

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNDA REGRESYON İLE
İLİŞKİLİ KLİNİK VE OTOİMMÜN DEĞİŞKENLER**

Dr. Cihan Aslan

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2016

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNDA REGRESYON İLE
İLİŞKİLİ KLİNİK VE OTOİMMÜN DEĞİŞKENLER**

Dr. Cihan Aslan

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Fatih Ünal

ANKARA

2016

ONAY SAYFASI



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

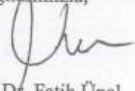
Sayı: 19057041-929/668
Konu: Dr.Cihan Aslan (Tez Sınavı)

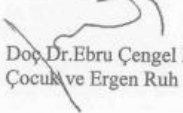
07/09/2016

Tıp Fakültesi Dekanlığına

Anabilim Dalımız araştırma görevlilerinden Dr. Cihan Aslan'ın "Otizm Spektrum Bozukluğunda Regresyon ile İlişkili Klinik ve Otoimmün Değişkenler " başlıklı uzmanlık tezi 06.09.2016 tarihinde değerlendirilmiştir ve başarılı bulunmuştur.

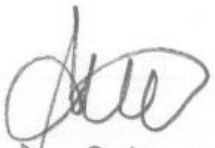
Saygılarımızla,


Prof.Dr. Fatih Ünal
Tez Danışmanı


Doç.Dr.Ebru Çengel Kültür
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hast. AD.


Prof.Dr. Ayla Aysev
Ankara Üniversitesi Tıp Fak. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hast.AD.


Doç.Dr. SADRIYE EBRU ÇENGEL
KÜLTÜR
Anabilim Dalı Başkanı


Prof. Dr. Bülent ALTUN
Dekan V.


Prof. Dr. MUSTAFA KEMAL ÖZKERMAN
Anabilim Dalı Başkanı

7543



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca akademisyen kimliğini tüm yönleriyle kendime örnek aldığım, tezimin bütün aşamalarında zengin bilgi ve tecrübesini hoşgörü ve sabırla paylaşan, öğrencisi olmaktan büyük onur duyduğum çok değerli danışman hocam Prof. Dr. M. Fatih Ünal'a,

Dört yıllık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve becerileriyle gelişimime büyük katkı sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Füsün Çuhadaroğlu Çetin, Prof. Dr. Psk. Ferhunde Öktem, Prof. Dr. Berna Özsungur, Doç. Dr. Sadriye Ebru Çengel Kültür, Doç. Dr. Devrim Akdemir, Doç. Dr. Dilşad Foto Özdemir ve Yrd. Doç. Dr. Tuna Çak Esen'e,

Tez çalışmamla ilgili yapıcı eleştiri ve önerilerinin yanı sıra, meslek seçimime sağladığı büyük katkıdan dolayı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ayla Aysev'e,

Araştırmanın oluşum, örneklem toplama ve değerlendirme aşamalarında katkılarını içtenlik ve güler yüzle paylaşan Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Banu Anlar ve Yrd. Doç. Dr. Bahadır Konuşkan'a,

Birlikte keyifle çalıştığım tüm asistan arkadaşlarım, bölüm psikologlarımız Şeniz Özusta ve Gülin Evinç, sosyal hizmet uzmanımız Ferda Karadağ, bölüm sekreterlerimiz ve diğer bölüm çalışanlarına,

Sahip oldukları sayısız erdemle en büyük yol göstericilerim olmuş, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen; canım annem, babam ve ablama,

Yaşamıma eşsiz bir güzellik ve ölçülemez derinlikte anlam katan biricik karım ve kızıma tüm içtenliğimle sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Cihan Aslan

ÖZET

Aslan, C. Otizm Spektrum Bozukluğunda Regresyon ile İlişkili Klinik ve Otoimmün Değişkenler. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Tezi, Ankara, 2016. Bu kesitsel çalışmada regresyon öyküsü olan ve klasik seyir gösteren Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) olgularının, otoimmün belirteçler ve klinik özellikler açısından farkları değerlendirilerek; regresyona özgü klinik değişkenler incelenmiştir. Araştırma grubu regresif seyir gösteren, 2-6 yaş arasında 24 OSB olgusundan; kontrol grubu ise aynı yaş aralığında, klasik seyir gösteren 26 OSB hastasından oluşmaktadır. Tüm katılımcılar DSM 5 ölçütlerine göre değerlendirilmiş, Çocukluk Otizm Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) ve AGTE (Ankara Gelişim Tarama Envanteri) uygulanmıştır. Ebeveynlerden Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDKL) ve Otizm Davranış Kontrol Listesi (ODKL) doldurmaları istenmiştir. Ayrıca hasta serumlarında, hücre yüzey antijenlerine karşı gelişen otoantikorlar (Anti-NMDA, Anti-CASPR2, Anti-LG1, Anti-Glutamat Tip AMPA 1-2, Anti GABA B, Anti-DPPX) ve Anti-GAD antikorundan oluşan otoimmün ensefalit paneli incelenmiştir. Çalışma sonucunda gruplar arasında sosyodemografik değişkenler, ÇODÖ, AGTE, ODKL ve SDKL puanları arasında fark bulunmamıştır. Erken dönem gelişim basamaklarının (dil gelişimi, tuvalet eğitimi, yürüme) regresyon grubunda daha erken kazanıldığı saptanmıştır. Hücre yüzey antijenlerine karşı gelişen otoantikorların çalışmaya alınan olguların hepsinde negatif olduğu gözlenmiştir. Fakat regresyon grubunda 5 (20,8%) hastada Anti-GAD antikoru pozitif saptanmıştır. Kontrol grubundaki hastaların tümünde ise bu antikor negatif bulunmuştur. Regresyon öncesi dönem ve regresyon sonrası tekrar kazanılan dil becerisi düzeyleri arasında doğru orantılı bir ilişki saptanmıştır. Regresyonda subakut/kronik başlangıcın, sosyal-öz bakım becerilerinde aksama ön planda olmak üzere çoğu sorun davranış örüntüsü ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, OSB'nin etyolojisinde otoimmünitenin özgül bir katkısının olabileceğini düşündürmekle birlikte, regresyonun klinik seyrine ilişkin yeni veriler sunmuştur.

Anahtar sözcükler: Otizm, regresyon, otoimmünite, ensefalit.

ABSTRACT

Aslan, C. Clinical Features and Autoimmune Variables Associated With Regression in Autism Spectrum Disorders. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Child and Adolescent Psychiatry, Ankara, 2016. In this cross-sectional case-control study it is aimed to investigate the differences between ASD (Autism Spectrum Disorders) cases with regression and without regression in terms of autoimmune markers and clinical manifestations and assess the regression specific features. The study group is consisted of 24 patients with autistic regression aged between 2-6 years. The control group is consisted of 26 nonregressive ASD patients with similar ages. All participants were assessed according to DSM 5 criteria, CARS (Childhood Autism Rating Scale) and ADST (Ankara Developmental Screening Test) were administered. All parents were asked to complete Aberrant Behavior Checklist (AuBC) and Autism Behavior Checklist (ABC) for their children. Also autoimmune encephalitis panel including neuronal surface autoantibodies (Anti-NMDA, Anti-CASPR2, Anti-LG1, Anti-Glutamat type AMPA 1-2, Anti GABA B, Anti-DPPX) and Anti-GAD antibody were assayed in serum samples. Results of the study indicated that there was no significant difference in CARS, ADST, AuBC, ABC scores between study and control groups. It was observed that early developmental milestones (i.e language skills, potty training, walking) were attained earlier in regressive group. There was no seropositivity of neuronal surface autoantibodies in any participant. However Anti-GAD antibodies were detected in the serum of 5 (20.8%) patients of children with autistic regression and of none of the controls. A significant direct relationship was found between the levels of language skills before the regression and regained after the regression. Gradual onset pattern of regression was shown to be associated with disruption in most of the behavioral domains especially social and self-help skills. According to our results, it is suggested that autoimmunity might have a specific contribution to the etiology of ASD. Also some novel findings related to the phenomenology of regression have been provided.

Key words: Autism, regression, autoimmunity, encephalitis.

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------|
| TEŞEKKÜR..... | iiiv |
| ÖZET | v |
| ABSTRACT..... | vi |
| SİMGELER VE KISALTMALAR..... | x |
| TABLolar | xii |
| 1 GİRİŞ | 1 |
| 2 GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1 OSB Tanımının Gelişimi | 3 |
| 2.2 Etyolojiye İlişkin Güncel Varsayımlar | 3 |
| 2.3 OSB’de Regresyon | 6 |
| 2.4 Regresyonda Etyolojik Etmenler | 6 |
| 2.4.1 Nöroinflamasyon ve Otoimmünite | 7 |
| 2.5 Otoimmün Ensefalit ve OSB | 11 |
| 2.6 MSS’de Hastalığa Neden Olan Otoantikörler..... | 12 |
| 2.6.1 Hücre İçi Antijenlere Karşı Gelişen Otoantikörler..... | 13 |
| 2.6.2 Hücre Yüzeyindeki Antijenlere Karşı Gelişen Otoantikörler | 14 |
| 3 AMAÇ | 18 |
| 4 VARSAYIMLAR | 18 |
| 5 YÖNTEM ve ARAÇLAR..... | 19 |
| 5.1 Araştırmanın Deseni | 19 |
| 5.2 Araştırmanın Yeri ve Zamanı | 19 |
| 5.3 Araştırmanın Örneklemi | 19 |
| 5.4 Örneklem Seçimi | 19 |
| 5.5 Değerlendirmede Kullanılan Araçlar | 21 |
| 5.5.1 Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu | 21 |
| 5.5.2 Çocukluk Otizmini Değerlendirme Ölçeği (Childhood Autism Rating Scale, CARS)..... | 21 |
| 5.5.3 Otizm Davranış Kontrol Listesi (Autism Behavior Checklist, AuBC) | 22 |

| | |
|---|----|
| 5.5.4 Sorun Davranış Kontrol Listesi (The Aberrant Behavior Checklist, ABC) | 23 |
| 5.5.5 Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE) | 23 |
| 5.6 Uygulama..... | 23 |
| 6.1.1 İndirekt İmmün Floresan Yöntemi ile Antikorların Saptanması | 25 |
| 5.7 Verilerin İstatistiksel Analizi | 25 |
| 6 BULGULAR..... | 26 |
| 6.1 Çalışma Gruplarındaki Çocukların Demografik ve Klinik Özelliklerine İlişkin Veriler..... | 26 |
| 6.1.1 Regresyon ve Kontrol Gruplarındaki Yaş Ortalamaları ve Cinsiyet Dağılımları ..26 | |
| 6.1.2 Regresyon ve Kontrol Gruplarında OSB'ye Eşlik Eden Tıbbi Durumlar | 26 |
| 6.1.3 Regresyon ve Kontrol Gruplarında Aile Yapısı | 27 |
| 6.1.4 Regresyon ve Kontrol Gruplarında Anne ve Babaların Çocuklarının Doğumundaki Yaş Ortalamaları..... | 27 |
| 6.1.5 Regresyon ve Kontrol Gruplarında Anne ve Babaların Eğitim Düzeyleri..... | 28 |
| 6.1.6 Regresyon ve Kontrol Gruplarında Anne ve Babalarının Çalışma Durumu | 28 |
| 6.1.7 Regresyon ve Kontrol Gruplarının Birinci ve İkinci Derece Akrabalarında Tıbbi Hastalık Öyküsü | 29 |
| 6.1.8 Regresyon ve Kontrol Gruplarında Ebeveynler Arasındaki Akrabalık Durumu ..29 | |
| 6.2 Regresyon ve Kontrol Gruplarında Erken Dönem Gelişim Özellikleri, ÇODÖ, SDKL, ODKL ve AGTE Puanlarının Karşılaştırılması..... | 29 |
| 6.2.1 Regresyon ve Kontrol Gruplarında Erken Gelişim Özellikleri | 30 |
| 6.2.2 Regresyon ve Kontrol Gruplarında ÇODÖ Puanları..... | 31 |
| 6.2.3 Regresyon ve Kontrol Gruplarında ODKL Puanları | 31 |
| 6.2.4 Regresyon ve Kontrol Gruplarında SDKL Puanları..... | 31 |
| 6.2.5 Regresyon ve Kontrol Gruplarında AGTE Puanları | 32 |
| 6.3 Regresyon ve Kontrol Gruplarında Otoantikor Pozitifliklerinin Karşılaştırılması | 32 |
| 6.3.1 Anti-NMDA, Anti-AMPA 1-2, Anti-CASPR2, Anti-LGII1, Anti-GABAB, Anti-DPPX Antikorları | 32 |
| 6.3.2 Anti-GAD Antikoru | 33 |
| 6.4 Regresyon Grubuna Özgü Klinik Özellikler..... | 33 |

| | |
|--|----|
| 6.4.1 Regresyon Grubunda Hastalık Belirtilerinin Başlangıç Yaşı, Regresyonun İlerleme Süresi, Regresyonun Başlangıcından Kan Alımına Kadar Geçen Süre, Regresyon Öncesi Dönem ve Değerlendirme Sırasındaki Kelime Sayıları | 33 |
| 6.4.2 Regresyon Grubunda Hastalığın Başlangıç ve Seyrine İlişkin Diğer Klinik Özellikler..... | 34 |
| 6.4.3 Regresyon Grubunda Anti-GAD Antikoru Pozitif ve Negatif Olguların Klinik Değişkenler Açısından Karşılaştırılması | 36 |
| 6.4.4 Regresyon Grubunda ODKL ve SDKL Puanarı Arasındaki İlişki..... | 37 |
| 6.4.5 Regresyon Grubunda ÇODÖ ile ODKL ve SDKL Puanları Arasındaki İlişki | 39 |
| 6.4.6 Regresyon Grubunda Belirtilerin Başlangıç Yaşı ile Yaş, Regresyonun İlerleme Süresi ve Hastalık Şiddetini Değerlendiren Ölçeklerin Puanları Arasındaki İlişki..... | 39 |
| 6.4.7 Regresyon Grubunda Regresyonun Başlangıç Şekli ile Ölçek Puanları, Regresyon Öncesi ve Sonrası Dönemlerdeki Kelime Sayıları Arasındaki İlişki | 39 |
| 6.4.8 Regresyon Grubunda Sosyal Becerilerdeki Kaybın Başlangıç Şekli İle Kafa Travması Öyküsü Arasındaki İlişki..... | 41 |
| 6.4.9 Regresyon Grubunda Erken Dönem Dil Gelişim Özellikleri, Regresyon Öncesi ve Çalışma Dönemindeki Kelime Sayıları (Regresyon Sonrası Tekrar Kazanılan) Arasındaki İlişki | 42 |
| 7 TARTIŞMA | 44 |
| 8 SONUÇ VE ÖNERİLER..... | 60 |
| KAYNAKLAR..... | 63 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|--------|---|
| AGTE | Ankara Gelişim Tarama Envanteri |
| AMPA | 2-Amino-3-Propionik Asit |
| BOS | Beyin Omurilik Sıvısı |
| CASPR2 | Contactin-Associated Protein |
| ÇDB | Çocukluğun Dezintegratif Bozukluğu |
| ÇODÖ | Çocukluk Otizmini Değerlendirme Ölçeği |
| DPPX | Dipeptidil Aminopeptidaz-benzeri Protein 6 |
| DSM | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı) |
| GABA | Gama Amino Bütirik Asit |
| GAD | Glutamik Asit Dekarboksilaz |
| LE | Limbik Ensefalit |
| LGI-1 | Leucine Rich Glioma Inactivated 1 |
| m-GluR | Metabotropik Glutamat Reseptörleri |
| MSS | Merkezi Sinir Sistemi |
| NMDAR | N-Metil-D-Aspartat Reseptörü |
| ODKL | Otizm Davranış Kontrol Listesi |
| OSB | Otizm Spektrum Bozukluğu |
| SDKL | Sorun Davranış Kontrol Listesi |
| VGKC | Voltaj Kapılı Potasyum Kanal Kompleksi |
| YGB | Yaygın Gelişimsel Bozukluk |

TABLOLAR

| | |
|---|----|
| Tablo-6.1 Yaş Ortalamaları (ay olarak) ve Cinsiyet Dağılımları..... | 26 |
| Tablo-6.2: OSB'ye Eşlik Eden Tıbbi Durumların Dağılımı..... | 27 |
| Tablo-6.3: Grupların Aile Yapısı..... | 27 |
| Tablo-6.4: Gruplardaki Anne ve Babaların Çocuklarının Doğumundaki Yaş Ortalamaları..... | 28 |
| Tablo-6.5: Anne ve Babaların Eğitim Düzeyleri | 28 |
| Tablo-6.6: Birinci ve İkinci Derece Akrabalardaki Tıbbi Hastalık Oranları | 29 |
| Tablo-6.7: Ebeveynler Arasındaki Akrabalık Durumu..... | 29 |
| Tablo-6.8: Grupların Erken Dönem Gelişim Özellikleri | 30 |
| Tablo-6.9: Regresyon ve Kontrol Gruplarında ÇODÖ Puan Ortalamaları..... | 31 |
| Tablo-6.10: Grupların ODKL Toplam ve Alt Ölçek <i>Puanları</i> | 31 |
| Tablo-6.11: Grupların SDKL Toplam ve Alt Ölçek <i>Puanları</i> | 32 |
| Tablo-6.12: Grupların AGTE Genel Gelişim ve Alt Test Puanları | 32 |
| Tablo-6.13: Gruplarda Anti-GAD Antikor Pozitifliğine Göre Dağılım | 33 |
| Tablo-6.14: Regresyon Grubunda Regresyona Özgü Klinik Değişkenler..... | 33 |
| Tablo-6.15: Araştırma Grubunda Başlangıç ve Seyre İlişkin Diğer Klinik Özellikler-1..... | 35 |
| Tablo-6.16: Araştırma Grubunda Başlangıç ve Seyre İlişkin Diğer Klinik Özellikler-2..... | 35 |
| Tablo-6.17: Regresyon Grubunda Anti-GAD Antikoru Pozitifliği ile Klinik Değişkenler Arasındaki İlişki..... | 36 |
| Tablo-6.18: Regresyon Grubunda ODKL ve SDKL Puanları Arasındaki İlişki..... | 38 |
| Tablo-6.19:: Regresyon Grubunda Belirtilerin Başlangıç Yaşı ile Yaş, Regresyonun İlerleme Süresi ve Hastalık Şiddetini Değerlendiren Ölçeklerin Puanları Arasındaki İlişki | 39 |
| Tablo-6.20: Regresyon Grubunda Regresyonun Başlangıç Şekli İle İlişkili Klinik Değişkenler..... | 40 |
| Tablo-6.21: Regresyon Grubunda Sosyal Becerilerdeki Kaybın Başlangıç Şekli İle İlişkili Klinik Değişkenler..... | 41 |

| | |
|--|----|
| Tablo-6.22: Regresyon Grubunda Sosyal Becerilerdeki Kaybın Başlangıç Şekli İle Geçirilmiş Kafa Travması Öyküsü Arasındaki İlişki..... | 41 |
| Tablo-6.23: Regresyon Grubunda Regresyon Öncesi ve Sonrası Dönemlerdeki Dil Becerilerinin Karşılaştırılması..... | 43 |
| Tablo-6.24: Regresyon Grubunda Cümlelerin Başlangıç Dönemi ile Çalışma Dönemindeki Konuşma Durumu Arasındaki İlişki..... | 43 |

1. GİRİŞ

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) sosyal etkileşim ve iletişimde gecikme ya da sapma, sosyal çevreye ilgisizlik, yineleyici-sınırlı-olağandışı davranış ve ilgiler ve aynılığın korunmasında ısrar ile kendini gösteren nörogelişimsel bir bozukluktur. Farklı kaynaklarda yaygınlığı %1.17-2 arasında bildirilen OSB'nin etyopatogenezi oldukça karmaşıktır ve olguların yalnızca %15-25'inde etyolojik etmenler net olarak belirlenebilmektedir(1-3). Klinik açıdan da heterojen bir görünüme sahip olan OSB olgularının % 32.1'inde yaşamın 15-30. ayları arasında daha önce kazanılmış becerilerin kaybı ile kendini gösteren bir gidiş bildirilmiştir(4, 5). Alanyazında 'regresyon' olarak ifade bulan bu tablonun etyolojisini belirlemek üzere araştırılan risk etmenlerine ilişkin bulgular var olan belirsizliği giderememiştir(6). Etiyolojisinin yanı sıra OSB olgularının üçte birini oluşturan bu alt grubun, klasik seyir gösteren vakalardan klinik özellikler ve beyin yapıları açısından farkları da net bir biçimde ortaya konulamamıştır. Bu nedenle regresyon gösteren çocuklar, OSB'nin çok etmenli etiolojisine ve değişken klinik özelliklerine yeni bulguların katılması açısından verimli bir araştırma alanı haline gelmiştir.

Günümüzde regresyonun ilerlemesini engelleyecek ya da düzelmesini sağlayacak olası tedavi seçeneklerinin gündeme gelmesi nedeniyle; regresyonu klasik seyir gösteren vakalardan ayıran biyolojik temellerin ortaya konması giderek önem kazanmaktadır (7). Bu açıdan steroidler, üzerinde durulması gereken seçeneklerden biri olarak görülmektedir (7). Steroidlerin regresif otizmin tedavisindeki yerine ilişkin bilgi oldukça sınırlı olmasına karşın; otistik regresyona eşlik eden epileptik bir tablo olan Landau-Kleffner Sendromu'nda ve Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom'a ikincil gelişen otizmde başarılı sonuçlar elde edildiği bilinmektedir (8, 9). Vaka bildirimlerinden elde edilen sonuçları destekler biçimde; yakın dönemde yapılmış geriye dönük bir çalışmada, steroid tedavisi alan regresyon olgularındaki klinik düzelmenin, bu tedaviyi almayan kontrol gruplarından daha iyi olduğu saptanmıştır (10).

Son yıllarda OSB'nin etiolojisinde immün yanıtta çeşitli farklılıklar ve otoimmüitenin tetiklediği nöroinflamasyonun varlığına ilişkin güçlü kanıtlar öne

sürülmüştür (11-13). Benzer biçimde özellikle B hücre aktivasyonunu içeren bir immün sistem bozukluğunun, OSB’de regresyonun gelişiminde bir risk etmeni olduğu bildirilmiştir (14). Fakat merkezi sinir sistemi(MSS) tutulumu gösteren (otoimmün ensefalit tablosu yaratan) antikolar ve OSB ilişkisi, çoğunlukla vaka bildirimleri ve hayvan çalışmaları kapsamında incelenmiştir. Akut ya da subakut başlangıç göz önünde bulundurulduğunda, otoimmün ensefalit ile regresyon arasında klinik seyir ve görünüm açısından daha fazla benzerlik olduğu dikkati çekmektedir. Dolayısıyla hem regresyon öyküsü olan hem de klasik seyirli OSB hastalarının, şimdiye kadar tanımlanmış otoimmün ensefalit belirteçleri açısından birlikte incelenmesinin önemli olacağı düşünülmektedir.

Çalışmanın amacı, regresyon öyküsü olan OSB olguları ile regresyon göstermeyen OSB vakalarının, otoimmün belirteçler ve klinik özellikler açısından farklarını araştırmak ve regresyona özgü klinik değişkenleri incelemektir.

Çalışmamız OSB ile otoimmün ensefalit belirteçleri arasındaki ilişkiyi farklı klinik özellikler (regresyon ve klasik seyir) bağlamında inceleyen öncü çalışmalardan biri olması açısından önem taşımaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 OSB Tanımının Gelişimi

Otizm ilk kez 1943 yılında Leo Kanner tarafından ‘çok değişken nörogelişimsel bir bozukluk’ olarak tanımlanmıştır.1979’da Wing ve Gould (otizmin a) sosyal etkileşimde bozukluk, b) iletişim becerilerinde kısıtlılık, c) olağandışı tekrarlayıcı davranışlar şeklinde ayrılan temel belirti kümeleriyle nitelendirilebileceğini belirtmişlerdir.

DSM-IV-TR(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revised –2000) tanı sınıflama sisteminde ‘Yaygın Gelişimsel Bozukluklar (YGB)’ana başlığı altında birbirlerinden ayrı tanımlanan tüm tanılar (Otistik Bozukluk, Asperger Bozukluğu, Atipik Otizm, Çocukluğun Dezintegratif Bozukluğu, Rett Bozukluğu, Başka Türü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk)2013’te yayınlanan DSM-5’te OSB olarak ortak bir çatı altında ele alınmaya başlamıştır. Rett Bozukluğu genetik etyolojisi nedeniyle bu tanı kümesinden çıkarılmıştır.

2.2 Etiyolojiye İlişkin Güncel Varsayımlar

OSB’nin etyopatogenezi oldukça karmaşıktır ve olguların yaklaşık 1/4’ünde etyolojik etmenler aydınlatılabilmektedir(3). En çok üzerinde durulan genetik etkenler dahi olguların ancak %10-25’inde gösterilebilse de kalıtılabilirliğin daha yüksek olması, erkek/kız oranınının 4/1 oluşu ve kardeşler arasında hastalığın tekrarlama riskinin ortalama% 10,3olarak bildirilmesi;otizmin çok etmenli bir hastalık olduğunu göstermektedir(15-18). Birbirinden farklı ya da birbiriyle ilişkili mekanizmaları gündeme getiren pek çok varsayım üzerinde durulmaktadır.

- ***Genetik Bileşen:***

Monozigot ikizlerde hastalığın ortaya çıkma oranının dizigotlara göre %90 daha fazla olması, etyolojide kuvvetli bir genetik yatkınlığı gündeme getirmiştir. OSB vakalarının yaklaşık %10'u bilinen çeşitli genetik bozukluklarla ilişkili bulunurken, kritik önem taşıyan bir lokus hâlâ belirlenememiştir(19). Bu durum OSB'nin 'çok etmenli geçiş gösteren genetik hastalıklar' içinde değerlendirilmesine neden olmuştur. Son dönemde tanı amaçlı değerlendirmede daha sık kullanılmaya başlanan 'karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (aCGH)' yöntemi ile etyolojisi bilinmeyen olguların %7-10'unda klinik olarak anlamlı kopya sayısı değişiklikleri (de novo genomik dengesizlikler) tanımlanmıştır(20, 21). Otizmle ilişkilendirilmiş kopya sayısı değişiklikleri arasında en sık 16p11.2, 7q21 ve 15q13.3 delesyonları gözlenmiştir(20, 22).

- ***Perinatal ve Toksik Risk Etmenleri:***

İleri ebeveyn yaşı, ebeveyn yaşları arasındaki farkın artışı, psikiyatrik ilaç kullanımı, annedeki kanama bozuklukları, teratojenik etmenler, immünotoksik maddeler (böcek ilacı (pestisit), poliklorlu bifeniller (PCB), polibromlu difenil eter (PBDE)), ailevi otoimmün hastalıklar ya da gebelikle birlikte başlayan diyabet, diğer maternal tıbbi durumlar (obezite, çölyak hastalığı, folik asit, B2-B6-B12 vitaminleri ve çinko eksikliği, allerji/astım gibi immünojenik bozukluklar), hava kirliliği (ağır metal, ozon, mazot, klorlu çözücü içeriği açısından) OSB ile ilişkilendirilmiştir(23-27).

- ***Nöroimmün Ağ:***

Son yıllarda OSB olguları ve sağlıklı kontrollerinin, transkriptomik analizler ile karşılaştırıldığı postmortem çalışmalarda; birlikte ifade bulan, 'nöronal modül' ve 'immün modül' şeklinde tanımlanmış iki bileşenin oluşturduğu bir gen ağı olduğu öne sürülmüştür. İmmün modüldeki inflamatuvar genlerin üstayarlanımı (up

regulation) ile nöronal modüldeki otizme yatkınlık yarattığı bilinen genlerin ifade bulmasında artış olduğu ortaya konmuştur(28).

- ***Enfeksiyonlar ve Bağışıklama Yöntemleri:***

Rubella ve sitomegalovirus (CMV) başta olmak üzere pek çok viral etkenin OSB'nin gelişimine katkı sağladığı öne sürülmüştür (29, 30). Bazı aşı bileşenlerinin OSB'ye neden olduğuna ilişkin varsayımlar, yeterli sayıda ve nitelikte kanıt olmaması nedeniyle günümüzde çok büyük oranda kabul görmemektedir(13).

