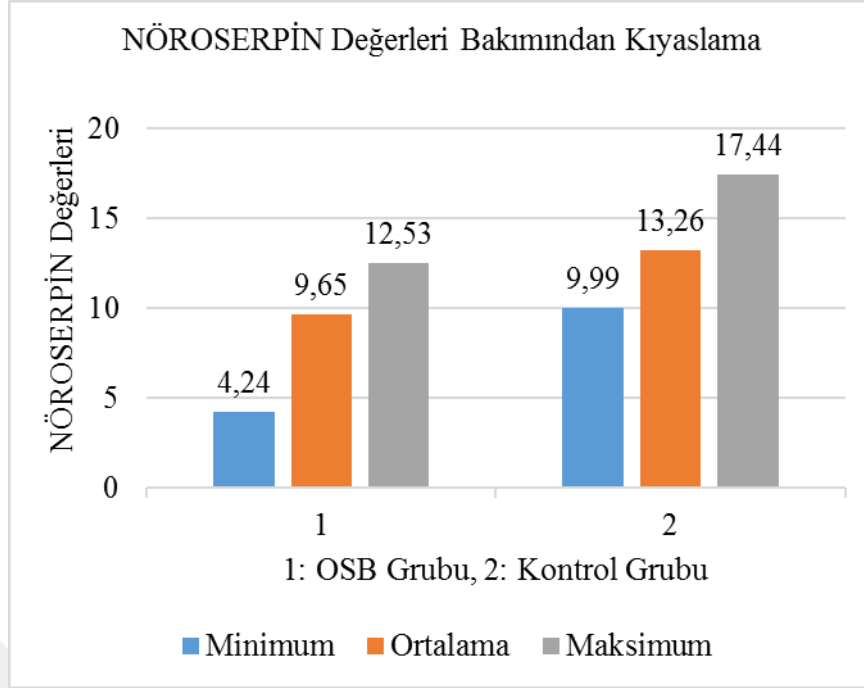
ile sunulmuştur.



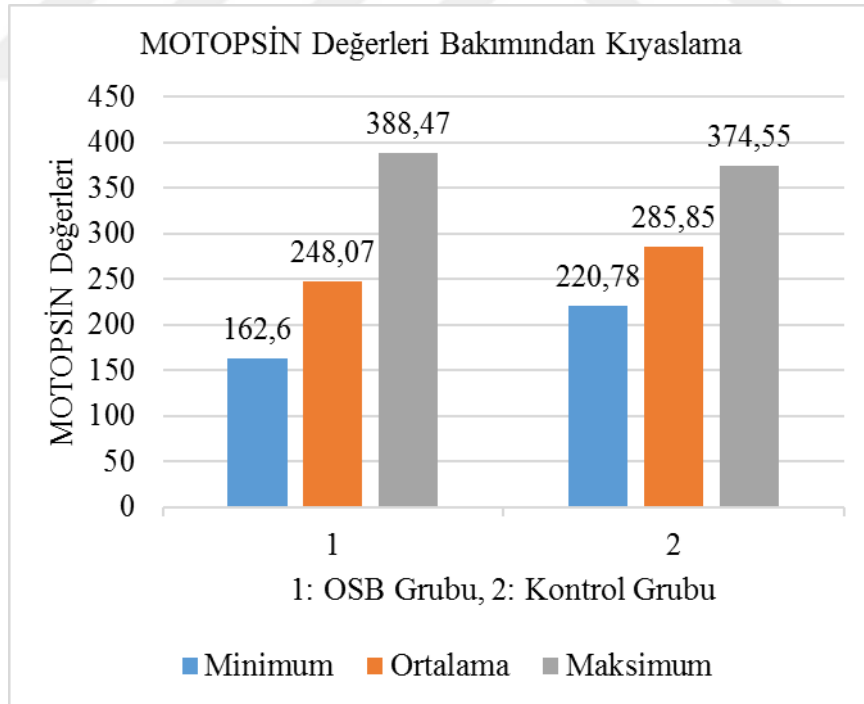
Şekil 6.16. tPA bakımından grupların kıyaslanması



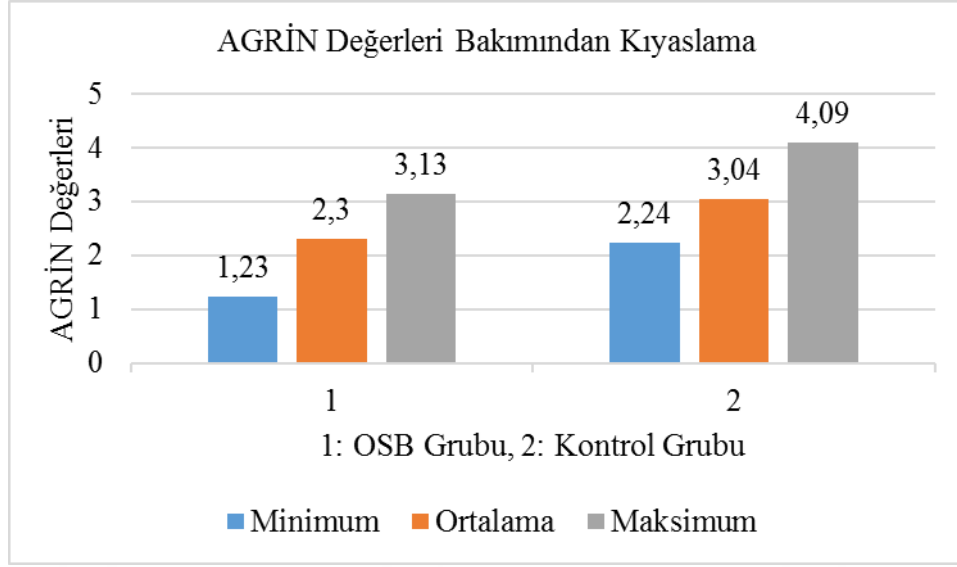
Şekil 6.17. PAİ-1 bakımından grupların kıyaslanması



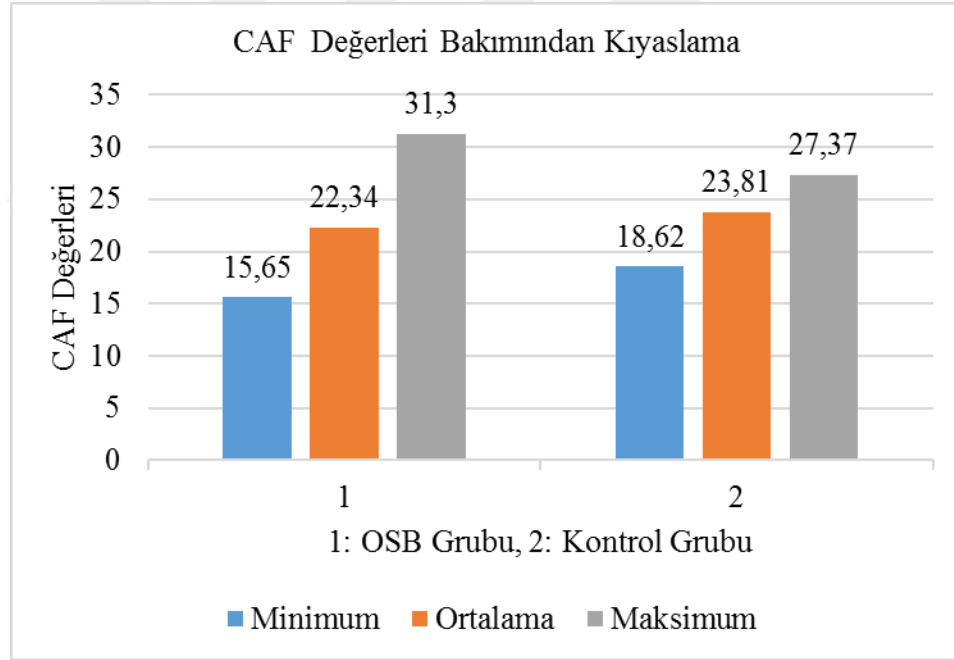
Şekil 6.18. Nöroserpin bakımından grupların kıyaslanması



Şekil 6.19. Motopsin bakımından grupların kıyaslanması



Şekil 6.20. Agrin bakımından grupların kıyaslanması



Şekil 6.21. CAF bakımından grupların kıyaslanması

Tablo 6.6 ile verilen OSB grubunda yer alanların gelişimsel gecikme düzeyleri ile kan parametrelerinin dağılımı incelendiğinde; tPA, motopsin ve agrin serum seviyeleri gelişimsel gecikme gösterme durumları bakımından istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlılık düzeyinde bir farklılığın bulunmadığı görülmektedir (tümü için $p>0,05$). Diğer taraftan

gelişimsel gecikme gösterme durumlarına göre serum PAİ-1, nöroserpin ve CAF düzeyleri istatistiksel anlamlılık bakımından değerlendirildiğinde farklılık bulunmaktadır (sırasıyla p değerleri: 0,030/ 0,037/ 0,027). Gelişimsel gecikme gösterenlerin serum PAİ-1, nöroserpin ve CAF düzeyleri anlamlı derecede düşüktür.

Tablo 6.6. OSB Grubunda Gelişimsel Gecikme Durumları ile Kan Parametreleri Dağılımı

OSB		Gelişimsel Gecikme					İstatistik	
		n	Ort.	Min.	Max.	ss	Test Değeri	p
tPA	Yok	12	6,89	4,96	8,19	0,86	0,878 ^t	0,385
(ng/mL)	Var	32	6,49	3,66	8,99	1,50		
PAİ-1	Yok	12	57,10	44,98	68,01	6,34	2,244 ^t	0,030*
(ng/mL)	Var	32	49,80	26,06	65,08	10,53		
Nöroserpin	Yok	12	11,12	6,85	13,14	1,95	2,155 ^t	0,037*
(ng/mL)	Var	32	9,41	4,24	12,79	2,47		
Motopsin	Yok	12	259,16	223,91	306,91	29,02	1,736 ^t	0,09
(pg/mL)	Var	32	231,79	99,59	388,47	51,37		
AGRİN	Yok	12	2,45	1,38	3,55	0,59	1,305 ^t	0,199
(ng/mL)	Var	32	2,21	1,23	3,29	0,54		
CAF	Yok	12	23,47	19,72	31,30	3,03	2,29 ^t	0,027*
(pg/mL)	Var	32	20,92	13,89	28,68	3,37		

* $p < 0,05$; t : Bağımsız Örneklem t testi

Tablo 6.7 ile verildiği gibi ÇODÖ'ye göre hafif-orta düzeyde otizmlili ve ek tanı olarak gelişimsel gecikmesi olan çocukların %85,71'inin erkek, %14,29'unun kız olduğu, ÇODÖ'ye göre ağır otizmlili ve ek tanı olarak gelişimsel gecikmesi olan çocukların ise %72'sinin erkek, %18'inin kız olduğu görülmektedir.

Tablo 6.7. Cinsiyete ve Gelişimsel Gecikme Durumlarına Göre Otizm Düzeylerinin Dağılımı

		Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçek Kategorik							
		Hafif-Orta				Ağır			
		Gelişimsel Gecikme				Gelişimsel Gecikme			
		Yok		Var		Yok		Var	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Cinsiyet	Erkek	1	50,00	6	85,71	9	90,00	18	72,00
	Kız	1	50,00	1	14,29	1	10,00	7	18,00

6.3. OSB Grubunun Ölçek Değerlendirmeleri

6.3.1. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) Puanları

ÇODÖ düzeyleri ile kan parametreleri arası ilişki Tablo 6.8 ile verilmiştir. Bu tabloya ilişkin detaylı analiz raporu aşağıda sunulmuştur.

Tablo 6.8. ÇODÖ Düzeyleri ile Kan Parametreleri Arası İlişki

		tPA	PAİ-1	Nöroserpin	Motopsin	Agrin	CAF
İnsanlarla İlişki	r	0,052	0,012	0,286	0,242	-0,138	0,034
	p	0,737	0,937	0,060	0,113	0,370	0,825
Taklit	r	0,179	0,059	0,055	,338**	0,016	0,123
	p	0,245	0,701	0,721	0,025*	0,918	0,425
Duygusal Tepkiler	r	-0,053	-0,143	-0,038	0,200	-0,162	0,063
	p	0,734	0,355	0,807	0,194	0,292	0,685
Bedenin Kullanımı	r	-0,244	-0,172	-0,078	-0,049	-0,186	-0,134
	p	0,111	0,263	0,616	0,753	0,228	0,384
Nesne Kullanımı	r	-0,035	-0,050	-0,082	0,094	-0,053	-0,039
	p	0,819	0,749	0,596	0,542	0,733	0,801
Değişikliğe Uyum	r	0,082	0,148	0,044	0,261	0,128	0,120
	p	0,597	0,338	0,777	0,087	0,408	0,438
Görsel Tepki	r	0,105	0,011	0,143	0,058	-0,131	-0,145
	p	0,498	0,946	0,354	0,706	0,395	0,348
Dinleme Tepkisi	r	-0,127	-0,149	-0,124	0,077	-,340**	-0,193
	p	0,411	0,334	0,422	0,618	0,024*	0,209
Tatma, Dokunma Tepkisi	r	-0,240	-0,124	-0,138	-0,079	-,310**	-0,296
	p	0,117	0,421	0,372	0,608	0,041*	0,051
Korku ya da Sinirlilik	r	-0,220	-0,078	-0,008	0,038	-0,253	-0,005
	p	0,151	0,613	0,961	0,804	0,097	0,973
Sözel İletişim	r	-0,020	-0,013	0,106	0,035	-0,112	-0,077
	p	0,900	0,932	0,495	0,822	0,471	0,619
Sözel Olmayan İletişim	r	-0,024	-0,199	0,035	0,144	-0,104	-0,095
	p	0,876	0,196	0,819	0,351	0,503	0,539
Etkinlik Düzeyi	r	-0,101	-0,071	0,144	0,060	-,329**	-0,033
	p	0,514	0,645	0,351	0,701	0,029*	0,831
Zihinsel Tepkilerin Düzeyi	r	-0,124	0,051	0,023	0,124	-0,169	-0,174
	p	0,421	0,743	0,881	0,421	0,273	0,259
Genel İzlenimler	r	-0,125	-0,073	-0,038	0,079	-0,272	-0,201
	p	0,418	0,640	0,809	0,610	0,075	0,191
Çocukluk Otizmi Derecelendirme	r	-0,099	-0,089	0,041	0,198	-0,282	-0,129
	p	0,521	0,568	0,794	0,198	0,064	0,403

* $p < 0,05$; **Korelasyon Katsayısı

tPA, PAİ-1, nöroserpin ve CAF serum düzeyleri ile ÇODÖ alt ölçek puanları ve ÇODÖ toplam puanları istatistiksel anlamlılık açısından değerlendirildiğinde ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Motopsin düzeyleri ile ÇODÖ taklit puanı arasında aynı yönlü, gücü orta dereceli, istatistiksel bakımdan anlamlı düzeyde bir ilişki bulunduğu görülmektedir ($r=0,338$; $p=0,025$). Motopsin düzeyleri arttıkça taklit puanları artmaktadır. Motopsin düzeyleri ile diğer ÇODÖ alt ölçek puanları ve ÇODÖ toplam puanı arasında ise istatistiksel bakımdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (tümü için $p>0,05$).

