

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

**STEREOTİPİK HAREKET BOZUKLUĞU VE
NÖROİNFLAMASYON İLİŞKİSİ**

Ruken DEMİRKOL TUNCA

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2022**

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

**STEREOTİPİK HAREKET BOZUKLUĞU VE
NÖROİNFLAMASYON İLİŞKİSİ**

Ruken DEMİRKOL TUNCA

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Dilek ÜNAL**

**ANKARA
2022**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesini, hastalara yaklaşımını ve hastalarla ilişkisini örnek aldığım, tez çalışmamın her aşamasına anlayış ve içtenlikle destek olan ve yol gösteren, bana kendimi bu zorlu süreçte yalnız olmadığımı hissettiren değerli tez hocam Doç. Dr. Dilek Ünal'a,

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Hekimi olarak mesleki kimliğimin ve yeterliliğimin oluşmasında önemli katkıları olan değerli hocalarım Prof. Dr. Füsün Çuhadaroğlu Çetin, Prof. Dr. Sadriye Ebru Çengel Kültür, Prof. Dr. Devrim Akdemir, Prof. Dr. Dilşad Foto Özdemir, Doç. Dr. Halime Tuna Çak Esen, Doç. Dr. Şükran Gülin Evinç, Dr. Öğr. Üyesi Burcu Ersöz Alan, Uzm. Dr. Kevser Nalbant ve Uzm. Dr. Cihan Aslan'a,

Öğrencileri olmaktan gurur duyduğum, akademik olarak bana her zaman yol gösteren ve tez çalışmama büyük katkıları olan Prof. Dr. Fatih Ünal ve Prof. Dr. Emine Eren Koçak'a,

Rotasyonlarımı tamamladığım Hacettepe Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı ve Hacettepe Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı'ndaki tüm değerli hocalarıma,

Tez çalışmamın yapılmasında büyük emeği olan, araştırmamızın laboratuvar aşamalarını özenle yürüten ve kendisini tanımaktan mutluluk duyduğum Öğr. Gör. Biyolog Dr. Nevin Belder'e,

Asistanlık sürecinde birbirimizi tanıdığımız ve birlikte çalıştığımız için kendimi şanslı hissettiğim, meslektaşlarım ve sevgili arkadaşlarım Ezgi Öztürk, Arzu Yavuz, Ayşenur Dursun ve diğer tüm çocuk ve ergen ruh sağlığı ve psikiyatri araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Asistanlık sürecimde bana her zaman destek olan ve çalışma ortamımı güzelleştiren bölüm psikoloğumuz Şeniz Özusta, sosyal hizmet uzmanlarımız Ferda Karadağ ve Yaşar Çavdar Kolbükten, bölüm sekreterlerimiz Ayşe Mert, Nuran İnceoğlu ve Sevim Tombaş'a,

Hayatım boyunca örnek aldığım, evlatları olmaktan gurur duyduğum, her daim yanımda olmalarının güvenini ve rahatlığını hissettiğim, bugüne kadar elde ettiğim tüm başarılarında emekleri bulunan, canım annem Çiğdem Demirkol'a ve mesleki hayatımda yolundan gitmeye gayret gösterdiğim canım babam Op. Dr. İhsan Demirkol'a,

Hem meslektaşlarım, hem yol arkadaşlarım olan, varlıklarından şükran duyduğum canım ablam Gülşen Demirkol ve canım kardeşim, oyun arkadaşım Revşan Demirkol'a,

Hayatın bana en güzel armağanı olan, varlığıyla tanımadığım yönlerimi keşfetmemi sağlayan, tüm canlıları anlamının güzelliğini ve merakını sayesinde tattığım ve temel amacı insanı anlamak ve yardım etmek olan mesleğimi seçmemde büyük payı olan, artık hayatta olmasa da sevgisiyle her daim yanımda olduğunu hissettiğim patili pamuk kızım Safiye'ye,