- ***Gastrointestinal Sistem:***

Beyin ve bağırsak florası arasındaki etkileşimin OSB'nin gelişiminde ve belirti şiddetinin artmasında rol oynadığına ilişkin kanıtlar öne sürülmüştür(31).

- ***Endokrin Sistem:***

Epidemiyolojik çalışmalar, OSB'nin başta steroid işlevlerinde olmak üzere bazı endokrin düzensizlikler ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (32). Ayrıca Endokrin Sistemi Bozan (Endocrine Disrupting Chemicals-EDCs) ftalat, tütün, bisfenol A (BPA), polibromine difenil eter gibi etmenler ile perinatal etkileşimin OSB ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (33).

- ***Nörogelişimsel Model:***

Öne sürülen çok çeşitli nörobiyolojik varsayım ve pek çok beyin bölgesinde saptanan farklılıklar ile birlikte OSB'nin etyopatogenezi karmaşıklığını ve gizemini korumaktadır (34). Öte yandan erişkin olgularda bildirilen patolojik bulgulardan çok, erken dönem beyin gelişimindeki değişikliklerin OSB ile daha çok ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Nöronal göç(35), bağlantı ve esneklik (plastisite)(36), beyaz cevherin nöronal yapılanması(37), sinaptik(38)ve dendritik(34)olgunlaşmada

(maturasyon) aksama, anormal serotonin metabolizması veya taşınması(39) gibi erken gelişimsel süreçlerdeki patolojiler OSB ile ilişkilendirilmektedir.

2.3 OSB’de Regresyon

OSB’li olguların çoğunda, zorluklar ve gelişimsel gerilikler bakım verenler tarafından gelişimin erken döneminde bildiriliyor olsa da; bir grup çocukta yaşamın ilk 1-2 yılındaki normal gelişimi izleyen dönemde, birden ya da aşamalı olarak kazanılmış becerilerin kaybı söz konusu olmaktadır. Bu durum alanyazında ‘*regresyon*’ olarak ifade edilmektedir(40).

Gelişimsel regresyon ya da öncesinde kazanılan becerilerin kaybı yaklaşık 50 yıldır tartışılmaktadır(41). Leo Kanner otizmi ilk kez tanımlarken regresyona yer vermemiştir. Fakat 1956 yılında yayımladığı kitabında 18-20. aylara kadar normal gelişim gösteren alt tipten söz ederek, ‘dil alanında regresyon’ varlığını ortaya koymuştur. Sonrasında regresyon, ‘Gecikme ve Kayıp’ (42, 43), ‘Plato’ (42, 44) gibi kavramlarla tanımlanmaya çalışılmıştır. ‘Potansiyel bir biyolojik belirteç’ arayışı bağlamında ‘Otizmin Alt Tipi’ (45) olarak önem kazanan regresyon için hâlâ işlevsel ve tutarlı bir tanım olmasa da, alanyazında ‘Yaşamın 2. yılında kazanılmış becerilerin kaybı’ kabul görmüştür (42). Yapılan bir meta analizde regresyonun başlangıç yaşının, ortalama 1,8 yıl olduğu bildirilmiştir(5). Kayıp yaşanan birincil alanlar dil becerileri, sosyal ilgi, uyumsal işlevsellik ve motor beceriler şeklinde gruplandırılmıştır. Bu alanlardan birinde ya da daha fazlasında regresyon gelişen hastaların sayısı azımsanmayacak düzeyde olsa da, bu grubun OSB içerisindeki yaygınlığı konusunda henüz netlik sağlanamamıştır (13).

2.4 Regresyonda Etyolojik Etmenler

Şimdiye kadar regresyonun etyolojisine yönelik en çok çalışılan risk etmeni epilepsi olmuştur. Fakat bulgular tutarlı değildir. Sonrasında incelenen kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşılı, gastrointestinal sorunlar, mitokondriyal hastalıklar, perinatal hastalıklar ve viral enfeksiyonlar açısından regresyon öyküsü olan OSB

vakaları ile klasik seyir gösterenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Genetik ve nörogörüntüleme çalışmaları da var olan belirsizliği gidermek konusunda yetersiz kalmışlardır (40, 45-48). OSB’de altta yatan nörobiyolojik mekanizmalara ilişkin bazı ipuçlarının sağlanması ve olası alt tiplerin belirlenmesi açısından, OSB içindeki tahmini yaygınlığı %32.1 olan ‘regresyon’ olgularında etyolojik risk etmenlerinin incelenmesi önem kazanmıştır(6).

Başta ‘Anti-N-metil D-aspartat (NMDA)Ensefaliti’ olmak üzere, regresyonun ön planda olduğu otoimmün ensefalit olguları, MSS’de otoimmünite ile ilişkili bir aksamanın rol oynayabileceğini düşündürmüştür(49). Regresyonun patogenezinde ‘Biyolojik Vuruş’ niteliği taşıyan ‘immün yanıtta değişiklikler’ araştırılması gereken önemli bir alan olarak görülmeye başlamıştır(14, 50).

2.4.1 Nöroinflamasyon ve Otoimmünite

OSB’nin etyolojisi henüz aydınlatılamamış olsa da çeşitli ipuçları değişmiş immün yanıt ile OSB arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir.

Çok sayıda çalışmada, OSB ile ailede otoimmün hastalık görülme sıklığı arasında bir ilişki olduğu öne sürülmüştür(51-53). Bu ilişki ilk olarak vaka bildirimleriyle ortaya konulmuştur(54).Sonrasında geniş toplum temelli epidemiyolojik çalışmalarda yaklaşık % 40 oranında birliktelik olduğu gösterilmiştir(55, 56). Otoimmün hastalık görülme olasılığının, ailede otoimmün hastalık yaygınlığı ile doğru orantılı olduğu bilgisinden yola çıkılarak, OSB’de de otoimmün bir bileşen olduğuna ilişkin hipotezler artmış ve etyolojide immün sistemin rolünü araştıran çalışmalar ağırlık kazanmıştır.

OSB’de immünitedeki bozukluğu yansıtan pek çok inflamatuvar sitokin ve immünolojik belirteç ortaya konmuştur (57). Birçok çalışmada serum ve beyindeki antikorlar, serum sitokinleri, kemokinler, doğal öldürücü hücreler ve adezyon molekülleri gibi çeşitli immün sistem bileşenleri açısından OSB tanısı olan çocukların istatistiksel olarak anlamlı farklılıklara sahip oldukları gösterilmiştir. Bu

çalışmaların bazıları uygun kontrol grupları içermedikleri, bazıları küçük örneklemeleri, diğerleri ise benzer çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edildiği için eleştirilmiştir. Yine de tüm sonuçlar, immün aracılardan düzey ya da profillerindeki farklılıklar ile OSB arasında bir ilişki olduğunu düşündürmüştür. Örneğin OSB tanısı ile izlenen çocuklarda saptanan Ig G ve Ig M düzeylerindeki düşüklüğün immünitedeki aksamayı işaret ettiği öne sürülmüştür. Benzer şekilde IL-6, IL-12 ve IFN- γ gibi proinflatuar sitokinlerde artış ve IL-10 ve TGF- β 1 gibi anti-inflatuar sitokinlerde azalma, OSB’de artmış immün yanıt göstergesi olarak yorumlanmıştır. Kemotaktik faktör olarak işlev gören MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted) ve eotaksin gibi kemokinlerin düzeylerinde artış ve bu artışın davranış bozuklukları ile doğru orantılı olduğu bulunmuştur. Fakat MSS’deki immün yanıtta anahtar rol oynayan adezyon moleküllerinden PECAM-1(Platelet endothelial cell adhesion molecule)’in, OSB tanısı konan çocuklardaki düşüklüğünün anlamı henüz ortaya konamamıştır.

Öte yandan monosit, doğal öldürücü ve T hücre yanıtlarındaki artış(58-60), proinflatuar sitokin ve kemokin üretiminde artış, düzenleyici T hücre ya da IL-10 ve TGF- β 1 üretimindeki azalma(59, 61) OSB’nin otoimmünite ile ilişkisini ortaya koyan bulgular olarak değerlendirilmiştir. OSB ve özgül otoimmün hastalıklar arasında net bir ilişki tanımlanamamış olsa da bu bulgular immün yanıtın düzenlenmesindeki bozukluğun ya da aksamanın OSB ile ilişkili olabileceğini göstermiştir.

Son dönemde OSB’deki olası immün belirteçlerin belirlenmesine yönelik yapılan çalışmalarda, MSS’nin makrofajı olarak bilinen ve immün savunmada ilk sırayı alan mikrogliaya dikkat çekmektedir. Vargas ve arkadaşları OSB’li olguların beyin dokularında artmış mikroglia ve astroglia etkinliği ile kendini gösteren, nöroglial yanıtta ileri düzeyde artış saptamışlardır(50, 62). Artmış nöroglial etkinlik, özellikle serebellumdaki granüler hücre tabakası ve beyaz maddede belirgin bulunmuştur. Ek olarak beyinde proinflatuar mekanizmaların etkin olduğu hipotezini destekler biçimde, BOS’ta MCP-1 artışı ortaya konmuştur ve bu durum beyin dokusunu inceleyen çalışmalardaki makrofaj/mikroglia etkinliği ile

ilişkilendirilmiştir (50). Morgan ve Courchesne'nin çalışmalarında da benzer sonuçlar elde edilmiş, OSB'deki mikrogliya etkinliği nörona özgül bir yanıt olarak yorumlanmıştır (63, 64)Öte yandan mukozada saptanan lenfositik infiltrasyonun, otoimmün bir süreci işaret ettiği düşünülmüş, OSB olgularının bağırsaklarında lenfositik infiltrasyon varlığı bildirilmiştir (65-67). Her ne kadar çocuk ve erişkin OSB olgularının beyin dokularında artmış lenfosit infiltrasyonu olduğuna ilişkin kanıt olmasa da, intrauterin ya da erken postnatal gibi erken nörogelişimsel dönemde beynin etkilenmiş olabileceği düşünülmüştür.

İmmünogenetik, OSB ve immün sistem arasındaki ilişkinin genetik boyutunu temel olarak HLA (human leukocyte antigen)kapsamında araştıran bir alan olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bağlamda yapılan araştırmalarda MHC (major histocompatibility complex) sınıf I, II ve III alelleri ile OSB arasında ilişki bulunmuştur. Stubbs ve arkadaşları OSB tanısı olan çocukların ebeveynlerinin, kontrol gruplarına göre anlamlı ölçüde daha fazla ortak HLA antijeni taşıdıklarını öne sürmüşlerdir(68). Torres ve arkadaşları da OSB olgularında HLA-A2 alellerinde belirgin düzeyde artış olduğunu göstermişlerdir (69). MHC sınıf II alellerinden romatoid artrite yatkınlık yaratan HLA-DRB1*04ve HLA-DR11'nin OSB ile ilişkili olduğu saptanmıştır (70, 71).MHC sınıf II genlerinin koruyucu işlevi olduğuna ilişkin ortaya atılan görüşler kapsamında, yakın dönemde yayımlanan bir meta analizde; otizm ve romatoid artrit, HLA-DR B1*13 adında koruyucu nitelikte ortak bir MHC II aleline sahip oldukları ortaya konmuştur (72). Öte yandan MHC sınıf III genlerinden, C4 kompleman alelleri de OSB ile ilişkili bulunmuştur(73, 74). Bu bulgulara ek olarak immün düzenlemeden sorumlu MET proto-onkogen tirozin kinaz, serin ve treonin kinaz C geni PRKCB1, PTEN tümör baskılayıcı gen, Reelin, doğal öldürücü hücreler ve MIF (makrofaj baskılayıcı faktör)ile ilişkili bazı genlerin OSB ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(65, 66, 75).

Yapılan diğer çalışmalarda transkripsiyonun düzenlenmesindeki epigenetik aksamaların, otoimmün hastalık gelişiminde çok önemli bir rolü olduğuna ilişkin kanıtlar öne sürülmüştür(67, 76, 77). Rett Sendromu, Frajil X ve diğer OSB ile birliktelik gösteren genetik sendromların epigenetik değişkenlerle ilişkili olduğunun

ortaya konulmasıyla birlikte OSB'nin etyolojisinde epigenetik mekanizmaların etkin olduğu görüşü yaygınlaşmıştır. Frajil X ve Rett Sendromu'nun gelişiminden sorumlu tutulan metil CpG bağlayan protein 2 (MECP2) gen mutasyonlarının, gen ve çevre etkileşiminin en güzel örneklerinden biri olduğu gösterilmiştir (78, 79). Bu bağlamda, MECP2 gen mutasyonları OSB'nin etyolojisinde epigenetik mekanizmaların anlaşılması açısından önem kazanmıştır(80-83).

Antikor aracılı immün yanıt değişimlerini inceleyen çalışmalarda elde edilen sonuçlar kapsamında, maternal antikorlar ile çocuktaki otoantikorların birbirleri ile ilişkili olup olmadığı konusunda henüz bir fikir birliği sağlanamamıştır. Bunların birbirinden farklı iki bileşen olarak ele alınması gerektiği kanısına varılmıştır. Çok sayıda çalışmada OSB olgularında, beyin ve MSS'e duyarlı antikorlar saptanmıştır(53).Fakat antikorların bağlandığı özgül antijenler net bir şekilde tanımlanamamıştır. Beyindeki GABAerjik ara nöronlar üzerindeki bazı antijenler, GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) ve MBP (Myelin Basic Protein) gibi antikor hedefleri gösterildiyse de tutarsız ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir(75, 84, 85).Artışın saptandığı serebellum proteinlerine duyarlı antikorlar ile Anti-MBP antikorlarının doğrudan patolojik etkiye sebep olup olmadıkları hâlâ tartışılmaktadır. Bu antikorların öncesinde oluşmuş hasara yanıt olarak artış gösterdikleri hipotezi de geçerliliğini korumaktadır.

OSB'li çocuklardaki otoantikordardan farklı olarak, OSB'li çocukların annelerinde bulunan ve fetal beyin proteinlerine bağlanma özelliği gösteren antikorları inceleyen bir çalışmaya rastlanamamıştır. Annede henüz patojenitesi ortaya konmamış bir antikorun, bebekte OSB gelişimine katkı sağladığına ilişkin güçlü kanıtlar öne sürülmüştür(86-90). Dalton ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, OSB olgularının annelerinden elde edilen antikorlar, gebe farelere enjekte edilmiş ve sağlıklı çocukların annelerinden elde edilen serumların enjekte edildiği farelerin yavrularından farklı olarak otistik davranışlar gösterdiği gözlemlenmiştir(91).Sonrasında aynı desende IgG sınıf antikorlarla yapılan çalışmalarla da benzer sonuçlara ulaşılmıştır (90, 92). Fakat bu antikorların doğrudan patolojik etkileri ya da hedef antijenleri henüz tanımlanamamıştır.

OSB’li bireylerin postmortem beyin örneklerinde pek çok çalışma grubu tarafından, artmış mikroglia etkinliği ve sitokin üretiminde artış bildirilmiştir. Bu bulgular ışığında, OSB’de nöroinflamasyon varlığı gündeme gelmiştir(13). Öte yandan geniş toplum temelli epidemiyolojik çalışmalarda OSB ile ailede otoimmün hastalık yaygınlığı, bazı MHC kompleks haplotipleri, çok yüksek düzeylerde çeşitli inflamatuvar sitokinler ve kanda saptanan immünolojik belirteçler arasında ilişki saptanmıştır. Bu bulgular OSB’nin en azından bir alt grubunda otoimmün mekanizmaların önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmüştür.(93).

2.5 Otoimmün Ensefalit ve OSB

Otoimmün Ensefalit akut ya da subakut başlangıçlı ensefalopati, nöbet, bilişsel bozulma ve nöropsikiyatrik belirtilerle kendini gösteren klinik bir tablodur(94).Paraneoplastik ve paraneoplastik olmayan limbik ensefalit (LE), ekstra limbik ensefalit (ELE) ve panensefalit şeklinde tanımlanan klinik alt tipleri bulunmaktadır(95).Olguların bir kısmı ise negatif serolojileri nedeniyle ‘Seronegatif Otoimmün Ensefalit’ olarak sınıflandırılmaktadır(95, 96).

Alanyazında en çok yer almış alt tip olan LE, amnezi, konfüzyon, ajitasyon, kişilik değişiklikleri, varsanılar, nöbet, uyku bozukluğu gibi belirtilerin yanı sıra medial temporal lob ve hipokampusta sinyal değişikliklerinin görülebildiği bir tablodur (97). Onkonöral antikorların (hücre içi antijenlere karşı gelişen)neden olduğu paraneoplastik olgulara ilk kez 1960’larda rastlanmıştır. Bunlara son yıllarda paraneoplastik olmayan vakalar da eklenmiştir. Böylece sadece erişkinlerde değil, çocuk ve ergenlerde de otoimmün ensefalitlere(ağırlıklı olarak LE’ye) olan ilgi ve farkındalık artmıştır (94, 98-102).Genellikle tümör saptanmayan ve klinik görünümünde psikiyatrik ve bilişsel belirtilerin ön planda olduğu gözlenen LE olgularının, hücre yüzeyindeki antijenlere karşı gelişen otoantikorlarla ilişkili olduğu anlaşılmıştır(103). Kısa sürede bu grup içerisinde pek çok otoantikor tanımlanmıştır. Hücre yüzeyindeki antijenlerin sorumlu olduğu LE, onkonöral antikorlarla gelişen paraneoplastik formdan daha sık görülmeye başladığı ve bazen tanı koymayı oldukça

güçleştirecek şekilde ‘saf psikiyatrik’ bir tablo oluşturabildiği için önem kazanmıştır(104, 105).Yıllar içinde bu tablonun çocuklarda görülme sıklığının gittikçe arttığı da bildirilmiştir(106). Dolayısıyla,otoimmün ensefalit tablosundan sorumlu otoantikorların bağlandıkları antijenlerin yerleşimi(hücre içi ya da hücre yüzeyi); immünopatolojik mekanizma açısından belirleyici olduğu için, klinik görünümde farklılık yaratmaktadır.

Sonuç olarak, MSS’de hastalığa neden olan bazı otoantikorla ile ilişkili klinik tablolar ve laboratuvar çalışmaları gözden geçirildiğinde, özellikle regresyon öyküsü olan vakalar başta olmak üzere OSB’nin patogeneğinde bir otoimmün ensefalit tablosunun etkili olabileceği düşünülmektedir.

2.6 MSS’de Hastalığa Neden Olan Otoantikorlar

MSS’de hastalığa neden olan otoantikorlar otoimmün ensefalit gelişiminden sorumlu olmakla birlikte, antijenlerin yerleşim yerlerine göre hücre içi ve hücre yüzeyi şeklinde iki gruba ayrılır(94).

- *Hücre içi antijenler :*
 - Ia: Onkonöral antijenler : Hu, Yo, Ri, CV2, amphiphysin, Ma2
 - Ib: SOX ve ZIC
 - Ic: GAD (Glutamik Asit Dekarboksilaz), Adenilat siklaz, homer
- *Hücre yüzeyindeki antijenler :*
 - Voltaj Kapılı Potasyum Kanal Kompleksi (VGKC)
 - Contactin-Associated Protein 2 (CASPR2)
 - Leucine-Rich Glioma-Inactivated Protein 1 (LGI1)
 - NMDA(N-metil D-aspartat),
 - AMPA (2-Amino 3-Propionik Asit) tip 1-2
 - GABAB (Gama Amino Butirik Asit B)

- DPPX (Dipeptidil Aminopeptidaz-benzeri Protein 6)

Elde edilen veriler ışığında hücre içi antijenlerden GAD ve hücre dışı antijenlerden VGKC(CASPR2 ve LG1),NMDA, AMPA tip 1-2, GABA B,DPPX reseptörleri önem kazanmaktadır.

2.6.1 Hücre İçi Antijenlere Karşı Gelişen Otoantikörler

- **Anti-GAD Reseptör Antikoru**

Hücre içi antijenlere bağlanan otoantikörlerin büyük kısmını oluşturan onkonöral antikörlerin, tümörlerle birlikteliğinin sık olduğu bildirilmiştir. Bu yüzden paraneoplastik antikörler olarak da isimlendirilmişlerdir. Onkonöral antikörlerin yarattığı tablolardan farklı olarak, Anti-GAD antikoru ile ilişkili nörolojik sendromlar genellikle paraneoplastik değildir(107-109).Anti-GAD antikoru Tip1 DM, Stif Person Sendromu, Temporal Lob Epilepsisi ve Serebellar Ataksi ile ilişkili bulunduğu gibi; paraneoplastik olmayan Limbik Ensefalit olgularında da yüksek titrelerde saptanmıştır(94, 110-117).

Hipokampus hasarı gösterilen, Anti-GAD antikoru ile ilişkili pediatrik limbik ensefalit olgularının bildirilmesi, bu durumun OSB'nin etyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür(117, 118).Benzer şekilde Anti-GAD antikorusunun, OSB patogeneğinde büyük önem taşıyan serebellar purkinje hücrelerindeki hasar ve kayıpla ilişkili olduğu çok sayıda laboratuvar çalışmasında ortaya konmuştur(119-122).

2.6.2 Hücre Yüzeyindeki Antijenlere Karşı Gelişen Otoantikörler

- **Anti-NMDAR Antikoru**

NMDAR iyonotropik glutamat reseptör (iGluRs) ailesinin bir üyesidir. NMDAR antikoru ile gelişen ensefalit, oldukça iyi tanımlanmış immünolojik bir

sendromdur. Erişkin popülasyonda % 80 oranında kadınlarda, sıklıkla ovaryan teratom ile birlikte görülür(109). Özellikle erişkin erkeklerde ve çocuklarda, %40 oranında tümör birlikteliği olmadan nörolojik belirtiler gelişir ve böylece limbik ensefalit tablosuna yol açar. (123, 124).Hastalık ani başlayan nöropsikiyatrik belirtiler (hafıza kaybı, kişilik ve davranış değişiklikleri, ajitasyon, katatoni, psikoz)ve nöbetleri izleyen diskinezi, distoni, bilinç kaybı, uyku bozukluğu ile kendini gösterir(123-125).Bazı vakalarda ise, klasik basamaklı seyirden farklı olarak; baskın bir biçimde ya da yalnızca psikiyatrik belirtiler, distoni ya da epilepsi görülebilir(126, 127). Genelde ensefalopati olmaksızın pek çok belirtinin bir arada görüldüğü görece hafif vakalar da tanımlanmıştır(126).Ensefalit gelişen ve kısmi fenotipik özelliklere sahip vakalarda ifade edici disfazi ve mutizmtipik olarak görülmektedir. Kelime bulma (adlandırma) zorluğutanı için önemli bir ipucu olarak gösterilmektedir(128).

Anti-NMDAR ensefaliti, Akut Dissemine Ensefalomiyelit (ADEM)'den sonra çocuklarda en sık görülen otoimmün ensefalittir (129). Pek çok çalışmada, erişkinlerden farklı olarak çocuklarda; tümörün eşlik etmediği, cinsiyetler arasında sıklık farkının olmadığı ve başlangıç belirtilerinin erişkinlerden farklı olabileceği öne sürülmüştür(130-135). Anti-NMDAR antikorunun pozitif saptandığı, davranışsal sorunlar, hareket bozukluğu ve konuşmada gerilemenin hâkim olduğu, nadiren nöbet ve tümörün rastlandığı pediatrik vakalar da bildirilmiştir(126, 131, 134-138).Özellikle 3 yaş altındaki olgularda 'otistik regresyon' tanısını gündeme getiren, sosyal etkileşim ve iletişim becerilerinin kaybı, temel belirti grubunu oluşturabilmektedir (139).

- **Anti-AMPAR Antikoru**

AMPAR, NMDAR gibi iGluRs ailesi içerisinde yer almaktadır. Anti-AMPAR antikoru ile gelişen ensefalitin klinik görünümünün, Anti-NMDAR ensefalitine göre daha fazla değişkenlik gösterdiği gözlenmiştir(105). Bu durum kısa dönem hafıza kaybı, konfüzyon, duygusal ve davranışsal değişimlerin baskın olduğu klasik limbik ensefalit olgularında daha sık bildirilmiştir(140, 141). Yine limbik

bölgelerin etkilendiği yaygın ensefalit ile ilişkili nöbet, psikiyatrik belirtiler (kaygı ve duygu durum bozuklukları), ataksi, hareket bozukluğu, afazi ve nöropati gibi çeşitli belirtilerin tabloya eklenebildiği gösterilmiştir (141, 142). Fulminan ensefalit gelişen birkaç olgunun yanı sıra (143, 144), ajitasyon, agresyon, konfüzyon ya da akut psikoz benzeri psikiyatrik belirtilerin ön planda olduğu atipik görünüm de bildirilmiştir(94, 141). Bu olguların % 30'unda diğer yüzey antijenleri (GABABR, NMDAR, LGII, VGCC) ya da hücre içi antijenler (SOX1, Hu, amphiphysin, GAD) ile ilişkili antikolar da pozitif saptanmıştır (140, 141, 145). Bu bulgular immün yanıtların birbiri üstüne etkinleşmesinin, Anti-AMPAR ensefalitinin klinik görünümündeki karmaşıklığı bazı yönleriyle açıklayabileceğini düşündürmüştür(140, 141). Ek olarak çalışmalarda, %65 oranında tümör (timus, akciğer, meme) birlikteliği bildirilmiştir(140, 141).

Anti-AMPAR ensefalitinin klinik ve fizyopatolojik özellikleri, çoğunlukla sınırlı sayıda vaka bildiriminden elde edilen verilerle açıklanmaya çalışılmıştır. Bunun yanı sıra, Anti-AMPAR antikoru ile oluşan sinaptik düzeydeki bozukluğun ve AMPA-NMDA reseptörleri arasındaki dengesizliğin sosyal becerilerde aksama ve OSB tablosu yarattığını bildiren hayvan çalışmaları bildirilmiştir.(146).

- **Anti-VGKC Kompleks Antikoru**

Nöron yüzeyindeki bir başka antikor hedefi olan VGKC Kompleksi'nin nörolojik belirtilerle ilişkisi gösterilmiş en önemli iki antijeni, CASPR2 veLGI-1 olarak bildirilmiştir. (147, 148). Bu iki antijene karşı gelişen antikoların, limbik ensefalit tablosuna yol açabildiği gösterilmiştir. Her ne kadar ortak belirtiler bildirilmişse deAnti-LGI-1 antikoru saptanan hastalarda sıklıkla paraneoplastik olmayan limbik ensefalit ve epilepsi görülürken;Anti-CASPR2 antikorumun daha çok nöromiyotoni ve Morvan Sendromun'dan sorumlu olduğu gösterilmiştir(94, 148, 149). Manyetik rezonans görüntüleme, tedavi ile kısmen düzelen hipokampal atrofinin sıklıkla tabloya eşlik ettiği bildirilmiştir.(148, 150).

Erişkinlerde geniş bir yelpazede yer alan merkezi ve periferal nörolojik bozukluklarda tanımlanmış olan VGKC Kompleks antikorlarına, pediatrik yaş grubunda da rastlanmaya başlamıştır. Bu oran gittikçe artmakta, çocuklarda limbik ensefalit ve epileptik ensefalopatinin yanı sıra, erken başlangıçlı ensefalopati, status epileptikus, otistik regresyon gibi çeşitli klinik tablolar gözlenmektedir. Çocuklarda VGKC Kompleks antikoruna bağlı gelişen ateş, nöbet, ensefalopati (davranış değişiklikleri, konfüzyon, oryantasyon kaybı, varsanılar) ve bilişsel bozulma gibi değişen oranlarda birliktelik gösteren belirtiler öncesinde hastaların normal gelişim gösterdiği ve etyolojide enfeksiyonun dışlandığı bildirilmiştir (98, 106, 151-154).

Öte yandan CASPR2'yi kodlayan gende (CNTNAP2) meydana gelen mutasyonların otizm, şizofreni, epilepsi, obsesif kompulsif bozukluk ve Tourette Sendromu ile ilişkili olabileceğini öne süren laboratuvar çalışmaları da bulunmaktadır (116, 155-158). Bu gendeki polimorfizmin özellikle OSB'de etkin rol oynadığı bildirilmiştir (159).