Agrin düzeyleri ile ÇODÖ dinleme tepkisi, tatma-koklama-dokunma tepkisi ve kullanımı ve etkinlik düzeyi puanları arası ilişki istatistiksel bakımdan ters yönlü, gücü orta dereceli ve anlamlı olarak saptanmıştır (sırasıyla $r=-0,340$; $p=0,024$ // $r=-0,310$; $p=0,041$ // $r=-0,329$; $p=0,029$). Agrin düzeyleri arttıkça dinleme tepkisi, tatma-koklama-dokunma tepkisi ve kullanımı ve etkinlik düzeyi puanları azalmaktadır. Agrin düzeyleri ile diğer ÇODÖ alt ölçek puanları ve ÇODÖ toplam puanı istatistiksel bakımdan değerlendirildiğinde anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmamaktadır (tümü için $p>0,05$).

OSB grubunda ÇODÖ kategorik durumlarının kan parametreleri ile dağılımı Tablo 6.9 ile verilmiştir. Detaylı karşılaştırmalı analiz ayrıca grafikler ile aşağıda sunulmuştur.

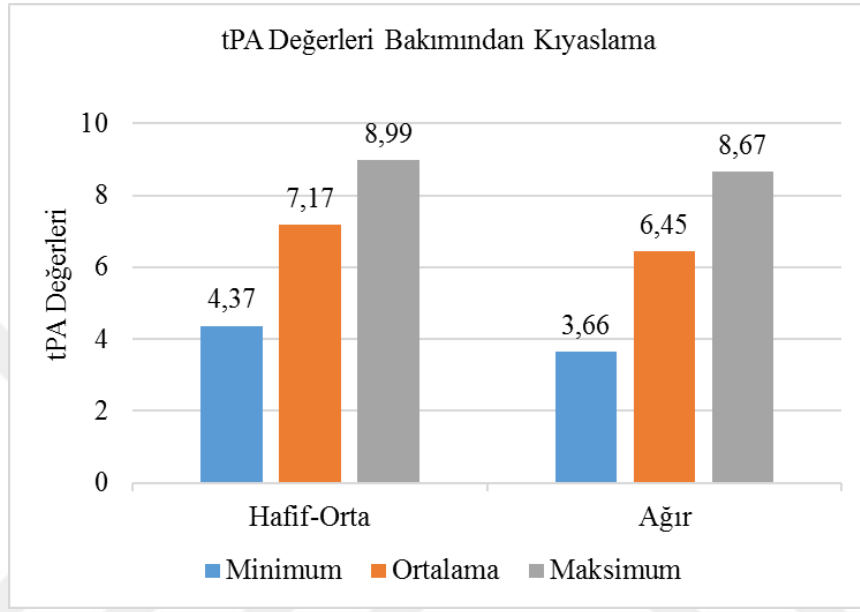
Tablo 6.9. OSB Grubunda ÇODÖ Kategorik Durumlarının Kan Parametreleri ile Dağılımı

		ÇODÖ Kategorik					İstatistik	
		n	Ort.	Min.	Maks.	ss	Test Değeri	p
tPA (ng/mL)	Hafif-Orta	9	7,17	4,37	8,99	1,42	1,432 ^t	0,16
	Ağır	35	6,45	3,66	8,67	1,32		
PAİ-1 (ng/mL)	Hafif-Orta	9	54,39	26,06	68,01	12,28	0,869 ^t	0,39
	Ağır	35	51,12	30,96	64,68	9,49		
Nöroserpin (ng/mL)	Hafif-Orta	9	9,70	5,66	12,31	2,35	-0,243 ^t	0,809
	Ağır	35	9,92	4,24	13,14	2,50		
Motopsin (pg/mL)	Hafif-Orta	9	230,68	99,59	288,85	55,94	-0,601 ^t	0,51
	Ağır	35	241,46	140,98	388,47	45,94		
Agrin (ng/mL)	Hafif-Orta	9	2,52	1,72	3,55	0,59	1,484 ^t	0,145
	Ağır	35	2,21	1,23	3,29	0,54		
CAF (pg/mL)	Hafif-Orta	9	23,01	17,24	28,68	3,19	1,377 ^t	0,176
	Ağır	35	21,26	13,89	31,30	3,46		

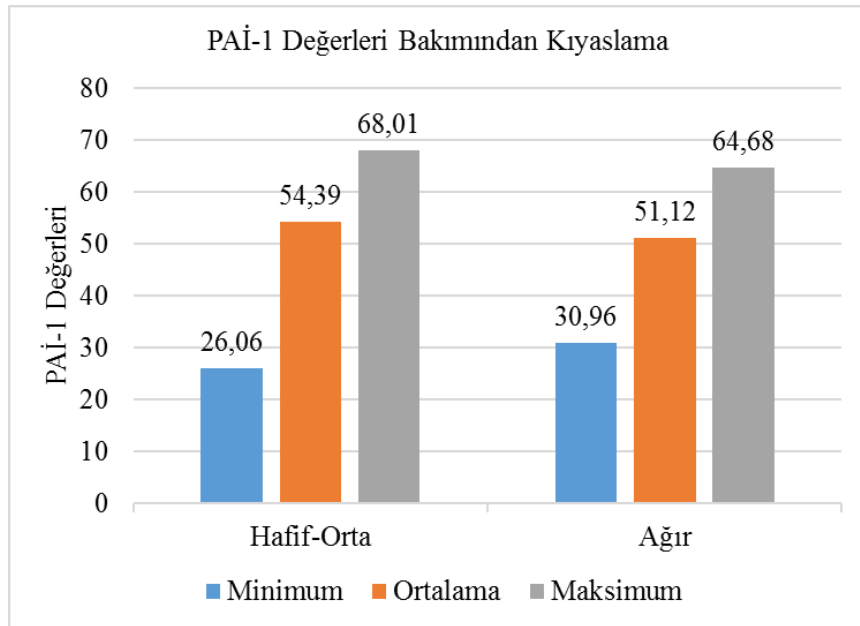
* $p<0,05$; t:Bağımsız Örneklem t testi

OSB grubunda yer alanların bakılan tüm serum düzeyleri ile ÇODÖ'nün kategorize durumları arasındaki ilişki istatistiksel bakımdan değerlendirildiğinde anlamlılık düzeyinde bir farklılık bulunmadığı görülmektedir (tümü için $p>0,05$).

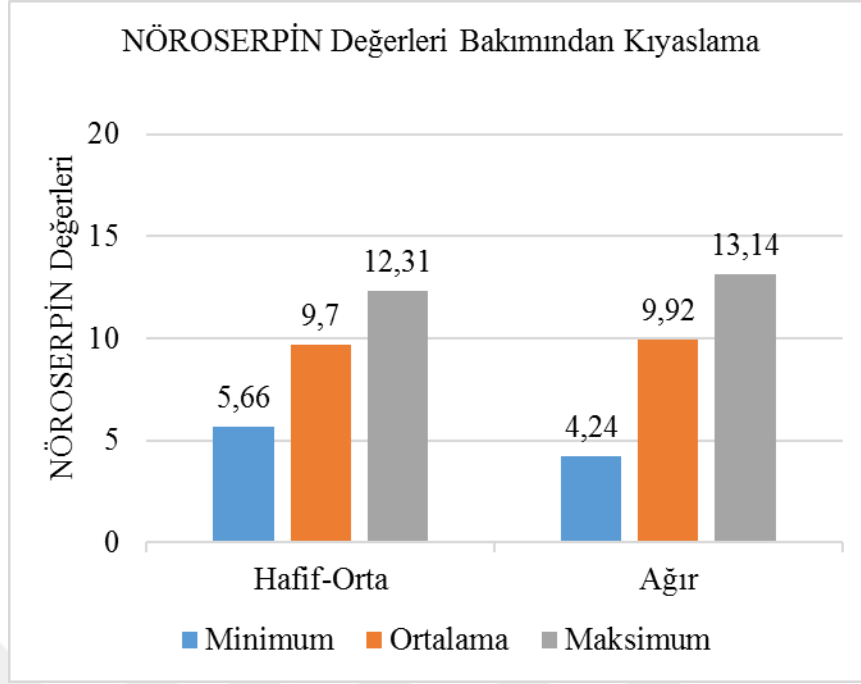
Bu tablodan yararlanılarak oluşturulan tPA, PAİ-1, nöroserpin, notopsin, agrin ve CAF değerleri bakımından grupların kıyaslanması sırasıyla Şekil 6.22-Şekil 6.27 ile sunulmuştur.



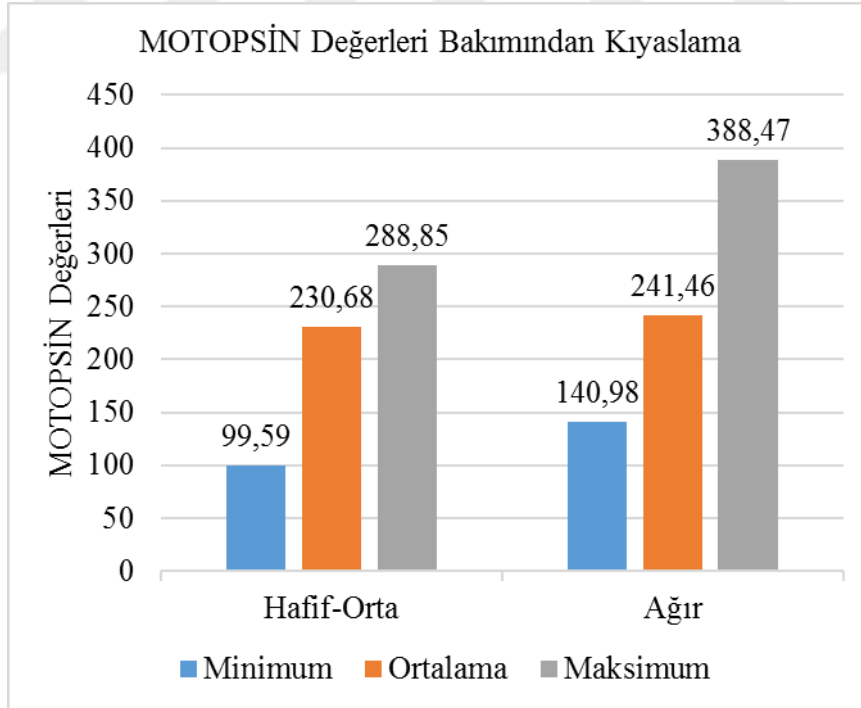
Şekil 6.22. tPA bakımından grupların kıyaslanması



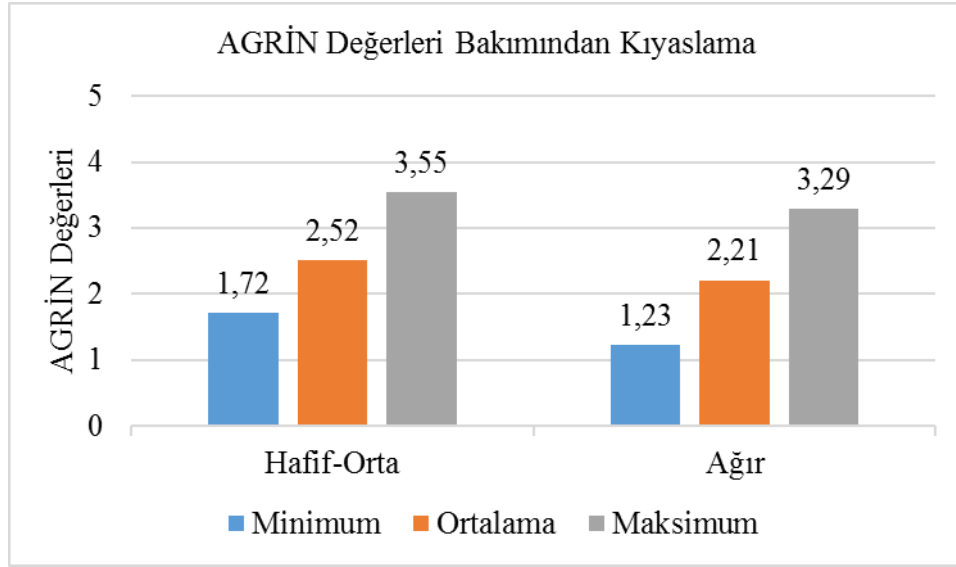
Şekil 6.23. PAİ-1 bakımından grupların kıyaslanması



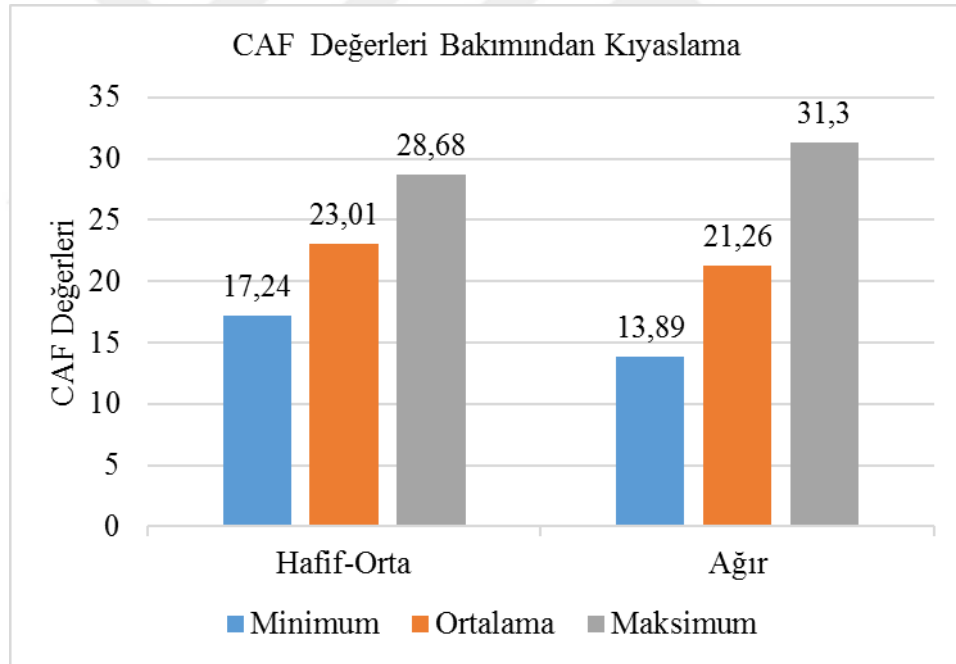
Şekil 6.24. Nöroserpin bakımından grupların kıyaslanması