Ve son olarak varlığı bana her zaman güç veren, her daim yanımda ve arkamda olan, hayattaki en büyük şansım ve fakülte yıllarımdan beri her türlü zorluğu birlikte göğüslediğimiz biricik eşim ve hayat arkadaşım Çağatay Tunca'ya sonsuz teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Dr. Ruken Demirkol Tunca

Ankara, 2022

ÖZET

Demirkol Tunca, Ruken. Stereotipik Hareket Bozukluğu ve Nöroinflamasyon İlişkisi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Ankara, 2022. Stereotipiler istemsiz şekilde meydana gelen ancak refleksif olmayan, tekrarlayıcı, ritmik, koordine ve kalıplaşmış hareketlerdir. Stereotipik hareket bozukluğu; kişide eşlik eden otizm, zeka geriliği, duyuşal yoksunluk veya nörolojik bir hastalık olup olmamasına göre primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Etiyolojisi henüz aydınlatılmamış, toplumda yaygın görülen, kişinin etiketlenmesine neden olan, kesin bir tedavisi bulunmayan bir bozukluktur. Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) belirtileri hayatın erken dönemlerinde başlayan, iletişim ve sosyal etkileşimde yetersizlikle karakterize, kısıtlı ilgi alanları ve davranışları içeren, stereotipilerin sıklıkla eşlik ettiği nörogelişimsel bir bozukluktur. Son yayınlarda 59 çocuktan 1'nde görüldüğü belirtilen, etiyolojisi henüz aydınlatılmamış, kesin bir tedavisi bulunmayan bir bozukluktur. Bu iki nörogelişimsel bozukluğun birlikte görülme sıklıkları yüksektir. Bu nedenle patofizyolojilerinde ortak mekanizmalar olabileceği düşünülmektedir. Son yıllarda OSB etiyolojisinde nöroinflamatuvar süreçlerin rolü yaygın şekilde araştırılmakta ve kanıtlar sunulmaktadır. Stereotipik hareket bozukluğu etiyolojisinde nöroinflamatuvar süreçlerin rolünü araştırılan hayvan modelleri bulunmakla birlikte henüz insanlarla yapılmış bir çalışma alan yazında bulunmamaktadır. Stereotipik hareket bozukluğunun patofizyolojisinde nöroinflamatuvar mekanizmaların rolü olduğu hipotezi ile yapılan bu araştırma, stereotipik hareket bozukluğu ve OSB tanısı olan çocuk ve ergenlerin plazmalarında IL-1 β düzeylerinin ELISA yöntemiyle değerlendirildiği kesitsel bir çalışmadır. Araştırmamızın örneklemini 22 primer stereotipik hareket bozukluğu (Primer SHB), 20 sekonder stereotipik hareket bozukluğu (Sekonder SHB), 18 stereotipileri olmayan OSB (SHB olmayan OSB), 18 sağlıklı kontrolden oluşmaktadır. Tüm katılımcılara Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi – Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu DSM-5 (K-SADS-PL) psikiyatrik tanı görüşmesinin yanında Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) (CARS), Otizm Davranış Kontrol Listesi (Autism Behavior Checklist- AuBC), Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDKL), Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği-Revize-Türkçe Versiyonu (TEDÖ-R-TV), Yenilenmiş Connors Ana Baba Derecelendirme Ölçeği Kısa Türkçe Formu (CADÖ-YK) uygulanmıştır. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, sosyoekonomik düzey, ebeveyn yaşları, aile yapısı, prenatal ve natal faktörler açısından anlamlı fark bulunmamaktadır. OSB gruplarındaki çocukların annelerinin eğitim düzeyi Primer SHB ve Sağlıklı Kontrol gruplarından anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Sekonder SHB grubundaki çocukların yarısının tek çocuk olduğu saptanmıştır. Primer SHB grubundaki çocukların ebeveynlerinde psikopatoloji görülme sıklığının artmış olduğu saptanmıştır. Primer SHB grubundaki çocukların postnatal dönemde diğer gruplardaki çocuklara kıyasla daha çok sağlık sorunu yaşadığı en sık yaşanan sağlık sorununun yenidoğan sarılığı olduğu tespit edilmiştir. Primer SHB grubundaki çocukların Sağlıklı Kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha geç cümle kurmaya başladıkları saptanmıştır. Primer SHB grubundaki çocuk ve ergenlerin Sağlıklı Kontrollere kıyasla okul başarı düzeylerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Sekonder SHB grubunun sol el tercih oranlarının diğer gruplara kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Stereotipik hareket bozukluğu tanısı olan çocuklara ailelerinde ve yakın akrabalarında stereotipi bulunma sıklığının artmış olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte OSB gruplarındaki çocuk ve ergenlerin ailelerinde de stereotipi sıklığının artmış olduğu saptanmıştır. Primer SHB grubunda çocuk ve ergenlerin %86,6'sı en az bir komorbid psikiyatrik bozukluğa sahip olduğu bulunmuştur. Primer SHB grubunda SDKL Stereotipik davranışlar, SDKL Letarji/İçe kapanma alt ölçek puanları ve ABC Sosyal ve Özbakım becerileri alt ölçek puanları, TEDO-R-TV Aynılık/Tekdüzelik davranışlar ve TEDO-R-TV Stereotipik davranış alt ölçek puanları Sağlıklı Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Stereotipik hareket bozukluğu ve OSB'nin nöroinflamatuvar süreçlerle ilişkisini incelemek amacıyla katılımcıların plazma IL-1 β düzeyleri ELISA tekniği ile değerlendirilmiştir. Primer SHB ve SHB olmayan OSB gruplarında IL-1 β düzeyleri Sağlıklı Kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş; Sekonder SHB grubu IL-1 β düzeylerinin ise Sağlıklı Kontrol IL-1 β düzeylerinden daha yüksek olmakla birlikte aradaki farkı anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızın sonuçları stereotipik hareket bozukluğunun ve OSB'nin patofizyolojisinde nöroinflamatuvar süreçlerin rol oynuyor olabileceğine işaret etmektedir. Gelecekte daha fazla nöroinflamatuvar parametreyle çalışmanın genişletilmesi bu alandaki bilgilerimizi arttıracaktır.