- **Anti-GABA B Reseptör Antikoru**

GABAB reseptörüne karşı antikorlar ağırlıklı olarak erişkinlerde, nöbetle birliktelik gösteren limbik ensefalit olgularında tanımlanmıştır. Olguların yaklaşık yarısında ilişkili nöroendokrin bir tümör saptanmıştır (160). Diğer nöron yüzeyindeki antijenlere karşı gelişen otoantikorların sebep olduğu limbik ensefalit tablosundaki psikiyatrik belirtiler (hafıza kaybı, konfüzyon, kişilik değişimi, psikoz) Anti-GABABR ensefalitinde de tanımlanmıştır (161). Bu noktadan hareketle, GABA reseptör işlevinde aksamanın psikiyatrik belirtilerin oluşumuna katkı sağlayabileceği düşünülmüştür. GABA reseptörünü kodlayan gendeki polimorfizmler otizm, kaygı bozuklukları ve psikotik bozukluk başta olmak üzere pek çok psikiyatrik tablo ile ilişkili bulunmuştur (103).

- **Anti-DPPX Reseptör Antikoru**

Günümüzde DPPX (A tipi potasyum kanallarının düzenleyici alt tipi) reseptör antikoru ile ilişkili ensefalopati 30'dan az hastada bildirilmiştir(162, 163).DPPX antijeninin miyenterik pleksusta yüksek oranlarda bulunması nedeniyle, ön planda gastrointestinal belirtiler(şiddetli ishal ya da konstipasyon)ile ilişkili klinik bir sendrom olduğu düşünülmüştür. Aynı zamanda bu antijenin hipokampus, serebellum ve striatum yerleşimine bağlı olarak, sadece MSS belirtilerinin görülmesinin de mümkün olabileceği ortaya konmuştur(103, 105). Ön görüldüğü gibi vakaların %80'inde amnezi,%40'ında deliryum, %20'sinde psikoz ve depresyon bildirilmiştir.

3. AMAÇ

Bu kesitsel çalışmada;

- Regresif (regresyon öyküsü olan OSB) ve klasik seyirli OSB (regresyon öyküsü olmayan OSB)'nin "indirekt immün floresan" yöntemi kullanılarak otoimmün ensefalitten sorumlu otoantikorlar ile ilişkisinin araştırılması,

- İki çalışma grubunun, otoimmün ensefalit oluşumundan sorumlu belirteçler açısından farklarının belirlenmesi,

- Regresyon öyküsü olan olguların diğer klinik özellikler açısından regresyon olmayan OSB hastalarından farklarının araştırılması, regresyona özgü klinik değişkenlerin incelenmesi,

- Her iki grupta klinik özellikler ve belirti şiddeti ile otoantikor düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

4. VARSAYIMLAR

Çalışmadan elde edilecek sonuçlara ilişkin,

- Regresyon öyküsü olan OSB vakalarında otoantikorların daha sık ya da yüksek titrelerde saptanması,

- Her iki grupta antikorların titre yüksekliği ile belirti şiddeti arasında doğru orantının saptanması

- Regresyon grubunda, antikor saptanma oranı ile regresyonun başlangıcından sonra geçen süre arasında ters orantı bulunması,

-Regresyon grubunda, regresyonun ilerleme süresi ile belirti şiddeti ve sorun davranışlarının sıklığı arasında doğru orantı bulunması

-Erken dönem gelişim basamakları açısından, klasik seyir gösteren hastalarda regresyon grubuna göre daha fazla aksamanın olduğunun gözlenmesi öngörülmüştür.

5. YÖNTEM VE ARAÇLAR

5.1 Araştırmanın Deseni

Bu araştırma kesitsel bir çalışmadır.

5.2 Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Polikliniğinde Mart 2016 - Ağustos 2016 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Bu araştırma “Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu” tarafından 22.03.2016 tarihinde, (GO 16/73-09) karar numarası ile onaylanmıştır.

5.3 Araştırmanın Örneklemi

Çalışmanın örneklemini HÜTF Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda OSB tanısı ile izlenen, 2-6 yaş arasında, ebeveynleri araştırmaya katılmaya gönüllü olmuş çocuklar oluşturmaktadır. Çalışma kapsamında değerlendirilen hastalar, öykülerinde regresyon varlığı göz önünde bulundurularak iki gruba ayrılmıştır. Regresyon öyküsü olan OSB olgularının oluşturduğu grupta 25 hasta bulunurken, klasik seyir gösteren grupta 25 hasta yer almıştır.

5.4 Örneklemin Seçimi

Çalışmamızın örneklemi, HÜTF Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Dalı’na başvuran ya da kliniğimizde izlenen OSB tanılı hastalar arasından seçilmiştir. Klinikte yazılı ve sözlü duyuru ile OSB tanısı konan ya da izlenen 2-6 yaş arasındaki hastalar, tedavileri kendi hekimleri tarafından planlandıktan sonra çalışma ölçütlerine uygunluklarının değerlendirilmesi amacıyla sorumlu araştırmacı ile yardımcı araştırmacıya yönlendirilmiştir.

Çalışmaya Alınma Ölçütleri:

1. 2-6 yaş arasında olmak,
2. DSM-5 tanı ölçütlerine göre OSB tanısı almak,
3. Bilinen nörolojik, genetik ya da kronik bir hastalığın olmaması,
4. Ebeveynlerin çocuklarının çalışmaya katılmasına gönüllü olmaları,
5. Anne veya babanın onam formunu okuyarak imzalaması,

Çalışma Dışı Tutma Ölçütleri:

1. 2 yaşından küçük, 6 yaşından büyük olmak
2. Eşlik eden psikotik bozukluk varlığı
3. Nörolojik, genetik ya da uzun süreli izlem gerektiren kronik bir hastalığın olması
4. Ebeveynlerin çocuklarının çalışmaya katılmasına gönüllü olmamaları

Regresyon İçin Belirlenen Ölçütler:

Regresyon varlığı ve özellikleri, ebeveynler ile yapılan yarı yapılandırılmış görüşmelerden elde edilen bilgiler, hastane kayıtları, sağlanabilen olgularda video görüntüleri ve fotoğraflar gibi veri kaynakları kullanılarak değerlendirilmiştir. Regresyon varlığı, başlangıç zamanı ve süresine ilişkin ölçütler, alanyazındaki öncü çalışmalarda tanımlanan ölçütler temel alınarak belirlenmiştir (164-168):

- *36 aydan önce başlayan, 3 aydan uzun süren iletişim becerilerinde belirgin kayıp*

Öncesinde konuşabilen bir çocukta en az 5 kelimenin kaybı beklenmektedir. Konuşmanın olmadığı olgularda ise, mimiklerin kaybı ve/veya öncesinde anlaşılabilen kelime, cümle ya da yorumların anlaşılabilmesi gerekmektedir.

- ***36 aydan önce başlayan, 3 aydan uzun süren sosyal becerilerde belirgin kayıp***

Sosyal gülümseme, göz teması, ismine yanıt verme, el sallama, işaret etme, başkaları ile oyun oynamaya ilgi, hayali oyun, nesne ve oyuncakların işlevsel kullanımı, dolaylı işaret, oyuncaklarla oynama, tekrarlayıcı/stereotipik davranışlar ya da kısıtlı ilgi alanları şeklinde tanımlanan sosyal beceri ve davranış örüntülerinin en az 1/3'ünde OSB ile uyumlu bulguların saptanması beklenmektedir.

5.5 Değerlendirmede Kullanılan Araçlar

5.5.1 Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu

Araştırmacı tarafından geliştirilen bu form sosyodemografik bilgilere ek olarak özgeçmiş ve soygeçmiş bilgilerini ve ayrıntılı tıbbi öyküyü sorgulamaktadır. Tıbbi öyküde belirtinin oluş şekli, şiddeti, süresi, eşlik eden hastalıklar, belirtinin başlamasına neden olan stres etkenleri, ailede benzer belirti varlığı, kullanılan ilaç ve diğer tedavi yöntemleri ile ilgili sorular bulunmaktadır.

5.5.2 Çocukluk Otizmini Değerlendirme Ölçeği (Childhood Autism Rating Scale, CARS)

Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ)(169), otizm tanısında ve otistik bozukluğu olan çocuğun diğer gelişimsel bozukluğu olan çocuklardan ayrılmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ölçek, aile ile görüşme ve çocuğun gözlemlenmesi sonucunda elde edilen bilgiler temel alınarak doldurulmaktadır. Değerlendiricinin gözlem yapmadan önce 15 maddenin tanımını ve puanlamasını çok iyi bilmesi gerekmektedir. Ölçek ayrı birer alt ölçek görünümünde olan 15 maddeden oluşmaktadır. Bu ölçeğin doldurulmasıyla çocukta otizmin derecesi belirlenebilmektedir. Ölçekte yer alan maddeler: “kişilerle ilişki, taklit, duygusal

tepkiler, bedenin kullanımı, nesne kullanımı, değişikliğe uyum, görsel tepki, dinleme tepkisi, tat, koku ve dokunmanın kullanılması, korku/sinirlilik, sözel iletişim, sözel olmayan iletişim, etkinlik düzeyi, bilişsel tepkilerin düzeyi ve genel izlenimler” başlıkları altında toplanmaktadır. Bu ölçekteki her madde 1 ile 4 arasında yarım derecelik puanlama ile derecelendirilmektedir. “30 ve üzerinde puan” alan çocukların otistik bozukluğu olduğu düşünölmektedir. “30-36,5 puan” arası hafif-orta şiddette otizmi, “37-60 puan” arası ise ağır şiddette otizmi göstermektedir. ÇODÖ’nün, otistik bozukluğu olan çocukların zekâ geriliği, gelişimsel geriliği ya da başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluğu olan çocuklardan ayrılmasında özgüllük ve duyarlılığının yüksek olduğu gösterilmiştir (170, 171). Ölçeğin ölkemizde geçerlik ve güvenilirlik çalışması Sucuoğlu ve arkadaşları (172) tarafından yapılmış ve 14. madde hariç madde toplam korelasyonunun .60 ile .91 arasında değiştiği, madde analizi ile 14. madde hariç tüm maddelerin hafif/ağır derecede otizmi olan çocukları ayırt ettiği, ölçeğin iç tutarlılık katsayısının .86 olduğu bulunmuştur. Daha geniş örnekleme geçerlik ve güvenilirlik çalışması İncekaş (173) tarafından yapılmıştır. Yapılan çalışmada Cronbach alfa katsayısı 0,95 olarak bulunmuştur. Değerlendirmeciler arası güvenilirlik korelasyon katsayısı 0,98 olarak elde edilmiştir. Ölçeğin Türkçe formunun kesme puanı 30 olarak saptanmıştır. Bu veriler ışığında, ÇODÖ’nün otizmi olan ve otizmi olmayan zihinsel engelli grup arasında otistik belirtileri iyi derecede ayırdığı gösterilmiştir.

5.5.3 Otizm Davranış Kontrol Listesi (Autism Behavior Checklist, AuBC)

Bu ölçek, duyuşsal ilişki kurma, beden ve nesne kullanımı, dil becerileri, sosyal ve öz bakım becerileri olmak üzere toplam beş alt ölçekten oluşan 57 maddelik bir değerlendirme aracıdır. Ölçekten alınabilecek en düşük puan “0”, en yüksek puan ise “159”dur (174). Türkçeye Irmak ve arkadaşları tarafından uyarlanarak ölkemiz için geçerli ve güvenilir bir araç olduğu saptanmıştır(175). Ölçeğin Türkçe formunun kesme puanı “39” olarak saptanmıştır.

5.5.4 Sorun Davranış Kontrol Listesi (The Aberrant Behavior Checklist, ABC)

Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDKL), Otistik çocuklarda görülen davranış problemlerini belirlemeye yönelik bir testtir. SDKL, 58 maddeden oluşan ve 0'dan (hiç bir problem yok) 3'e kadar (problem en şiddetli) belirtilerin şiddetine göre (dört farklı değer üzerinden) puanlanan bir ölçektir (176). Maddelerin puanlanmasında beş alt grup elde edilir. Bunlar (1) huzursuzluk (irritabilite), sinirlilik (ajitasyon), ağlama; (2) uyuşukluk (letarji), sosyal geri çekilme; (3) stereotipik davranışlar; (4) aşırı hareketlilik, uyumsuzluk/karşı gelme; (5) konuşma sorunu şeklinde alt sorun alanlarıdır. Türkçe uyarlaması ile geçerlik ve güvenilirlik çalışmasını Karabekiroğlu ve Aman yapmıştır (177).

5.5.5 Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE)

Gelişimsel gecikme ve düzensizlik gösterme açısından risk altında olduğu düşünülen bebek ve çocukların erken dönemde tanınmasını sağlayan bir testtir. AGTE ile 0-6 yaş bebek ve çocukların gelişim ve becerileri ebeveynlerden alınan bilgiler doğrultusunda değerlendirilmektedir. Uygulayıcı tarafından ebeveyne yöneltilen soruların yanı sıra çocuk da aynı zamanda gözlenmektedir. Sorular gelişimin farklı, ancak birbirleriyle ilişkili alanlarını (dil-bilişsel, ince motor, kaba motor ve sosyal beceri-öz bakım) temsil edecek biçimde düzenlenmiştir. Toplam genel gelişim ham puanları, ortalaması 50, standart sapması 10 olan T puanlarına (AGTETP) dönüştürülmüştür. Bu şekilde, değişik yaş grubundaki çocuklar ortak bir puan türü ile değerlendirilebilmektedir. AGTETP 40-60 arasında ise çocuğun gelişiminin yaşına uygun olduğu söylenebilmektedir (178).

5.6 Uygulama

Çalışmaya, "Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu" Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra başlanmıştır. Katılım ölçütlerini karşılayan olguların ailelerine araştırma hakkında

detaylı bilgi verilmiştir. Çocuklarının çalışmaya katılmasına gönüllü olan ailelerden, çalışmayla ilgili ayrıntılı bilgileri içeren yazılı onam formlarını okumaları ve imzalamaları istenmiştir. Ailelerinden bilgilendirilmiş onam alınan hastaların değerlendirmelerini yapmak için randevu verilmiştir.

Psikiyatrik değerlendirmede araştırmacının hazırladığı Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu doldurulmuş, DSM-5 tanı ölçütlerine göre OSB tanısı alan çalışma hastalarına Çocukluk Otizmini Değerlendirme Ölçeği (Childhood Autism Rating Scale, CARS) (169) uygulanarak tanıları teyit edilerek hastalık şiddeti değerlendirilmiştir. Gelişimsel değerlendirmeye yönelik Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE) uygulanmıştır. Ailelerden Otizm Davranış Kontrol Listesi (Autism Behavior Checklist, AuBC)(174) ile Sorun Davranış Kontrol Listesi (The Aberrant Behavior Checklist, ABC)(176) doldurmaları istenmiştir. Psikiyatrik değerlendirme ve ölçeklerin doldurulması her bir olgu için yaklaşık olarak iki saat sürmüştür.

Klinik değerlendirme tamamlandıktan sonra serumda Otoimmün Ensefalit Paneli (Anti-NMDA, Anti GAD, Anti-CASPR2, Anti-LG1, Anti-Glutamat Tip AMPA 1-2, Anti GABA B, Anti-DPPX) çalışmak ve hipokampus/serebellum doku kesitlerindeki otoimmün tutulum özelliklerini belirlemek üzere biyokimya tüpüne 7-8 cc venöz kan alınmıştır. Tüp 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilmiştir. Daha sonra serum iki eppendorf tüpüne alınarak -80° C'de çalışma gününe kadar saklanmıştır.

Glutamik Asit Dekarboksilaz antikoru (anti-GAD ya da GADA) radio immün assay (RIA) yöntemi ile üniversitemiz bünyesindeki pediatrik endokrinoloji araştırma laboratuvarında çalışılmıştır. Anti-GAD antikoru >1 U/mL olan hastalar Anti-GAD pozitif kabul edilmiştir.

Anti-NMDAR, Anti-CASPR2, Anti-LG1, Anti-Glutamat Tip AMPA 1-2, Anti GABA B, Anti DPPX antikoru ile serebellum ve hipokampus doku kesitlerindeki otoimmün tutulum özellikleri Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Burçin Şener ile birlikte, immunflorasana antikor yöntemi kullanılarak çalışılmıştır.

5.6.1 İndirekt İmmün Floresan Yöntemi ile Antikorların Saptanması

Yöntem floresan veren özel boyalı antijenlerle, özgül antikorların birleşmesi (aglutinasyon) ve floresan mikroskopta incelenmesi esasına dayanan bir testtir.

Hasta örnekleri 1/10 oranında seyreltilmiştir. Seyreltilmiş hasta örneğinden 25 µL reaksiyon alanına alınmıştır. Euroimmun BIOCHIP (NMDA, CASPR2, LG1, Glutamat Tip AMPA 1-2, GABA B, DPPX reseptörü içeren hücreler) 30 dakika oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. İnkübasyondan sonra bağlanmamış antijenleri çıkarmak için yıkanmıştır. 20 µL floreseinle işaretli anti-insan Ig G reaksiyon alanına eklenmiştir. 30 dakika oda sıcaklığında inkübe edilerek tekrar yıkanmıştır. Örnekler floresan mikroskopta okunmuştur.

5.7 Verilerin İstatistiksel Analizi

Verilerin analizi için Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paket Programı (Statistical Program for Social Sciences, SPSS) 21.0 sürümü kullanılmıştır. Sayısal (nicel) verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Sayısal veriler için verilerin dağılımına göre 2 grup karşılaştırmalarında normal dağılıma uyan değişkenler için bağımsız 2 örneklem t-testi, uymayan değişkenler için ise Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. Kategorik (nitel) değişkenler için sonuçlar sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Analizde Pearson Ki-Kare, beklenen frekansların durumuna göre de Fisher Kesin Ki-Kare testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkinin kuvveti Pearson veya Spearman Rho korelasyon katsayıları ile incelenmiştir. Tüm analizler iki yönlü ve 0.05 yanılma ile gerçekleştirilmiştir.

6. BULGULAR

6.1 Çalışma Gruplarındaki Çocukların Demografik ve Klinik Özelliklerine İlişkin Veriler

6.1.1 Regresyon ve Kontrol Gruplarındaki Yaş Ortalamaları ve Cinsiyet Dağılımları

Çalışmamıza 2-6 yaş aralığında, yaş ortalamaları $50.44 \pm 12,5$ ay olan toplam 50 OSB olgusu katılmıştır. Regresyon öyküsü olan 24 hastanın oluşturduğu 'Regresyon Grubu' ve klasik seyir gösteren 26 hastanın yer aldığı 'Kontrol Grubu'ndaki yaş ortalamaları ve cinsiyet oranları Tablo-6,1'de belirtilmiştir. Gruplar arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo-6,1: Yaş Ortalamaları (ay olarak) ve Cinsiyet Dağılımları

| | Regresyon | Kontrol (Klasik Tip) | İstatistik |
|---------------------|------------------|----------------------|--------------------------------|
| Yaş Ort \pm SS | 50.75 \pm 13.3 | 50.15 \pm 12 | t = -0.166 ^{AD} |
| Cinsiyet s (%) | | | $\chi^2 = 0.251$ ^{AD} |
| kız | 5 (%20.8) | 4 (%15.4) | |
| erkek | 19 (%79.2) | 22 (%84.6) | |

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, S: Sayı, t test, χ^2 : Ki-kare test, AD: Anlamlı Değil (p>.05)

6.1.2 Regresyon ve Kontrol Gruplarında OSB'ye Eşlik Eden Tıbbi Durumlar

Gruplarda OSB'ye eşlik eden tıbbi durumların dağılımı aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 6,2). Eşlik eden tıbbi durumlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo-6.2: OSB'ye Eşlik Eden Tıbbi Durumların Dağılımı

| Hastalık Kümesi | Regresyon | | Kontrol | | İstatistik |
|------------------------|-----------|------|---------|------|-----------------------|
| | S | % | S | % | |
| Astım/Alerji | 2 | 8.3 | 1 | 3.8 | $\chi^2 = 0.446^{AD}$ |
| Tekrarlayan Enfeksiyon | 2 | 8.3 | 2 | 7.7 | $\chi^2 = 0.007^{AD}$ |
| Gastrointestinal | 10 | 41.7 | 13 | 50 | $\chi^2 = 0.349^{AD}$ |
| Kabızlık | 7 | 29.2 | 11 | 42.3 | $\chi^2 = 0.935^{AD}$ |
| İshal | 2 | 8.3 | 2 | 7.7 | $\chi^2 = 0.007^{AD}$ |
| Uyku Sorunu | | | | | |
| Uykuya Direnç | 13 | 54.2 | 9 | 34.6 | $\chi^2 = 1.936^{AD}$ |
| Uykuya Dalmada | | | | | |
| Gecikme | 9 | 37.5 | 8 | 30.8 | $\chi^2 = 0.252^{AD}$ |
| Uykuyu Sürdürmede | | | | | |
| Sorun | 7 | 29.2 | 12 | 46.2 | $\chi^2 = 1.529^{AD}$ |

S:sayı, χ^2 : Ki-kare test, AD: Anlamli Değil ($p>.05$)

6.1.3 Regresyon ve Kontrol Gruplarında Aile Yapısı

Regresyon ve kontrol grubu arasında aile yapısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Grupların aile yapısına göre dağılımları aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo-6,3).

Tablo-6,3: Grupların Aile Yapısı

| Aile Yapısı | Regresyon | | Kontrol | | İstatistik |
|--------------------|-----------|------|---------|------|-----------------------|
| | S | % | S | % | |
| Çekirdek | 17 | 70.8 | 18 | 69.2 | $\chi^2 = 1.262^{AD}$ |
| Geniş | 4 | 16.7 | 5 | 19.2 | |
| Parçalanmış | 2 | 8.3 | 3 | 11.5 | |
| Tek Ebeveyn (ölüm) | 1 | 4.2 | 0 | 0 | |

S:sayı, χ^2 : Ki-kare test, AD: Anlamli Değil ($p>.05$)

6.1.4 Regresyon ve Kontrol Gruplarında Anne ve Babaların Çocuklarının Doğumundaki Yaş Ortalamaları

Çalışma gruplarında anne ve babaların çocuklarının doğumundaki yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo-6,4).

Tablo-6,4: Gruplardaki Anne ve Babaların Çocuklarının Doğumundaki Yaş Ortalamaları

| | Regresyon Ort ± SS | Kontrol Ort ± SS | İstatistik |
|--------------|-----------------------|---------------------|--------------------------|
| Annenin yaşı | 29.67 ± 5.3 | 30.46 ± 4.5 | t = 0.568 ^{AD} |
| Babanın yaşı | 34.9 ± 7.1 | 33.6 ± 6 | t = -0.716 ^{AD} |

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, t test, AD: Anlamli Değil (p>.05)

6.1.5 Regresyon ve Kontrol Gruplarında Anne ve Babaların Eğitim Düzeyleri

Anne ve babaların eğitim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo-6,5).

Tablo-6,5: Anne ve Babaların Eğitim Düzeyleri

| | Regresyon | | Kontrol | | İstatistik |
|-------------|-----------|------|---------|------|-----------------------|
| | S | % | S | % | |
| Anne | | | | | |
| İlkokul | 6 | 25 | 6 | 23.1 | $\chi^2 = 4.808^{AD}$ |
| Ortaokul | 5 | 20.8 | 4 | 15.4 | |
| Lise | 3 | 12.5 | 10 | 38.5 | |
| Üniversite | 10 | 41.7 | 6 | 23.1 | |
| Baba | | | | | |
| İlkokul | 5 | 20.8 | 6 | 23.1 | $\chi^2 = 4.208^{AD}$ |
| Ortaokul | 3 | 12.5 | 3 | 11.5 | |
| Lise | 3 | 12.5 | 9 | 34.6 | |
| Üniversite | 13 | 54.2 | 8 | 30.8 | |

S:sayı, χ^2 : Ki-kare test, AD: Anlamli Değil (p>.05)

6.1.6 Regresyon ve Kontrol Gruplarında Anne ve Babalarının Çalışma Durumu

Regresyon ve kontrol grubundaki babaların tamamının; Regresyon grubundaki annelerin 10'unun (% 41,7), kontrol grubundaki annelerin ise 4'ünün (% 15,4) herhangi bir işte çalıştığı gözlenmektedir. Regresyon grubundaki annelerin

kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda çalışmakta olduğu saptanmıştır ($\chi^2 = 4.276$, $p=0.039$).

6.1.7 Regresyon ve Kontrol Gruplarının Birinci ve İkinci Derece Akrabalarında Tıbbi Hastalık Öyküsü

Gruplar arasında, birinci ve ikinci derece akrabalarındaki tıbbi hastalık dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo-6,6).

Tablo-6,6: Birinci ve İkinci Derece Akrabalardaki Tıbbi Hastalık Oranları

| Hastalık Kümesi | Regresyon | | Kontrol | | İstatistik |
|-----------------|-----------|------|---------|------|-----------------------|
| | S | % | S | % | |
| Otoimmün | 11 | 45.8 | 13 | 50 | $\chi^2 = 0.087^{AD}$ |
| Astım/Alerji | 4 | 16.7 | 9 | 34.6 | $\chi^2 = 2.090^{AD}$ |
| Kardiyovasküler | 10 | 41.7 | 15 | 57.7 | $\chi^2 = 1.282^{AD}$ |
| Psikiyatrik | 4 | 11 | 5 | 19.2 | $\chi^2 = 0.056^{AD}$ |
| Nörogelişimsel | 12 | 50 | 14 | 53.8 | $\chi^2 = 0.074^{AD}$ |

S: sayı, χ^2 : Ki-kare test, AD: Anlamlı Değil ($p>.05$).

6.1.8 Regresyon ve Kontrol Gruplarında Ebeveynler Arasındaki Akrabalık Durumu

Ebeveynler arasındaki akrabalık durumu aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 6,7). Gruplar arasında akraba evliliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo-6,7: Ebeveynler Arasındaki Akrabalık Durumu

| Akraba Evliliği | Regresyon | | Kontrol | | İstatistik |
|-----------------|-----------|------|---------|------|-----------------------|
| | S | % | S | % | |
| Var | 2 | 8.3 | 1 | 3.8 | $\chi^2 = 0.446^{AD}$ |
| Yok | 22 | 91.7 | 25 | 96.2 | |

S: Sayı, χ^2 : Ki-kare test, AD: Anlamlı Değil ($p>.05$)

6.2 Regresyon ve Kontrol Gruplarında Erken Dönem Gelişim Özellikleri,

ÇODÖ, SDKL, ODKL ve AGTE Puanlarının Karşılaştırılması

6.2.1 Regresyon ve Kontrol Gruplarında Erken Gelişim Özellikleri

Grupların erken dönem gelişim özelliklerine ilişkin veriler Tablo 6,8’de gösterilmiştir. Regresyon grubunda, kelime ve cümlelerin başlangıç zamanı şeklinde tanımlanan dil becerilerinin ve tuvalet eğitiminin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha erken kazanıldığı saptanmıştır. Benzer durumun yürüme için de geçerli olduğu gözlenmiştir. Yürüme dışındaki motor becerilerin gelişimi açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır.

Kelimelerin başlangıç zamanı belirlenirken, ebeveynlerden örnek sözcükler aktarmaları istenmiştir. Dört ve üzerinde kelimenin kullanılmaya başladığı ay, kelimelerin başlangıç zamanı olarak kabul edilmiştir. Ayrıca belirtilen kelimelerin, içinde bulunulan durumla uyumlu, tutarlı ve işlevsel kullanımı gözden geçirilmiş; aksi durumlar, agulama, ekolali vb kullanım biçimleri geçerli sayılmamıştır.