Şekil 6.25. Motopsin bakımından grupların kıyaslanması

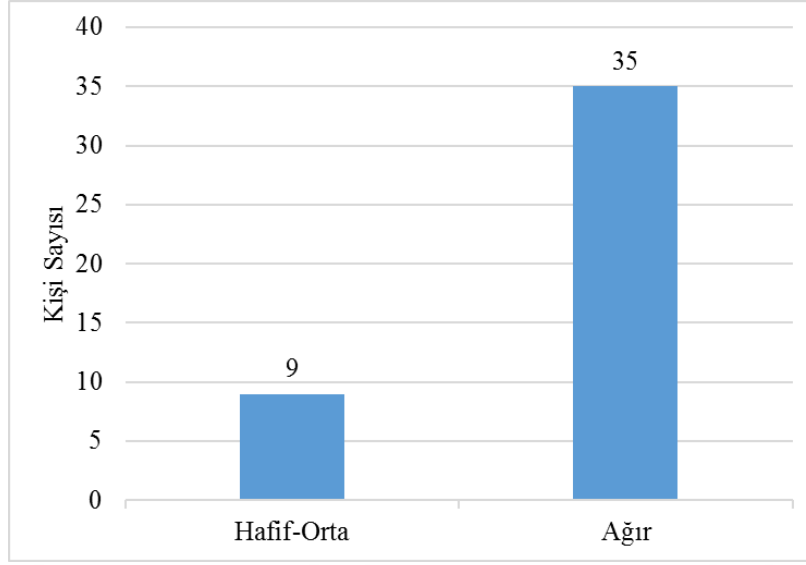


Şekil 6.26. Agrin bakımından grupların kıyaslanması



Şekil 6.27. CAF bakımından grupların kıyaslanması

Hafif-orta ve ağır otizm durumuna göre yapılan yukarıdaki analizlerde kişi sayısına göre dağılım grafiği Şekil 6.28 ile verilmiştir.



Şekil 6.28. Kişi sayısına göre dağılım grafiği

6.3.2. Tekrarlayıcı Davranış Ölçeği-Revize-Türkçe Versiyon (TEDÖ-R-TV) Puanları

Bu bölümde Tablo 6.10 ile verilen tekrarlayıcı davranış ölçek düzeyleri ile kan parametreleri arası ilişki analiz edilmektedir. Kan düzeylerine göre detaylı analiz aşağıda sunulmuştur.

Tablo 6.10. TEDÖ-R-TV Düzeyleri ile Kan Parametreleri Arası İlişki

		tPA	PAİ-1	Nörosepi n	Motopsin	Agrin	CAF
Stereoptik Davranış	r	-0,074	-0,145	-0,118	0,041	-0,210	-0,073
	p	0,634	0,348	0,445	0,792	0,172	0,638
Kendine Zarar Verme Davranış	r	-0,211	-,308**	-0,190	-0,084	-0,252	-0,167
	p	0,169	0,042*	0,218	0,589	0,098	0,279
Kompulsif Davranış	r	-0,052	-0,284	-0,068	-0,002	-0,138	-0,130
	p	0,738	0,062	0,663	0,988	0,371	0,399
Törenselle Davranış	r	0,027	-0,055	-0,181	0,039	0,064	0,046
	p	0,863	0,725	0,239	0,800	0,682	0,767
Aynılık Davranış	r	0,035	-0,129	-0,254	0,102	0,048	0,009
	p	0,819	0,406	0,096	0,512	0,759	0,953
Sınırlı Davranış	r	-0,021	-0,233	-0,197	0,011	-0,213	-0,035
	p	0,890	0,128	0,201	0,942	0,165	0,821
Tekrarlayıcı Davranışlar Düzey	r	-0,051	-0,235	-0,210	0,032	-0,132	-0,069
	p	0,741	0,125	0,171	0,834	0,394	0,655

* $p < 0,05$; **Korelasyon Katsayısı

tPA, nöroserpin, motopsin, agrin ve CAF düzeyleri ile TEDÖ-R-TV alt ölçek puanları ve TEDÖ-R-TV toplam puanı istatistiksel anlamlılık açısından değerlendirildiğinde bir ilişki saptanmamıştır (tümü için $p>0,05$).

PAİ-1 düzeyleri ile TEDÖ-R-TV kendine zarar verme davranışları alt ölçek puanı istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde aralarında ters yönlü, gücü orta dereceli, anlamlı bir ilişki bulunduğu görülmektedir ($r=-0,308$; $p=0,042$). PAİ-1 düzeyleri arttıkça kendine zarar verme davranışları puanı azalmaktadır. PAİ-1 düzeyleri ile diğer TEDÖ-R-TV alt ölçek puanları ve TEDÖ-R-TV toplam puanı arasında istatistiksel anlamlılık düzeyinde bir ilişki saptanmamıştır (tümü için $p>0,05$).

6.3.3. Otizm Davranış Değerlendirme ve Kontrol Listesi (ODKL) Puanları

ODKL ile kan parametreleri arası ilişki Tablo 6.11 ile verilmiştir. Tablodan yararlanılarak aşağıda verilen analizleri yapmak mümkündür.

Tablo 6.11. ODKL ile Kan Parametreleri Arası İlişki

		tPA	PAİ-1	Nöroserpin	Motopsin	Agrin	CAF
Duyusal	r	0,145	-0,032	0,132	,329**	-0,030	0,023
	p	0,349	0,836	0,392	0,029*	0,847	0,882
Sosyal İlişkilenme	r	0,137	-0,095	-0,046	0,247	0,085	-0,057
	p	0,375	0,540	0,768	0,105	0,582	0,713
Beden ve Nesne Kullanımı	r	-0,061	-0,261	-0,127	0,046	-0,134	-0,038
	p	0,693	0,087	0,410	0,765	0,387	0,806
Dil Becerileri	r	-0,021	-0,050	-0,144	0,158	0,002	-0,190
	p	0,895	0,746	0,352	0,305	0,989	0,216
Özbakım Becerileri	r	0,240	0,108	0,032	0,265	0,078	0,097
	p	0,116	0,484	0,839	0,082	0,614	0,532
Otizm Davranış Değerlendirme Kontrol Düzey	r	0,093	-0,111	-0,052	0,240	-0,014	-0,040
	p	0,547	0,474	0,738	0,117	0,928	0,797

* $p<0,05$; ***Korelasyon Katsayısı*

tPA, PAİ-1, nöroserpin, agrin ve CAF serum seviyeleri ile ODKL alt ölçekleri ve ODKL toplam puanları arası ilişki istatistiksel bakımdan değerlendirildiğinde anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmadığı görülmektedir (tümü için $p>0,05$).

Motopsin düzeyleri ile ODKL duyusal puan düzeyleri arası ilişki istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde aynı yönlü, gücü orta dereceli, anlamlı düzeyde bir ilişki bulunduğu görülmektedir ($r=0,329$; $p=0,029$). Motopsin düzeyleri arttıkça duyusal puan düzeyleri de artmaktadır. İstatistiksel anlamlılık açısından serum motopsin seviyeleri ile diğer ODKL alt ölçek puanları ve ODKL toplam puanı arası değerlendirildiğinde bir ilişki saptanmamıştır (tümü için $p>0,05$).



7. TARTIŞMA

OSB, sosyal iletişimi ve davranış rutinlerini etkileyen nörogelişimsel bir bozukluktur. Etiyoloji birçok faktör suçlanmakla birlikte henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (5,6). OSB'nin temel semptomlarını tedavi etmek için OSB'ye özgü ilaçlar mevcut değildir (164). Bununla birlikte, erken müdahalenin OSB'li çocukların sonuçlarını iyileştirebileceği gösterilmiştir (4). Son yıllarda, OSB tanısal belirteçlerini belirlemek için çokça çaba sarf edilmiş ancak şimdiye kadar kabul görmüş hiçbir OSB laboratuvar tanı veya öngörme yöntemi oluşturulamamıştır.

OSB etyopatogenezinde sinaptogenez ve sinaptik plastisite büyük ilgi görmüş ve özellikle son 20 yıldır bu alanda çok sayıda genetik, nörogörüntüleme, nörofizyolojik çalışmalar ve beyin dokusu çalışmaları yapılmıştır. Ancak bu alan biyokimyasal incelemeler açısından yetersiz kalmıştır.

Bu tez çalışmasında sinaptogenez ve sinaptik plastisiteyi düzenleyen 6 adet serin proteaz ve ilişkili molekülü serumda inceleyerek OSB'de bu alandaki biyokimyasal çalışmaların önü açılmak istenmiştir. OSB grubunda serumda saptanabilecek biyokimyasal bir molekül belki erken tanı sağlayarak erken müdahale ile klinik iyileşmeler sonucu OSB'li bireyleri topluma kazandırabilir.

Amigdala ve hipokampus, duygu ve sosyal davranış modülasyonunun ve öğrenmenin sağlandığı, belleğin oluşturulduğu bölgelerdir (109,111,165). OSB'de beyincik, amigdala ve hipokampus gibi limbik yapılarda hipoplazi ve dendritik dallanmada azalma gibi değişiklikler gösterilmiştir (7,166,167). Maymunlarda da amigdala, hipokampus veya her ikisindeki lezyonlar, otizmde görülenlere benzer bazı davranışlar ortaya çıkarmıştır (168).

tPA; amigdala, hipokampus gibi beyin bölgelerinde yüksek oranda eksprese edilmektedir (6). tPA -/- olan farelerin stres kaynaklı kaygı benzeri davranış göstermedikleri bulunmuştur. Bu sonuç tPA'nın amigdaladaki yüksek ekspresyonunu kanıtlar niteliktedir (137). Yine bu bölgelerle uyumlu olarak, tPA'nın kemirgenlerde sosyal bağlamda duyguyu ve davranışı modüle ettiği ve tPA eksikliğinin sosyal zorlukları ortaya çıkarabildiği bildirilmiştir (169).

Otizmdeki sosyal zorluklar göz önüne alındığında tPA ile ilgili bu bulgular ilgi çekici görünmektedir. Bu bilgilerden yola çıkılarak tPA eksikliğinin OSB benzeri davranışlar ortaya çıkarabileceği öngörülebilir. Bu çalışmada da OSB grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük tPA düzeyleri saptanmıştır.

tPA, plazminojeni beyinde doğrudan parçalar ve plazmine aktive eder. Plazminin birincil işlevi, fibrinolizdir ve tPA, iskemik inme tedavisinde trombolitik bir ajan olarak kullanılmaktadır (128). tPA/plazmin sisteminin fibrinolitik etkisinin dışında dendritik omurga oluşumu ve sinaptogeneze de görev aldığı gösterilmiştir (11). tPA plazminojenik aktivitesi sayesinde proBDNF'yi aktif olgun BDNF'ye dönüştürür (133).

BDNF, sinaptik plastisite, nörotransmisyonun artması ve reseptör duyarlılığının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. BDNF dengesizliği, sinaptik iletişimde düzensizlik, nörogelişimsel bozukluk ve anormal bilişsel işlev ile ilişkili bulunmuştur (135). BDNF biliş ve hafıza için kritik olan nöronal ve glial gelişimin kontrolünde, nöroproteksiyonda ve sinaptik etkileşimlerin modülasyonunda görev alır (170).

Dolayısıyla azalmış tPA seviyeleri proBDNF'nin proteolitik işlenmesinin azalmasına yol açarak sinaptik plastisiteyi bozabilir ve nörogelişimsel bir bozukluk olan OSB'ye yol açabilir. Bu çalışmada da OSB grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük tPA düzeyleri saptanmıştır.

LTP sinaptik plastisitenin en çok çalışılan formudur ve özellikle hipokampusta kapsamlı olarak çalışılmıştır (84). tPA $-/-$ olan farelerde yapılan çalışmalarda LTP düzeylerinde düşüklük saptanmıştır (138,139). tPA'nın transgenik aşırı eksprese edildiği farelerde ise zıt fenotip gözlenmiş; bu hayvanların yüksek LTP'ye sahip olduğu gösterilmiştir (171).

LTP seviyelerindeki azalmalar öğrenme güçlüğü ve bellek sorunlarına yol açmaktadır (86). Hayvanlarda LTP ve insanlarda LTP benzeri plastisite aracılığıyla sinaptik bağlantıların kuvvetlendirilmesinin, motor öğrenmede kilit bir mekanizma olduğu gösterilmiştir (172).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda otizm hayvan modellerinde ve otizmlili bireylerde sensorimotor devrede LTP'de zayıflıklar tespit edilmiştir (173). Ayrıca OSB'de motor öğrenmenin bozulduğu bildirilmiştir (174). tPA'nın LTP üzerindeki etkisi göz önüne alındığında sinaptik plastisiteyi bozarak nörogelişimsel bir bozukluk olan OSB'ye yol açabileceği düşünülebilir. Bu çalışmada da bu bulgularla uyumlu olarak OSB grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük tPA düzeyleri saptanmıştır.

Bununla birlikte literatürde serum tPA düzeylerinin erkek OSB'li bireylerde kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunduğu iki çalışma mevcuttur (5,6). Bu çalışmalar 2-9 ve 2-15 yaş arası çocuklarda gerçekleştirilmiştir.

Sinaptik plastisitedeki değişiklikler ve meydana gelen etkiler yaş grubuna göre değişiklik gösterebilmektedir. Sinaptik plastisite yaşamın her döneminde devam etmesine

rağmen erken çocukluk döneminde daha fazla görülmektedir (175). Dolayısıyla çalışmalar arası farklılığın değerlendirilen yaş aralığının farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülebilir. Serum tPA düzeylerinin, OSB'li bireylerde, yaş gruplarına ve gelişim düzeylerine göre kısıtlandırılarak değerlendirildiği daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Nöroserpin tPA enzimini güçlü bir şekilde inhibe eden serin proteaz inhibitörüdür (12). Nöroserpinin ekspresyonu nöronların kök hücre öncülerinden üretilmesiyle başlar. Perinatal dönemde, nöronların göçü ve farklılaşmasının yanı sıra sinaptik bağlantının oluşumu ve yeniden düzenlenmesi sırasında ise en yüksek seviyelere ulaşır. Daha sonra amigdalada, hipokampus, ve olfaktör bulbusta lokalize olduğu yetişkin beyinde orta seviyelere düşer (173). İn vivo olarak, nöroserpinin yokluğu, fare yetişkin hipokampusunun CA1 bölgesinde sinaps yoğunluğunun azalmasına yol açar. Bu durum testlere, öğrenme ve hafızanın hücrel bir parametresi olan LTP'nin azalması şeklinde yansır (176).