Anahtar kelimeler: Stereotipik Hareket Bozukluğu, Otizm Spektrum Bozukluğu, Nöroinflamasyon, Nörogelişimsel Bozukluklar

ABSTRACT

Demirkol Tunca, Ruken. The Relationship between Stereotypical Movement Disorder and Neuroinflammation. Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Child and Adolescent Psychiatry, Ankara, 2022. Stereotypes are repetitive, rhythmic, coordinated and stereotyped movements that occur involuntarily but are not reflexive. Stereotypical movement disorder; it is divided into primary and secondary according to whether the person has a concomitant autism, mental retardation, sensory deprivation or a neurological disease. It is a disorder whose etiology has not been clarified yet, which is common in the society, causes the person to be labeled, and has no definite treatment. Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder that begins early in life, is characterized by inadequate communication and social interaction, includes limited interests and behaviors, and is often accompanied by stereotypes. It is a disorder that is reported to be seen in 1 out of 59 children in recent publications, the etiology of which has not been clarified yet, and there is no definite treatment. Co-occurrence of this neurodevelopmental disorder is high. Therefore, it is thought that there may be common mechanisms in their pathophysiology. In recent years, the role of neuroinflammatory processes in the etiology of ASD has been widely investigated and evidence has been presented. Although there are animal models investigating the role of the neuroinflammatory process in the etiology of stereotypical movement disorder, there is no human study in the literature yet. This study, which was conducted with the hypothesis that neuroinflammatory mechanisms play a role in the pathophysiology of stereotypical movement disorder, is a cross-sectional study in which IL-1 β levels in the plasma of children and adolescents with stereotypical movement disorder and ASD were evaluated by ELISA method. The sample of our study consisted of 22 primary stereotypical movement disorders (Primary SMD), 20 secondary stereotypical movement disorders (Secondary SMD), 18 non-stereotypical ASD (non-SMD ASD), 18 healthy controls. Mood Disorders and Schizophrenia Interview Schedule for School-Age Children – Now and Lifetime Version DSM-5 (K-SADS-PL) psychiatric diagnostic interview as well as Childhood Autism Rating Scale (CARS), Autism Behavior Checklist (AuBC) were given to all participants. Problem Behavior Checklist (PBCL), Repetitive Behaviors Scale-Revised-Turkish Version (RBS-R-TV), Conners Parent Rating Scale-Revised Short Form (CPRS-RS) were applied. There was no significant difference between the groups in terms of age, gender, socioeconomic level, parental age, family structure, prenatal and natal factors. The education level of the mothers of the children in the ASD group was found to be significantly lower than the Primary SMD and Healthy Control groups. It was determined that half of the children in the secondary SMD group were single children. It was determined that the incidence of psychopathology was increased in the parents of children in the primary SMD group. It was determined that the children in the Primary SMD group had more health problems in the postnatal period compared to the children in the other groups, and the most common health problem was neonatal jaundice. It was determined that the children in the Primary SMD group started to form sentences significantly later when compared to the Healthy Controls. It was determined that the children and adolescents in the Primary SMD group had lower school achievement levels compared to the Healthy Controls. It was determined that the left hand preference rates of the Secondary SMD group were significantly higher than the other groups. It has been found that the frequency of having stereotypes in the families and close relatives of children with stereotypical movement disorder is increased. However, it was found that the frequency of stereotypes increased in the families of children and adolescents in ASD groups. In the Primary SMD group, 86.6% of children and adolescents were found to have at least one comorbid psychiatric disorder. PBCL Stereotypic behaviors, PBCL Lethargy/Withdrawal subscale scores and ABC Social and Self-Care skills subscale scores, RBS-R-TV Sameness/Uniformity behaviors and RBS-R-TV Stereotypic behavior subscale scores in the Primary SMD group were significant compared to the Healthy Control group. was found to be higher. Plasma IL-1 β levels of the participants were evaluated by ELISA technique in order to examine the relationship of stereotypical movement disorder and ASD with neuroinflammatory processes. L-1 β levels were found to be significantly higher in Primary SMD and non-SMD ASD groups compared to the Healthy Control group; Secondary SMD group IL-1 β levels were higher than the Healthy Control IL-1 β levels, but the difference was not significant. The results of our study indicate that neuroinflammatory processes may play a role in the pathophysiology of stereotypical movement disorder and ASD. Expanding the study with more neuroinflammatory parameters in the future will increase our knowledge in this area.

Keywords: Stereotypic Movement Disorder, Autism Spectrum Disorder, Neuroinflammation, Neurodevelopmental Disorders

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
GRAFİKLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Stereotipik Hareket Bozukluğu	5
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	5
2.1.2. Sınıflandırma	8
2.1.3. Epidemiyoloji	9
2.1.4. Etiyoloji	9
2.1.5. Klinik Özellikler ve Eşlik Eden Psikiyatrik Bozukluklar	14
2.1.6. Klinik Seyir	15
2.1.7. Ayırıcı Tanı	15
2.1.8. Tedavi	16
2.2. Otizm Spektrum Bozukluğu	18
2.2.1. Tanım ve Tarihçe	18
2.2.2. Epidemiyoloji	20
2.2.3. Etiyoloji	21
2.2.4. Klinik Özellikler	33
2.2.5. Ayırıcı Tanı	34
2.2.6. Eşlik Eden Psikiyatrik Bozukluklar	35
2.2.7. Tedavi	37
2.3. Nörogelişimsel Bozukluklar ve Nöroinflamasyon	38
2.4. IL-1 β Fonksiyonu ve Nöroinflamasyon	40
2.5. Çalışmanın Amacı ve Hipotezleri	43