Tablo-6.8: Grupların Erken Dönem Gelişim Özellikleri

| | Regresyon | Kontrol | İstatistik |
|--|----------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Kelimelerin Başladığı Dönem (ay) | < 18 18-36 >36 | 16 (%66.7) 7 (%29.2) 1 (4.2) | 3 (%11.5) 8 (%30.8) 15 (57.7) |
| S (%) | | | $\chi^2 = 21.165^{**}$ |
| Kelimelerin Başladığı ay Ortanca (ED-EY) | 12 (9-48) | 36 (12-70) | $U = 67^{**}$ |
| Cümlelerin Başladığı Dönem (ay) | < 30 > 30 | 12 (%50) 12 (%50) | 2 (%7.7) 24 (%92.3) |
| S (%) | | | $\chi^2 = 11.081^{**}$ |
| Tuvalet Eğitimi S (%) | < 36 > 36 | 11 (%45.8) 13 (%54.2) | 3 (%11.5) 23 (%88.5) |
| Desteksiz Oturma (ay) Ortanca (ED-EY) | 6 (5-8) | 6 (5-9) | $U = 273,5^{AD}$ |
| Emekleme (ay) Ortanca (ED-EY) | 8.2 (6-12) | 9 (6-12) | $U = 299^{AD}$ |
| Yürüme (ay) Ortanca (ED-EY) | 12.5 (10-20) | 16 (10-20) | $U = 184,5^*$ |

S: Sayı, U: Mann Whitney U testi, ED: En Düşük, EY: En Yüksek, χ^2 : Ki-kare test, AD: Anlamlı Değil ($p > .05$), * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

6.2.2 Regresyon ve Kontrol Gruplarında ÇODÖ Puanları

Grupların ÇODÖ puan ortalamaları aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 6.9). Grupların ÇODÖ puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo-6.9: Regresyon ve Kontrol Gruplarında ÇODÖ Puan Ortalamaları

| Regresyon Ort ± SS | Kontrol Ort ± SS | İstatistik |
|-----------------------|---------------------|-------------------------|
| 42.5 ± 4.4 | 43.1 ± 6.4 | t = 0.353 ^{AD} |

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, t test, AD: Anlamlı Değil (p>.05)

6.2.3 Regresyon ve Kontrol Gruplarında ODKL Puanları

Grupların ODKL toplam ve alt ölçek puan ortalamalarının karşılaştırılması aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 6.10). Grupların ODKL puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo-6.10: Grupların ODKL Toplam ve Alt Ölçek Puanları

| | Regresyon Ort ± SS | Kontrol Ort ± SS | İstatistik |
|---------------------------|-----------------------|---------------------|-------------------------|
| Toplam Puan | 57.7 ± 15.2 | 64.9 ± 27 | t= 1.137 ^{AD} |
| Duyusal | 7.8 ± 4.9 | 9.9 ± 7.2 | t= 1.167 ^{AD} |
| İlişki Kurma | 15.2 ± 6.7 | 18.7 ± 8.1 | t= 1.623 ^{AD} |
| Beden - Nesne Kullanımı | 11.7 ± 6.1 | 13.8 ± 9.2 | t= 0.960 ^{AD} |
| Dil Becerileri | 11.7 ± 5.4 | 11.1 ± 4.2 | t= -0.384 ^{AD} |
| Sosyal-Özbakım Becerileri | 11.2 ± 4 | 11.2 ± 4.8 | t = .00 ^{AD} |

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, t test, AD: Anlamlı Değil (p>.05)

6.2.4 Regresyon ve Kontrol Gruplarında SDKL Puanları

Grupların SDKL toplam ve alt ölçek puan ortalamalarının karşılaştırılması aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 6.11). Kontrol grubunun ‘Stereotipik Davranışlar’ alt ölçek puan ortalamasının, regresyon grubunun aynı alt ölçek puan ortalamasına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (t=2.540, p=0.015). Grupların diğer alt ölçek ve toplam puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo-6.11: Grupların SDKL Toplam ve Alt Ölçek Puanları

| | Regresyon Ort ± SS | Kontrol Ort ± SS | İstatistik |
|--------------------------|-----------------------|---------------------|-------------------------|
| Toplam Puan | 40.8 ± 14.9 | 49.6 ± 22.3 | t= 1.603 ^{AD} |
| Huzursuzluk & Sinirlilik | 6.9 ± 4.1 | 9.13 ± 5.9 | t= 1.464 ^{AD} |
| Uyuşukluk (Letarji) | 11.2 ± 7.9 | 13.5 ± 8.9 | t= 0.938 ^{AD} |
| Stereotipik Davranışlar | 3.4 ± 2.7 | 6.04 ± 4.1 | t= 2.540* |
| Aşırı Hareketlilik | 17.08 ± 7.1 | 18.4 ± 8.9 | t= 0.568 ^{AD} |
| Uygunsuz Konuşma | 2.17 ± 1.8 | 2.5 ± 2.2 | t = 0.704 ^{AD} |

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, t test, AD: Anlamlı Değil (p>.05), *p<0.05.

6.2.5 Regresyon ve Kontrol Gruplarında AGTE Puanları

Grupların AGTE genel gelişim ve alt test puan ortalamalarının karşılaştırılması aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 6.12). Grupların AGTE puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo-6.12: Grupların AGTE Genel Gelişim ve Alt Test Puanları

| | Regresyon Ort ± SS | Kontrol Ort ± SS | İstatistik |
|------------------------|-----------------------|---------------------|--------------------------|
| Genel Gelişim | 97.2 ± 10.8 | 94.3 ± 18.2 | t= -1.487 ^{AD} |
| Dil-Bilişsel | 27.7 ± 5.7 | 26.7 ± 9.1 | t= -0.053 ^{AD} |
| İnce Motor | 16.4 ± 1.9 | 15.9 ± 5.2 | t= -0.031 ^{AD} |
| Kaba Motor | 23.8 ± 1.4 | 25.1 ± 3.1 | t= 1.084 ^{AD} |
| Sosyal Beceri-Öz bakım | 28.2 ± 3.5 | 26.5 ± 4.8 | t = -0.940 ^{AD} |

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, t test, AD: Anlamlı Değil (p>.05)

6.3 Regresyon ve Kontrol Gruplarında Otoantikor Pozitifliklerinin

Karşılaştırılması

6.3.1 Anti-NMDA, Anti-AMPA 1-2, Anti-CASPR2, Anti-LGI1, Anti-GABAB, Anti-DPPX Antikorları

Anti-NMDAR, Anti-AMPA 1-2, Anti-CASPR2, Anti-LGI1, Anti-GABAB, Anti-DPPX antikorlarının çalışmaya alınan olguların hepsinde negatif olduğu gözlenmiştir.

6.3.2 Anti-GAD Antikoru

Regresyon grubunda 5 (%20.8) hastada Anti-GAD Antikoru pozitif bulunurken, kontrol grubundaki hastaların tümünde bu antikorun negatif olduğu gözlenmiştir. Gruplar arasında Anti-GAD antikor pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (Tablo 6.13)

Tablo-6.13:Gruplarda Anti-GAD Antikor Pozitifliğine Göre Dağılım

| | Regresyon | | Kontrol | | İstatistik |
|---------|-----------|------|---------|-----|--------------------|
| | S | % | S | % | |
| Pozitif | 5 | 20.8 | 0 | 0 | $\chi^2 = 6.019^*$ |
| Negatif | 19 | 79.2 | 26 | 100 | |

S:Sayı, χ^2 : Ki-kare test, Fisher Kesin Ki-kare Testi, $p^* < 0.05$.

6.4 Regresyon Grubuna Özgü Klinik Özellikler

6.4.1 Regresyon Grubunda Hastalık Belirtilerinin Başlangıç Yaşı, Regresyonun İlerleme Süresi, Regresyonun Başlangıcından Kan Alımına Kadar Geçen Süre, Regresyon Öncesi Dönem ve Değerlendirme Sırasındaki Kelime Sayıları

Regresyon grubunda hastalık belirtilerinin başlangıç yaşı, regresyonun ilerleme süresi, regresyonun başlangıcından kan alımına kadar geçen süre, hastaların regresyon öncesi ve çalışma dönemindeki kelime sayılarına ilişkin veriler; ortalama, en yüksek ve en düşük değerleri ile aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 6.14).

Tablo-6.14:Regresyon Grubunda Regresyona Özgü Klinik Değişkenler

| | Regresyon | En Düşük - |
|---|-----------------------------------|----------------|
| | Ort \pm SS | En Yüksek |
| Belirtilerin Başlangıç Yaşı (ay) | 24 \pm 8.6 | 13 - 56 |
| Regresyonun İlerleme Süresi (ay) | 7.5 \pm 4.8 | 2 - 24 |
| Regresyon Başlangıcı ile | | |
| Kan Alımı Arasındaki Süre (ay) | 26.7 \pm 11.6 | 6 - 42 |
| Regresyon Öncesi Kelime Sayısı (EY) | 47.7 \pm 96 | 0 - 400 |
| Çalışma Dönemindeki Kelime Sayısı (EY) | 22.5 \pm 29.3 | 0 - 90 |

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, EY: En Yüksek

6.4.2 Regresyon Grubunda Hastalığın Başlangıç ve Seyrine İlişkin Diğer Klinik Özellikler

Aşağıdaki tablolarda regresyon gösteren olgulardaki, hastalık başlangıç ve seyrine ilişkin bazı önemli niteliksel özelliklerin dağılımı gösterilmiştir (Tablo 6.15 ve Tablo 6.16). Veriler araştırmacılar tarafından ebeveynlerle yapılan yarı yapılandırılmış görüşmeler sonucunda elde edilmiştir. Kazanılmış becerilerdeki kaybın, 4-6 haftada tamamlandığı olgular ani (akut) başlangıçlı olarak kabul edilmiştir.

Ebeveynlerle yapılan yarı yapılandırılmış görüşmelerde, OSB belirtilerinin fark edildiği dönemde, ebeveynlerin belirtilerin başlangıcı ile ilişkilendirdikleri fiziksel hastalıklar/durumlar (yüksek ateş, enfeksiyon, nöbet, travma aşısı vb) ve çevresel değişimler (kardeş doğumu, aileden birinin kaybı, taşınma, bakım veren kişilerde değişim, uyaran kalitesinin düşmesi vb) sorgulanmıştır. Tablo 6.15'te regresyon grubu için verilen veriler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, bildirilen oranların (kontrol grubunda fiziksel hastalık/durumlar 11, çevresel değişimler 8 hastada bildirilmiştir) birbirine yakın olduğu gözlenmiştir.

Tablo-6.15: Araştırma Grubunda Başlangıç ve Seyre İlişkin Diğer Klinik Özellikler 1

| | S | % |
|---|----------|-------------|
| Regresyonun Başlangıç Şekli | | |
| <i>Dil ve Sosyal Becerilerde</i> | | |
| <i>Akut (4-6 Hafta) Kayıp</i> | 4 | 16.7 |
| Dil ve Sosyal Becerilerde Subakut/Kronik (>6 Hafta) Kayıp | 13 | 54.2 |
| <i>Dil Becerilerinde Akut, Sosyal Becerilerde Subakut/Kronik Kayıp</i> | 3 | 12.4 |
| Dil Becerilerinde Subakut/Kronik, Sosyal Becerilerde Akut Kayıp | 4 | 16.7 |
| İlişkilendirilen Fiziksel Hastalık | 17 | 70.8 |
| İlişkilendirilen Çevresel Risk Etmeni | 12 | 50 |

S: Sayı

Tablo-6.16: Araştırma Grubunda Başlangıç ve Seyre İlişkin Diğer Klinik Özellikler 2

| | S | % |
|------------------------------|----|------|
| İletişim Becerilerinde Kayıp | | |
| Akut (4-6 Hafta) | 7 | 29.2 |
| Subakut / Kronik (> 6 hafta) | 17 | 70.8 |
| Sosyal Becerilerde Kayıp | | |
| Akut (4-6 Hafta) | 8 | 33.3 |
| Subakut / Kronik (> 6 hafta) | 16 | 66.7 |

S: Sayı

6.4.3 Regresyon Grubunda Anti-GAD Antikoru Pozitif ve Negatif Olguların Klinik Değişkenler Açısından Karşılaştırılması

Anti-GAD antikoru pozitif ve negatif olgular arasında, Tablo 6.17’te belirtilen klinik değişkenler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir.

Tablo-6.17: Regresyon Grubunda Anti-GAD Antikoru Pozitifliği ile Klinik Değişkenler Arasındaki İlişki

| | Anti-GAD | | İstatistik |
|---|---|--|--------------------------------|
| | Pozitif | Negatif | |
| Yaş Ort ± SS | 54.8 ± 7.9 | 49.6 ± 14.4 | t = -0.754 ^{AD} |
| Belirtilerin Başlangıcı (ay) Ortanca(Min - Maks) | 22 (18 - 25) | 24 (13 - 56) | U = 38 ^{AD} |
| Kan Alınma Süresi (ay) Ort ± SS | 33.4 ± 7.6 | 25 ± 12 | t = -1.457 ^{AD} |
| Regresyonun Süresi (ay) Ortanca(ED- EY) | 8 (4 - 24) | 6 (2 - 12) | U = 21.5 ^{AD} |
| ÇODÖ Puanı Ort ± SS | 41.8 ± 4.1 | 42.7 ± 4.6 | t = 0.430 ^{AD} |
| AuBC Toplam Ort ± SS | 54.8 ± 15.3 | 58.4 ± 15.5 | t = 0.472 ^{AD} |
| ABC Toplam Ort ± SS | 36.6 ± 9.3 | 42 ± 16.1 | t = 0.711 ^{AD} |
| Kelimelerin Başladığı Dönem (ay) S (%) | < 18 18-36 >36 2 (% 40) 3 (% 60) 0 (% 0) | 14 (% 73.7) 4 (% 21.1) 1 (% 5.3) | $\chi^2 = 2.995$ ^{AD} |
| Kelimelerin Başlangıcı (ay) Ortanca(ED - EY) | 18 (11 - 20) | 12 (9 - 48) | U = 36 ^{AD} |
| Cümlelerin Başladığı Dönem (ay) S (%) | < 30 > 30 2 (% 40) 3 (% 60) | 10 (% 52.6) 9 (% 47.4) | $\chi^2 = 0.253$ ^{AD} |
| Cümlelerin Başlangıcı (ay) Ortanca(ED - EY) | 19.5 (15-24) | 18 (12 - 24) | U = 8 ^{AD} |
| RegresyonÖncesi Kelime Sayısı Ortanca(ED - EY) | 15 (5-30) | 15 (0- 400) | U = 39 ^{AD} |
| Çalışma Dönemindeki Kelime Sayısı Ortanca(ED - EY) | 15 (0 - 90) | 10 (0 - 85) | U = 41.5 ^{AD} |

| | | | | |
|---|-----|----------|-------------|---------------------|
| İlişkilendirilen Fiziksel Hastalık S (%) | Yok | 3 (% 60) | 14 (% 73.7) | $\chi^2 = 0.359$ AD |
| | Var | 2 (% 40) | 5 (% 26.3) | |
| İlişkilendirilen Çevresel Risk Etmeni S (%) | Yok | 2 (% 40) | 10 (% 52.6) | $\chi^2 = 0.253$ AD |
| | Var | 3 (% 60) | 9 (% 47.4) | |

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, t test, U: Mann Whitney U testi, ED: En Düşük EY: En Yüksek, χ^2 : Ki-kare test, AD: Anlamli Değil (p>.05).

6.4.4 Regresyon Grubunda ODKL ve SDKL Puanarı Arasındaki İlişki

Regresyon grubunda ODKL ve SDKL'den elde edilen toplam ve alt ölçek puanlarının birbirleri ile ilişkisine bakıldığında; ODKL toplam puanı ile SDKL toplam ve 'uyuşukluk (letarji) alt ölçek' puanları, 'duyusal alt ölçek' puanı ile 'ilişki kurma' ve 'sosyal-özbakım becerileri alt ölçek' puanları, 'ilişki kurma alt ölçek' puanı ile 'uyuşukluk (letarji) alt ölçek' puanı, 'beden-nesne kullanımı alt ölçek' puanı ile ABC toplam, 'huzursuzluk ve stereotipik davranışlar alt ölçek' puanları, 'dil becerileri alt ölçek' puanı ile 'aşırı hareketlilik alt ölçek' puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Toplam ve alt ölçek puanlarının birbirleri ile ilişkisi Tablo-6.18'de verilmiştir.

Tablo 6.18 Regresyon Grubunda ODKL ve SDKL Puanarı Arasındaki İlişki

| | AuBC Toplam | Duyusal | İlişki Kurma | Beden-Nesne Kullanımı | Dil Becerileri | Sosyal-Özbakım Becerileri | ABC Toplam | Huzursuzluk-Sinirlilik | Uyuşukluk (Letarji) | Stereotipik Davranışlar | Aşırı Hareketlilik | Uygunsuz Konuşma |
|----------------------------------|----------------|----------------|---------------|-----------------------|----------------|---------------------------|----------------|------------------------|---------------------|-------------------------|--------------------|------------------|
| AuBC Toplam | 1,00 | | | | | | | | | | | |
| Duyusal | 0,686** | 1,00 | | | | | | | | | | |
| İlişki Kurma | 0,522** | 0,463* | 1,00 | | | | | | | | | |
| Beden-Nesne Kullanımı | 0,471* | -0,082 | -0,163 | 1,00 | | | | | | | | |
| Dil Becerileri | 0,406* | 0,097 | -0,224 | 0,181 | 1,00 | | | | | | | |
| Sosyal-Özbakım Becerileri | 0,794** | 0,581** | 0,282 | 0,382 | 0,167 | 1,00 | | | | | | |
| ABC Toplam | 0,485* | 0,076 | 0,034 | 0,627** | 0,283 | 0,402 | 1,00 | | | | | |
| Huzursuzluk-Sinirlilik | 0,286 | 0,021 | -0,127 | 0,564** | 0,028 | 0,368 | 0,643** | 1,00 | | | | |
| Uyuşukluk (Letarji) | 0,485* | 0,342 | 0,420* | 0,286 | -0,063 | 0,357 | 0,740** | 0,286 | 1,00 | | | |
| Stereotipik Davranışlar | 0,296 | -0,112 | 0,006 | 0,670** | -0,049 | 0,290 | 0,335 | 0,342 | 0,113 | 1,00 | | |
| Aşırı Hareketlilik | 0,131 | -0,210 | -0,278 | 0,330 | 0,514* | 0,023 | 0,671** | 0,259 | 0,205 | -0,072 | 1,00 | |
| Uygunsuz Konuşma | 0,245 | 0,092 | -0,154 | 0,291 | 0,201 | 0,369 | 0,363 | 0,201 | 0,097 | 0,235 | 0,179 | 1,00 |

Pearson Korelasyon Analizi, * p<0,05 **p<0,01

6.4.5 Regresyon Grubunda ÇODÖ ile ODKL ve SDKL Puanları Arasındaki İlişki

Regresyon grubundaki olguların ÇODÖ puanları ile ODKL'nin 'beden ve nesne kullanımı alt ölçeği' ($r=0.443^*$, $p=0.03$) ve SDKL'nin 'stereotipik davranışlar alt ölçeği' ($r=0.567^{**}$, $p=0.04$) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

6.4.6 Regresyon Grubunda Belirtilerin Başlangıç Yaşı ile Yaş, Regresyonun İlerleme Süresi ve Hastalık Şiddetini Değerlendiren Ölçeklerin Puanları Arasındaki İlişki

Regresyon grubunda belirtilerin başlangıç yaşı ile yaş, regresyonun ilerleme süresi ve hastalık şiddetini değerlendiren ölçeklerin puanları arasındaki ilişki Tablo-6.19'de gösterilmiştir. Hastanın yaşı ile ebeveynler tarafından bildirilen regresyonun başlangıç yaşı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Tablo-6.19: Regresyon Grubunda Belirtilerin Başlangıç Yaşı ile Yaş, Regresyonun İlerleme Süresi ve Hastalık Şiddetini Değerlendiren Ölçeklerin Puanları Arasındaki İlişki

| | Yaş | Regresyonun İlerleme Süresi | ÇODÖ | ODKL Toplam | SDKL Toplam |
|--|----------------|-----------------------------|--------|-------------|-------------|
| Hastalık Belirtilerinin Başlangıç Yaşı | 0.627** | -0.143 | -0.011 | -0.118 | -0.018 |

Spearman Korelasyon Analizi, ** $p<0.01$

6.4.7 Regresyon Grubunda Regresyonun Başlangıç Şekli ile Ölçek Puanları, Regresyon Öncesi ve Sonrası Dönemlerdeki Kelime Sayıları Arasındaki İlişki

Regresyon grubunda regresyonun başlangıç şekli ile ölçek puanları, regresyon öncesi ve sonrası dönemlerdeki kelime sayıları arasındaki ilişki Tablo 6.20'de gösterilmiştir. Her iki alanda (dil ve sosyal) subakut/kronik kayıp yaşayan olgular ile diğer gruplarda yer alan hastaların AuBC sosyal-özbakım becerileri alt ölçek puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Her iki alanda akut kayıp yaşayan olguların ABC uyusukluk (letarji) alt ölçek puan

ortalamalarının, her iki alanda subakut/kronik ve karışık kayıptip 1 (dil alanında akut, sosyal alanda subakut/kronik) yaşayan olguların puan ortalamalarından anlamlı ölçüde daha düşük olduğu gözlenmiştir. Regresyon öncesi dönemdeki kelime sayıları açısından değerlendirildiğinde; her iki alanda subakut/kronik kayıp yaşayan regresyon vakalarında elde edilen ortanca değer, karışık kayıp tip 2 (dil alanında subakut/kronik, sosyal alanda akut) yaşayanlardan anlamlı ölçüde daha düşük olduğu saptanmıştır. Çalışma dönemindeki kelime sayıları açısından gruplar arasında fark olmadığı gözlenmiştir.

Tablo-6.20: Regresyon Grubunda Regresyonun Başlangıç Şekli İle İlişkili Klinik Değişkenler

| | Dil ve Sosyal Becerilerde Akut Kayıp | Dil ve Sosyal Becerilerde Subakut/Kronik Kayıp | Karışık Kayıp Tip 1 | Karışık Kayıp Tip 2 | İstatistik |
|---|---|---|----------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|
| AuBC Sosyal Özbakım Becerileri Ort ± SS | 8.7 ± 2.2 | 13.3 ± 3.5 * | 9.3 ± 4.9 | 8.2 ± 3.3 | F=3.483* |
| ABC Uyuşukluk (Letarji) Ort ± SS | 3.2 ± 1.7 * | 11.1 ± 6.5 | 19.6±7.5* | 13 ± 10.4 | F=3.349* |
| Regresyon Öncesi Kelime Sayısı Ortanca(ED -EY) | 20 (5 - 50) | 10* (0 - 30) | 20 (10-400) | 65 * (35-300) | $\chi^2=10.269^*$ |
| Çalışma Dönemindeki Kelime Sayısı Ortanca(ED- EY) | 15 (5-50) | 1 (0-90) | 15 (10-15) | 45 (3-85) | $\chi^2=3.205^{AD}$ |

Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA), Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, χ^2 : Kruskal Wallis Test, ED: En Düşük, EY: En Yüksek, AD: Anlamlı Değil ($p>.05$), $p<0.05^*$

Karışık Kayıp Tip 1: Dil Becerilerinde Akut, Sosyal Becerilerde Subakut/Kronik
Karışık Kayıp Tip 2 : Dil Becerilerinde Subakut/Kronik, Sosyal Becerilerde Akut

Regresyon grubu, sosyal becerilerdeki kayıp şekilleri açısından incelendiğinde elde edilen sonuçlar Tablo 6.21'de belirtilmiştir. AuBC toplam ve sosyal-öz bakım becerileri alt ölçek puan ortalamalarının, sosyal becerilerde subakut/kronik kayıp yaşayan olgularda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Regresyon öncesi kelime sayılarının ortanca değerleri karşılaştırıldığında ise, sosyal becerilerde akut kayıp yaşayan olgulardaki

yüksekliğin anlamlı olduğu gözlenmiştir. Gruplar arasında çalışma dönemindeki kelime sayıları açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo-6.21: Regresyon Grubunda Sosyal Becerilerdeki Kaybın Başlangıç Şekli İle İlişkili Klinik Değişkenler

| | Sosyal Becerilerde Akut Kayıp | Sosyal Becerilerde Subakut/Kronik Kayıp | İstatistik |
|---|-------------------------------|---|-----------------------------|
| AuBC Toplam Ort ± SS | 47.5 ± 12.4 | 62.8 ± 14.1 | t= -2.596* |
| AuBC Sosyal Özbakım Becerileri Ort ± SS | 8.5 ± 2.6 | 12.6 ± 4 | t= -2.616* |
| Regresyon Öncesi Kelime Sayısı Ortanca(ED -EY) | 42.5 (5 - 300) | 10 (0 - 400) | U= 27* |
| Çalışma Dönemindeki Kelime Sayısı Ortanca(ED- EY) | 15 (3 - 85) | 6 (0-90) | U =38.5^{AD} |

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, t test, U: Mann Whitney U testi, ED: En Düşük, EY: En Yüksek, AD: Anlamlı Değil ($p>.05$),* $p<0,05$.

6.4.8 Regresyon Grubunda Sosyal Becerilerdeki Kaybın Başlangıç Şekli

İle Kafa Travması Öyküsü Arasındaki İlişki

Regresyon grubunda sosyal becerilerdeki kaybın başlangıç şekli ile geçirilmiş kafa travması öyküleri karşılaştırıldığında, sosyal becerilerde akut kayıp yaşayanlarda anlamlı ölçüde daha fazla kafa travması öyküsü olduğu saptanmıştır (Tablo 6.22).

Tablo-6.22: Regresyon Grubunda Sosyal Becerilerdeki Kaybın Başlangıç Şekli İle Geçirilmiş Kafa Travması Öyküsü Arasındaki İlişki

| | Akut Kayıp | | Subakut / Kronik Kayıp | | İstatistik |
|-----|------------|------|------------------------|------|---|
| | S | % | S | % | |
| Var | 5 | 62.5 | 1 | 6.3 | $\chi^2 = 9.000^{**}$ |
| Yok | 3 | 37.5 | 15 | 93.8 | |

S:Sayı, χ^2 : Ki-kare test, Fisher Kesin Ki-kare Testi, $p^{**}<0.01$.

6.4.9 Regresyon Grubunda Erken Dönem Dil Gelişim Özellikleri, Regresyon Öncesi ve Çalışma Dönemindeki Kelime Sayıları (Regresyon Sonrası Tekrar Kazanılan) Arasındaki İlişki

Regresyon öncesi kelime sayısı ile cümlelerin başladığı dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ters orantı bulunmuştur. Ayrıca regresyon öncesi kelime sayısı ile çalışma dönemindeki kelime sayısı (regresyon sonrası tekrar kazanılan) arasındaki doğru orantının da istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir (Tablo 6.23)

Regresyon grubunda cümlelerin başlangıç dönemi ile çalışma dönemindeki konuşma durumu arasındaki ilişki Tablo 6.24'te gösterilmiştir. 30 aydan sonra cümle kuranların oluşturduğu grupta, konuşmanın olmadığı saptanan olguların oranının (%41.7), 30 aydan önce cümle kuranların oluşturduğu gruba göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır.