Kültürlenmiş hipokampal nöronlarda nöroserpin, nöronal dallanmayı ve dendritik omurga morfolojisini düzenleyerek nöronal bağlantıyı etkiler (10). OSB'de ise hipokampus, amigdala gibi limbik bölgelerde bölgelerde hipoplazi ve daha az dendritik dallanma gibi değişiklikler gösterilmiştir (7,166,167). Bunlara ek olarak son zamanlarda yapılan çalışmalarda otizmlili bireylerde LTP'de azalmalar tespit edilmiştir. Bu, davranışsal olarak öğrenmede ve hafızada azalmalara, sosyal ve duygusal davranıştaki eksikliklere dönüşür (173).

Nöroserpinin normal beyin fonksiyonlarındaki rolü, nöroserpini aşırı eksprese eden veya nöroserpinin eksik olduğu fareler kullanılarak araştırılmıştır. Normal nöroserpin düzeyinden her iki yönde de sapma sonucunda keşif davranışı bozulmuştur ve yeni bir nesneyle etkileşim azalmıştır (147). Başka bir çalışma nöroserpin eksikliği olan farelerde bilişsellik ve sosyallik eksiklikleri saptamıştır (176).

OSB kısıtlı ilgi alanlarıyla karakterizedir, nesneyle etkileşim bozulmuştur ve sosyallikte azalmalarla seyreder (177). Nöroserpin eksikliğinde sinaptik plastisitede ve davranış üzerinde meydana gelen olumsuz etkiler göz önüne alındığında, nöroserpinin OSB patogenezinde rol oynayabileceği düşünülebilir. Bu çalışmada da OSB'li çocuklarda kontrol grubuna kıyasla daha düşük nöroserpin düzeyleri bulunmuştur.

Fusiform girus yüz algılama görevleriyle ilgili bir beyin bölgesidir ve otizmlili hastalarda hipoaktif olduğu görülmüştür. Reumann yapmış olduğu çalışmada otizm ve kontrol gruplarının fusiform girusunda nöroserpin protein düzeylerini ölçmüş ve herhangi bir fark bulamamıştır (176). Çalışma 5-39 yaş aralığındaki 10 otizmlili bireyin beyin dokusunda

gerçekleştirilmiştir ve OSB ile kontrol grubu yaş açısından eşleştirilmemiştir. Literatürde bu çalışma dışında otizm ve nöroserpin ilişkisini inceleyen başka bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Nöroserpin tPA enzimini güçlü bir şekilde inhibe eder (145). Nöroserpin eksikliği olan farelerde de bu bilgiyle uyumlu olarak artmış tPA düzeyleri saptanmıştır. Bununla beraber nöroserpini aşırı eksprese eden farelerin düzensiz tPA aktivitesi göstermediği gözlenmiştir. Bu sonuçlar, nöroserpinin, tPA aktivitesini inhibe etmekten bağımsız bir mekanizma yoluyla davranışı etkileyebileceğini düşündürmektedir (147). Bu çalışmada da azalmış nöroserpin düzeylerine rağmen tPA düzeyinin artış göstermediği bulunmuştur. Bu tez çalışması literatür araştırmaları neticesinde ulaşılabildiği kadarıyla OSB'li bireylerde serumda nöroserpin düzeylerini değerlendiren ilk çalışma olarak özgün değere sahiptir.

PAİ-1, tPA'nın başlıca fizyolojik inhibitörüdür (12). Dolayısıyla tPA düzeyinin artması ya da azalması tPA'nın inhibitörü olan PAİ-1 düzeyine bağlı olabilir. Bu sebeple çalışma kapsamında tPA ile PAİ-1 düzeyleri birlikte değerlendirilmek istenmiştir.

Literatürde bir epigenetik saat analizi sonucunda yüksek işlevli OSB'li bireylerde kontrol grubuna göre daha yüksek DNAmPAİ-1 düzeyleri saptanmıştır. Bu sonuca dayanarak plazma PAİ-1 düzeylerinin yüksek işlevli OSB için potansiyel bir kan biyobelirteci olabileceği öne sürülmüştür (153).

Bu tez kapsamında ise OSB grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük serum PAİ-1 seviyeleri bulunmuştur. Ancak OSB grubu yüksek işlevlilik açısından özelleştirilmemiştir, gelişimsel gecikmenin eşlik ettiği ve etmediği çocuklardan karma olarak oluşturulmuştur. Plazmada yüksek PAİ-1 düzeylerini öngören, Okazaki ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma ile sonuçlar arasındaki farklılığın buradan kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir.

Başka bir çalışma, plazma PAİ-1 seviyelerini artıran PAİ-1 gen promotörünün 4G/5G polimorfizmi ile OSB arasındaki ilişkiyi incelemiş ancak bir ilişki bulamamıştır (178). Bunların dışında OSB'li bireylerde PAİ-1 düzeylerini değerlendiren başka bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Şizofreni genellikle duygusal dengesizlikler ve davranış bozuklukları ile ilişkili nöropsikiyatrik bir bozukluktur ve etyopatogeneizde sinaptik plastisite, nöronal gelişim, nörotransmisyon ve sinyal iletimi dahil olmak üzere bir dizi biyolojik süreçte bozulmalar yer alır. Literatüre göre OSB tanılı hastaların %34,8 kadarı psikotik belirtiler gösterebilir ve benzer şekilde şizofreni hastalarında %3,6 ile %60 arasında değişen oranlarda otistik özellikler bildirilmiştir (179).

Şizofreni ile serum PAİ-1 düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma şizoaffektif bozukluğu olan hastalarda kontrollere kıyasla daha yüksek PAİ-1 düzeyleri bulurken şizofreni ve kontrol grupları arasında PAİ-1 düzeyleri açısından bir fark saptamamıştır (151). Bir başka çalışmada ise PAİ-1 4G/5G polimorfizminin Türk popülasyonunda şizofreni veya alt tipleri ile ilişkisi incelenmiş ve PAİ-1 düzeyleri ile şizofreni arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak, PAİ-1 polimorfizmi olan bireylerde yüksek metabolik sendrom insidansı saptanmıştır (180).

Carrizo ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, antipsikotik tedavi gören şizofrenili hastalar arasında PAİ-1 düzeyleri değerlendirilmiş ve en yüksek PAİ-1 düzeyleri metabolik sendroma yol açan antipsikotik ilaç olanzapinle tedavi edilen hastalarda bulunmuştur (181). Başka bir çalışma ise bu sonuçla uyumlu olarak metabolik sendromu olan şizofrenili hastalarda metabolik sendromu olmayanlara kıyasla daha yüksek PAİ-1 düzeyleri saptamıştır (182).

Plazma PAİ-1 seviyelerinin tip 2 diyabetli hastalarda yükseldiği ve insülin direnci ile güçlü bir Şekil de ilişkili olduğu bulunmuştur (183). PAİ-1 ayrıca adiposit farklılaşmasını etkileme ve yağ dokusu içinde inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu düzenleme gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla obezite gelişimi ile de ilişkili bulunmuştur. Sonuç olarak, PAİ-1 metabolik sendromun bir bileşeni olarak kabul edilmiştir (181).

Şizofreniye sıklıkla metabolik sendrom eşlik ettiği için PAİ-1'in serum düzeylerinin şizofreniden bağımsız olduğu ancak çeşitli metabolik yollarda oynadığı rol göz önüne alındığında yükselen düzeylerinin şizofreniye eşlik eden metabolik sendromla ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır (184).

Son epidemiyolojik çalışmalar, maternal diyabetin artan OSB prevalansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu bulguya dayanarak, OSB'nin gelişiminin altında anormal nöronal göçe bağlı sinaptik kopukluğun yattığı ve fetal hipergliseminin PAİ-1 düzeylerini artırarak, nöronları ve glial hücreleri ventriküler bölgeden kortekse yönlendiren tPA aktivitesinin inhibisyonuna neden olduğu hipotezi öne sürülmüştür (153). Ancak bu tez çalışmasında maternal diyabet öyküsü sorgulanmamıştır.

tPA aktivitesinin regülasyonu PAİ-1 seviyelerine yapılan ince ayarlarla düzenlenmektedir (11). Dolayısıyla çalışmada elde edilen PAİ-1 düzeylerindeki düşüklüğün azalan tPA seviyelerinin telafi edici bir mekanizması olabileceği düşünülmektedir. Bu tez çalışması, literatür araştırmaları neticesinde ulaşılabildiği kadarıyla, OSB'li bireylerde

serumda PAİ-1 düzeylerini kontrol grubuyla karşılaştıran ilk çalışma olması nedeniyle özgün bir değere sahiptir.

Motopsin tripsin benzeri bir serin proteazdır (12). Öğrenme, hafıza, duygu ve davranışların modülasyonunda önem arz eden serebral korteks, hipokampus ve amigdala gibi beyin bölgelerinde, MSS sinapslarının presinaptik bölgelerinde lokalizedir (109,110). Bu bölgelerdeki hipoplazi, hiperplazi gibi değişikliklerin OSB patogenezinde etkili olduğu görülmüştür (7,166,167).

Motopsin içermeyen fareler, sosyal etkileşim tarafından indüklenen hipokampal nöronlarda azalmış sayıda dendritik diken ve azalmış cAMP'ye yanıt veren element bağlayıcı protein (CREB) fosforilasyonu göstermiştir (185). CREB bellek oluşumunda yer alan önemli bir transkripsiyon faktörüdür ve fosforilasyonu ile bellek oluşumu artar (186). OSB'li bireylerde ise belleğin bozulduğu gösterilmiştir (187).

Motopsinin proteolitik aktivitesinin olmamasının ciddi zihinsel geriliğe neden olduğu gösterilmiştir (111). Zekâ geriliğine, genellikle sosyal becerileri kullanmak ve iletişim kurmak gibi uyumsal davranışlarda işlevsel bir eksiklik eşlik eder ve motopsinden yoksun farelerin sosyallikte azalma gösterdiği bulunmuştur (121).

Sosyal davranışlarda bozulma ile seyreden OSB de sıklıkla zekâ geriliği ile birlikte görülmektedir. Hem motopsin eksikliğinde hem de OSB'de yüksek bilişsel aktivitelerde kayıp meydana gelmektedir (11,116). OSB'nin sosyal iletişim ve davranış sorunları ile karakterize bir bozukluk olduğu da göz önüne alındığında motopsin eksikliğinin OSB'ye yol açabileceği düşünülebilir. Yapılan bu tez çalışmasında OSB'li bireylerde kontrol grubuna göre daha düşük motopsin düzeylerinin ölçülmesi bu düşüncüyü desteklemektedir.

Motopsinin bilinen tek substratı agrin molekülüdür ve agrinin motopsin ile proteolizi sonucu 110-kDa'lık bir N-terminal fragmanı, 90-kDa'lık bir dahili fragman ve 22-kDa'lık bir CAF molekülü meydana gelir (115,118). CAF molekülünün dendritik ayakların oluşumunda görev aldığı bulunmuştur. Motopsin eksikliği olan farelerde, aktiviteye bağlı dendritik ayakların oluşmadığı ancak ekzojen CAF molekülü uygulamasıyla bu durumun tamamen onarıldığı gösterilmiştir (123).

Dendritik ayaklar sinapsların öncüleridir. Dolayısıyla motopsin bağımlı agrin bölünmesinin, sinaptik devrelerin yeniden modellenmesine yani sinaptik plastisiteye dahil olduğu gösterilmiştir (120). Ayrıca bu proteoliz LTP ve LTD dahil olmak üzere birçok sinaptik adaptif süreci etkilemektedir (122). Günümüzde OSB ile ilişkilendirilmiş çok sayıda genin sinaptik plastisitede rol oynadığı görülmektedir (97,98,188).

Motopsin-agrin ilişkisinin ve motopsinin proteolizi sonucu açığa çıkan CAF molekülünün sinaptik plastisite üzerindeki etkisi göz önüne alındığında bu yolla meydana gelen bir bozukluğun OSB'nin patogeneğinde rol oynayabileceğini düşünülebilir. Mevcut tez çalışmasında hipotez ile uyumlu olarak OSB grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük motopsin, agrin ve CAF düzeyleri saptanmıştır. Ayrıca bu çalışma literatür araştırmaları neticesinde ulaşılabildiği kadarıyla OSB'li bireylerde motopsin, agrin ve CAF düzeylerini değerlendiren ve motopsin molekülünün kanda çalışıldığı ilk çalışma olarak özgün değere sahiptir.

OSB grubu kendi içinde eş tanı olarak gelişimsel gecikme içerip içermediğine göre kategorize edildiğinde PAİ-1, nöroserpin ve CAF düzeyleri gelişimsel gecikmesi olmayan OSB grubunda gelişimsel gecikmesi olan OSB grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Literatürde yapılan bir çalışmada, OSB'li ve gelişimsel gecikmesi olmayan bireylerde plazma PAI-1 seviyeleri; OSB'li ve gelişimsel gecikmesi olan bireylere kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (189). Bu tez çalışmasında da bu bulgularla uyumlu olarak gelişimsel gecikmenin olmadığı OSB'li grupta gelişimsel gecikmenin olduğu OSB'li gruba kıyasla PAİ-1 düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür.

Motopsin-agrin sisteminde bozulmayla giden motopsin fonksiyon kaybı olan kişilerde ciddi zeka geriliği görülmektedir ancak bu çalışmada gelişimsel gecikmesi olan ve olmayan otizm gruplarında motopsin ve agrin düzeyleri arasında farklılık saptanmazken CAF düzeyleri gelişimsel gecikme olan otizm grubunda daha düşük saptanmıştır. Bu bulgular literatürle uyumsuz gibi görünmektedir ancak çalışmadaki katılımcıların sayısı oldukça kısıtlıdır ve iki grup katılımcı sayısı bakımından ciddi farklılık göstermektedir. Bu moleküllerin, OSB'de, gelişimsel gecikmenin varlığıyla ilişkisinin incelenmesi için örneklem büyüklüğünün artırıldığı daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışma 2-6 yaş aralığında OSB tanılı bir deney grubu ve OSB grubu ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş bir sağlıklı kontrol grubu içermektedir. Sinaptik plastisitenin OSB'nin etyopatogenezindeki rolünü değerlendirmek amacıyla, her iki grupta serum tPA, PAİ-1, nöroserpin, motopsin, agrin ve CAF düzeyleri ölçülmüştür. Bu moleküllerin otizm grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre farklılık göstereceği hipoteziyle yola çıkılmıştır. Sonuçlar ortaya konulan hipotezi doğrulamakta olup otizm grubunda bakılan tüm moleküllerin düzeyi kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur.