3. GEREÇ VE YÖNTEM	45
3.1. Araştırmanın Evreni, Örneklem ve Araştırma Grubu	45
3.2. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri	46
3.3. Araştırmanın Deseni	49
3.4. Uygulama	49
3.5. Değerlendirmede Kullanılan Klinik Araçlar	51
3.5.1. Psikiyatrik görüşme sırasında klinisyenin dolduracağı formlar	51
3.5.1.1. Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu	51
3.5.1.2. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu DSM-5 (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children Present and Life-time DSM-5; K-SADS-PL)	51
3.5.1.3. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) (CARS)	52
3.5.1.4. Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği-Revize-Türkçe Versiyonu (TEDÖ-R-TV)	52
3.5.2. Ebeveynlerin dolduracağı formlar	53
3.5.2.1. Otizm Davranış Kontrol Listesi (Autism Behavior Checklist-AuBC)	53
3.5.2.2. Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDKL)	53
3.5.2.3. Yenilenmiş Connors Ana Baba Derecelendirme Ölçeği Kısa	54
3.6. Plazma Örneklerinin Toplanması	54
3.7. IL-1 β Sitokin Düzeylerinin ELISA Yöntemi ile Değerlendirilmesi	54
3.8. Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistikler	55
4. BULGULAR	57
4.1. Sosyodemografik Özelliklerin Gruplara göre Dağılımı ve İlişkisi	57
4.2. Ebeveyn Tıbbi Medikal Hastalıkları ve Psikiyatrik Bozukluklarının Gruplara göre Dağılımı ve İlişkisi	60
4.3. Perinatal Özelliklerin Gruplara göre Dağılımı ve İlişkisi	61
4.4. Gelişimsel Özelliklerinin ve Akademik Becerilerinin Gruplara göre Dağılımı ve İlişkisi	63
4.5. Tıbbi Öykü ve Tedavi Bilgilerinin Gruplara göre Dağılımı ve İlişkisi	67

4.6. Kardeşlerin ve Yakın Akrabaların Kronik Hastalık ve Psikiyatrik Bozukluk Bilgilerinin Gruplara göre Dağılımı ve İlişkisi	70
4.7. Olumsuz Yaşam Olaylarının Gruplara göre Dağılımı ve İlişkisi	71
4.8. Komorbid Psikopatoloji Varlığının Gruplara göre Dağılımı ve İlişkisi	71
4.9. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) (CARS) Puanlarının Gruplara göre Karşılaştırılması	73
4.10. Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDKL) Puanlarının Gruplara göre Karşılaştırılması	74
4.11. Otizm Davranış Kontrol Listesi (Autism Behavior Checklist- AuBC) Puanlarının Gruplara göre Karşılaştırılması	76
4.12. Yenilenmiş Conners Ana Baba Derecelendirme Ölçeği Kısa Türkçe Formu (CADÖ-YK) Puanlarının Gruplara göre Karşılaştırılması	77
4.13. Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği-Revize-Türkçe Versiyonu (TEDÖ-R-TV) Puanlarının Gruplara göre Karşılaştırılması	78
4.14. IL-1 β Plazma Düzeylerinin Gruplara göre Karşılaştırılması	80
4.15. Psikotrop İlaç Kullananlarda IL-1 β Düzeylerinin Gruplara göre Karşılaştırılması	80
4.16. Primer SHB Grubunda DEHB ve IL-1 β Düzeylerinin Karşılaştırılması	81
4.17. Primer SHB Grubunda Eş Tanıların IL-1 β Düzeylerine Etkisinin Karşılaştırılması	82
4. 18. IL-1 β Düzeylerinin Ölçek Puanları ile Korelasyon Analizleri	82
5. TARTIŞMA	84
5.1. Sosyodemografik Veriler	84
5.2. Klinik Veriler	94
5.3. Değerlendirmede Kullanılan Klinik Araçlardan Elde Edilen Skorlar ile İlgili Bulgular	97
5.4. IL-1 β Düzeyine İlişkin Bulgular	101
5.5. Çalışmanın Güçlü Yanları ve Kısıtlılıkları	105
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	106
7. KAYNAKLAR	109
8. EKLER	