Tablo-6.23: Regresyon Grubunda Regresyon Öncesi ve Sonrası Dönemlerdeki Dil Becerilerinin Karşılaştırılması

| | Kelimelerin Başladığı Dönem | Cümlelerin Başladığı Dönem | Kelimelerin Başladığı Ay | Regresyon Öncesi Kelime Sayısı | Çalışma Dönemindeki Kelime Sayısı |
|-----------------------------------|-----------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| Kelimelerin Başladığı Dönem | 1,00 | | | | |
| Cümlelerin Başladığı Dönem | 0,197 | 1,00 | | | |
| Kelimelerin Başladığı Ay | 0,844** | 0,370 | 1,00 | | |
| Regresyon Öncesi Kelime Sayısı | -0,106 | -0,804** | -0,238 | 1,00 | |
| Çalışma Dönemindeki Kelime Sayısı | -0,187 | -,559** | -0,218 | 0,421* | 1,00 |

Spearman Korelasyon Analizi, *p<0.05, **p<0.01

Tablo-6.24: Regresyon Grubunda Cümlelerin Başlangıç Dönemi ile Çalışma Dönemindeki Konuşma Durumu Arasındaki İlişki

| | < 30 ay | | >30 ay | | İstatistik |
|----------------|---------|-----|--------|------|---|
| | S | % | S | % | |
| Konuşma | | | | | |
| Yok | 0 | 0 | 5 | 41.7 | $\chi^2 = 6.316^{**}$ |
| Var | 12 | 100 | 7 | 58.3 | |

S:Sayı, χ^2 : Ki-kare test, Fisher Kesin Ki-kare Testi, p**<0.01

7. TARTIŞMA

Son yıllarda OSB'nin etyolojisi, seyri ve tedavisi ile ilişkili özgün ipuçlarının araştırıldığı çalışmalarda, regresyona olan ilgi artmıştır. Buna rağmen regresyonun klinik özellikleri, etyolojisi ve ilişkili etmenleri henüz yeterli düzeyde tanımlanamamıştır. Regresyon, DSM-IV'te daha çok Çocukluğun Dezintegratif Bozukluğu (ÇDB) başlığı altında değerlendirilmiştir. Bazı araştırmacılar, regresyonun ÇDB gibi ayrı bir bozukluk olarak gösterilmesinden, regresyon varlığının OSB kapsamında farklı etyoloji ve seyre sahip bir alt tip olarak ele alınmasını önermiştir(179). DSM 5'te bu öneriler dikkate alınmış, ÇDB ayrı bir tanı olmaktan çıkartılmıştır. Yine de regresyon tanımının netleştirilmesi ve klinik uygulamalardaki kullanımının işlevsel hale getirilmesi gerektiği bildirilmiştir (5). Ayrıca pek çok çalışmada OSB'nin çok etmenli etyolojisinde, immün sistem değişimleri ve otoimmüniteyle ilişkili bir grubun varlığı öne sürülmüştür. Değişken klinik seyir hakkında yeni veriler sunması ve patogeneze ilişkin olası nörobiyolojik mekanizmaların anlaşılması açısından OSB'de alt tiplerin tanımlanmasının oldukça önemli olduğu düşünülmektedir (6).

Çalışmamızda regresyon öyküsü olan OSB olguları ile klasik seyir gösteren OSB hastalarının (kontrol grubu), otoimmün ensefalit tablosu oluşturan otoantikorlar ve klinik değişkenler açısından farkları araştırılmış; regresyona özgü gelişimsel özellikler ve klinik değişkenler incelenmiştir. Ayrıca belirlenen otoimmün belirteçlerin klinik seyir, belirti şiddeti, sorun davranış şiddeti, gelişim düzeyi, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri gibi değişkenlerle ilişkisi değerlendirilmiştir.

2-6 yaş arasında, 50 OSB olgusunun yer aldığı çalışmada, yaş ortalaması regresyon grubunda (s=24) 50.75 ay, kontrol grubunda (s=26) ise 50.15 ay bulunmuştur. Cinsiyet dağılımı açısından ise regresyon grubunda 5 kız ve 19 erkek, kontrol grubunda 4 kız ve 22 erkek çocuk yer almıştır. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. Erkek/kız oranının 3.8/1 olduğu gözlenmiştir. Alanyazında regresyonun yaygınlığına

ilişkin%20-50 şeklinde geniş bir aralık bildirilmiştir. Yakın dönemde yapılan bir meta analizde OSB olguları içinde regresyon oranının % 32.1 olduğu ortaya konulmuştur. Regresyonun yaygınlığındaki değişkenlik, öncü çalışmalarda regresyon için kullanılan tanımlar ve örneklem seçim yöntemlerindeki farklılıklara bağlanmıştır. Bazı çalışmalarda regresyon gösteren OSB olguları ile klasik seyir gösterenler arasında cinsiyet farklılıkları olabileceği bildirilmişse de, cinsiyetler arasında regresyon oranları açısından fark olmadığı görüşü daha çok kabul görmüştür (5, 165, 179, 180). Yaygınlığa ilişkin en geçerli veriyi sağlayan meta analiz sonuçları da bu görüşü doğrulamıştır. Cinsiyetler arasında regresyon oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış, erkek/kız oranının 4.56/1 olduğu bildirilmiştir. Bu oran OSB’de bildirilen ve çalışmamızda elde edilen oran ile paralellik göstermektedir(5).

Gruplar arasında aile yapısı, anne ve babaların çocuklarının doğumundaki yaş ortalamaları, anne-baba akrabalık durumu, ebeveynlerin eğitim düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Fakat regresyon grubundaki annelerin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda çalışmakta olduğu saptanmıştır ($p=0.039$). Regresyon olgularında benzer sosyokültürel değişkenlerin incelendiği çalışmalarda, regresyon gelişimi ile ilişkili olan bir sosyodemografik etmen saptanmamıştır (181-183). Bu bağlama elde ettiğimiz bulguların alanyazın ile uyumlu olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda regresyon ve kontrol gruplarının birinci ve ikinci derece akrabalarındaki tıbbi hastalık öyküleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yazında OSB olgularında regresyon öyküsünün, ailedeki tıbbi durumlarla ilişkisi hakkında oldukça kısıtlı düzeyde veriye rastlanmıştır. Bir çalışmada regresyonun ailede nöropsikiyatrik hastalık öyküsü ile anlamlı ölçüde ilişkili olduğu bildirilmiştir (184). Çalışmamızda aile öyküsüne ilişkin veriler, ‘psikiyatrik’ ve ‘nörogelişimsel (OSB, zihinsel yetersizlik, öğrenme güçlüğü, epilepsi vb.)’ başlıkları altında incelenmiştir. Birinci ve ikinci derece akrabalarda nörogelişimsel hastalık oranlarının her iki grupta da yüksek düzeylerde olduğu gözlenmiş ve anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışma gruplarının karşılaştırıldığı

perinatal döneme ilişkin veriler incelendiğinde; gebeliğin gelişme şekli, düşük riski, annenin sigara tüketimi, gebelikte geçirilen enfeksiyonlar ve ilaç kullanımı, gebelikte fiziksel travma ve psikolojik stres varlığı, doğumun gerçekleşme şekli ve zamanı, doğum ağırlığı, ebeveynler arasında kan uyuşmazlığı varlığı, yenidoğan hipoksisi, sarılık gibi perinatal komplikasyonlar bakımından gruplar arasında bir fark olmadığı saptanmıştır. Bu bulguların yazın ile benzerlik gösterdiği gözlenmiştir (181, 182, 184, 185).

Regresyon ve kontrol grupları eşlik eden tıbbi durumlar açısından da ayrıntılı bir biçimde incelenmiştir. Bu kapsamda yenidoğan dönemi sonrasında geçirilmiş hastalıklar, nöbet öyküsü (epileptik ya da febril), uyku sorunları (uyku süresi, uykuya direnç, uykuya dalmada gecikme ve uykuyu sürdürmede sorun) gastrointestinal yakınmalar (tekrarlayan kabızlık ve ishal), ameliyat ve fiziksel travma öyküsü sorgulanmıştır. Eşlik eden tıbbi durumlar açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Yapılan çalışmalarda regresyon ile çok az sayıda tıbbi durum ilişkilendirilmiş ve tutarsız sonuçlar elde edilmiştir. OSB tanımlı olgularda sıklıkla bildirilen gastrointestinal sistem yakınmalarının, Taylor ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada regresyon ile ilişkili olduğu bulunmuştur (186-188). Sonrasında yapılan çalışmalarda bu açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (181, 188, 189). Kısıtlı sayıda çalışmada incelenmiş olmasına rağmen, uyku sorunları ve regresyon arasında bir ilişki olduğu görüşü zamanla önem kazanmıştır (190). Yazında sadece iki çalışmada, regresyon olgularının klasik seyirli OSB hastalarından daha sık oranda uykuya dalmada gecikme sorunu yaşadığı bildirilmiştir (188, 191). Regresyonun etyolojisine katkı sağlaması amacıyla en çok çalışılmış tıbbi durumların başında epilepsi ve subklinik epileptiform aktiviteler yer almıştır (166, 167, 192). Tuchman ve Rapin tarafından, regresif OSB olgularında klasik seyir gösterenlere göre belirgin ölçüde daha sık anormal epileptiform aktivitenin görüldüğü saptanmıştır (193). Yakın dönemde yapılmış bir başka çalışmada regresyon ile febril nöbet arasında anlamlı bir ilişki ortaya konmuştur (184). Fakat yazında son dönemde yapılmış çalışmaların daha büyük bir kısmı, regresyon ile anormal EEG aktivitesi ya da epilepsi arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermiştir (180, 181, 189, 194-198). Çalışmamıza katılan hastaların hiç birinin EEG incelemesinde anormal epileptik

aktivite gözlenmemiştir. Klasik seyirli OSB olgularının birinde tespit edilen febril nöbet öyküsü dışında, çalışma örnekleminde nöbet ya da epilepsi birlikteliği saptanmamıştır. Bulgularımızın güncel yazın verileri ile uyumlu olduğu izlenimi edinilmiştir.

Gruplar erken dönem gelişim özellikleri açısından karşılaştırıldığında, regresyon grubunda dil becerilerinin ve tuvalet eğitiminin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha erken kazanıldığı saptanmıştır. Benzer durumun yürümenin başlangıcı için de geçerli olduğu gözlenmiştir. Yürüme dışındaki motor becerilerin gelişimi açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. Öte yandan katılımcıların çalışma kapsamında değerlendirildikleri dönemdeki gelişim düzeyleri, belirti şiddeti ve sorun davranış oranlarını yansıtan ÇODÖ, ODKL, SDKL ve AGTE puanlarında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir. OSB’de regresif olgular ile klasik seyir gösterenlerin, erken dönem gelişim özellikleri ve klinik seyirlerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda oldukça çelişkili bulgular elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda regresif OSB olgularında, klasik seyirli vakalara göre dil becerilerinin daha erken geliştiği bildirilmiştir (165, 189). Bir başka çalışmada regresyon öyküsü olan çocukların iletişim becerilerindeki bozukluğun regresyon göstermeyen olgularla karşılaştırıldığında, daha belirgin olduğu öne sürülmüştür (168). Video kayıtlarının gözden geçirilmesi ile yapılan araştırmalarda; 1 yaşındayken regresif OSB hastalarının klasik seyir gösteren olgulardan daha yüksek seviyelerde sosyal ve dil gelişimi sergiledikleri; fakat 2 yaşına geldiklerinde tablonun tersine döndüğü gösterilmiştir (199). Benzer biçimde bir başka çalışmada video kayıtlarından regresyon öyküsü olanların, olmayanlar aksine erken dönemde tipik sosyal ve iletişimsel gelişim gösterdikleri anlaşılmıştır (200). Fakat bir başka çalışmada regresif OSB olgularında normal gelişimin çok nadir olduğu gösterilmiştir (201). Ayrıca regresif OSB olgularının klasik seyir gösterenlere göre, oyun etkinliklerine daha az uyum sağlayabildiği(168) ve daha sık davranım sorunları sergiledikleri bildirilmiştir(167). Kısıtlı olmakla birlikte OSB’de regresyonun daha ağır bilişsel problemlerle ilişkili olduğu, fakat bu vakalarda motor becerilerin görece daha iyi korunduğu yönünde kanıtlara rastlanmıştır. Bir çalışmada daha düşük bilişsel

işlevsellik gösteren çocukların, regresyon sergileme eğilimlerinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (193). Benzer şekilde başka bir çalışmada, regresif OSB olgularının zihinsel becerilerinin klasik seyirli OSB vakalarına göre belirgin ölçüde daha düşük olduğu saptanmıştır (192). Regresyon sergileyen OSB olgularında motor gelişimde aksama olmadığı bulunmuş ve bazı çalışmalarda regresyon göstermeyen olgulardan daha erken yürümeye başladıkları bildirilmiştir (168, 202). Gruplar arasında değişen sıklık ve nitelikte bazı farklar ortaya koyan çalışmaların aksine, son dönemde yapılan bazı araştırmalarda, iki grubun davranış örüntüleri ve uyum becerileri açısından birbirine benzer olduğu yönünde sonuçlar ortaya konmuştur (181, 202). Çalışmamızda elde edilen sonuçların, güncel çalışmalardan elde edilen verilerle uyumlu olduğu gözlenmiştir. Daha erken dönemde yapılan çalışmalarda elde edilen çelişkili sonuçlar, regresyon için kullanılan tanım ve ölçütlerdeki tutarsızlığa bağlanmıştır.

Çalışmamız, kesitsel deseni nedeniyle hastalığın uzun dönem sonuçları açısından gruplar arasındaki farkları ortaya koymakta yetersiz kalmıştır. Fakat grupların yaş ortalamaları, tanıdan sonra geçen ortalama süreler (regresyon grubunda 26.7 ay, kontrol grubunda 30.8 ay) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olması; regresyon ve kontrol gruplarında hastalık seyrinin benzer olduğunu düşündürmüştür. Fakat subakut/kronik başlangıçlı (gerilemenin yavaş bir seyir gösterdiği) regresyon olgularında, belirtilerin ebeveynler tarafından fark edilmesinde gecikmenin yaşanabileceği akılda tutulmalıdır. Böylesi bir karıştırıcı değişken varlığında, seyre ilişkin kurduğumuz varsayımın gücü de azalmaktadır. Yazında seyre ilişkin öne sürülen bulguların çelişkili olduğu gözlenmiştir. Bazı çalışmalarda uzun dönem sonuçlar açısından, regresif OSB olgularının klasik seyir gösterenlerden farklılık göstermediği öne sürülürken(203); regresyonun eşlik eden psikopatolojiler, dil ve uyum becerileri, sorun davranışlar ve sosyal beceriler açısından izlemde daha ağır bir tablo çizdiğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır(166, 168, 189, 204).

İki grup arasında klinik seyir açısından farkların ortaya konması kadar, grupların kendi içlerindeki seyir göstergelerinin belirlenmesi de oldukça önemlidir.

Bu amaçla, gruplarda ÇODÖ puanları ile ODKL ve SDKL puanları arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Regresyon grubundaki olguların ÇODÖ puanları ile ODKL'nin 'beden ve nesne kullanımı alt ölçeği' ve SDKL'nin 'stereotipik davranışlar alt ölçeği' puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Kontrol grubunda ise, ÇODÖ puanları ile ODKL toplam ve diğer tüm alt ölçek puanları arasında doğru orantılı bir ilişki saptanmıştır. Regresyon ve klasik seyir gösteren OSB olgularının klinik özellikler açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada, benzer şekilde tekrarlayıcı davranışlarla ilişkili otistik belirtilerin regresyon grubunda anlamlı ölçüde daha fazla görüldüğü bildirilmiştir(205). Bu noktadan hareketle, regresyonda stereotipik davranış özelliklerinin, seyre ilişkin özgün bir gösterge olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda incelenen regresyon olgularında, regresyonun başlangıç yaşı ortalamasının 24 ay olduğu gözlenmiştir. Ayrıca hastanın değerlendirildiği yaş ile regresyonun başlangıç zamanı arasındaki doğru orantılı ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Yazında 15-30 ay olarak bildirilen başlangıç yaşının, ebeveynlerden regresyon öyküsünün alındığı yaş ile değişkenlik gösterebileceği bildirilmiştir (165, 179). Daha büyük çocukların ebeveynlerinin, regresyonun daha geç başladığını bildirdikleri gözlenmiş, bu durum Lord ve arkadaşları tarafından 'telescoping effect' olarak tanımlanmıştır (165). Benzer şekilde yakın dönemde yapılan bir meta analizde de; yaş ve regresyonun başlangıç zamanı arasında doğru orantılı bir ilişki bulunmuş, regresyonun ortalama başlangıç yaşı 21.35 ay (1.78 yıl) olarak hesaplanmıştır (5). Çalışmamızda elde edilen başlangıç yaşı ortalaması ve bu değer hastanın değerlendirildiği yaş ile ilişkisi yazında bildirilen sonuçlarla uyumlu bulunmuştur. Fakat meta analize dahil edilen çalışmalarındaki hastaların yaş ortalaması (90 ay) ile çalışmamızdaki regresyon olgularının yaş ortalaması (50.7 ay) karşılaştırıldığında; çalışmamızda elde edilen başlangıç yaşının, hastanın değerlendirildiği yaştan daha az etkilenmiş olabileceği ve güvenilir bir sonuç ortaya koyduğu düşünülmüştür.

Regresyon grubu, regresyon öncesi gelişim özellikleri açısından değerlendirildiğinde; %66'sında (s=16) 18 ay öncesinde, %29'sinde (s=7) 18-36.

aylar arasında kelime kullanımının başladığı ve sadece bir olguda henüz kelime kullanımının olmadığı gözlenmiştir. Regresyon öncesi kelime kullanımı olan 23 olguda, kelimelerin başlangıç zamanı ortalama 15,4 ay olarak hesaplanmıştır. Regresyon grubunun yarısında, regresyon öncesinde 2 ya da 3 kelimelik cümle kullanımının başladığı; regresyon ile bu vakaların hepsinde cümlelerde tam kayıp yaşandığı öğrenilmiştir. Regresyon öncesi cümle kullanımı olanlarda, cümlelerin başlangıç zamanı ortalama 18 ay bulunmuştur. Regresyon grubunun %45,8'inin (s=11) 36 ay öncesinde tuvalet eğitimi alabildiği fakat örneklemin geri kalanının henüz tuvalet eğitimi olmadığı; kaba motor beceriler açısından ise grubunun büyük bir kısmının tipik gelişim gösteren çocuklarla benzer özellikler sergiledikleri gözlenmiştir. Ek olarak regresyon sonrası hiç bir olguda tuvalet eğitimi ve motor becerilerde gerileme olmadığı saptanmıştır. Pek çok öncü çalışmada regresyon gelişen OSB olgularında, sıklıkla regresyon öncesi dönemde gelişimsel aksamaların olduğu bildirilmiştir (166, 180, 189, 201, 206, 207). Regresyon olgularının erken gelişim özelliklerini inceleyen güncel bir çalışmada, olguların çoğunda (%86,7) regresyon öncesinde beşten az kelime kullanımı ile sınırlı (en fazla 10 kelime) bir dil gelişimi olduğu bildirilmiştir (183). Öte yandan yüksek riskli olguların izlendiği ileri dönük bir çalışmada, ebeveynlerin gözünden kaçabilecek düzeyde zorlukların görülmesinin yanı sıra; regresyon olgularının, erken dönem sosyal ve iletişim becerilerinin kazanımı açısından klasik seyir gösterenlerden belirgin düzeyde farklı olduğu ortaya konmuştur (43). Video kayıtları ile yapılan bir diğer çalışmada, regresyon öncesinde olguların bir kısmında sosyal ve iletişim alanlarında ileri düzeyde gelişim saptanmıştır (208). Çalışmamızda erken dönem gelişim özellikleri açısından öncü çalışmalarda belirtildiği kadar olmasa da; gelişimsel aksamaların olduğu, fakat bazı regresyon olgularının tipik gelişim gösteren çocuklara çok benzer bir seyir sergiledikleri gözlenmiştir. Bu durumun, regresyon için belirlediğimiz ölçütlerin ve kayıp öncesi kazanılan becerilerin oldukça iyi tanımlaması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Yazında regresyon için kullanılan tanım ya da ölçütlerin sık değişkenlik gösterdiği, çoğu zaman kazanılan ve kaybedilen beceri düzeylerinin belirlenmesinde yetersiz kaldığı gözlenmiştir. Çalışmaların çoğunda regresyon öncesi kazanılan gelişim basamaklarının düzeyi ve zamanı belirlenmemiştir (209). Yöntemsel farklılıkların ve zorlukların yanı sıra, çelişkili sonuçlar elde edilmesinde

regresyona ilişkin etmenlerin de katkı sağladığı gözlenmiştir. Pek çok yazar regresyon olgularının, oldukça heterojen bir grubu oluşturduğunu ve gelişim düzeylerindeki seyrin ya da aksamaların farklı olabileceğini bildirmiştir (210). Thurm ve arkadaşları, beceri kazanım ve kayıplarındaki değişkenliğe vurgu yaparak; kazanım ve kaybı birbirinden bağımsız değerlendirmek gerektiğini belirtmişlerdir. Aynı hastanın 9-36 aylık bir dönem içinde farklı zamanlarda, farklı becerileri kaybedebileceğini ve ileri düzeyde beceri kazanımı olmadan da belirgin kayıplar yaşanabileceğini ortaya koymuşlardır (209).

Son olarak, ebeveynlerden elde edilen geniş kapsamlı ve güvenilir öykülerde dahi, regresyonun başlangıç yaşı ile ailenin regresyonu fark etme zamanını ayırmanın zor olduğu belirtilmiştir (206). Dahası geriye dönük bilgi edinme kısıtlılığına (hatırlama ve bildirimde yanlılık) bağlı olarak, regresyonun hemen öncesindeki gelişimsel özellikler hakkında öykü almanın oldukça zor olduğu ve regresyon öncesinde kazanılmış gelişim basamaklarının daha güçlü bir gösterge olabileceği bildirilmiştir (5).

Regresyon olgularında dil becerilerindeki seyre ilişkin veriler incelendiğinde, regresyon öncesinde cümle kullanımının başlangıcı ile regresyon öncesinde ve çalışma dönemindeki (regresyon sonrası tekrar kazanılan) kelime sayıları arasında doğru orantılı bir ilişki saptanmıştır. Benzer ilişkinin, regresyon öncesi ve çalışma dönemindeki kelime sayıları arasında da olduğu gözlenmiştir. Ek olarak, regresyon öncesi cümle kullanımının başlangıcı ile çalışma dönemindeki konuşma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Regresyon öncesi cümle gelişimi olan grubun tamamında, regresyon sonrasında konuşmanın olduğu gözlenirken; regresyon öncesi cümle gelişiminin olmadığı grupta, regresyon sonrasında %41,7 oranında (s=5) konuşamayan olgu saptanmıştır. Çalışmamızda regresyon öncesinde cümle kullanımının gelişimi ve kazanılan kelime sayısının, regresyon sonrası tekrar kazanılan dil becerileri ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Yazında benzer bulgular ortaya koyan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bazı regresyon olgularında, kaybedilen becerilerin değişen oranlarda uzun dönemde

tekrar kazanılabileceği bildirilmiş olsa da(179), kazanımla ilişkilendirilen bir gelişim özelliği ortaya konmamıştır.

Çalışmamızda regresyonun klinik seyrine ilişkin değerlendirilen bir diğer değişken regresyonun başlangıç şekli olmuştur. Her iki alanda (dil ve sosyal) subakut/kronik kayıp yaşayan olguların AuBC sosyal-özbakım becerileri alt ölçek puan ortalamalarının, diğer gruplarda yer alan hastaların puan ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır. Her iki alanda akut kayıp yaşayan olguların ABC uyumsuzluk (letarji) alt ölçek puan ortalamalarının, her iki alanda subakut/kronik ve dil alanında akut, sosyal alanda subakut/kronik yaşayan olguların puan ortalamalarından anlamlı ölçüde daha düşük olduğu gözlenmiştir. Regresyon öncesi dönemdeki kelime sayıları açısından değerlendirildiğinde; her iki alanda subakut/kronik kayıp yaşayan regresyon vakalarında elde edilen ortanca değerler, dil alanında subakut/kronik, sosyal alanda akut yaşayanlardan anlamlı ölçüde daha düşük olduğu saptanmıştır.

Regresyonun başlangıç şekli, sadece sosyal becerilerdeki kaybın niteliği bağlamında değerlendirildiğinde; AuBC toplam ve sosyal-öz bakım becerileri alt ölçek puan ortalamalarının, sosyal becerilerde subakut/kronik kayıp yaşayan olgularda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Regresyon öncesi kelime sayılarının ortanca değeri ise; sosyal becerilerde akut kayıp yaşayan olgularda, subakut/kronik kayıp gelişenlere göre anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur.

Özetle, sosyal becerilerde daha belirgin olmak üzere subakut/kronik başlangıcın, sosyal ve öz bakım becerilerindeki aksama başta olmak üzere çoğu sorun davranış örüntüsünün gelişimiyle ilişkili olduğu gözlenmiştir. Ayrıca bu bulgular, regresyon öncesi kelime sayısı ile akut başlangıçlı kayıp arasında saptanan istatistiksel olarak anlamlı ilişkiyle de desteklenmektedir. Yazında regresyonun başlangıç şekli ve ilişkili klinik özelliklerin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızın regresyon grubunda 5 (%20.8) hastada Anti-GAD antikor pozitif bulunurken, kontrol grubundaki hastaların tümünde bu antikorun negatif olduğu gözlenmiştir. Gruplar arasında Anti-GAD antikor pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0.014$). Yazında Anti-GAD antikorunun OSB patogenezi ile ilişkisi çok sayıda laboratuvar çalışmasında ortaya konmuştur (119-122). Bu ilişki, Anti-GAD antikorunun OSB'nin patogeneziinde büyük önem taşıyan serebellar purkinje hücreleri üzerine etkisi ile açıklanmıştır. Gestasyon boyunca maternal kanda bulunan Anti-GAD antikorunun fetal purkinje hücre kaybına sebep olarak, özellikle 2-3 yaşlarında OSB belirtilerinin gelişimine sebep olabileceği öne sürülmüştür (119). Laboratuvar çalışmalarından elde edilen güçlü sonuçlara rağmen, OSB'nin Anti-GAD antikoru ile ilişkisi sadece iki klinik çalışmada incelenmiş ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. OSB tanısı olan 20 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada, 3 hastada (%15) Anti-GAD pozitif bulunmuştur. Bu çalışmada olguların zekâ düzeyleri ve nöbet öyküleri dışında klinik özelliklerine ilişkin veri sunulmamakla birlikte, saptanan antikor pozitifliğinin OSB'nin bir alt grubu için belirteç niteliği taşıyabileceği öne sürülmüştür (211). OSB olgularını klinik özelliklere göre sınıflandırılmayan bir başka çalışmada ise, örneklemin tümünde Anti-GAD antikoru negatif saptanmıştır (212).

Regresyon grubunda Anti-GAD antikorunun pozitifliği göz önünde bulundurularak oluşturulan alt gruplar arasında; sosyodemografik özellikler, ilişkili olabilecek özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri, kullanılan değerlendirme araçlarından elde edilen sonuçlar, erken dönem gelişim özellikleri ve diğer klinik veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir. Örneklem küçüklüğünün yanı sıra, Anti-GAD antikorunun sadece 5 vakada pozitif olmasının, klinik değişkenlerle ilişkinin belirlenmesinde kısıtlılık yarattığı düşünülmüştür. Belirtilerin başlangıcından kan alınmasına kadar geçen süre ile regresyonun ilerleme süresinin, Anti-GAD antikorunun saptanmasında fark yaratmadığı gözlenmiştir. Bu durum yazın ile paralellik göstermektedir. Anti-GAD antikoruna bağlı ensefalit geçiren olgularda, tedavi sonrasında dahi antikor titresinde değişiklik olmayabileceği bildirilmiştir (97, 98). Yazında Anti-GAD antikoru ilişkili ensefalitin kronik seyri ve

hücre yüzey antijenlerine karşı gelişen antikörlerin oluşturduğu tabloya göre immünoterapiye daha az yanıt verme özelliği vurgulanmıştır (98, 213).

Serumda Anti-GAD antikoru negatif saptanan şüpheli olgularda yanlış negatif değerlendirme olasılığının, araştırdığımız diğer antikörlere göre daha düşük olduğu, fakat yine de akılda tutulması gereken bir durum olduğu bildirilmiştir (213). Pek çok çalışmada, Anti-GAD antikorusunun intratekal sentezinin olduğu ve BOS'ta sıklıkla oligoklonal bant ile birliktelik gösterdiği ortaya konmuştur (108, 111, 214-216). Bu durum, Anti-GAD antikorusunun BOS ve serum örneklerinde farklı titrelerde saptanabileceğini göstermiştir. Ayrıca bu antikörün sadece serumdaki BOS'a geçerek değil, doğrudan MSS'de bir immün yanıt başlatabileceğini de düşündürmüştür (213). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, Anti-GAD antikoru ile ilişkili nörolojik sendrom gelişen olguların BOS ve serum örnekleri geriye dönük, farklı teknikler bir arada kullanılarak incelenmiştir (213). Örneklerin tamamının serum ve BOS örneklerinde Anti-GAD65 (GAD antijeninin, GAD65 ve GAD67 olmak üzere iki alt tipi bulunmaktadır) antikoru pozitif bulunmuş; Anti-GAD67 antikoru ise BOS'ta %100 oranında pozitif saptanırken, %15 olgunun serumunda negatif bulunmuştur. Ek olarak Anti-GAD antikorusunun BOS'ta, seruma oranla daha fazla GAD65 epitopuna karşı immün yanıt oluşturduğu saptanmıştır. Yani BOS'ta daha geniş yelpazede bir otoimmün yanıt gözlenmiştir. Bu bulgular ışığında, regresyon grubunda Anti-GAD antikoru negatif saptanan bazı olguların (s=19) yanlış negatif değerlendirilmiş olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmaya alınan olguların tümünde, hücre yüzey antijenlerine karşı gelişen antikörlerin (Anti-NMDAR, Anti-AMPA 1-2, Anti-CASPR2, Anti-LGI1, Anti-GABAB, Anti-DPPX) negatif olduğu gözlenmiştir. Bu gruptaki antikörlerin özellikle regresyon grubunda pozitif saptanması yönündeki temel varsayımımız sonuçlarımızla desteklenmemiş olsa da, yazında bu alana ilişkin çok güçlü kanıtlar yer almıştır.