Cinsiyetler de kendi içinde kan parametreleri açısından değerlendirilmiştir. Erkeklerde tüm moleküllerin serum düzeyleri otizm grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük ölçülmüştür. Kızlarda ise tPA, PAİ-1, nöroserpin ve agrin düzeyleri OSB grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşükken, motopsin ve CAF düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Otizm grubunun 10'unu (%20,93), kontrol grubunun da sadece 9'unu (%22,73) kızlar oluşturmaktadır. Kızlarda kontrol grubuna kıyasla farklılık bulunmayan parametreler için sebep; örneklem sayısının yetersizliği olabilir. Dolayısıyla bu parametrelerin otizmlili kız çocuklarının sayısının artırıldığı ileriki çalışmalarda değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

OSB grubu kendi içinde otizme gelişimsel gecikmenin eşlik edip etmediğine göre kategorize edilmiştir. Gelişimsel gecikmenin eşlik ettiği otizmlilerde gelişimsel gecikmesi olmayanlara kıyasla serum PAİ-1, nöroserpin ve CAF düzeyleri anlamlı düzeyde düşük ölçülmüştür. İki grup arasında serum tPA, motopsin ve agrin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Ancak otizm grubundaki çocukların 32'sinde gelişimsel gecikme varken sadece 12'sinde gelişimsel gecikme olmadığı göz ardı edilmemelidir.

Çalışma grubu tasarlanırken gelişimsel gecikmesi olanlarda molekül düzeylerinin farklı bulunacağı hipotezi öne sürülmemiştir. Bu sebeple gelişimsel gecikme varlığı açısından dağılımı eşleştirilen gruplar tasarlanmamıştır. Ancak elde edilen sonuçlar, otizmlili çocuklarda gelişimsel gecikme eş tanısının varlığına bağlı olarak serum molekül düzeylerinin farklılık gösterebileceğini düşündürmüştür. Dolayısıyla bu çalışmanın otizmlili çocuklarda eş tanı

olarak gelişimsel gecikmenin de değerlendirildiği, daha büyük örnekleme içeren, grup dağılımlarının eşitlendiği çalışma tasarımlarına olan ihtiyacın önünü açtığı düşünülmektedir.

OSB grubu semptomlarının şiddetine göre hafif-orta ve ağır otizm olarak iki gruba ayrıldığında parametrelerin iki grup arasında farklılık göstereceği hipotezi öne sürülmüştür ancak otizm şiddeti ile serum tPA, PAİ-1, nöroserpin, motopsin, agrin ve CAF düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık elde edilememiştir. Otizm grubundaki çocukların 35'i ağır otizmi iken sadece 9'u hafif-orta otizm şiddeti göstermektedir. İki grubun birey sayısındaki dağılım eşitsizliğinin sonuçları etkilediği düşünülebilir. Birey sayısındaki dağılımın eşitlendiği ve örneklemin artırıldığı ileriki çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Tüm ölçek puanları ve serumda bakılan parametrelerin düzeyleri arasındaki ilişkiler OSB'nin karmaşık nörobiyolojik yapısını yansıtmaktadır. Bu kapsamda yapılan tez çalışmasının OSB'de bakılan serum parametrelerinin (tPA, PAİ-1, nöroserpin, motopsin, agrin ve CAF), örneklem sayısı artırılarak ve analiz yöntemleri genişletilerek değerlendirildiği, çok daha fazla sayıda araştırmaya duyulan ihtiyacın önünü açtığı düşünülmektedir.

Teknoloji ilerledikçe, otizmle bağlantılı genlerin listesinin de büyüdüğü gösterilmiştir. Ancak biyokimyasal belirteçler konusunda bugüne değin otizmde pek fazla yol alınamamıştır. Oysa belirli bir biyokimyasal belirteç bir tedavi hedefi sağlayabilir. Aynı zamanda bozulan nörogelişimde belirli mekanizmalara işaret eden potansiyel biyokimyasal belirteçlerin kullanılması, otizmi tedavi etmek adına alt tiplerinin tanımlanmasına yardımcı olarak, sadece bir semptom kategorisine bağlı olmaksızın, her bir mekanizma için tedavi ya da önleme stratejilerinin uyarlanmasına yardımcı olabilir. OSB'de değerlendirilen ölçeklerle moleküller arasındaki ilişkiyi değerlendirmek bu bağlamda önem kazanmaktadır.

Çalışmanın sonuçları çalışma hipoteziyle uyumlu olarak sinaptik plastisitede görev alan serin proteaz ve ilişkili moleküllerin OSB'nin etyopatogenezinde rol oynayabileceğini göstermiştir. OSB beynin çok çeşitli bölgelerinde bozulmalarla seyrettiği için beynin farklı bölgelerini değerlendiren ölçek puanları ile kan parametreleri arasındaki ilişki de oldukça karmaşık bulunmuştur. Bu nedenle çalışmada değerlendirilen kan parametrelerinin OSB'nin etyopatogenezindeki rolünü daha iyi değerlendirebilmek ve OSB belirti şiddetini, davranış sorunlarını gösteren toplam ölçek puanları ve alt ölçek puanları ile ilişkisini daha iyi

anlayabilmek için kan biyokimyası ile birlikte BOS biyokimyasını da değerlendiren ve daha büyük bir örneklemi içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın bulguları, OSB'nin nörobiyolojik temellerine dair daha fazla anlayış sağlayabilir ve bu hastalığın karmaşık patofizyolojik süreçlerine dair yeni ipuçları sunabilir. Ancak, daha fazla araştırma yapılması ve veri toplanması gerekmektedir çünkü bu analizdeki bulgular sınırlı bir kesitte elde edilmiştir. Hastalığın tam mekanizmasını anlamak için beyin, BOS ve serumda bu moleküllerin beraber değerlendirildiği, biyokimyasal analizlere ek olarak nörofizyolojik, nörobiyolojik, nörogörüntüleme analizlerini de içeren daha kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

Vurgulanan sınırlılıklarına rağmen bu tez çalışmasının:

- OSB’de nöroserpin, motopsin, agrin ve CAF düzeylerinin değerlendirildiği,
- OSB’de sağlıklı kontrol grubuna kıyasla serum PAİ-1 düzeylerinin değerlendirildiği,
- Kanda motopsin düzeylerinin değerlendirildiği

ilk çalışma olması sebebiyle özgün değerlere sahip olduğu düşünülmektedir.

9. KAYNAKLAR

1. Volkmar FR, McPartland JC. From kanner to DSM-5: Autism as an evolving diagnostic concept. *Annu Rev Clin Psychol.* 2014;10:193–212.
2. Maenner, M.J., Shaw K.A. BJ. 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(16):1–10.
3. Rutter M. Autism: Its recognition, early diagnosis, and service implications. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics.* 2006;27(2):54–8.
4. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS.* 2010;5(6):463–6.
5. Bozkurt H, Şimşek Ş, Şahin S. Elevated levels of cortisol, brain-derived neurotropic factor and tissue plasminogen activator in male children with autism spectrum disorder. *Autism Research.* 2021;14(10):2078–84.
6. Şimşek Ş, Çetin İ, Çim A, Kaya S. Elevated levels of tissue plasminogen activator and E-selectin in male children with autism spectrum disorder. *Autism Research.* 2016;9(12):1241–7.
7. Volkmar FR, Pauls D. Autism. *The Lancet.* 2003;362:1133–41.
8. Hashimoto T, Tayama M, Murakawa K, Yoshimoto T, Miyazaki M, Harada M, et al. Development of the brainstem and cerebellum in autistic patients. *J Autism Dev Disord.* 1995;25(1):1–18.
9. Bourgeron T. From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. *Nat Rev Neurosci.* 2015;16(9):551–63.
10. Almonte AG, Sweatt JD. Serine proteases, serine protease inhibitors, and protease-activated receptors: Roles in synaptic function and behavior. *Brain Res.* 2011;1407:107–22.
11. Tsilibary E, Tzinia A, Radenovic L, Stamenkovic V, Lebitko T, Mucha M, et al. Neural ECM proteases in learning and synaptic plasticity. 1st ed. Vol. 214, *Progress in Brain Research.* Elsevier B.V.; 2014. 135–157 p.
12. Wang Y, Luo W, Reiser G. Trypsin and trypsin-like proteases in the brain: Proteolysis and cellular functions. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2008;65(2):237–52.
13. Kodak T, Bergmann S. Autism Spectrum Disorder: Characteristics, Associated Behaviors, and Early Intervention. *Pediatr Clin North Am.* 2020;67(3):525–35.
14. Kanner L. *Library_Kanner_1943.Pdf.* Vol. 2, *Nervous Child.* 1943. p. 217–50.

15. Asperger H. Die “Autistischen Psychopathen” im Kindesalter. Habilitationsschrift, eingereicht bei der medizinischen Fakultät der Wiener Universität. Arch Psychiatr Nervenkr. 1944;117(1):76–136.
16. Wing L. Asperger’s syndrome: A clinical account. Psychol Med. 1981;11(1):115–29.
17. Rosen NE, Lord C, Volkmar FR. The Diagnosis of Autism: From Kanner to DSM-III to DSM-5 and Beyond. J Autism Dev Disord. 2021;51(12):4253–70.
18. Lotter V. Epidemiology of autistic conditions in young children - 1. Prevalence. Social Psychiatry. 1966;1(3):124–35.
19. Newschaffer CJ, Croen LA, Daniels J, Giarelli E, Grether JK, Levy SE, et al. The epidemiology of autism spectrum disorders. Annu Rev Public Health. 2007;28:235–58.
20. Data & Statistics on Autism Spectrum Disorder [Internet]. CDC.gov. 2020. p. 1–2. Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html>
21. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. Pediatr Res. 2009;65(6):591–8.
22. Fombonne E, Psych FRC. Epidemiology of Autistic Disorder and Other PDDs. J Clin Psychiatry. 2005;66:3–8.
23. Volkmar FR, Lord C, Bailey A, Schultz R. Autism and pervasive developmental disorders. Journal of Child Psychology and Psychiatry. 2004;45:135–70.
24. Meghan S, Alsharshani D, Samara M. Risk factors, diagnosis, prognosis and treatment of autism. Frontiers in Bioscience. 2020;25(9):1682–717.
25. Folstein S, Rutter M. Genetic influences and infantile autism. Nature. 1977;265:726–8.
26. Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, et al. Autism as a strongly genetic disorder: Evidence from a british twin study. Psychol Med. 1995;25:63–77.
27. Keller R, Basta R, Salerno L, Elia M. Autism, epilepsy, and synaptopathies: a not rare association. Neurological Sciences. 2017;38(8):1353–61.
28. Ronald A, Hoekstra RA. Autism spectrum disorders and autistic traits: A decade of new twin studies. American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics. 2011;156(3):255–74.
29. Lee SH, Ripke S, Neale BM, Faraone S V., Purcell SM, Perlis RH, et al. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. Nat Genet. 2013;45(9):984–94.

30. Gaugler T, Klei L, Sanders SJ, Bodea CA, Goldberg AP, Lee AB, et al. Most genetic risk for autism resides with common variation. *Nat Genet.* 2014;46(8):881–5.
31. Corrales MA, Herbert MR. Autism and Environmental Genomics: Synergistic Systems Approaches to Autism Complexity. In: Amaral D, Geschwind D, Dawson G, editors. *Autism Spectrum Disorders*. Oxford University Press; 2011. p. 875–92.
32. Lai MC, Lombardo M V., Baron-Cohen S. Autism. *The Lancet.* 2014;383(9920):896–910.
33. Geschwind DH. Genetics of autism spectrum disorders. *Trends Cogn Sci.* 2011;15(9):409–16.
34. Murdoch JD, State MW. Recent developments in the genetics of autism spectrum disorders. *Curr Opin Genet Dev.* 2013;23(3):310–5.
35. State MW, Levitt P. The conundrums of understanding genetic risks for autism spectrum disorders. *Nat Neurosci.* 2011;14(12):1499–506.
36. Geschwind DH, State MW. Gene hunting in autism spectrum disorder: On the path to precision medicine. *Lancet Neurol.* 2015;14(11):1109–20.
37. Devlin B, Scherer SW. Genetic architecture in autism spectrum disorder. *Curr Opin Genet Dev.* 2012;22(3):229–37.
38. Stein JL, Parikshak NN, Geschwind DH. Rare Inherited Variation in Autism: Beginning to See the Forest and a Few Trees. *Neuron.* 2013;77(2):209–11.
39. Sanders SJ, Ercan-Sencicek AG, Hus V, Luo R, Murtha MT, Moreno-De-Luca D, et al. Multiple Recurrent De Novo CNVs, Including Duplications of the 7q11.23 Williams Syndrome Region, Are Strongly Associated with Autism. *Neuron.* 2011;70(5):863–85.
40. Levy D, Ronemus M, Yamrom B, Lee Y ha, Leotta A, Kendall J, et al. Rare De Novo and Transmitted Copy-Number Variation in Autistic Spectrum Disorders. *Neuron.* 2011;70(5):886–97.
41. Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, Troge J, Lese-Martin C, Walsh T, et al. Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science (1979).* 2007;316:445–9.
42. Ebert DH, Greenberg ME. Activity-dependent neuronal signalling and autism spectrum disorder. *Nature.* 2013;493:327–37.
43. Peça J, Feng G. Cellular and synaptic network defects in autism. *Curr Opin Neurobiol.* 2012;22(5):866–72.