EK 1: Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu

EK 2: Okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi- Şimdi ve yaşam boyu versiyonu (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children Present and Life-time K-SADS-PL)

EK 3: Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) (CARS)

EK 4: Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği-Revize-Türkçe Versiyonu (TEDÖ-R-TV)

EK 5: Otizm Davranış Kontrol Listesi (Autism Behavior Checklist- AuBC)

EK 6: Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDKL)

EK 7: Yenilenmiş Conners Ana Baba Derecelendirme Ölçeği Kısa Türkçe Formu (CADÖ-YK)

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACH:	: Asetilkolin
AAB	: Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu
ABC/AuBC	: Otizm Davranış Kontrol Listesi (Autism Behavior Checklist)
BDNF	: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BDT	: Bilişsel Davranışçı Terapi
bFGF	: Temel Fibroblast Büyüme Faktörü
CADÖ-YK	: Yenilenmiş Connors Ana Baba Derecelendirme Ölçeği Kısa Türkçe Formu (CADÖ-YK)
CARS/ÇODÖ	: Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği
CX3CR1	: Fraktalkin reseptörü
DMN	: Default Mode Network (Dinlenim Durum Ağı)
DEHB	: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
DSM-5	: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, 5.basım (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition)
EEG	: Elektroensefalogram
EF	: Executive Function (Yürütücü İşlev)
EYY	: Entelektüel Yeti Yitimi
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Birliği (Food and Drug Administration)
fMRI	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GABA	: Gama-Aminobütirik Asit
GFAP	: Glial Fibriler Asidik Protein
1H-MRS	: Translasyonel Proton Manyetik Rezonans Spektroskopisi
5-HT	: Serotonin
ICD-10	: Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması (International Classification of Diseases)
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktör-1
IL	: İnterlökin
IL-1β	: İnterlökin 1 beta
IL-R	: İnterlökin Reseptörü

IL1-ra	: İnterlökin Reseptör Antagonisti
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
K-SADS-PL	: Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli- Türkçe (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children Present and Life-time)
KOKGB	: Karşıt Olma-Karşı Gelme Bozukluğu
KSTK	: Kortiko-Striatal-Talamo-Kortikal
LPS	: Lipopolisakkarit
M-CHAT	: Modifiye Edilmiş Erken Çocukluk Dönemi Otizm Tarama Ölçeği
MCP-1	: Monosit Kemoatraktan Protein-1
MİA	: Maternal İmmun Aktivasyon
MIF	: Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mtDNA	: Mitokondriyal DNA
NSC	: Nöral Kök Hücre
NPC	: Nöral Progenitör Hücre
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
OSB	: Otizm Spektrum Bozukluğu
ÖÖB	: Özgül Öğrenme Bozukluğu
Poly I:C	: Poliriboinosinik-Poliribositidilik asit
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PFC	: Prefrontal Korteks
PND	: Programlanmış Nöron Ölümü
RNA	: Ribonükleik Asit
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik Asit
SDKL	: Sorun Davranış Kontrol Listesi
sIL-6R	: Soluble İnterlökin-6 Reseptörü
SHB	: Stereotipik Hareket Bozukluğu
SNRI	: Serotonin Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri
SPSS	: Sosyal Bilimler için İstatistik Paket Programı (Statistical Program for Social Sciences)

SSRI	: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TEDÖ-R-TV	: Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği-Revize-Türkçe Versiyonu
TGF-β	: Transforming Büyüme Faktörü- β
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör-alfa
YAB	: Yaygın Anksiyete Bozukluğu
YGB-BTA	: Yaygın Gelişimsel Bozukluk-Başka Türü Adlandırılmayan