Mikroglia etkinliğinde artış ve nöroinflamasyonun OSB'nin patogeneğinde %69 oranında rol oynadığı düşünülmektedir (217). Bu bağlamda elde edilen

bulguların, ağırlıklı olarak regresif seyir gösteren olgularla ilişkilendirilebileceği öne sürülmüştür. Süreklilik gösteren mikroglia etkinliğinde artış ile gözlenen nöronal ölüm ve bağlantı kaybı pek çok kez OSB’de gösterilmiştir(218, 219). Ayrıca bu bulgulardaki yoğunluğun OSB belirtilerinin şiddetiyle doğru orantılı olduğu da ortaya konmuştur (220, 221). Bu noktadan hareketle, nöronal ölüm ve bağlantı kaybının belli bir eşik değere ulaşmasıyla birlikte, regresyon gelişiminden sorumlu olabileceği vurgulanmıştır (217). Ek olarak OSB’deki kronik nöroinflamasyon ile sıklıkla ilişkili bulunan astroglia etkinliğinin, mikrogliazis ve demiyelinizasyona eşlik ettiği gösterilmiştir (222, 223).Bu kapsamda oluşan nöronal demiyelinizasyonun da, regresyonun olası nöroimmünolojik mekanizmalarından biri olabileceği öne sürülmüştür (217). Ortaya konan bu iki mekanizmaya bağlı olarak gelişen nöroinflamasyonda, otoimmün ensefalit tablosunun etkin olabileceği bildirilmiştir (217).

Otoimmün ensefalit ile ilişkili otistik regresyon olgularında, en büyük önemi Anti-NMDA antikoru kazanmıştır. Alanyazında akut ensefalopati ile birliktelik gösteren ve geri dönüşümlü otistik sendrom ilk olarak üç çocukta bildirilmiştir (224). Her ne kadar klinik olarak Anti-NMDAR antikoru ilişkili ensefalit tablosuna benzer bir görünüm sergileseler de, tanımlanan hastalar antikor varlığı açısından araştırılmamıştır. Sonrasında 3 ve 9 yaşlarında, akut otistik regresyon gelişen iki erkek hastada Anti-NMDAR antikoru saptanmıştır (49, 225). Bu vakalarda gelişen dil ve sosyal becerilerdeki kayıpların immünoterapi ile gerilediği bildirilmiştir. Benzer şekilde daha çok dil ve sosyal becerilerde yaşanan kayıplar açısından immünoterapiden faydalanan, silik nörolojik bulguların yanı sıra otistik regresyonun hastalık tablosuna hakim olduğu, 2 yaşlarında iki vakanın serum ve beyin omurilik sıvılarında Anti-NMDAR antikoru gösterilmiştir(139).Ayrıca Shank2-mutant fareleri ile yapılan bir çalışmada, NMDAR işlev bozukluğunun sosyal etkileşimdeki bozulmanın altında yatan bir “moleküler” etken olduğu ve OSB için tipik olan davranışsal bir görünüm oluşumuna katkı sağladığı ortaya konmuştur (224). Anti-NMDA antikoru ile ilişkili bildirilenden daha az bulgu sunulmasına rağmen; Anti-AMPA, Anti-VGKC Kompleks ve Anti-GABA B antikorumunun da OSB patogeneğinde büyük öneme sahip oldukları pek çok laboratuvar çalışması tarafından

desteklenmiştir (116, 146, 157, 159). Sonuç olarak, yazında hücre yüzeyindeki antijenlere karşı gelişen otoantikörlerin (Anti-NMDAR, Anti-AMPA 1-2, Anti-CASPR2, Anti-LGI1, Anti-GABAB, Anti-DPPX), regresif seyir başta olmak üzere OSB'nin patogenezinine büyük katkı sağlayabileceği ortaya konmuştur. Özellikle regresyon grubunda pozitif saptamayı umduğumuz bu antikörlerin çalışma kapsamında değerlendirilen tüm hastalarda negatif saptanması, antikörlerin serolojik özellikleri ve bu alanda yapılabilecek gelecek çalışmalara ilişkin bazı önemli noktaları gündeme getirmiştir.

Bu bağlamda, ilk olarak, çalışmamızda antikörlerin sadece serumda araştırılmış olmasının, sonuçları değişen oranlarda etkilemiş olduğu düşünülmüştür. Yazında antikörlerin seruma ek olarak BOS'ta da araştırılmasının gerekliliğine dikkat çekilmiştir (226). Hücre yüzey antijenlerine karşı gelişen antikörlerden çoğunun intratekal sentezinin oldukça yaygın olduğu bildirilmiştir (227). Bu durumun, başta Anti-NMDA antikoru olmak üzere, VGKC Kompleks antikörleri (Anti-LGI1 ve Anti-CASPR2) dışında çalışmamızda değerlendirilen diğer hücre yüzey antijenine karşı gelişen antikörlerin serum incelemelerinde sorun oluşturduğu gösterilmiştir (226). Örneğin, Anti-NMDA antikoruyla bağlı gelişen ensefalit olgularının bazılarında, serumda antikör negatifliğinin yanı sıra BOS'ta pozitiflik saptanmış ve her iki örneğin araştırılmasının tanısal duyarlılığı artırdığı bildirilmiştir (124, 228-231). Yakın dönemde yapılan bir çalışmada serumda Anti-NMDA antikörünün incelenmesinde rastlanabilecek yanlış negatiflik oranının en az %14 olduğu ortaya konmuştur (232). Aynı sorunun yaşanabileceği Anti-GABAB, Anti-AMPA ve Anti-DPPX antikörleri için bu oran henüz netleştirilememiştir, fakat Leypoldt ve arkadaşları bu antikörlere ve Anti-NMDA antikoruyla bağlı gelişen ensefalit olgularında her zaman BOS'ta pozitiflik elde edildiği yönünde tecrübelerini sunmuşlardır (226). Serum duyarlılığını sorgulayan bakış açısının aksine, bazı yazarlar serumda araştırmanın yeterli olduğunu öne sürmüşlerdir (233). Yine de sadece serum örneklerinin incelenmesi sonucunda, Anti-NMDA ensefaliti gibi ağır ve tedavi edilebilir bir tablonun atlanabileceği yönünde görüşler ağırlık kazanmıştır (134, 228, 229, 231, 232). Anti-NMDA antikörünün serum ve BOS titreleri arasındaki ilişkinin belirsizliği gibi, her iki örnekte saptanan değerlerin hastalık seyri

boyunca nasıl bir grafik çizdiğini araştıran çalışmalarda da değişken sonuçlar elde edilmiştir (232). BOS'taki değerlerin, serumdan elde edilenlere göre hastalık seyri ile daha fazla paralellik gösterdiğine ilişkin bulgular bildirilmiştir (232, 234, 235). Yazında klinik düzelmelerin olduğu Anti-NMDAR ensefaliti olgularında dahi, antikörlerin serum ve BOS'ta yıllarca pozitif saptanabileceği öne sürülmüştür (236, 237). Anti-NMDAR ensefaliti ile izlenen bir başka hastanın, belirtilerinin aynı düzeyde seyrettiği bir dönemde serumda antikör saptanmazken, BOS'taki antikör titresinde sürekli bir artış gözlenmiştir (232). Ek olarak, incelenen olguların çoğunda klinik seyirden bağımsız bir şekilde serum ve BOS'taki antikör titrelerinin aylar içinde kendiliğinden azaldığı, hatta antikörlerin negatifleştiği bildirilmiştir (97, 232, 238). Tanı ve izlem için özellikle serumdaki antikör düzeylerinin kullanımındaki zorluğun, klasik ensefalopati tablosunun görülmediği ve ön planda psikiyatrik belirtilerin olduğu vakalar için geçerli olduğu öne sürülmüştür (103). Bu nedenle, örneklemimizin tamamında negatif bulunan Anti-NMDA, Anti-AMPA, Anti-GABA B, Anti-VGKC Kompleks ve Anti-DPPX antikörlerinin, bazı vakalarda yanlış negatif değerlendirilmiş olabileceği düşünülmüştür.

Yanlış negatifliğe ilişkin çıkarımımız, bir başka değişken tarafından daha desteklenmektedir. Antikör alt sınıflarının, otoimmün ensefalit gelişiminde farklı özellikler gösterebildiği bildirilmiştir. Çalışmamızda olduğu gibi, Anti-NMDA ensefaliti şimdiye kadar sadece IgG tipi antikörlerle ilişkilendirilmeye çalışılmıştır (103). Fakat NMDA reseptörüne karşı gelişen IgA ve IgM alt sınıfı antikörlerin da psikiyatrik ve nörodejeneratif bozuklukların patogeneğinde rol oynayabileceğine ilişkin kanıtlar öne sürülmüştür (239-243).

Hücre yüzey antijenlerine karşı gelişen antikörlerin araştırılması ile ilgili vurgulanması gereken bir diğer nokta ise, ileri basamak incelemelerin gerekliliği ve niteliğidir. Hala tartışmalı olmakla birlikte, bazı yazarlar tarafından serum ve BOS incelemelerinin, diğer laboratuvar tetkiklerle (immünohistokimya ya da kültür nöronlarındaki antikör bağlanmaları) tekrarlanması önerilmiştir (244, 245).

Seronegativitenin, tablodan sorumlu otoantikörlerin zamanla kendiliğinden düşüşü ya da yanlış negatif değerlendirilme olasılığı dışında, özgül antijenlere karşı gelişen fakat henüz tanımlanmamış otoantikörlerin dahil olduğu bir otoimmün süreçle bağlanabileceği bildirilmiştir(96, 246). Etiyolojide altta yatan bir tümör (paraneoplastik) ya da enfeksiyon, dışlanmış ve immünolojik bir mekanizmanın etkin olduğu düşünülerek ‘otoimmün ensefalit’ kabul edilen bazı olgularda patojenik otoantikörler de hedef niteliğinde otoantijen saptanamamaktadır (96). Seronegatif otoimmün ensefalit tanısının öngörüldüğü durumlarda, hücre yüzeyindeki yeni antijenik hedeflere karşı gelişen henüz tanımlanmamış otoantikörlerin alışılagelmiş immünohistokimya yöntemlerinden farklı laboratuvar teknikleri kullanılarak araştırılması önerilmektedir. Otizmin patogenezi de önemli yere sahip olan hipokampus ve serebellumdaki nöral yüzey antijenlerinin, olası yeni antikör hedefleri olarak büyük önem taşıdığı bildirilmektedir (247). Çalışmamızda özellikle regresyon grubunun, hücre yüzey antijenlerine karşı gelişen antikörler açısından yanlış negatif değerlendirilmiş olma olasılığının yanı sıra, tanımlanmamış antijenik hedefler taşıyor olabileceği de düşünülmüştür.

Çalışmamız OSB ile otoimmün ensefalit tablosu oluşturan otoantikörler arasındaki ilişkiyi, regresyon ve klasik seyir bağlamında inceleyen öncül çalışmalardan biri olması, regresyonun klinik özelliklerine yeni bulgular eklemesi, Anti-GAD antikörüne ilişkin temel varsayımımızla uyumlu bir sonuç ortaya koyarak; OSB’nin etiolojisinde otoimmünitenin daha özgül bir katkısının olabileceğine ve etyopatogenezi belirlenebilen vakalarda yeni tedavi seçeneklerinin ve koruyucu yöntemlerin geliştirilebileceğine ilişkin umut veren ipuçları ortaya koyması açısından önem taşımaktadır.

Yöntemsel açıdan değerlendirildiğinde, çalışmamızın birçok güçlü yanı olduğu görülmektedir. Regresyon ve kontrol gruplarının belirti şiddeti ve gelişim düzeyleri açısından birbirine benzer katılımcılardan oluşması, regresyon özelliklerinin yanlış bildirimini mümkün olduğunca azaltılmak için dar bir yaş aralığı (2-6 yaş) belirlenmesi, katılımcıların hem tanı görüşmesi hem de çeşitli klinik ölçek ve gelişim tarama araçları ile kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiş olmaları, yarı

yapılandırılmış görüşmeler ile erken dönem gelişim basamaklarına ilişkin veri elde edilmesi, regresyon grubunda belirtilerin başlangıç özellikleri (başlangıç yaşı ve şekli, devam süresi, tetikleyici varlığı vb.) ile dil alanındaki kayıp ve geri kazanımların belirlenmesi, regresyon ölçütlerinin dil ve sosyal alanda kazanılan ve kaybedilen becerileri net olarak ortaya koyabilecek biçimde belirlenmesi bu çalışmanın önemli özellikleridir. Çalışmanın bir diğer güçlü yanı; çalışmadan tuvalet ve motor becerilerinde kayıp yaşayan, 36. aydan sonra regresyon gelişmiş, epilepsi birlikteliği ya da EEG bozukluğu olan olguların dışlanması, böylece ÇDB ve Landau Kleffner Sendromu'nun çalışmanın dışında tutulmasıdır.

Bu çalışmanın başlıca kısıtlılıkları kesitsel deseni, örneklem sayısının azlığı ve çoğu vakada video kaydının incelenememiş olmasıdır. Erken dönem gelişim ve regresyon özelliklerine ilişkin veri, daha çok ebeveynlerin geriye dönük bildirimlerinden elde edilmiştir. Regresyon olgularında regresyonun başlangıcından kan alımına kadar geçen sürelerin değişkenlik göstermesi, sosyal alandaki gelişim basamaklarının (el sallama, işaret etme vb.) başlangıç zamanı ve işlevlerine yönelik verinin kullanılamamış olması çalışmanın diğer kısıtlılıklarıdır.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda regresif ve klasik seyir gösteren OSB olgularının klinik ve otoimmün değişkenler açısından farklarının araştırılması, regresyona özgü klinik ve gelişimsel özelliklerin incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca belirlenen otoimmün belirteçlerin; klinik seyir, belirti şiddeti, sorun davranış şiddeti, gelişim düzeyi, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri gibi değişkenlerle ilişkisi değerlendirilmiştir. Patogeneizde rol oynayabileceği düşünülen otoimmün etmenler olarak, hasta serumlarında ensefalit tablosu oluşturan otoantikorlar (Anti-NMDAR, Anti-AMPA 1-2, Anti-CASPR2, Anti-LGI1, Anti-GABAB, Anti-DPPX) incelenmiştir.

Çalışma grupları arasında yaş ortalamaları, cinsiyet dağılım oranları, OSB'ye eşlik eden tıbbi durumlar, sosyodemografik değişkenler, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri, çalışma dönemindeki gelişim düzeyleri, belirti şiddeti ve sorun davranış oranları arasında fark bulunmamıştır. Fakat erken dönem gelişim basamakları (dil gelişimi, tuvalet eğitimi, yürüme) açısından karşılaştırıldığında, regresyon grubunda becerilerin daha erken kazanıldığı saptanmıştır.

Hücre yüzey antijenlerine karşı gelişen antikorların(Anti-NMDAR, Anti-AMPA 1-2, Anti-CASPR2, Anti-LGI1, Anti-GABAB, Anti-DPPX) çalışmaya alınan olguların hepsinde negatif olduğu gözlenmiştir. Fakat regresyon grubunda 5 (%20,8) hastada Anti-GAD antikor pozitif saptanırken, kontrol grubundaki hastaların tümünde bu antikor negatif bulunmuştur.

Regresyon grubunda Anti-GAD antikor pozitifliğinin; sosyodemografik özellikler, ilişkili olabilecek özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri, kullanılan değerlendirme araçlarından elde edilen sonuçlar, erken dönem gelişim özellikleri ve diğer klinik veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı saptanmıştır. Regresyonun başlangıcından kan alınmasına kadar geçen süre ve regresyonun ilerleme süresinin, saptanan antikor düzeyleriyle ilişkili olmadığı gözlenmiştir.

Regresyon grubunda, belirtilerin başlangıç yaşı 24 ay bulunmuştur. Yazınla uyumlu olarak, hastanın değerlendirildiği yaş ile regresyon için bildirilen başlangıç zamanı arasında doğru orantılı bir ilişki saptanmıştır. Regresyon öncesi dönemde, regresyon grubunun dil gelişimi açısından normal gelişime yakın bir görünüm sergilediği, fakat bazı aksamaların olduğu gözlenmiştir. Regresyon öncesinde cümle kullanımı, regresyondan önce ve çalışma dönemindeki (regresyon sonrası tekrar kazanılan) kelime sayılarıyla ilişkili bulunmuştur. Benzer şekilde regresyon öncesi ve sonrası dönemdeki kelime sayıları arasında da doğru orantılı bir ilişki saptanmıştır.

Subakut/kronik (özellikle sosyal alanda) başlangıcın, sosyal-öz bakım becerilerinde aksama ve uyuşukluk (letarji-sosyal geri çekilme) ön planda olmak üzere çoğu sorun davranış örüntüsü ile ilişkili olduğu gözlenmiştir.

Bu çalışmanın sonucunda daha sonra yapılacak çalışmalar ve klinik uygulamalar için öneriler;

1. Regresyon ve klasik seyirli OSB olguları arasındaki klinik ve etyolojik farkların, daha geniş bir örnekleme ve ileri dönük bir çalışma deseni ile incelenmesi,
2. Geriye dönük çalışma desenlerinde video kayıtlarının kullanımına öncelik verilmesi,
3. Ebeveyn bildirimlerinin güvenilirliğini artırmak ve OSB’de başlangıç ve seyir özelliklerini daha iyi belirlemek amacıyla; beceri kazanımı ve kaybının daha geniş belirti grubunda (sosyal alan, tekrarlayıcı davranışlar vb), sistematik olarak incelenmesi,
4. Regresyonda erken gelişimsel belirteçlerin araştırıldığı çalışmalara, OSB tanısı olmayan gelişim geriliği olgularının dâhil edilmesi,
5. Olası biyolojik bir belirteç olarak, regresyonun etyolojisine yönelik çalışmaların artırılması,
6. Anti-GAD antikörünün regresyon olgularındaki pozitiflik oranının daha geniş örneklemlerle, boylamsal (düzeyin serumdaki değişkenliği

nedeniyle) çalışmalarda tekrar değerlendirilmesi ve ilişkili olduğu klinik özelliklerin araştırılması,

7. Anti-GAD antikoruna bağlı gelişen ensefalit tablosunda, serum ve BOS düzeyleri arasındaki ilişkinin ve immünoterapiden fayda görme oranının, öncelikle hayvan deneyleri kapsamında araştırılması; pozitif ipuçları elde edilmesi durumunda klinik örneklemelerin de bu kapsama dâhil edilmesi,
8. Anti-GAD antikoru pozitif saptanan OSB olgularında, olası tedavi seçeneklerinin araştırılması,
9. Anti-GAD antikoru pozitif saptanan ensefalit olgularında, bu antikorun patogeneze katkısının invitro ve in vivo çalışmalarla araştırılması,
10. Otoimmün ensefalit şüphesi uyandıran seronegatif OSB olgularında, henüz tanımlanmamış otoantikorların ileri yöntemler ile araştırılması.

KAYNAKLAR

1. Developmental DMNSY, Investigators P. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years-autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. Morbidity and mortality weekly report Surveillance summaries (Washington, DC: 2002). 2014;63(2):1.
2. Ziats MN, Rennert OM. The evolving diagnostic and genetic landscapes of autism spectrum disorder. *Frontiers in genetics*. 2016;7.
3. Gurrieri F, editor Working up autism: the practical role of medical genetics. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*; 2012: Wiley Online Library.
4. Rogers SJ. Developmental regression in autism spectrum disorders. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*. 2004;10(2):139-43.
5. Barger BD, Campbell JM, McDonough JD. Prevalence and onset of regression within autism spectrum disorders: a meta-analytic review. *Journal of autism and developmental disorders*. 2013;43(4):817-28.
6. Williams K, Brignell A, Prior M, Bartak L, Roberts J. Regression in autism spectrum disorders. *Journal of paediatrics and child health*. 2015;51(1):61-4.
7. Golla S, Sweeney JA. Corticosteroid therapy in regressive autism: Preliminary findings from a retrospective study. *BMC medicine*. 2014;12(1):1.
8. Stefanatos G. Changing perspectives on Landau-Kleffner syndrome. *The Clinical Neuropsychologist*. 2011;25(6):963-88.
9. Shenoy S, Arnold S, Chatila T. Response to steroid therapy in autism secondary to autoimmune lymphoproliferative syndrome. *The Journal of pediatrics*. 2000;136(5):682-7.
10. Duffy FH, Shankardass A, McAnulty GB, Eksioglu YZ, Coulter D, Rotenberg A, ve ark. Corticosteroid therapy in regressive autism: a retrospective study of effects on the Frequency Modulated Auditory Evoked Response (FMAER), language, and behavior. *BMC neurology*. 2014;14(1):1.
11. Cohly HHP, Panja A. Immunological findings in autism. *International review of neurobiology*. 2005;71:317-41.
12. Chez MG, Guido-Estrada N. Immune therapy in autism: historical experience and future directions with immunomodulatory therapy. *Neurotherapeutics*. 2010;7(3):293-301.
13. Gesundheit B, Rosenzweig JP, Naor D, Lerer B, Zachor DA, Procházka V, ve ark. Immunological and autoimmune considerations of autism spectrum disorders. *Journal of autoimmunity*. 2013;44:1-7.
14. Wasilewska J, Kaczmarek M, Stasiak-Barmuta A, Tobolczyk J, Kowalewska E. Low serum IgA and increased expression of CD23 on B lymphocytes in peripheral blood in children with regressive autism aged 3-6 years old. *Arch Med Sci*. 2012;8(2):324-31.
15. Chakrabarti S, Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children. *Jama*. 2001;285(24):3093-9.
16. Gillberg C, Gillberg C, Råstam M, Wentz E. The Asperger Syndrome (and high-functioning autism) Diagnostic Interview (ASDI): a preliminary study of a new structured clinical interview. *Autism*. 2001;5(1):57-66.

17. Huguet G, Ey E, Bourgeron T. The genetic landscapes of autism spectrum disorders. *Annual review of genomics and human genetics*. 2013;14:191-213.
18. Bourgeron T. Current knowledge on the genetics of autism and propositions for future research. *Comptes Rendus Biologies*. 2016.
19. Abrahams BS, Geschwind DH. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nature Reviews Genetics*. 2008;9(5):341-55.
20. Marshall CR, Noor A, Vincent JB, Lionel AC, Feuk L, Skaug J, ve ark. Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder. *The American Journal of Human Genetics*. 2008;82(2):477-88.
21. Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, Troge J, Lese-Martin C, Walsh T, ve ark. Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science*. 2007;316(5823):445-9.
22. Shinawi M, Schaaf CP, Bhatt SS, Xia Z, Patel A, Cheung SW, ve ark. A small recurrent deletion within 15q13. 3 is associated with a range of neurodevelopmental phenotypes. *Nature genetics*. 2009;41(12):1269-71.
23. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *The British journal of psychiatry*. 2009;195(1):7-14.
24. Goines PE, Ashwood P. Cytokine dysregulation in autism spectrum disorders (ASD): possible role of the environment. *Neurotoxicology and teratology*. 2013;36:67-81.
25. Sandin S, Schendel D, Magnusson P, Hultman C, Surén P, Susser E, ve ark. Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. *Molecular psychiatry*. 2015.
26. Ornoy A, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Prenatal factors associated with autism spectrum disorder (ASD). *Reproductive Toxicology*. 2015;56:155-69.
27. Lyall K, Schmidt RJ, Hertz-Picciotto I, editors. *The Environment in Autism Spectrum Disorders*. Elsevier Inc; 2013.
28. Voineagu I, Wang X, Johnston P, Lowe JK, Tian Y, Horvath S, ve ark. Transcriptomic analysis of autistic brain reveals convergent molecular pathology. *Nature*. 2011;474(7351):380-4.
29. Berger BE, Navar-Boggan AM, Omer SB. Congenital rubella syndrome and autism spectrum disorder prevented by rubella vaccination-United States, 2001-2010. *BMC Public Health*. 2011;11(1):1.
30. Sakamoto A, Moriuchi H, Matsuzaki J, Motoyama K, Moriuchi M. Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in children with autism spectrum disorder but no other major neurologic deficit. *Brain and Development*. 2015;37(2):200-5.
31. Wang Y, Kasper LH. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain, behavior, and immunity*. 2014;38:1-12.
32. Frye CA, Llaneza DC. Corticosteroid and neurosteroid dysregulation in an animal model of autism, BTBR mice. *Physiology & behavior*. 2010;100(3):264-7.
33. Kalkbrenner AE, Schmidt RJ, Penlesky AC. Environmental chemical exposures and autism spectrum disorders: a review of the epidemiological evidence. *Current problems in pediatric and adolescent health care*. 2014;44(10):277-318.
34. Levy SE, Schultz RT. *Autism Lancet*. 2009;374:1627-38.
35. Schmitz C, Rezaie P. The neuropathology of autism: where do we stand? *Neuropathology and applied neurobiology*. 2008;34(1):4-11.

36. Mostofsky SH, Powell SK, Simmonds DJ, Goldberg MC, Caffo B, Pekar JJ. Decreased connectivity and cerebellar activity in autism during motor task performance. *Brain*. 2009:awp088.
37. Minshew NJ, Williams DL. The new neurobiology of autism: cortex, connectivity, and neuronal organization. *Archives of neurology*. 2007;64(7):945-50.
38. Betancur C, Sakurai T, Buxbaum JD. The emerging role of synaptic cell-adhesion pathways in the pathogenesis of autism spectrum disorders. *Trends in neurosciences*. 2009;32(7):402-12.
39. Lam KS, Aman MG, Arnold LE. Neurochemical correlates of autistic disorder: a review of the literature. *Research in developmental disabilities*. 2006;27(3):254-89.
40. Lainhart JE, Ozonoff S, Coon H, Krasny L, Dinh E, Nice J, ve ark. Autism, regression, and the broader autism phenotype. *American journal of medical genetics*. 2002;113(3):231-7.
41. Wolff S, Chess S. A behavioural study of schizophrenic children. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1964.
42. Ozonoff S, Heung K, Byrd R, Hansen R, Hertz-Picciotto I. The onset of autism: patterns of symptom emergence in the first years of life. *Autism research*. 2008;1(6):320-8.
43. Ozonoff S, Iosif A-M, Baguio F, Cook IC, Hill MM, Hutman T, ve ark. A prospective study of the emergence of early behavioral signs of autism. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2010;49(3):256-66. e2.
44. Kalb LG, Law J, Landa R, Law PA. Onset patterns prior to 36 months in autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*. 2010;40(11):1389-402.
45. Nordahl CW, Lange N, Li DD, Barnett LA, Lee A, Buonocore MH, ve ark. Brain enlargement is associated with regression in preschool-age boys with autism spectrum disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(50):20195-200.
46. Parr JR, Le Couteur A, Baird G, Rutter M, Pickles A, Fombonne E, ve ark. Early developmental regression in autism spectrum disorder: evidence from an international multiplex sample. *Journal of autism and developmental disorders*. 2011;41(3):332-40.
47. Webb SJ, Nalty T, Munson J, Brock C, Abbott R, Dawson G. Rate of head circumference growth as a function of autism diagnosis and history of autistic regression. *Journal of Child Neurology*. 2007;22(10):1182-90.
48. Thomas MS, Knowland VC, Karmiloff-Smith A. Mechanisms of developmental regression in autism and the broader phenotype: a neural network modeling approach. *Psychological review*. 2011;118(4):637.
49. Creten C, van der Zwaan S, Blankespoor RJ, Maatkamp A, Nicolai J, van Os J, ve ark. Late onset autism and anti-NMDA-receptor encephalitis. *The Lancet*. 2011;378(9785):98.
50. Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Annals of neurology*. 2005;57(1):67-81.
51. Comi AM, Zimmerman AW, Frye VH, Law PA, Peeden JN. Familial clustering of autoimmune disorders and evaluation of medical risk factors in autism. *Journal of Child Neurology*. 1999;14(6):388-94.