44. Bellosta P, Soldano A. Dissecting the genetics of autism spectrum disorders: A Drosophila perspective. *Front Physiol.* 2019;10(JUL):1–8.
45. Chaste P, Leboyer M. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues Clin Neurosci.* 2012;14(3):281–92.
46. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: Comprehensive meta-analysis. *British Journal of Psychiatry.* 2009;195(1):7–14.
47. Hertz-Picciotto I, Schmidt RJ, Krakowiak P. Understanding environmental contributions to autism: Causal concepts and the state of science. *Autism Research.* 2018;11(4):554–86.
48. Smith SEP, Li J, Garbett K, Mirnics K, Patterson PH. Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6. *Journal of Neuroscience.* 2007;27(40):10695–702.
49. Schofield K. The metal neurotoxins: An important role in current human neural epidemics? *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(12):1–23.
50. Schofield K. Autism, Chemicals, Probable Cause and Mitigation: A New Examination. *Autism Open Access.* 2016;6(4):1–27.
51. Quaak I, Brouns MR, van de Bor M. The dynamics of Autism Spectrum Disorders: How neurotoxic compounds and neurotransmitters interact. *Int J Environ Res Public Health.* 2013;10(8):3384–408.
52. Carpita B, Muti D, Dell’Osso L. Oxidative stress, maternal diabetes, and autism spectrum disorders. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;1–9.
53. Rowland J, Wilson CA. The association between gestational diabetes and ASD and ADHD: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):1–16.
54. Kim JY, Son MJ, Son CY, Radua J, Eisenhut M, Gressier F, et al. Environmental risk factors and biomarkers for autism spectrum disorder: an umbrella review of the evidence. *Lancet Psychiatry.* 2019;6(7):590–600.
55. Kodesh A, Levine SZ, Khachadourian V, Rahman R, Schlessinger A, O’Reilly PF, et al. Maternal health around pregnancy and autism risk: A diagnosis-wide, population-based study. *Psychol Med.* 2021;1–9.
56. Buffington SA, Di Prisco GV, Auchtung TA, Ajami NJ, Petrosino JF, Costa-Mattioli M. Microbial Reconstitution Reverses Maternal Diet-Induced Social and Synaptic Deficits in Offspring. *Cell.* 2016;165(7):1762–75.

57. Eidelman AI, Samueloff A. The pathophysiology of the fetus of the diabetic mother. *Semin Perinatol.* 2002;26(3):232–6.
58. Haddad FL, Patel S V., Schmid S. Maternal Immune Activation by Poly I:C as a preclinical Model for Neurodevelopmental Disorders: A focus on Autism and Schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;113(February 2019):546–67.
59. Bilbo SD, Block CL, Bolton JL, Hanamsagar R, Tran PK. Beyond infection - Maternal immune activation by environmental factors, microglial development, and relevance for autism spectrum disorders. *Exp Neurol.* 2018;299:241–51.
60. Bauer AZ, Kriebel D. Prenatal and perinatal analgesic exposure and autism: An ecological link. *Environ Health.* 2013;12(1):1–13.
61. Rosen NJ, Yoshida CK, Croen LA. Infection in the first 2 years of life and autism spectrum disorders. *Pediatrics.* 2007;119(1):61–9.
62. Newschaffer CJ, Fallin D, Lee NL. Heritable and nonheritable risk factors for autism spectrum disorders. *Epidemiol Rev.* 2002;24(2):137–53.
63. Onore C, Careaga M, Ashwood P. The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. *Brain Behav Immun.* 2012;26(3):383–92.
64. Goines PE, Ashwood P. Cytokine dysregulation in autism spectrum disorders (ASD): Possible role of the environment. *Neurotoxicol Teratol.* 2013;36:67–81.
65. Goines PE, Ashwood P. Possible role of the environment. *Neurotoxicol Teratol.* 2013;36:1–36.
66. Ashwood P, Anthony A, Pellicer AA, Torrente F, Walker-Smith JA, Wakefield AJ. Intestinal Lymphocyte Populations in Children with Regressive Autism: Evidence for Extensive Mucosal Immunopathology. *J Clin Immunol.* 2003;23(6):504–17.
67. Enstrom AM, Onore CE, Van de Water JA, Ashwood P. Differential monocyte responses to TLR ligands in children with autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun.* 2010;24(1):64–71.
68. Nadeem A, Ahmad SF, Attia SM, AL-Ayadhi LY, Bakheet SA, Al-Harbi NO. Oxidative and inflammatory mediators are upregulated in neutrophils of autistic children: Role of IL-17A receptor signaling. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2019;90(November 2018):204–11.
69. Ohja K, Gozal E, Fahnstock M, Cai L, Cai J, Freedman JH, et al. Neuroimmunologic and Neurotrophic Interactions in Autism Spectrum Disorders: Relationship to Neuroinflammation. *Neuromolecular Med.* 2018;20(2):161–73.

70. Morgan JT, Chana G, Pardo CA, Achim C, Semendeferi K, Buckwalter J, et al. Microglial activation and increased microglial density observed in the dorsolateral prefrontal cortex in autism. *Biol Psychiatry*. 2010;68(4):368–76.
71. Young AMH, Campbell E, Lynch S, Suckling J, Powis SJ. Aberrant NF-kappaB expression in autism spectrum condition: A mechanism for neuroinflammation. *Front Psychiatry*. 2011;2(MAY):1–8.
72. Grigorenko EL, Han SS, Yrigollen CM, Leng L, Mizue Y, Anderson GM, et al. Macrophage migration inhibitory factor and autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2008;122(2):438–45.
73. Kajizuka M, Miyachi T, Matsuzaki H, Iwata K, Shinmura C, Suzuki K, et al. Serum levels of platelet-derived growth factor BB homodimers are increased in male children with autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34(1):154–8.
74. Ashwood P, Enstrom A, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen RL, Croen LA, et al. Decreased transforming growth factor beta1 in autism: A potential link between immune dysregulation and impairment in clinical behavioral outcomes. *J Neuroimmunol*. 2008;204(1–2):149–53.
75. Habela CW, Song H, Ming G li. Modeling synaptogenesis in schizophrenia and autism using human iPSC derived neurons. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2016;73:52–62.
76. Courchesne E, Karns CM, Davis HR, Ziccardi R, Carper RA, Tigue ZD, et al. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: An MRI study. *Neurology*. 2001;57(2):245–54.
77. Carper RA, Courchesne E. Localized enlargement of the frontal cortex in early autism. *Biol Psychiatry*. 2005;57(2):126–33.
78. Courchesne E, Campbell K, Solso S. Brain growth across the life span in autism: Age-specific changes in anatomical pathology. *Brain Res*. 2011 Mar 22;1380:138–45.
79. Lange N, Travers BG, Bigler ED, Prigge MBD, Froehlich AL, Nielsen JA, et al. Longitudinal Volumetric Brain Changes in Autism Spectrum Disorder Ages 6-35 Years. *Autism Research*. 2015;8(1):82–93.
80. De Rubeis S, He X, Goldberg AP, Poultney CS, Samocha K, Cicek AE, et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature*. 2014;515(7526):209–15.

81. Zoghbi HY, Bear MF. Synaptic Dysfunction in Neurodevelopmental Intellectual Disabilities. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012;1–22.
82. Magee JC, Grienberger C. Synaptic Plasticity Forms and Functions. *Annu Rev Neurosci.* 2020;43:95–117.
83. Kalia M. Brain development: anatomy, connectivity, adaptive plasticity, and toxicity. *Metabolism.* 2008;57(SUPL.2):2–5.
84. Bassi MS, Iezzi E, Gilio L, Centonze D, Buttari F. Synaptic plasticity shapes brain connectivity: Implications for network topology. *Int J Mol Sci.* 2019;20(24):1–17.
85. Ismail FY, Fatemi A, Johnston M V. Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2017;21(1):23–48.
86. Spooren W, Lindemann L, Ghosh A, Santarelli L. Synapse dysfunction in autism: A molecular medicine approach to drug discovery in neurodevelopmental disorders. *Trends Pharmacol Sci.* 2012;33(12):669–84.
87. Centonze D, Rossi S, Tortiglione A, Picconi B, Prosperetti C, De Chiara V, et al. Synaptic plasticity during recovery from permanent occlusion of the middle cerebral artery. *Neurobiol Dis.* 2007 Jul 1;27(1):44–53.
88. Bliss TVP, Lømo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol.* 1973;232:331–56.
89. Tada T, Sheng M. Molecular mechanisms of dendritic spine morphogenesis. *Curr Opin Neurobiol.* 2006;16(1):95–101.
90. Zhou Q, Homma KJ, Poo MM. Shrinkage of dendritic spines associated with long-term depression of hippocampal synapses. *Neuron.* 2004;44(5):749–57.
91. Garber K. Autism's cause may reside in abnormalities at the synapse. *Science* (1979). 2007;317(5835):190–1.
92. Zoghbi HY. Postnatal Neurodevelopmental Disorders: Meeting at the Synapse? *Science* (1979). 2003;302(5646):826–30.
93. Jamain S, Quach H, Betancur C, Råstam M, Colineaux C, Gillberg C, et al. Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat Genet.* 2003;34(1):27–9.
94. Li H, Guo R, Guan Y, Li J, Wang Y. Modulation of Trans-Synaptic Neurexin–Neuroligin Interaction in Pathological Pain. *Cells.* 2022;11(12):1–15.

95. Durand CM, Betancur C, Boeckers TM, Bockmann J, Chaste P, Fauchereau F, et al. Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nat Genet.* 2007;39(1):25–7.
96. Szatmari P, Paterson AD, Zwaigenbaum L, Roberts W, Brian J, Liu XQ, et al. Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nat Genet.* 2007;39(3):319–28.
97. Stornetta RL, Zhu JJ. Ras and Rap signaling in synaptic plasticity and mental disorders. *Neuroscientist.* 2011;17(1):54–78.
98. Edfawy M, Guedes JR, Pereira MI, Laranjo M, Carvalho MJ, Gao X, et al. Abnormal mGluR-mediated synaptic plasticity and autism-like behaviours in Gprasp2 mutant mice. *Nat Commun.* 2019;10(1):1–15.
99. Morimura N, Yasuda H, Yamaguchi K, Katayama KI, Hatayama M, Tomioka NH, et al. Autism-like behaviours and enhanced memory formation and synaptic plasticity in Lrfr2/SALM1-deficient mice. *Nat Commun.* 2017;8(May).
100. Hansel C. Deregulation of synaptic plasticity in autism. *Neurosci Lett.* 2019;688(August 2017):58–61.
101. Enticott PG, Oberman LM. Synaptic plasticity and non-invasive brain stimulation in autism spectrum disorders. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55(1):13–4.
102. Jung NH, Janzarik WG, Delvendahl I, Münchau A, Biscaldi M, Mainberger F, et al. Impaired induction of long-term potentiation-like plasticity in patients with high-functioning autism and Asperger syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55(1):83–9.
103. Ekici ÖD, Paetzel M, Dalbey RE. Unconventional serine proteases: Variations on the catalytic Ser/His/Asp triad configuration. *Protein Science.* 2008;17(12):2023–37.
104. Molinari F, Meskaneite V, Munnich A, Sonderegger P, Colleaux L. Extracellular proteases and their inhibitors in genetic diseases of the central nervous system. *Hum Mol Genet.* 2003;12(REV. ISS. 2):195–200.
105. Fuster Lluch O, Galindo MF, Ceña V, Jordán J. The serine proteases and their function in neuronal death processes. *Rev Neurol.* 2004;38(5):449–57.
106. Chklovskii DB, Mel BW, Svoboda K. Cortical rewiring and information storage. *Nature.* 2004;431(October):782–8.
107. Frischknecht R, Fejtova A, Viesti M, Stephan A, Sonderegger P. Activity-induced synaptic capture and exocytosis of the neuronal serine protease neurotrypsin. *Journal of Neuroscience.* 2008;28(7):1568–79.

108. Yoshida S, Shiosaka S. Plasticity-related serine proteases in the brain (review). *Int J Mol Med*. 1999;3(4):405–9.
109. Gschwend TP, Krueger SR, Kozlov S V., Wolfer DP, Sonderegger P. Neurotrypsin, a novel multidomain serine protease expressed in the nervous system. *Mol Cell Neurosci*. 1997;9(3):207–19.
110. Yamamura Y, Yamashiro K, Tsuruoka N, Nakazato H, Tsujimura A, Yamaguchi N. Molecular cloning of a novel brain-specific serine protease with a kringle-like structure and three scavenger receptor cysteine-rich motifs. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;239(2):386–92.
111. Molinari F, Rio M, Meskenaitė V, Encha-Razavi F, Augé J, Bacq D, et al. Truncating neurotrypsin mutation in autosomal recessive nonsyndromic mental retardation. *Science* (1979). 2002;298:1779–81.
112. Daryadel A, Haubitz M, Figueiredo M, Steubl D, Roos M, Mäder A, et al. The C-terminal fragment of agrin (CAF), a novel marker of renal function, is filtered by the kidney and reabsorbed by the proximal tubule. *PLoS One*. 2016;11(7):1–13.
113. Pratt J, De Vito G, Narici M, Segurado R, Pessanha L, Dolan J, et al. Plasma C-Terminal Agrin Fragment as an Early Biomarker for Sarcopenia: Results from the GenoFit Study. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. 2021;76(12):2090–6.
114. Mitsui S, Osako Y, Yuri K. Mental retardation-related protease, motopsin (prss12), binds to the BRICHOS domain of the integral membrane protein 2a. *Cell Biol Int*. 2014;38(1):117–23.
115. Stephan A, Mateos JM, Kozlov S V., Cinelli P, Kistler AD, Hettwer S, et al. Neurotrypsin cleaves agrin locally at the synapse. *The FASEB Journal*. 2008;22(6):1861–73.
116. Vig S, Jedrysek E. Autistic features in young children with significant cognitive impairment: Autism or mental retardation? *J Autism Dev Disord*. 1999;29(3):235–48.
117. Goldenberg A. Recurrent Rearrangements in Synaptic and Neurodevelopmental Genes and Shared Biologic Pathways in Schizophrenia, Autism, and Mental Retardation. 2009;66(9):947–56.
118. Reif R, Sales S, Hettwer S, Dreier B, Gisler C, Wölfel J, et al. Specific cleavage of agrin by neurotrypsin, a synaptic protease linked to mental retardation. *The FASEB Journal*. 2007;21(13):3468–78.

119. Kummer TT, Misgeld T, Sanes JR. Assembly of the postsynaptic membrane at the neuromuscular junction: Paradigm lost. *Curr Opin Neurobiol.* 2006;16(1):74–82.
120. Ferrer-Ferrer M, Dityatev A. Shaping synapses by the neural extracellular matrix. *Front Neuroanat.* 2018;12(May):1–16.
121. Ferrer-Ferrer M, Jia S, Kaushik R, Schneeberg J, Figiel I, Aleshin S, et al. Mice deficient in synaptic protease neurotrypsin show impaired spaced long-term potentiation and blunted learning-induced modulation of dendritic spines. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2023;80(4).
122. Tidow H, Aperia A, Nissen P. How are ion pumps and agrin signaling integrated? *Trends Biochem Sci.* 2010;35(12):653–9.
123. Matsumoto-Miyai K, Sokolowska E, Zurlinden A, Gee CE, Lüscher D, Hettwer S, et al. Coincident Pre- and Postsynaptic Activation Induces Dendritic Filopodia via Neurotrypsin-Dependent Agrin Cleavage. *Cell.* 2009;136(6):1161–71.
124. Matus A. Growth of dendritic spines: A continuing story. *Curr Opin Neurobiol.* 2005;15(1):67–72.
125. Knott GW, Holtmaat A, Wilbrecht L, Welker E, Svoboda K. Spine growth precedes synapse formation in the adult neocortex in vivo. *Nat Neurosci.* 2006;9(9):1117–24.
126. Canciani A, Capitanio C, Stanga S, Faravelli S, Scietti L, Mapelli L, et al. Deconstruction of Neurotrypsin Reveals a Multi-factorially Regulated Activity Affecting Myotube Formation and Neuronal Excitability. *Mol Neurobiol.* 2022;59(12):7466–85.
127. Misgeld T, Kummer TT, Lichtman JW, Sanes JR. Agrin promotes synaptic differentiation by counteracting an inhibitory effect of neurotransmitter. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(31):11088–93.
128. Kwon KJ, Cho KS, Lee SH, Kim JN, Joo SH, Ryu JH, et al. Regulation of tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 by hydrocortisone in rat primary astrocytes. *J Neurosci Res.* 2011;89(7):1059–69.
129. Reijerkerk A, Kooij G, van der Pol SMA, Leyen T, van het Hof B, Couraud PO, et al. Tissue-Type Plasminogen Activator Is a Regulator of Monocyte Diapedesis through the Brain Endothelial Barrier. *The Journal of Immunology.* 2008;181(5):3567–74.
130. Stevenson TK, Moore SJ, Murphy GG. Tissue Plasminogen Activator in Central Nervous System Physiology and Pathology: From Synaptic Plasticity to Alzheimer's Disease. Vol. 48, *Seminars in Thrombosis and Hemostasis.* 2022. p. 288–300.

131. Hoirisch-Clapauch S, Nardi A. Multiple roles of tissue plasminogen activator in schizophrenia pathophysiology. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39(8):950–4.
132. Chevilley A, Lesept F, Lenoir S, Ali C, Parcq J, Vivien D. Impacts of tissue-type plasminogen activator(tPA) on neuronal survival. *Front Cell Neurosci.* 2015;9(October):1–14.
133. Pang PT, Teng HK, Zaitsev E, Woo NT, Sakata K, Zhen S, et al. Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity. *Science* (1979). 2004;306(5695):487–91.
134. Lu B, Martinowich K. Cell biology of BDNF and its relevance to schizophrenia. *Novartis Found Symposium.* 2008;289(1):1–9.
135. Nurjono M, Lee J, Chong SA. A review of brain-derived neurotrophic factor as a candidate biomarker in schizophrenia. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience.* 2012;10(2):61–70.
136. Achuta VS, Rezov V, Uutela M, Louhivuori V, Louhivuori L, Castrén ML. Tissue plasminogen activator contributes to alterations of neuronal migration and activity-dependent responses in fragile X mice. *Journal of Neuroscience.* 2014;34(5):1916–23.
137. Pawlak R, Magarinos AM, Melchor J, McEwen B, Strickland S. Tissue plasminogen activator in the amygdala is critical for stress-induced anxiety-like behavior. *Nat Neurosci.* 2003;6(2):168–74.
138. Huang YY, Bach ME, Lipp HP, Zhuo M, Wolfer DP, Hawkins RD, et al. Mice lacking the gene encoding tissue-type plasminogen activator show a selective interference with late-phase long-term potentiation in both Schaffer collateral and mossy fiber pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(16):8699–704.
139. Frey U, Müller M, Kuhl D. A different form of long-lasting potentiation revealed in tissue plasminogen activator mutant mice. *Journal of Neuroscience.* 1996;16(6):2057–63.
140. Robinson SD, Lee TW, Christie DL, Birch NP. Tissue plasminogen activator inhibits NMDA-receptor-mediated increases in calcium levels in cultured hippocampal neurons. *Front Cell Neurosci.* 2015;9(OCT):1–9.
141. Melchor JP, Strickland S. Tissue plasminogen activator in central nervous system physiology and pathology. *Thromb Haemost.* 2005;93(4):1–10.
142. Samson AL, Medcalf RL. Tissue-Type Plasminogen Activator: A Multifaceted Modulator of Neurotransmission and Synaptic Plasticity. *Neuron.* 2006;50(5):673–8.

143. STOECKLI ET, LEMKIN PF, KUHN TB, RUEGG MA, HELLER M, SONDEREGGER P. Identification of proteins secreted from axons of embryonic dorsal-root-ganglia neurons. *Eur J Biochem.* 1989;180(2):249–58.
144. Osterwalder T, Contartese J, Stoeckli ET, Kuhn TB, Sonderegger P. Neuroserpin, an axonally secreted serine protease inhibitor. *EMBO Journal.* 1996;15(12):2944–53.
145. Miranda E, Lomas DA. Neuroserpin: A serpin to think about. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2006;63(6):709–22.
146. Godinez A, Rajput R, Chitranshi N, Gupta V, Basavarajappa D, Sharma S, et al. Neuroserpin, a crucial regulator for axogenesis, synaptic modelling and cell–cell interactions in the pathophysiology of neurological disease. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2022;79(3):1–23.
147. Madani R, Kozlov S, Akhmedov A, Cinelli P, Kinter J, Lipp HP, et al. Impaired explorative behavior and neophobia in genetically modified mice lacking or overexpressing the extracellular serine protease inhibitor neuroserpin. *Molecular and Cellular Neuroscience.* 2003;23(3):473–94.
148. Zhang Y, Pothakos K, Tsirka SA (Stella). Extracellular Proteases: Biological and Behavioral Roles in the Mammalian Central Nervous System. *Curr Top Dev Biol.* 2005;66:161–88.
149. Ding S, Chen Q, Chen H, Luo B, Li C, Wang L, et al. The Neuroprotective Role of Neuroserpin in Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Curr Neuropharmacol.* 2020;19(8):1367–78.
150. Rodríguez-González R, Sobrino T, Rodríguez-Yáñez M, Millán M, Brea D, Miranda E, et al. Association between neuroserpin and molecular markers of brain damage in patients with acute ischemic stroke. *J Transl Med.* 2011;9:1–7.
151. Elmi S, Sahu G, Malavade K, Jacob T. Role of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor as potential biomarkers in psychosis. *Asian J Psychiatr.* 2019;43(May):105–10.
152. Stephan KE, Baldeweg T, Friston KJ. Synaptic Plasticity and Dysconnection in Schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2006;59(10):929–39.
153. Okazaki S, Kimura R, Otsuka I, Funabiki Y, Murai T, Hishimoto A. Epigenetic clock analysis and increased plasminogen activator inhibitor-1 in highfunctioning autism spectrum disorder. *PLoS One.* 2022;17(2 February):1–11.

154. Lauritsen MB, Pedersen CB, Mortensen PB. Effects of familial risk factors and place of birth on the risk of autism: A nationwide register-based study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2005;46(9):963–71.
155. Herring S, Gray KM, Taffe J, Tonge B, Sweeney D, Einfeld S. 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):874–82.
156. Hastings RP. Behavioral adjustment of siblings of children with autism engaged in applied behavior analysis early intervention programs: The moderating role of social support. *J Autism Dev Disord*. 2003;33(2):141–50.
157. Kara T, Alpgan Ö. Nursing personality and features in children with autism spectrum disorder aged 0–2: an exploratory case-control study. *Nutr Neurosci*. 2022;25(6):2–9.
158. Wang M, Li K, Zhao D, Li L. The association between maternal use of folic acid supplements during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in children: A meta-analysis. *Mol Autism*. 2017;8(1):1–4.
159. Suren P, Roth C, Bresnahan M, Haugen M, Hornig M, Hirtz D, et al. Association Between Maternal Use of Folic Acid Supplements and Risk of Autism Spectrum Disorders in Children. *J Am Med Assoc*. 2013;309(6):570–7.
160. Whitaker-Azmitia PM, Lobel M, Moyer A. Low maternal progesterone may contribute to both obstetrical complications and autism. *Med Hypotheses*. 2014;82(3):313–8.
161. Bodfish JW, Symons FJ, Parker DE, Lewis MH. Varieties of Repetitive Behavior in Autism: Comparisons to Mental Retardation. *J Autism Dev Disord*. 2000;30(3):237–43.
162. Kinney DK, Munir KM, Crowley DJ, Miller AM. Prenatal stress and risk for autism. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(8):1519–32.
163. Davidovitch M, Chodick G, Shalev V, Eisenberg VH, Dan U, Reichenberg A, et al. Infertility treatments during pregnancy and the risk of autism Spectrum disorder in the offspring. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;86:1–19.
164. American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. Autism Parents' Medication Guide Work Group. *Autism Spectrum Disorder: Parents' Medication Guide*. 2016.
165. Mitsui S, Osako Y, Yokoi F, Dang MT, Yuri K, Li Y, et al. A mental retardation gene, motopsin/neurotrypsin/prss12, modulates hippocampal function and social interaction. *European Journal of Neuroscience*. 2009;30(12):2368–78.

166. Baron-Cohen S, Ring HA, Wheelwright S, Bullmore ET, Brammer MJ, Simmons A, et al. Social intelligence in the normal and autistic brain: An fMRI study. *European Journal of Neuroscience*. 1999;11(6):1891–8.
167. Kemper TL, Bauman M. Neuropathology of infantile autism. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1998;57:645–52.
168. Machado CJ, Bachevalier J. Non-human primate models of childhood psychopathology: The promise and the limitations. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2003;44(1):64–87.
169. Nakamura K, Takabe A, Shimizu F, Takahashi M, Matsuo O, Mitsui S. Tissue plasminogen activator modulates emotion in a social context. *Behavioural Brain Research*. 2015;281:24–31.
170. Kowiański P, Lietzau G, Czuba E, Waśkow M, Steliga A, Moryś J. BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. *Cell Mol Neurobiol*. 2018;38(3):579–93.
171. Madani R, Hulo S, Toni N, Madani H, Steimer T, Muller D, et al. Enhanced hippocampal long-term potentiation and learning by increased neuronal expression of tissue-type plasminogen activator in transgenic mice. *EMBO J*. 1999;18(11):3007–12.
172. Rioult-Pedotti MS, Friedman D, Donoghue JP. Learning-induced LTP in neocortex. *Science* (1979). 2000;290:533–6.
173. Hermann M, Reumann R, Schostak K, Kement D, Gelderblom M, Bernreuther C, et al. Deficits in developmental neurogenesis and dendritic spine maturation in mice lacking the serine protease inhibitor neuroserpin. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2020;102:1–14.
174. Fournier KA, Hass CJ, Naik SK, Lodha N, Cauraugh JH. Motor coordination in autism spectrum disorders: A synthesis and meta-analysis. *J Autism Dev Disord*. 2010;40:1227–40.
175. Lohmann C, Kessels HW. The developmental stages of synaptic plasticity. *Journal of Physiology*. 2014;592(1):13–31.
176. Reumann R, Vierk R, Zhou L, Gries F, Kraus V, Mienert J, et al. The serine protease inhibitor neuroserpin is required for normal synaptic plasticity and regulates learning and social behavior. *Learning and Memory*. 2017;24(12):650–9.
177. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™. 5th ed. American Psychiatric Publishing, Inc.; 2013.

178. Persico AM, Militerni R, Bravaccio C, Schneider C. No association between the 4G / 5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene promoter and autistic disorder. *Psychiatr Genet*. 2001;11(2):99–103.
179. Chisholm K, Lin A, Abu-Akel A, Wood SJ. The association between autism and schizophrenia spectrum disorders: A review of eight alternate models of co-occurrence. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;55:173–83.
180. Yenilmez C, Ozdemir Koroglu Z, Kurt H, Yanas M, Colak E, Degirmenci I, et al. A study of the possible association of plasminogen activator inhibitor type 1 4G/5G insertion/deletion polymorphism with susceptibility to schizophrenia and in its subtypes. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(1):103–7.
181. Carrizo E, Fernández V, Quintero J, Connell L, Rodríguez Z, Mosquera M, et al. Coagulation and inflammation markers during atypical or typical antipsychotic treatment in schizophrenia patients and drug-free first-degree relatives. *Schizophr Res*. 2008;103(1–3):83–93.
182. Lasić D, Bevanda M, Bošnjak N, Uglešić B, Glavina T, Franić T. Metabolic syndrome and inflammation markers in patients with schizophrenia and recurrent depressive disorder. *Psychiatr Danub*. 2014;26(3):214–9.
183. Vaughan DE. PAI-1 and atherothrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;3(8):1879–83.
184. Stephan KE, Baldeweg T, Friston KJ. Synaptic Plasticity and Dysconnection in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2006;59(10):929–39.
185. Mitsui S, Hidaka C, Furihata M, Osako Y, Yuri K. A mental retardation gene, motopsin/prss12, modulates cell morphology by interaction with seizure-related gene 6. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;436(4):638–44.
186. Mizuno M, Yamada K, Maekawa N, Saito K, Seishima M, Nabeshima T. CREB phosphorylation as a molecular marker of memory processing in the hippocampus for spatial learning. *Behavioural Brain Research*. 2002;133:135–41.
187. Zhang M, Jiao J, Hu X, Yang P, Huang Y, Situ M, et al. Exploring the spatial working memory and visual perception in children with autism spectrum disorder and general population with high autism-like traits. *PLoS One*. 2020;15(7):1–16.
188. Morimura N, Yasuda H, Yamaguchi K, Katayama KI, Hatayama M, Tomioka NH, et al. Autism-like behaviours and enhanced memory formation and synaptic plasticity in *Lrnf2/SALM1*-deficient mice. *Nat Commun*. 2017;8(May):1–17.

189. Prosperi M, Guiducci L, Peroni DG, Narducci C, Gaggini M, Calderoni S, et al. brain sciences Inflammatory Biomarkers are Correlated with Some Forms of Regressive Autism Spectrum Disorder. *Brain Sci.* 2019;366(9):1–14.



10. EKLER

EK1: ONAM FORMU

Ben... ;

“Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Çocuklarda Serin Proteaz ve İlişkili Moleküllerin Düzeyinin İncelenmesi” konulu çalışma bana sözlü olarak da açıklandı. Çalışma ile ilgili tüm sorularına tatmin edici yanıtlar aldım. Bu çalışmaya katılmayı ve çocuğumun bu çalışmaya katılmasını kendi rızamla gönüllü olarak kabul ediyorum.