52. Careaga M, Van de Water J, Ashwood P. Immune dysfunction in autism: a pathway to treatment. *Neurotherapeutics*. 2010;7(3):283-92.
53. Onore C, Careaga M, Ashwood P. The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. *Brain, behavior, and immunity*. 2012;26(3):383-92.
54. Money J, Bobrow NA, Clarke FC. Autism and autoimmune disease: a family study. *Journal of autism and childhood schizophrenia*. 1971;1(2):146-60.
55. Sweeten TL, Bowyer SL, Posey DJ, Halberstadt GM, McDougle CJ. Increased prevalence of familial autoimmunity in probands with pervasive developmental disorders. *Pediatrics*. 2003;112(5):e420-e.
56. Atladóttir HÓ, Pedersen MG, Thorsen P, Mortensen PB, Deleuran B, Eaton WW, ve ark. Association of family history of autoimmune diseases and autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2009;124(2):687-94.
57. Ratajczak HV. Theoretical aspects of autism: biomarkers-a review. *Journal of immunotoxicology*. 2011;8(1):80-94.
58. Enstrom AM, Onore CE, Van de Water JA, Ashwood P. Differential monocyte responses to TLR ligands in children with autism spectrum disorders. *Brain, behavior, and immunity*. 2010;24(1):64-71.
59. Ashwood P, Enstrom A, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen RL, Croen LA, ve ark. Decreased transforming growth factor beta1 in autism: a potential link between immune dysregulation and impairment in clinical behavioral outcomes. *Journal of neuroimmunology*. 2008;204(1):149-53.
60. Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Pessah I, Van de Water J. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. *Brain, behavior, and immunity*. 2011;25(1):40-5.
61. Ashwood P, Wills S, Van de Water J. The immune response in autism: a new frontier for autism research. *Journal of leukocyte biology*. 2006;80(1):1-15.
62. Tetreault NA, Hakeem AY, Jiang S, Williams BA, Allman E, Wold BJ, ve ark. Microglia in the cerebral cortex in autism. *Journal of autism and developmental disorders*. 2012;42(12):2569-84.
63. Morgan JT, Chana G, Pardo CA, Achim C, Semendeferi K, Buckwalter J, ve ark. Microglial activation and increased microglial density observed in the dorsolateral prefrontal cortex in autism. *Biological psychiatry*. 2010;68(4):368-76.
64. Morgan JT, Chana G, Abramson I, Semendeferi K, Courchesne E, Everall IP. Abnormal microglial-neuronal spatial organization in the dorsolateral prefrontal cortex in autism. *Brain research*. 2012;1456:72-81.
65. Campbell DB, Warren D, Sutcliffe JS, Lee EB, Levitt P. Association of MET with social and communication phenotypes in individuals with autism spectrum disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2010;153(2):438-46.
66. Lintas C, Sacco R, Garbett K, Mirnics K, Militerni R, Bravaccio C, ve ark. Involvement of the PRKCB1 gene in autistic disorder: significant genetic association and reduced neocortical gene expression. *Molecular psychiatry*. 2009;14(7):705-18.
67. Brooks WH, Le Dantec C, Pers J-O, Youinou P, Renaudineau Y. Epigenetics and autoimmunity. *Journal of autoimmunity*. 2010;34(3):J207-J19.
68. Stubbs EG, Magenis RE. HLA and autism. *Journal of autism and developmental disorders*. 1980;10(1):15-9.

69. Torres AR, Maciulis A, Stubbs EG, Cutler A, Odell D. The transmission disequilibrium test suggests that HLA-DR4 and DR13 are linked to autism spectrum disorder. *Human Immunology*. 2002;63(4):311-6.
70. Warren RP, Singh VK, Cole P, Odell JD, Pingree CB, Warren WL, ve ark. Possible association of the extended MHC haplotype B44-SC30-DR4 with autism. *Immunogenetics*. 1992;36(4):203-7.
71. Johnson WG, Buyske S, Mars AE, Sreenath M, Stenroos ES, Williams TA, ve ark. HLA-DR4 as a risk allele for autism acting in mothers of probands possibly during pregnancy. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2009;163(6):542-6.
72. Crespi B, Thiselton D. Comparative immunogenetics of autism and schizophrenia. *Genes, Brain and Behavior*. 2011;10(7):689-701.
73. Warren R, Singh V, Cole P, Odell J, Pingree C, Warren W, ve ark. Increased frequency of the null allele at the complement C4b locus in autism. *Clinical & Experimental Immunology*. 1991;83(3):438-40.
74. Corbett B, Kantor A, Schulman H, Walker W, Lit L, Ashwood P, ve ark. A proteomic study of serum from children with autism showing differential expression of apolipoproteins and complement proteins. *Molecular psychiatry*. 2007;12(3):292-306.
75. Enstrom AM, Van de Water J, Ashwood P. Autoimmunity in autism. *Current opinion in investigational drugs (London, England: 2000)*. 2009;10(5):463-73.
76. Lu Q, Renaudineau Y, Cha S, Ilei G, Brooks WH, Selmi C, ve ark. Epigenetics in autoimmune disorders: highlights of the 10th Sjögren's syndrome symposium. *Autoimmunity reviews*. 2010;9(9):627-30.
77. Chaste P, Leboyer M. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2012;14(3):281.
78. Miles JH. Autism spectrum disorders—a genetics review. *Genetics in Medicine*. 2011;13(4):278-94.
79. Vijayakumar NT, Judy M. Autism spectrum disorders: Integration of the genome, transcriptome and the environment. *Journal of the neurological sciences*. 2016;364:167-76.
80. Schanen NC. Epigenetics of autism spectrum disorders. *Human molecular genetics*. 2006;15(suppl 2):R138-R50.
81. Grafodatskaya D, Chung B, Szatmari P, Weksberg R. Autism spectrum disorders and epigenetics. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2010;49(8):794-809.
82. Persico AM, Bourgeron T. Searching for ways out of the autism maze: genetic, epigenetic and environmental clues. *Trends in neurosciences*. 2006;29(7):349-58.
83. Mehler MF, Purpura DP. Autism, fever, epigenetics and the locus coeruleus. *Brain research reviews*. 2009;59(2):388-92.
84. Cabanlit M, Wills S, Goines P, Ashwood P, VAN DE WATER J. Brain-specific autoantibodies in the plasma of subjects with autistic spectrum disorder. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1107(1):92-103.
85. Wills S, Cabanlit M, Bennett J, Ashwood P, Amaral DG, Van de Water J. Detection of autoantibodies to neural cells of the cerebellum in the plasma of subjects with autism spectrum disorders. *Brain, behavior, and immunity*. 2009;23(1):64-74.

86. Malkova NV, Collin ZY, Hsiao EY, Moore MJ, Patterson PH. Maternal immune activation yields offspring displaying mouse versions of the three core symptoms of autism. *Brain, behavior, and immunity*. 2012;26(4):607-16.
87. Goines PE, Croen LA, Braunschweig D, Yoshida CK, Grether J, Hansen R, ve ark. Increased midgestational IFN-g, IL-4 and IL-5 in women bearing a child with autism: A case-control study. *Mol Autism*. 2011;2:13.
88. Braunschweig D, Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Croen LA, ve ark. Autism: maternally derived antibodies specific for fetal brain proteins. *Neurotoxicology*. 2008;29(2):226-31.
89. Braunschweig D, Duncanson P, Boyce R, Hansen R, Ashwood P, Pessah IN, ve ark. Behavioral correlates of maternal antibody status among children with autism. *Journal of autism and developmental disorders*. 2012;42(7):1435-45.
90. Martin LA, Ashwood P, Braunschweig D, Cabanlit M, Van de Water J, Amaral DG. Stereotypies and hyperactivity in rhesus monkeys exposed to IgG from mothers of children with autism. *Brain, behavior, and immunity*. 2008;22(6):806-16.
91. Dalton P, Deacon R, Blamire A, Pike M, McKinlay I, Stein J, ve ark. Maternal neuronal antibodies associated with autism and a language disorder. *Annals of neurology*. 2003;53(4):533-7.
92. Singer HS, Morris C, Gause C, Pollard M, Zimmerman AW, Pletnikov M. Prenatal exposure to antibodies from mothers of children with autism produces neurobehavioral alterations: a pregnant dam mouse model. *Journal of neuroimmunology*. 2009;211(1):39-48.
93. Stigler KA, Sweeten TL, Posey DJ, McDougale CJ. Autism and immune factors: a comprehensive review. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2009;3(4):840-60.
94. Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *Journal of neurology*. 2010;257(4):509-17.
95. Najjar S, Pearlman D, Devinsky O, Najjar A, Nadkarni S, Butler T, ve ark. Neuropsychiatric autoimmune encephalitis without VGKC-complex, NMDAR, and GAD autoantibodies: case report and literature review. *Cognitive and Behavioral Neurology*. 2013;26(1):36-49.
96. Najjar S, Pearlman D, Zagzag D, Devinsky O. Spontaneously resolving seronegative autoimmune limbic encephalitis. *Cognitive and Behavioral Neurology*. 2011;24(2):99-105.
97. Vincent A, Buckley C, Schott JM, Baker I, Dewar BK, Detert N, ve ark. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain*. 2004;127(3):701-12.
98. Haberlandt E, Bast T, Ebner A, Holthausen H, Kluger G, Kravljanc R, ve ark. Limbic encephalitis in children and adolescents. *Archives of disease in childhood*. 2011;96(2):186-91.
99. Bien CG, Vincent A, Barnett MH, Becker AJ, Blümcke I, Graus F, ve ark. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: clues for pathogenesis. *Brain*. 2012;135(5):1622-38.
100. Corsellis J, Goldberg G, Norton A. "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma. *Brain*. 1968;91(3):481-96.
101. Sakuma H, Sugai K, Sasaki M. Acute nonparaneoplastic limbic encephalitis in childhood: a case series in Japan. *Pediatric neurology*. 2010;43(3):167-72.

102. Rosenfeld MR, Dalmau JO. Paraneoplastic disorders of the CNS and autoimmune synaptic encephalitis. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2012;18(2, Neuro-oncology):366-83.
103. Pollak T, Beck K, Irani S, Howes O, David A, McGuire P. Autoantibodies to central nervous system neuronal surface antigens: psychiatric symptoms and psychopharmacological implications. *Psychopharmacology*. 2016;233(9):1605-21.
104. Deakin J, Lennox BR, Zandi MS. Antibodies to the N-methyl-D-aspartate receptor and other synaptic proteins in psychosis. *Biological psychiatry*. 2014;75(4):284-91.
105. Chefdeville A, Honnorat J, Hampe CS, Desestret V. Neuronal central nervous system syndromes probably mediated by autoantibodies. *European Journal of Neuroscience*. 2016.
106. Hacoen Y, Wright S, Waters P, Agrawal S, Carr L, Cross H, ve ark. Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2013;84(7):748-55.
107. Ariño H, Höftberger R, Gresa-Arribas N, Martínez-Hernández E, Armangue T, Kruer MC, ve ark. Paraneoplastic neurological syndromes and glutamic acid decarboxylase antibodies. *JAMA neurology*. 2015;72(8):874-81.
108. Saiz A, Blanco Y, Sabater L, González F, Bataller L, Casamitjana R, ve ark. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain*. 2008;131(10):2553-63.
109. Ramanathan S, Mohammad SS, Brilot F, Dale RC. Autoimmune encephalitis: recent updates and emerging challenges. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2014;21(5):722-30.
110. Walikonis JE, Lennon VA, editors. Radioimmunoassay for glutamic acid decarboxylase (GAD65) autoantibodies as a diagnostic aid for stiff-man syndrome and a correlate of susceptibility to type 1 diabetes mellitus. *Mayo Clinic Proceedings*; 1998: Elsevier.
111. Honnorat J, Saiz A, Giometto B, Vincent A, Brieva L, de Andres C, ve ark. Cerebellar ataxia with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies: study of 14 patients. *Archives of Neurology*. 2001;58(2):225-30.
112. Matà S, Muscas GC, Naldi I, Rosati E, Paladini S, Cruciatti B, ve ark. Non-paraneoplastic limbic encephalitis associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *Journal of neuroimmunology*. 2008;199(1):155-9.
113. Liimatainen S, Peltola M, Sabater L, Fallah M, Kharazmi E, Haapala AM, ve ark. Clinical significance of glutamic acid decarboxylase antibodies in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51(5):760-7.
114. Takenoshita H, Shizuka-Ikeda M, Mitoma H, Song S, Harigaya Y, Igeta Y, ve ark. Presynaptic inhibition of cerebellar GABAergic transmission by glutamate decarboxylase autoantibodies in progressive cerebellar ataxia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2001;70(3):386-9.
115. Rosenfeld MR, Dalmau J. Anti-NMDA-receptor encephalitis and other synaptic autoimmune disorders. Current treatment options in neurology. 2011;13(3):324-32.
116. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens—pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nature Reviews Neurology*. 2012;8(7):380-90.

117. Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, Vincent A, Bien CG. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Annals of neurology*. 2010;67(4):470-8.
118. Mishra N, Rodan LH, Nita DA, Gresa-Arribas N, Kobayashi J, Benseler SM. Anti-Glutamic Acid Decarboxylase Antibody Associated Limbic Encephalitis in a Child Expanding the Spectrum of Pediatric Inflammatory Brain Diseases. *Journal of child neurology*. 2014;29(5):677-83.
119. Rout UK, Dhossche DM. A pathogenetic model of autism involving Purkinje cell loss through anti-GAD antibodies. *Medical hypotheses*. 2008;71(2):218-21.
120. Yip J, Soghomonian J-J, Blatt GJ. Decreased GAD67 mRNA levels in cerebellar Purkinje cells in autism: pathophysiological implications. *Acta neuropathologica*. 2007;113(5):559-68.
121. Yip J, Soghomonian JJ, Blatt GJ. Decreased GAD65 mRNA levels in select subpopulations of neurons in the cerebellar dentate nuclei in autism: an in situ hybridization study. *Autism Research*. 2009;2(1):50-9.
122. Peedicayil J, Thangavelu P. Purkinje cell loss in autism may involve epigenetic changes in the gene encoding GAD. *Medical hypotheses*. 2008;71(6):978.
123. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, ve ark. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *The Lancet Neurology*. 2008;7(12):1091-8.
124. Irani SR, Bera K, Waters P, Zuliani L, Maxwell S, Zandi MS, ve ark. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain*. 2010;133(6):1655-67.
125. Irani SR, Vincent A. NMDA receptor antibody encephalitis. *Current neurology and neuroscience reports*. 2011;11(3):298-304.
126. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *The Lancet Neurology*. 2011;10(1):63-74.
127. Reid DK, Clardy SL. Anti-NMDA-receptor encephalitis: unusual presentation of an uncommon condition. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2013;84(1):69-70.
128. Hacoen Y, Dlamini N, Hedderly T, Hughes E, Woods M, Vincent A, ve ark. N-methyl-D-aspartate receptor antibody-associated movement disorder without encephalopathy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2014;56(2):190-3.
129. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, ve ark. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *The Lancet infectious diseases*. 2010;10(12):835-44.
130. Luca N, Daengsuwan T, Dalmau J, Jones K, deVeber G, Kobayashi J, ve ark. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A newly recognized inflammatory brain disease in children. *Arthritis & Rheumatism*. 2011;63(8):2516-22.
131. Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, ve ark. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Annals of neurology*. 2009;66(1):11-8.
132. Titulaer M, McCracken L, Cuellar IG, Martinez-Hernandez E, Graus F, Balice-Gordon R, ve ark. Clinical features, treatment, and outcome of 500 patients

- with anti-NMDA receptor encephalitis (PL01. 001). *Neurology*. 2012;78(1 Supplement):PL01. 001-PL01. .
133. Dale RC, Irani SR, Brilot F, Pillai S, Webster R, Gill D, ve ark. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in pediatric dyskinetic encephalitis lethargica. *Annals of neurology*. 2009;66(5):704-9.
134. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, ve ark. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *The Lancet Neurology*. 2013;12(2):157-65.
135. Poloni C, Korff CM, Ricotti V, King MD, Perez ER, MAYOR-DUBOIS C, ve ark. Severe childhood encephalopathy with dyskinesia and prolonged cognitive disturbances: evidence for anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2010;52(5):e78-e82.
136. Armangué T, Titulaer MJ, Málaga I, Bataller L, Gabilondo I, Graus F, ve ark. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis—clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *The Journal of pediatrics*. 2013;162(4):850-6. e2.
137. Goldberg EM, Titulaer M, de Blank PM, Sievert A, Ryan N. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor-mediated encephalitis in infants and toddlers: case report and review of the literature. *Pediatric neurology*. 2014;50(2):181-4.
138. Goldberg E, Taub K, Kessler S, Abend N. Anti-NMDA receptor encephalitis presenting with focal non-convulsive status epilepticus in a child. *Neuropediatrics*. 2011;42(05):188-90.
139. Hacohen Y, Wright S, Gadian J, Vincent A, Lim M, Wassmer E, ve ark. N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor antibodies encephalitis mimicking an autistic regression. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2016.
140. Lai M, Hughes EG, Peng X, Zhou L, Gleichman AJ, Shu H, ve ark. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Annals of neurology*. 2009;65(4):424-34.
141. Höftberger R, van Sonderen A, Leypoldt F, Houghton D, Geschwind M, Gelfand J, ve ark. Encephalitis and AMPA receptor antibodies Novel findings in a case series of 22 patients. *Neurology*. 2015;84(24):2403-12.
142. Spatola M, Stojanova V, Prior JO, Dalmau J, Rossetti AO. Serial brain 18 FDG-PET in anti-AMPA receptor limbic encephalitis. *Journal of neuroimmunology*. 2014;271(1):53-5.
143. Wei Y-C, Liu C-H, Lin J-J, Lin K-J, Huang K-L, Lee T-H, ve ark. Rapid progression and brain atrophy in anti-AMPA receptor encephalitis. *Journal of neuroimmunology*. 2013;261(1):129-33.
144. Joubert B, Honnorat J. Autoimmune channelopathies in paraneoplastic neurological syndromes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*. 2015;1848(10):2665-76.
145. Joubert B, Kerschen P, Zekeridou A, Desestret V, Rogemond V, Chaffois M-O, ve ark. Clinical spectrum of encephalitis associated with antibodies against the α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor: case series and review of the literature. *JAMA neurology*. 2015;72(10):1163-9.
146. O'Connor EC, Bariselli S, Bellone C. Synaptic basis of social dysfunction: a focus on postsynaptic proteins linking group-I mGluRs with AMPARs and NMDARs. *European Journal of Neuroscience*. 2014;39(7):1114-29.

147. Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, Graus F, Bataller L, Balice-Gordon R, ve ark. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *The Lancet Neurology*. 2010;9(8):776-85.
148. Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettingill P, Zuliani L, ve ark. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain*. 2010:awq213.
149. Lancaster E, Huijbers MG, Bar V, Boronat A, Wong A, Martinez-Hernandez E, ve ark. Investigations of caspr2, an autoantigen of encephalitis and neuromyotonia. *Annals of neurology*. 2011;69(2):303-11.
150. Bien CG, Scheffer IE. Autoantibodies and epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(s3):18-22.
151. Kröll-Seger J, Bien CG, Huppertz H-J. Non-paraneoplastic limbic encephalitis associated with antibodies to potassium channels leading to bilateral hippocampal sclerosis in a pre-pubertal girl. *Epileptic Disorders*. 2009;11(1):54-9.
152. Illingworth MA, Hanrahan D, Anderson CE, O'KANE K, Anderson J, Casey M, ve ark. Elevated VGKC-complex antibodies in a boy with fever-induced refractory epileptic encephalopathy in school-age children (FIRES). *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2011;53(11):1053-7.
153. Suleiman J, Brenner T, Gill D, Brilot F, Antony J, Vincent A, ve ark. VGKC antibodies in pediatric encephalitis presenting with status epilepticus. *Neurology*. 2011;76(14):1252-5.
154. Iyer A, Mc Tague A, Curran A, Inbasagan A, Vincent A, Kneen R. VGKC-complex antibody mediated encephalitis presenting with psychiatric features and neuroleptic malignant syndrome—further expanding the phenotype. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2012;54(6):575-6.
155. Murdoch JD, Gupta AR, Sanders SJ, Walker MF, Keaney J, Fernandez TV, ve ark. No evidence for association of autism with rare heterozygous point mutations in contactin-associated protein-like 2 (CNTNAP2), or in other contactin-associated proteins or contactins. *PLoS genetics*. 2015;11(1):e1004852-e.
156. Obregon DF, Zhu Y, Bailey AR, Portis SM, Hou H, Zeng J, ve ark. Potential Autoepitope within the Extracellular Region of Contactin-Associated Protein-like 2 in Mice. *British journal of medicine and medical research*. 2014;4(1):416.
157. Alarcón M, Abrahams BS, Stone JL, Duvall JA, Perederiy JV, Bomar JM, ve ark. Linkage, association, and gene-expression analyses identify CNTNAP2 as an autism-susceptibility gene. *The American Journal of Human Genetics*. 2008;82(1):150-9.
158. Friedman J, Vrijenhoek T, Markx S, Janssen I, Van Der Vliet W, Faas B, ve ark. CNTNAP2 gene dosage variation is associated with schizophrenia and epilepsy. *Molecular psychiatry*. 2008;13(3):261-6.
159. Anderson GR, Galfin T, Xu W, Aoto J, Malenka RC, Südhof TC. Candidate autism gene screen identifies critical role for cell-adhesion molecule CASPR2 in dendritic arborization and spine development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012;109(44):18120-5.
160. Höftberger R, Titulaer MJ, Sabater L, Dome B, Rózsás A, Hegedus B, ve ark. Encephalitis and GABAB receptor antibodies Novel findings in a new case series of 20 patients. *Neurology*. 2013;81(17):1500-6.

161. Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, ve ark. Antibodies to the GABA B receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *The Lancet Neurology*. 2010;9(1):67-76.
162. Boronat A, Gelfand JM, Gresa-Arribas N, Jeong HY, Walsh M, Roberts K, ve ark. Encephalitis and antibodies to dipeptidyl-peptidase-like protein-6, a subunit of Kv4.2 potassium channels. *Annals of neurology*. 2013;73(1):120-8.
163. Tobin WO, Lennon VA, Komorowski L, Probst C, Clardy SL, Aksamit AJ, ve ark. DPPX potassium channel antibody Frequency, clinical accompaniments, and outcomes in 20 patients. *Neurology*. 2014;83(20):1797-803.
164. Ozonoff S, Williams BJ, Landa R. Parental report of the early development of children with regressive autism: The delays-plus-regression phenotype. *Autism*. 2005;9(5):461-86.
165. Lord C, Shulman C, DiLavore P. Regression and word loss in autistic spectrum disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2004;45(5):936-55.
166. KURITA H. Infantile autism with speech loss before the age of thirty months. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*. 1985;24(2):191-6.
167. Hoshino Y, Kaneko M, Yashima Y, Kumashiro H, Volkmar FR, Cohen DJ. Clinical features of autistic children with setback course in their infancy. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 1987;41(2):237-45.
168. Bernabei P, Cerquiglini A, Cortesi F, D'Ardia C. Regression versus no regression in the autistic disorder: Developmental trajectories. *Journal of autism and developmental disorders*. 2007;37(3):580-8.
169. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *Journal of autism and developmental disorders*. 1980;10(1):91-103.
170. Perry A, Condillac RA, Freeman NL, Dunn-Geier J, Belair J. Multi-site study of the Childhood Autism Rating Scale (CARS) in five clinical groups of young children. *Journal of autism and developmental disorders*. 2005;35(5):625-34.
171. Tachimori H, Osada H, Kurita H. Childhood Autism Rating Scale- Tokyo Version for screening pervasive developmental disorders. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2003;57(1):113-8.
172. Sucuoğlu B, Öktem F, Gökler B. Otistik çocukların değerlendirilmesinde kullanılan ölçeklere ilişkin bir çalışma. *Psikiyatri, Psikoloji, Psikofarmakoloji*. 1996;4:117-21.
173. İncekaş S. Çocukluk Otizmini Derecelendirme Ölçeği Geçerlik ve Güvenirlilik Çalışması. Yayınlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi. 2009.
174. Krug DA, Arick J, Almond P. Behavior checklist for identifying severely handicapped individuals with high levels of autistic behavior. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1980;21(3):221-9.
175. IRMAK TY, SÜTÇÜ ST, AYDIN A, SORİAS O. OTİZM DAVRANIŞ KONTROL LİSTESİNİN (ABC) GEÇERLİK VE GÜVENİRLİĞİNİN İNCELENMESİ. 2007.
176. Aman MG, Singh N, Stewart A, Field C. The aberrant behavior checklist. *American Journal of Mental Deficiency*. 1985;89(5):485-91.
177. Karabekiroglu K, Aman MG. Validity of the aberrant behavior checklist in a clinical sample of toddlers. *Child psychiatry and human development*. 2009;40(1):99-110.

178. Savaşır I, Sezgin N, Erol N. Ankara gelişim tarama envanteri el kitabı. Ankara, Türk Psikologlar Birliği. 1994.
179. Stefanatos GA. Regression in autistic spectrum disorders. *Neuropsychology review*. 2008;18(4):305-19.
180. Luyster R, Richler J, Risi S, Hsu W-L, Dawson G, Bernier R, ve ark. Early regression in social communication in autism spectrum disorders: a CPEA Study. *Developmental neuropsychology*. 2005;27(3):311-36.
181. Hansen RL, Ozonoff S, Krakowiak P, Angkustsiri K, Jones C, Deprey LJ, ve ark. Regression in autism: prevalence and associated factors in the CHARGE Study. *Ambulatory Pediatrics*. 2008;8(1):25-31.
182. Christopher J, Sears L, Williams P, Oliver J, Hersh J. Familial, medical and developmental patterns of children with autism and a history of language regression. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*. 2004;16(2):163-70.
183. Malhi P, Singhi P. Regression in children with autism spectrum disorders. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2012;79(10):1333-7.
184. Zhang Y, Xu Q, Liu J, Li S-c, Xu X. Risk Factors for Autistic Regression Results of an Ambispective Cohort Study. *Journal of child neurology*. 2012;27(8):975-81.
185. Davidovitch M, Glick L, Holtzman G, Tirosh E, Safir MP. Developmental regression in autism: maternal perception. *Journal of autism and developmental disorders*. 2000;30(2):113-9.
186. Erickson CA, Stigler KA, Corkins MR, Posey DJ, Fitzgerald JF, McDougle CJ. Gastrointestinal factors in autistic disorder: a critical review. *Journal of autism and developmental disorders*. 2005;35(6):713-27.
187. Taylor B, Miller E, Lingam R, Andrews N, Simmons A, Stowe J. Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study. *Bmj*. 2002;324(7334):393-6.
188. Ekinci O, Arman AR, Melek I, Bez Y, Berkem M. The phenomenology of autistic regression: subtypes and associated factors. *European child & adolescent psychiatry*. 2012;21(1):23-9.
189. Baird G, Charman T, Pickles A, Chandler S, Loucas T, Meldrum D, ve ark. Regression, developmental trajectory and associated problems in disorders in the autism spectrum: the SNAP study. *Journal of autism and developmental disorders*. 2008;38(10):1827-36.
190. Cortesi F, Giannotti F, Ivanenko A, Johnson K. Sleep in children with autistic spectrum disorder. *Sleep medicine*. 2010;11(7):659-64.
191. Giannotti F, Cortesi F, Cerquiglini A, Miraglia D, Vagnoni C, Sebastiani T, ve ark. An investigation of sleep characteristics, EEG abnormalities and epilepsy in developmentally regressed and non-regressed children with autism. *Journal of autism and developmental disorders*. 2008;38(10):1888-97.
192. Kobayashi R, Murata T. Setback phenomenon in autism and longterm prognosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1998;98(4):296-303.
193. Tuchman RF, Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics*. 1997;99(4):560-6.
194. Tuchman R. CSWS-related autistic regression versus autistic regression without CSWS. *Epilepsia*. 2009;50(s7):18-20.

195. Canitano R, Luchetti A, Zappella M. Epilepsy, electroencephalographic abnormalities, and regression in children with autism. *Journal of Child Neurology*. 2005;20(1):27-31.
196. McVicar KA, Shinnar S. Landau–Kleffner syndrome, electrical status epilepticus in slow wave sleep, and language regression in children. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*. 2004;10(2):144-9.
197. Baird G, Robinson RO, Boyd S, Charman T. Sleep electroencephalograms in young children with autism with and without regression. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2006;48(7):604-8.
198. Shoffner J, Hyams L, Langley GN, Cossette S, Mylacraine L, Dale J, ve ark. Fever plus mitochondrial disease could be risk factors for autistic regression. *Journal of child neurology*. 2010;25(4):429-34.
199. Werner E, Dawson G. Validation of the phenomenon of autistic regression using home videotapes. *Archives of general psychiatry*. 2005;62(8):889-95.
200. Maestro S, Muratori F, Cesari A, Pecini C, Apicella F, Stern D. A view to regressive autism through home movies. Is early development really normal? *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2006;113(1):68-72.
201. Werner E, Dawson G, Munson J, Osterling J. Variation in early developmental course in autism and its relation with behavioral outcome at 3–4 years of age. *Journal of autism and developmental disorders*. 2005;35(3):337-50.
202. Jones LA, Campbell JM. Clinical characteristics associated with language regression for children with autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*. 2010;40(1):54-62.
203. Shumway S, Thurm A, Swedo SE, Deprey L, Barnett LA, Amaral DG, ve ark. Brief report: Symptom onset patterns and functional outcomes in young children with autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*. 2011;41(12):1727-32.
204. Matson JL, Wilkins J, Fodstad JC. Children with autism spectrum disorders: A comparison of those who regress vs. those who do not. *Developmental Neurorehabilitation*. 2010;13(1):37-45.
205. Meilleur AA, Fombonne E. Regression of language and non-language skills in pervasive developmental disorders. *Journal of Intellectual Disability Research*. 2009;53(2):115-24.
206. Goldberg WA, Osann K, Filipek PA, Laulhere T, Jarvis K, Modahl C, ve ark. Language and other regression: assessment and timing. *Journal of autism and developmental disorders*. 2003;33(6):607-16.
207. Landa RJ, Holman KC, Garrett-Mayer E. Social and communication development in toddlers with early and later diagnosis of autism spectrum disorders. *Archives of general psychiatry*. 2007;64(7):853-64.
208. Ozonoff S, Iosif A-M, Young GS, Hepburn S, Thompson M, Colombi C, ve ark. Onset patterns in autism: correspondence between home video and parent report. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2011;50(8):796-806. e1.
209. Thurm A, Manwaring SS, Luckenbaugh DA, Lord C, Swedo SE. Patterns of skill attainment and loss in young children with autism. *Development and psychopathology*. 2014;26(01):203-14.
210. Richler J, Luyster R, Risi S, Hsu W-L, Dawson G, Bernier R, ve ark. Is there a ‘regressive phenotype’ of autism spectrum disorder associated with the measles-

- mumps-rubella vaccine? A CPEA study. *Journal of autism and developmental disorders*. 2006;36(3):299-316.
211. Rout UK, Mungan NK, Dhossche DM. Presence of GAD65 autoantibodies in the serum of children with autism or ADHD. *European child & adolescent psychiatry*. 2012;21(3):141-7.
212. Kalra S, Burbelo PD, Bayat A, Ching KH, Thurm A, Iadarola MJ, ve ark. No evidence of antibodies against GAD65 and other specific antigens in children with autism. *BBA clinical*. 2015;4:81-4.
213. Gresa-Arribas N, Ariño H, Martínez-Hernández E, Petit-Pedrol M, Sabater L, Saiz A, ve ark. Antibodies to inhibitory synaptic proteins in neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase autoimmunity. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121364.
214. Dalakas MC, Li M, Fujii M, Jacobowitz DM. Stiff person syndrome Quantification, specificity, and intrathecal synthesis of GAD65 antibodies. *Neurology*. 2001;57(5):780-4.
215. Skorstad G, Hestvik A, Torjesen P, Alvik K, Vartdal F, Vandvik B, ve ark. GAD65 IgG autoantibodies in stiff person syndrome: clonality, avidity and persistence. *European journal of neurology*. 2008;15(9):973-80.
216. Jarius S, Stich O, Speck J, Rasiah C, Wildemann B, Meinck H, ve ark. Qualitative and quantitative evidence of anti-glutamic acid decarboxylase-specific intrathecal antibody synthesis in patients with stiff person syndrome. *Journal of neuroimmunology*. 2010;229(1):219-24.
217. Kern JK, Geier DA, Sykes LK, Geier MR. Relevance of Neuroinflammation and Encephalitis in Autism. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2015;9.
218. Rodriguez JI, Kern JK. Evidence of microglial activation in autism and its possible role in brain underconnectivity. *Neuron glia biology*. 2011;7(2-4):205-13.
219. Wass S. Distortions and disconnections: disrupted brain connectivity in autism. *Brain and cognition*. 2011;75(1):18-28.
220. Kern JK, Geier DA, King PG, Sykes LK, Mehta JA, Geier MR. Shared brain connectivity issues, symptoms, and comorbidities in autism spectrum disorder, attention deficit/hyperactivity disorder, and Tourette syndrome. *Brain connectivity*. 2015;5(6):321-35.
221. Kikuchi M, Yoshimura Y, Hiraishi H, Munesue T, Hashimoto T, Tsubokawa T, ve ark. Reduced long-range functional connectivity in young children with autism spectrum disorder. *Social cognitive and affective neuroscience*. 2014:nsu049.
222. Kern JK, Geier DA, Audhya T, King PG, Sykes LK, Geier MR. Evidence of parallels between mercury intoxication and the brain pathology in autism. *Acta neurobiologiae experimentalis*. 2011;72(2):113-53.
223. Skripuletz T, Hackstette D, Bauer K, Gudi V, Pul R, Voss E, ve ark. Astrocytes regulate myelin clearance through recruitment of microglia during cuprizone-induced demyelination. *Brain*. 2013;136(1):147-67.
224. Won H, Lee H-R, Gee HY, Mah W, Kim J-I, Lee J, ve ark. Autistic-like social behaviour in Shank2-mutant mice improved by restoring NMDA receptor function. *Nature*. 2012;486(7402):261-5.
225. Scott O, Richer L, Forbes K, Sonnenberg L, Currie A, Eliyashevskaya M, ve ark. Anti-N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Receptor Encephalitis An Unusual Cause of Autistic Regression in a Toddler. *Journal of child neurology*. 2013:0883073813501875.

226. Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015;1338(1):94-114.
227. Malter MP, Elger CE, Surges R. Diagnostic value of CSF findings in antibody-associated limbic and anti-NMDAR-encephalitis. *Seizure*. 2013;22(2):136-40.
228. Prüss H, Dalmau J, Harms L, Höltje M, Ahnert-Hilger G, Borowski K, ve ark. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. *Neurology*. 2010;75(19):1735-9.
229. Greiner H, Leach JL, Lee K-H, Krueger DA. Anti-NMDA receptor encephalitis presenting with imaging findings and clinical features mimicking Rasmussen syndrome. *Seizure*. 2011;20(3):266-70.
230. Punja M, Pomerleau A, Devlin J, Morgan B, Schier J, Schwartz M. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (anti-NMDAR) encephalitis: an etiology worth considering in the differential diagnosis of delirium. *Clinical Toxicology*. 2013;51(8):794-7.
231. Suh-Lailam BB, Haven TR, Copple SS, Knapp D, Jaskowski TD, Tebo AE. Anti-NMDA-receptor antibody encephalitis: performance evaluation and laboratory experience with the anti-NMDA-receptor IgG assay. *Clinica Chimica Acta*. 2013;421:1-6.
232. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, Aguilar E, McCracken L, Leypoldt F, ve ark. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *The Lancet Neurology*. 2014;13(2):167-77.
233. Vincent A, Bien CG, Irani SR, Waters P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *The Lancet Neurology*. 2011;10(8):759-72.
234. Furneaux HF, Reich L, Posner JB. Autoantibody synthesis in the central nervous system of patients with paraneoplastic syndromes. *Neurology*. 1990;40(7):1085-.
235. Thomas A, Rauschkolb P, Gresa-Arribas N, Schned A, Dalmau JO, Fadul CE. Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis: A Patient With Refractory Illness After 25 Months of Intensive Immunotherapy. *JAMA neurology*. 2013;70(12):1566-8.
236. Alexopoulos H, Kosmidis ML, Dalmau J, Dalakas MC. Paraneoplastic anti-NMDAR encephalitis: long term follow-up reveals persistent serum antibodies. *Journal of neurology*. 2011;258(8):1568-70.
237. Hansen H-C, Klingbeil C, Dalmau J, Li W, Weißbrich B, Wandinger K-P. Persistent Intrathecal Antibody Synthesis 15 Years After Recovering From Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis. *JAMA neurology*. 2013;70(1):117-9.
238. Iizuka T, Sakai F, Ide T, Monzen T, Yoshii S, Iigaya M, ve ark. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan Long-term outcome without tumor removal. *Neurology*. 2008;70(7):504-11.
239. Prüss H, Finke C, Höltje M, Hofmann J, Klingbeil C, Probst C, ve ark. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. *Annals of neurology*. 2012;72(6):902-11.
240. Prüss H, Höltje M, Maier N, Gomez A, Buchert R, Harms L, ve ark. IgA NMDA receptor antibodies are markers of synaptic immunity in slow cognitive impairment. *Neurology*. 2012;78(22):1743-53.

241. Doss S, Wandinger KP, Hyman BT, Panzer JA, Synofzik M, Dickerson B, ve ark. High prevalence of NMDA receptor IgA/IgM antibodies in different dementia types. *Annals of clinical and translational neurology*. 2014;1(10):822-32.
242. Choe C-u, Karamatskos E, Schattling B, Leyboldt F, Liuzzi G, Gerloff C, ve ark. A clinical and neurobiological case of IgM NMDA receptor antibody associated encephalitis mimicking bipolar disorder. *Psychiatry research*. 2013;208(2):194-6.
243. Hammer C, Stepniak B, Schneider A, Papiol S, Tantra M, Begemann M, ve ark. Neuropsychiatric disease relevance of circulating anti-NMDA receptor autoantibodies depends on blood-brain barrier integrity. *Molecular psychiatry*. 2014;19(10):1143-9.
244. Kayser MS. Fact or fiction? Examining a role for N-methyl-D-aspartate receptor autoantibodies in psychiatric illness. *Biological psychiatry*. 2015;77(6):506-7.
245. Zandi MS, Lennox B, Vincent A. N-methyl-D-aspartate receptor autoantibodies in psychiatric illness. *Biological psychiatry*. 2016;79(9):e61.
246. Buckley C, Oger J, Clover L, Tüzün E, Carpenter K, Jackson M, ve ark. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Annals of neurology*. 2001;50(1):73-8.
247. Ahmad SB, Archer H, Rice C, Gerhand S, Bradley M, Wilkins A. Seronegative limbic encephalitis: case report, literature review and proposed treatment algorithm. *Practical neurology*. 2011;11(6):355-61.

EKLER**EK1. SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK BİLGİ FORMU**

Adı-Soyadı:

Doğum Tarihi:

Yaşı:

Öğrenim durumu:

1. İlköğretim
2. Anasınıfı
3. Okula başlamamış
4. Özel Eğitim

İkamet yeri:

Anne yaşı:

Baba yaşı:

Annenin eğitim düzeyi:

- 1.İlkokul 2.Ortaokul 3.Lise 4.Yüksek okul veya üniversite

Anne

- 1.Çalışıyor
- 2.Ev hanımı
3. Emekli

Babanın eğitim düzeyi:

- 1.İlkokul 2.Ortaokul 3.Lise 4.Yüksek okul veya üniversite

Baba

1. Çalışıyor
2. Çalışmıyor
3. Emekli

Anne babanın birliktelik durumu:

1. Evli
2. Boşanmışlar
3. Ayrı oturuyorlar
4. Anne ya da babadan biri ölmüş

Aylık gelir düzeyi:

Kardeş Sayısı:

Kaçıncı çocuk:

Akraba evliliği: 1. Var 2. Yok

Ailede Tıbbi Hastalık Öyküsü:

PRENATAL:

Düşük tehditi: 1. Var 2. Yok

Sigara kullanımı: 1. Var 2. Yok

Alkol kullanımı: 1. Var 2. Yok

Madde kullanımı: 1. Var 2. Yok

Çay/Kahve kullanımı: 1. Var 2. Yok

İlaç kullanımı: 1. Var 2. Yok

Enfeksiyon: 1. Var 2. Yok

X-ray: 1. Var 2. Yok

Travma: 1. Var 2. Yok

Operasyon: 1. Var 2. Yok

Stres: 1. Var 2. Yok

NATAL:

Doğum: 1. NSVY 2. C/S ile 3. Forceps ile 4. Vakum ile

Doğum: 1. Term 2. Prematüre 3. Postmatüre

Hemen ağlamama: 1. Var 2. Yok

Morarma: 1. Var 2. Yok

Mekonyumaspirasyonu: 1. Var 2. Yok

Sarılık: 1. Var 2. Yok

Kordon dolanması: 1. Var 2. Yok

Kan uyuşmazlığı: 1. Var 2. Yok

Kan transfüzyonu: 1. Var 2. Yok

POSTNATAL:

Havale öyküsü: 1. Var 2. Yok

Operasyon: 1. Var 2. Yok

Travma: 1. Var 2. Yok

Aşılar: 1. Var 2. Yok

Geçirilmiş tıbbi hastalık: 1. Var 2. Yok

GELİŞİM BASAMAKLARI:

Baş tutma:

Desteksiz oturma:

Emekleme:

Yürüme:

Kelime: Örnek:

Cümle:Örnek:

Tuvalet eğitimi:

İlk belirtilerin fark edilme yaşı:

Regresyon: 1. Var 2. Yok

Regresyon: 1. Dil 2. Sosyal etkileşim 3. Birlikte

Uyku süresi:

Uykuya direnç: 1. Var 2. Yok

Uykuya dalmada gecikme: 1. Var 2. Yok

Gece uyanmaları: 1. Var 2. Yok

Barsak sorunları: 1. Var 2. Yok

Kabızlık:

İshal:

EEG patolojisi: 1. Yok 2. Var

İlaç tedavisi: 1. Evet 2. Hayır

REGRESYON

| | | | <i>Kaç aydır kayıp olduğu</i> | | |
|------------------------|-------|---|-------------------------------|------------|--------------|
| | | | <3 | 3-6 | >6 |
| A. İletişim: | | | | | |
| Evet | Hayır | 1. Tüm kelimeler ve cümleler (örn. yemek isteme, başka ihtiyaçlarını isteme, ebeveynlere seslenme, karşılama, adına cevap verme ya da tanıdığı eşyaların veya hayvanların ismini söyleme) | | | |
| Evet | Hayır | 2. Çoğu anlamlı kelime ve cümleleri kaybetti ama birkaçı duruyor | | | |
| Evet | Hayır | 3. Jestler ve taklitler (örn. el sallama, işater etme, alkışlama) | | | |
| Evet | Hayır | 4. Diğerleri tarafından konuşulan dili anlama | | | |
| B. Sosyal: | | | | | |
| Evet | Hayır | 1. Ebeveynlere, kardeşlere, yakınlarla ya da yaşlılarına olan ilgi | | | |
| Evet | Hayır | 2. Gülümseyen kişiye karşılık olarak gülümseme | | | |
| Evet | Hayır | 3. Bakım verene uzanma (kucağa alınmak için kollarını uzatma) | | | |
| Evet | Hayır | 4. İletişim sırasında göz teması | | | |
| Evet | Hayır | 5. Saklambaç gibi interaktif oyunlara ilgi | | | |
| Evet | Hayır | 6. Hayali oyunlar | | | |
| C. İşlevsellik: | | | | | |
| Evet | Hayır | 1. Kendi kendini besleyebilme (kazanılan düzeyde) | | | |
| Evet | Hayır | 2. Kendi kendine giyinebilme (kazanılan düzeyde) | | | |
| Evet | Hayır | 3. Tuvalet eğitimi (kazanılan düzeyde) | | | |
| D. Motor: | | | | | |
| Evet | Hayır | 1. Lego gibi küçük oyuncaklarla oynayabilme ya da küpleri dizebilme | | | |
| Evet | Hayır | 2. Topu taşıma, atma ya da vurma, mobilyaya tırmanma | | | |
| Evet | Hayır | 3. Bağımsız bir şekilde hareket edebilme | | | |

EK2. 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, mızızlık 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 yaşıtlarından biraz daha fazla anne-babaya yapışabilir.

2,5

3 Orta derecede anormal ilişki: Çocuk zaman zaman çevreden kopmuş (yetişkinin farkında değilmiş) gibi gözükür. Çocuğun dikkatini çekebilmek için zaman zaman ısrarlı ve zorlayıcı girişimler gerekir. Çok az ilişki ocuk 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 nesnelere 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; duyguyu uyandıran belirgin olaylar ve nesnelere 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 karşı 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 oyuncuğa atipik bir ilgi gösterebilir ya da onunla uygun olmayan bebeksi biçimde oynar (örneğin; oyuncuğa 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. Oyuncuğın önemsiz bir parçasına odaklanabilir, nesnenin yansıttığı ışıktan çok hoşlanabilir. Yineleyici bir biçimde oyuncuğın 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 düzende ki 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 düzende ki

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 duyuyla 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 ilgilenir, ara sıra boşluğa gözünü dikip bakabilir ya da insanların gözlerine bakmaktan da kaçınabilir.

2,5

3 Orta derecede anormal görsel tepki: Çocuğa sık sık yaptığına bakması hatırlatılmalıdır. Boşluğa gözünü dikip bakabilir, insanların gözüne bakmaktan kaçınabilir, nesnelere alışılmadık bir açıdan bakabilir, nesnelere 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 çekebilmesi 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 nesnelere yaşına uygun şekilde, genellikle bakarak ve hissederek keşfeder. Tatma ve koklama duyularını gerektiğinde kullanabilir. Küçük, can yakıcı durumlar karşısında çocuk rahatsızlığını belirtir, ancak aşırı tepki göstermez.

1,5

2 Tatma, koklama ve dokunmaya hafif derecede anormal tepki ve kullanım: Çocuk nesnelere ısrarlı bir şekilde ağzına koyabilir, yemeyen nesnelere 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 nesnelere 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 SINİRLİLİK

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; yaşlılarının 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 yaşından 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:

EK3. OTİZM DAVRANIŞ KONTROL LİSTESİ

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 unuttur | | | | | 2 |
| Sosyal/çevresel uyarılara çoğu zaman dikkat etmez | | 4 | | | |
| Basit emirleri bir kere söylendiğinde yerine getirmez (otur, buraya gel, ayağa kalk gibi) | | | | 1 | |
| Oyuncakları uygun şekilde kullanmaz (öm. 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 nesnelere bırakmamak için ısrar eder | | | 3 | | |
| İşitmiyor gibi görünür, bu nedenle bir işitme kaybı olduğu kuşkusu uyandırır | 3 | | | | |
| Konuşması detone ve aritmiktir | | | | 4 | |
| Kendi kendine uzun süre sallanır | | | 4 | | |
| Kendisine uzatıldığında kollarını uzatmaz (ya da bebekken uzatmazdı) | | 2 | | | |
| Günlük programındaki/çevredeki değişikliklere aşırı tepkiler verir | | | | | 3 |
| Başka insanların arasındayken çağırıldığında kendi ismine tepki vermez (Ayşe, Can, Zeynep) | | | | 2 | |
| Kendi etrafında dönme, parmak ucunda yürüme, el çırpma gibi davranışları keserek birden bağırır ve ani hareketler yapar | | | 4 | | |
| Başka insanların yüz ifadelerine ve duygularına tepkisizdir | | 3 | | | |
| “Evet” veya “ben” sözcüklerini nadiren kullanır | | | | 2 | |
| Gelişimin bir alanındaki özel yetenekleri zeka geriliği kuşkusunu dışlar niteliktedir | | | | | 4 |
| Yer bildiren sözcükleri içeren basit emirleri yerine getirmez (“topu kutunun üstüne koy” ya da “topu kutunun içine koy” gibi) | | | | 1 | |
| Bazen yüksek bir sese sağır olduğunu düşündürüncesine “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 uyarılara 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 ısırarak, vurarak, tekmeleyerek incitir | | | | | 2 |
| Cümleleri defalarca tekrarlar | | | | 3 | |
| Oyun oynarken başka çocukları taklit etmez | | 3 | | | |
| Gözlerine parlak bir ışık tutulduğunda genellikle gözlerini kırpmaz | 1 | | | | |
| Başını vurarak, ellerini ısırarak kendine zarar verir | | | 3 | | |
| İhtiyaçlarının hemen yerine getirilmesini ister, bekleyemez | | | | | 2 |
| İsmi söylenen beş nesneden daha fazlasını işaret ederek gösteremez | | | | 1 | |
| Hiç arkadaşlık ilişkisi geliştiremez | | 4 | | | |
| Bir çok sese kulaklarını kapatır | 4 | | | | |
| Sık sık nesnelere 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 : | | | | | |

EK4. SORUN DAVRANIŞ KONTROL LİSTESİ

Anormal/Sorun Davranış Kontrol Listesi

Çocuğun adı/soyadı: _____ Formun doldurulduğu

tarih: ___/___/___

Formu dolduran/yakınlığı: _____

Aşağıda, çocuğunuzda gözlenebilecek çeşitli davranışlar listelenmektedir. Çocuğunuz, sözü geçen davranışı göstermiyorsa “böyle bir sorun yok (0)” seçeneğini işaretleyiniz. Okuduğunuz cümlede bahsedilen davranış çocuğunuzda gözlemlediğiniz bir davranış ise rahatsızlık derecesine göre 1-2-3 seçeneklerinden karşılık gelen kutucuğu işaretleyiniz.

Özellikle çocuğunuzun son bir ayını düşünerek yanıtlayınız, her madde üzerinde fazla zaman harcamayın- aklınıza ilk gelen genellikle doğru olanıdır!

| | 0 Böyle bir sorun yok | 1 Var, ama rahatsız edici düzeyde değil | 2 Rahatsız edici | 3 Çok rahatsız edici |
|--|--------------------------|--|---------------------|-------------------------|
| 1. Evde, okulda, işte ya da başka yerlerde aşırı derecede hareketlidir. | | | | |
| 2. Amaçlı olarak kendine zarar verir. | | | | |
| 3. Halsiz, tembel, hareketsizdir. | | | | |
| 4. Diğer çocuklara ve büyüklere karşı saldırgandır (sözel ya da fiziksel olarak). | | | | |
| 5. Başkalarından uzak durmaya/yalnız kalmaya çalışır. | | | | |
| 6. Amaca yönelik olmayan, tekrarlayıcı vücut hareketleri vardır. | | | | |
| 7. Gürültülü sesler çıkarır (uygunsuz bir şekilde yüksek sesli ve inişli-çıkışlı). | | | | |

| | | | | |
|--|--------------------------|--|---------------------|-------------------------|
| 8. Uygunsuz bir şekilde çılglık atar. | | | | |
| 9. Çok fazla konuşur. | | | | |
| 10. Öfke patlamaları olur. | | | | |
| 11. Basmakalıp davranışları; anormal, tekrarlayıcı hareketleri vardır. | | | | |
| 12. Zihni aşırı meşguldür; boşluğa uzun uzun bakar/dalar. | | | | |
| 13. Dürtüseldir (düşünmeden hareket eder). | | | | |
| 14. Çabucak öfkelenir ve mızımızdır. | | | | |
| 15. Huzursuzdur, yerinde duramaz. | | | | |
| 16. İnsanlardan uzaktır, yalnız yapılan etkinlikleri tercih eder. | | | | |
| 17. Garip, tuhaf davranışları vardır. | | | | |
| 18. İtaatsiz, asidir; kontrol edilmesi zordur. | | | | |
| 19. Uygunsuz zamanlarda haykırışları /bağırmaları olur. | | | | |
| 20. Sabit/ değişmez bir yüz ifadesi vardır; duygusal anlamlılık içermez. | | | | |
| 21. Başkalarını rahatsız eder. | | | | |
| 22. Tekrarlayıcı konuşmaları vardır. | | | | |
| 23. Hiçbir şey yapmadan oturup başkalarını izler | | | | |
| 24. İşbirliğinde bulunmaz. | | | | |
| | 0 Böyle bir sorun yok | 1 Var, ama rahatsız edici düzeyde değil | 2 Rahatsız edici | 3 Çok rahatsız edici |
| 25. Keyfi bozuktur; moralsizdir. | | | | |
| 26. Herhangi bir fiziksel temasa karşı direnç gösterir. | | | | |
| 27. Tekrar tekrar başını ileri geri hareket ettirir. | | | | |
| 28. Komutlara dikkat etmez / komutları | | | | |

| | | | | |
|---|--|--|--|--|
| umursamaz. | | | | |
| 29. İhtiyaçları hemen yerine getirilmelidir. | | | | |
| 30. Kendini diğer çocuklardan ya da erişkinlerden izole eder. | | | | |
| 31. Grup etkinliklerini bozar. | | | | |
| 32. Belli bir pozisyonda uzun bir süre durur ya da oturur. | | | | |
| 33. Kendi kendine yüksek sesle konuşur. | | | | |
| 34. Küçük bir sıkıntıda hemen incinir ve ağlar. | | | | |
| 35. Tekrarlayıcı el, vücut ve kafa hareketleri vardır. | | | | |
| 36. Keyfi/ morali çabucak değişir. | | | | |
| 37. Kuralları olan etkinliklerde ilgisizdir (tepki vermez). | | | | |
| 38. Yerinde duramaz (örn: ders sırasında ya da eğitimde, yemek esnasında) | | | | |
| 39. Belli bir süre dahi hareketsiz kalamaz. | | | | |
| 40. Ona yaklaşmak, onunla ilişki kurmak ya da onu anlamak zordur. | | | | |
| 41. Uygunsuz bir şekilde bağırır. | | | | |
| 42. Yalnız kalmayı tercih eder. | | | | |
| 43. Kelime veya vücut hareketleriyle iletişim kurma çabası göstermez. | | | | |
| 44. Kolaylıkla dikkati çelinebilir. | | | | |
| 45. Kollarını, bacaklarını tekrar tekrar sallar veya oynatır. | | | | |
| 46. Belli bir kelime ya da tümceyi tekrar tekrar söyler. | | | | |
| 47. Eşyalara tekme atar, vurur ya da kapıları çarpar. | | | | |

| | | | | |
|---|--|--|--|--|
| 48. Sürekli olarak odanın içinde koşar veya zıplar. | | | | |
| 49. Vücudunu ileri-geri durmadan sallar. | | | | |
| 50. Bile bile kendine zarar verir/ kendini yaralar. | | | | |
| 51. Kendine herhangi bir şey söylenildiğinde hiç dikkate almaz. | | | | |
| 52. Kendi kendine fiziksel şiddet uygular. | | | | |
| 53. Hareketsizdir, asla kendiliğinden hareket etmez. | | | | |
| 54. Aşırı derecede hareketli olmaya meyillidir. | | | | |
| 55. Sevilmeye/ ilgilenmeye karşı ters tepkiler verir. | | | | |
| 56. Bile bile komutlara uymaz. | | | | |
| 57. İstedikleri engellendiğinde öfke patlamaları yaşar. | | | | |
| 58. Başkalarına kısıtlı sosyal karşılıklar verir. | | | | |