- ☐ Çocuğumdan/Benden alınmış kan örneğinin ileride yapılması planlanan tüm araştırmalardakullanılmasına izin veriyorum.
- ☐ Çocuğumdan/Benden alınmış kan örneğinin sadece bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izinveriyorum.
- ☐ Çocuğumdan/Benden alınmış kan örneğinin hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum (Bu kutuyu seçmem durumunda, bu çalışmaya katılmayacağımı anlıyorum.).

GÖNÜLLÜ’NÜN YASAL SORUMLUSU (ANNE-BABA) ADI SOYADI:

TLF:

İMZASI:

ARAŞTIRMACI ADI SOYADI:

TLF:

İMZASI:

EK-2: ÇOCUKLUK OTİZMİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

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, mızırmazlık ya da rahatsızlık belirtileri gözlemlenebilir, 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 yaşlılarından 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 yaşlıları 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 tuhafliklar 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 oyuncakla atipik bir ilgi gösterebilir ya da onunla uygun olmayan bebeksi biçimde oynar (örneğin; oyuncakla 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. Oyuncakın önemsiz bir parçasına odaklanabilir, nesnenin yansıttığı ışıktan çok hoşlanabilir. Yineleyici bir biçimde oyuncakın 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 duylarla 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 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 duyuyla 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 duyuvarını 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, yemeyen 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 SINIRLILIK

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, 'anamlı konuşma' ile 'jargon, ekolali, zamir değiştirme gibi kendine özgü konuşma' karışımından oluşabilir. Anamlı konuşmada yoğun soru sorma ve belirli konular üzerinde ısrarla durma gibi özellikler görülebilir.

3,5

4 Ağır derecede anormal sözel iletişim: Anamlı 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 yaşıttan 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-3: OTİZM DAVRANIŞ DEĞERLENDİRME VE KONTROL LİSTESİ

EK 1

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 kuşkusunu uyandırır	3				
Konuşması detone ve aritmiktir.				4	
Kendi kendine uzun süre sallanır.			4		
Kendisine uzamldığında 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 genişliği 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			
İsteddiği şeyleri göstererek elde eder				2	
Parmak uçlarında yürür			2		

Başkalarını ısıarak, vurarak, tekmeleyerek incitir					2
Cümleleri defalarca tekrarlar				3	
Oyun oynarken başka çocukları taklit etmez		3			
Gözlerine parlak bir ışık tutulduğunda genellikle gözlerini kırpamaz	1				
Başını vurarak, ellerini ısıarak 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-4: TEKRARLAYICI DAVRANIŞLAR ÖLÇEĞİ

TEKRARLAYICI DAVRANIŞLAR ÖLÇEĞİ-Revize (TEDÖ-R)

Çocuğun/Bireyin Adı: _____ No#: _____

Cinsiyeti: () kız () erkek Doğum Tarihi: ____/____/____ Doldurulduğu Tarih: ____/____/____

Değerlendirenin Adı: _____

Yönerge:

Lütfen aşağıda listelenen her bir maddeyi okuyarak ölçeği doldurduğunuz. Kişinin problem davranışları ne kadar sergilediğini en iyi şekilde betimleyen ifadeye ilişkin rakamı işaretleyiniz. Lütfen tüm maddeler için değerlendirme yapınız. Puanlamalarınızı son bir ay içerisinde bireye ilişkin gözlemlerinize ve bireyle etkileşimlerinize dayalı olarak gerçekleştiriniz. Her bir maddeyi puanlamak için aşağıdaki kutuda verilen tanımları kullanınız.

- | |
|---|
| 0 = davranış ortaya çıkmamaktadır. |
| 1 = davranış ortaya çıkmaktadır ve hafif düzeyde sorun oluşturmaktadır. |
| 2 = davranış ortaya çıkmaktadır ve orta düzeyde sorun oluşturmaktadır. |
| 3 = davranış ortaya çıkmaktadır ve ağır düzeyde sorun oluşturmaktadır. |

Her bir madde için puanlama yaparken şunları göz önünde bulundurunuz: (a) davranış ne sıklıkta ortaya çıkıyor (örn., haftada bir mi, saatte bir mi), (b) davranışı durdurmak ne kadar zor (örn., çok kolay yeniden yönlendirilebiliyor mu, yoksa durdurulduğunda sinirleniyor mu) ve (c) davranış devam eden etkinlikleri ne kadar kesintiye uğratiyor (örn., görmezden gelinmesi kolay mı, yoksa tamamen etkinliği bozuyor mu).

I. Stereotipik Davranış Alt Ölçeği

(TANIM: benzer şekilde tekrarlanan amacı olmayan hareketler veya eylemler)

		Yok	Hafif Düzey	Orta Düzey	Ağır Düzey
1	TÜM VÜCUT (Tüm vücuduyla öne arkaya sallama, tüm vücuduyla sağa sola sallanma)	0	1	2	3
2	BAŞ (Başını sağa sola döndürme; başını öne arkaya sallama (evet-hayır gibi); başını çevirme)	0	1	2	3
3	EL / PARMAK (Ellerini sallama, Parmaklarını sıklatma veya kıvrma; ellerini çırpma; elini veya kolunu sallama veya silkeleme)	0	1	2	3
4	HAREKET (Daire çizerek dönme; kendi etrafında dönme; zıplama; hoplama)	0	1	2	3
5	NESNE KULLANIMI (Nesneleri çevirme veya döndürme; nesneleri elinde çevirme veya nesneyi vurma veya fırlatma; nesnenin elinden düşmesine izin verme)	0	1	2	3
6	DUYUSAL (Gözlerini kapatma; ellerine veya nesnelere yakından bakma veya gözünü dikme; kulaklarını kapatma; nesneleri koklama veya nesnelerin kokusunu içine çekme; yüzeyleri ovalama)	0	1	2	3

II. Kendine Zarar Verme Davranışları Alt Ölçeği

(TANIM: benzer şekilde tekrarlanan; vücutta kırmızılık/morarma, zedelenme veya diğer türlü yaralanmaya neden olma ihtimali olan hareketler veya eylemler)

		Yok	Hafif Düzey	Orta Düzey	Ağır Düzey
7	KENDİNE VURMA (Başına, yüzüne veya vücudunun diğer bir parçasına vurma ya da tokat atma)	0	1	2	3
8	KENDİSİNİ BİR YERE VEYA NESNEYE VURMA (Başını veya vücudunun bir bölümünü masaya, yere veya diğer bir yüzeye vurma ya da çarpma)	0	1	2	3
9	KENDİNE BİR NESNEYLE VURMA (Başına veya vücudunun diğer bir bölümüne nesne ile vurma ya da çarpma)	0	1	2	3
10	KENDİNİ ISIRMA (Elini, bileğini, kolunu, dudaklarını veya dilini ısırma)	0	1	2	3
11	ÇEKME (Saçını veya derisini çekme)	0	1	2	3
12	KENDİSİNİ OVALAMA, TIRNAKLAMA YA DA KAŞIMA (Kollarında, bacağına, yüzünde veya gövdesinde belli noktaları ovalama, tırnaklama ya da kaşıma)	0	1	2	3
13	PARMAĞINI VEYA NESNEYİ SOKMA (Gözüne parmak sokma, kulağına parmak sokma ya da gözüne veya kulağına bir nesne sokma)	0	1	2	3
14	DERİSİNİ YOLMA (Yüzündeki, ellerindeki, kollarındaki, bacaklarındaki veya gövdesindeki deriyi yolma)	0	1	2	3

III. Kompulsif (Zorlantılı) Davranışlar Alt Ölçeği

(TANIM: bir kurala göre sergilenen veya tekrar edilen davranış, "belli bir sıraya" göre yapılan şeyleri de içerebilir)

		Yok	Hafif Düzey	Orta Düzey	Ağır Düzey
15	DÜZENLEME / SİRALAMA (Belirli nesneleri belirli bir örüntüye göre düzenleme / yerleştirme; nesnelerin düz veya simetrik olmasına gereksinim duyma)	0	1	2	3
16	TAMAMLAMA / BÜTÜNLÜK (Kapıların kapalı veya açık olmasına gereksinim duyma; bütün nesneleri bir kap ya da alanın dışına çıkarma)	0	1	2	3
17	YIKAMA / TEMİZLEME (Vücudun belirli bölümlerini aşırı şekilde temizleme; kıyafetlerdeki pamukları veya dökülmüş iplikleri toplama)	0	1	2	3
18	KONTROL ETME (Kapıları, pencereleri, dolapları, elektronik aletleri, saatleri, kilitleri, vb. tekrarlı şekilde kontrol etme)	0	1	2	3
19	SAYMA (Nesneleri sayma; belirli bir sayıya kadar veya belirli bir şekilde sayma)	0	1	2	3
20	SAKLAMA / BİRİKTİRME (Belirli nesneleri toplama, biriktirme ya da saklama)	0	1	2	3
21	TEKRAR ETME (Rutin etkinlikleri tekrar etmeye gereksinim duyma; içeri girme / dışarı çıkma, merdiveni tırmanma / inme, kıyafetlerini giyme / çıkarma)	0	1	2	3
22	DOKUNMA / HAFİFÇE VURMA (Nesneler, yüzeylere veya insanlara dokunma, hafifçe vurma veya ovalama)	0	1	2	3

IV. Törenselle Davranışlar Alt Ölçeği

(TANIM: günlük yaşam etkinliklerini benzer şekilde gerçekleştirme)

		Yok	Hafif Düzey	Orta Düzey	Ağır Düzey
23	YEMEK YEME/YEMEK ZAMANI (Sadece belirli şeyleri yeme / içme konusunda şiddetli şekilde ısrarcı olma, sadece belirli şeyleri yemeyi / içmeyi tercih etme; belirli bir sıraya göre yiyecekleri yeme veya içecekleri içme; yemek yeme ile ilgili materyallerin belirli bir biçimde yerleştirilmesi konusunda ısrarcı olma)	0	1	2	3
24	UYUMA / UYKU ZAMANI (Belirli uyku öncesi rutinlerde ısrarcı olma; uyumadan önce odadaki nesneleri belirli bir sıraya / kurala göre düzenleme; uyurken belirli nesnelerin yanında olması konusunda ısrarcı olma; uyumadan önce veya uyurken diğer bir kişinin yanında olması konusunda ısrarcı olma)	0	1	2	3
25	ÖZ-BAKIM – BANYO ve GİYİNME (Banyoyu kullanma, yıkanma, duş alma, banyo yapma veya giyinmeyle ilişkili etkinlikler veya becerilerin belirli bir sırada olması konusunda ısrarcı olma; banyodaki nesneleri belirli bir şekilde düzenleme veya banyodaki nesnelerin yerinin değiştirilmemesi konusunda ısrarcı olma; belirli kıyafetleri giyme konusunda ısrarcı olma)	0	1	2	3
26	ULAŞIM / YOLCULUK (Belirli rotayı / yolu takip etme konusunda ısrarcı olma; araçlarda belirli bir yerde oturmaya gereksinim duyma; yolculuk sırasında belirli nesnelerin, örn., oyuncak veya materyal, yanında olması konusunda ısrarcı olma; yolculuk sırasında işaretler veya mağazalar gibi belirli şeyleri veya yerleri görmek veya onlara dokunmak konusunda ısrarcı olma)	0	1	2	3
27	OYUN / BOŞ ZAMAN (Belirli oyun etkinlikleri konusunda ısrarcı olma; oyun / boş zaman etkinlikleri sırasında kalıplaşmış bir rutini takip etme; oyun / boş zaman etkinlikleri sırasında belirli nesnelerin olması / erişilebilir olması konusunda ısrarcı olma; oyun sırasında diğer kişilerin belirli şeyler yapması konusunda ısrarcı olma)	0	1	2	3
28	İLETİŞİM / SOSYAL ETKİLEŞİMLER (Sosyal etkileşimler sırasında aynı konuyu / konuları tekrar etme; tekrarlı sorular sorma; sohbet sırasında belirli konularda konuşulmasında ısrarcı olma; etkileşimler sırasında diğerlerinin belirli şeyler söylemesi ve belirli şekilde tepkide bulunması için ısrarcı olma)	0	1	2	3

V. Aynılık/Tekdüzelik Davranışları Alt Ölçeği

(TANIM: değişime direnç, nesnelerin/olayların vb. aynı kalması konusunda ısrar etme)

		Yok	Hafif Düzey	Orta Düzey	Ağır Düzey
29	Nesnelerin (örn., oyuncaklar, araç-gereçler, mobilyalar, fotoğraflar, vb.) aynı yerde kalması konusunda ısrarcı olma	0	1	2	3
30	Yeni yerleri ziyaret etmeye itiraz etme	0	1	2	3
31	Yaptığı şey kesintiye uğratıldığında mutsuz olma	0	1	2	3
32	Belirli bir örüntü ile yürüme (örn., düz bir çizgide) konusunda ısrarcı olma	0	1	2	3
33	Aynı yerde oturmak için ısrarcı olma	0	1	2	3
34	Çevresindeki kişilerin görünümünde veya davranışlarındaki değişikliklerden hoşlanmama	0	1	2	3
35	Belirli bir kapıdan geçmek için ısrarcı olma	0	1	2	3
36	Aynı CD, teyp, kayıt veya müzik parçasının sürekli çalınmasından hoşlanma; aynı film/video veya bir film/videoyun bir parçasından hoşlanma	0	1	2	3
37	Etkinliklerin değiştirilmesine direnç gösterme; sınıf içindeki etkinlikler ya da ortamlar arasındaki geçişlerde zorluk yaşama	0	1	2	3
38	Her gün aynı rutin, ev işi, okul veya iş akışı / programı konusunda ısrarcı olma	0	1	2	3
39	Belirli şeylerin belirli zamanlarda gerçekleşmesi konusunda ısrarcı olma	0	1	2	3

VI. Sınırlı Davranışlar Alt Ölçeği

(TANIM: sınırlı ilgi alanına (etkinlik, oyun vb.) sahip olma)

		Yok	Hafif Düzey	Orta Düzey	Ağır Düzey
40	Tek bir konu veya etkinliğe (örn., trenler, bilgisayarlar, hava durumu, dinozorlar) düşün olma veya tek bir konu veya etkinlikle meşgul olma ya da ilgilenme	0	1	2	3
41	Belirli bir nesneye güçlü bir şekilde bağlı olma	0	1	2	3
42	Nesnenin tamamı yerine bir parçasıyla / bazı parçalarıyla (örn. kıyafetlerin düğmeleri, oyuncak arabaların tekerlekleri) meşgul olma ya da ilgilenme	0	1	2	3
43	Hareket eden şeylerle / hareketlerle meşgul olma ya da ilgilenme, hareket eden şeylere / hareketlere (örn., pervane ya da saat vb.) düşün olma	0	1	2	3