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1.2.1.Stereotipik hareket bozukluğu sınıflandırması	8
2.1.2.2.Stereotipik hareket bozukluğunun hareketin özelliğine göre sınıflandırması	8
2.4.1. IL-1 ve Mikroglial fonksiyon	41
2.4.2. IL-1'in fizyolojik etkileri ve nörogelişimsel bozuklukların patofizyolojisindeki etkisi	42
2.4.3. Monosit-makrofaj dönüşümü, aktif makrofaj ürünleri ve etkileri	42
2.4.4. Ependimal ve koroid pleksus hücreleri, endotel hücreleri, astrositler, nöronlar, yerleşik mikroglialar ve perivasküler makrofajların periferik IL-1'e verdikleri yanıt	43
3.1. Çalışmanın örnekleme	45

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik	Sayfa
4.1. Primer SHB, Sekonder SHB, SHB olmayan OSB ve Sağlıklı Kontrol gruplarında kardeş sayısı ve anne eğitim durumu	60
4.1.1. Grupların kelime, cümle başlangıç ve tuvalet eğitimi kazanım zamanı (ay olarak), grupların okula başlama yaşı ve aldıkları toplam özel eğitim süresi	67
4.4.2. Grupların cümle varlığı, el tercihi, okuma ve yazma bilme oranları, okuma ve yazma öğrenme zamanları	67
4.5. Grupların sürekli (aktif) ilaç kullanımları, daha önce psikiyatri başvuru öyküleri, daha önce psikiyatrik ilaç kullanım öyküleri, nöroloji polikliniği ve genetik polikliniği muayene öyküleri	69
4.8. K-SADS ek psikopatoloji, K-SADS DEHB, Özgül Öğrenme Bozukluğu (ÖÖB) oranları	73
4.14. IL-1 β düzeyleri	80
4.15. Psikotrop ilaç kullanımı ve IL-1 β plazma düzeyleri	81

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1.1. Stereotipik Hareket Bozukluğu DSM-5 Tanı Ölçütleri	6
2.1.7. Stereotipik Hareket Bozukluğu Ayırıcı Tanısı	16
2.2.1. OSB DSM-5 Tanı Ölçütleri	19
2.2.4. OSB Temel Belirtileri	34
2.2.5. OSB Ayırıcı Tanısı	35
2.2.7. OSB Tedavisinde Kullanılan Farmakolojik Ajanlar	38
4.1. Primer SHB, Sekonder SHB, SHB Olmayan OSB Gruplarının Sosyodemografik Verileri	58
4.2.1. Anne ve Babada Kronik Hastalıklar ve Psikiyatrik Bozukluklar	61
4.2.2. Kronik Hastalık ve Psikiyatrik Bozukluk Türleri	61
4.3.1. Grupların Perinatal Özellikleri	61
4.3.2. Gebelikte Hastalık ve Postnatal Dönem Bebeğdeki Tıbbi Sorun Türleri	62
4.4. Grupların Gelişimsel Özellikleri ve Akademik Becerileri	63
4.5.1. Grupların Tıbbi Öykü ve Farmakolojik Ajan Kullanım Bilgileri	68
4.5.2. Grupların Ek Tıbbi Hastalık Bilgileri-Kullandıkları Farmakolojik Ajanlar	69
4.6. Kardeşlerin ve Yakın Akrabaların Kronik Hastalık ve Psikiyatrik Bozukluk Bilgileri	70
4.7.1. Olumsuz Yaşam Olayları	71
4.8.1. Komorbid Psikopatoloji Varlığı	71
4.8.2. Grupların K-SADS Tanıları	72
4.9. CARS Puanları	73
4.10. SDKL İrritabilite, Letarji/İçe Kapanma, Stereotipik Davranışlar, Hiperaktivite ve Uygunsuz Konuşma Alt Ölçek Puanları	75
4.11.1. ABC Duyusal, İlişki Kurma, Dil becerileri ve Sosyal ve Özbakım Becerileri Alt Ölçek Puanları	76
4.11.2. Primer SHB grubunda ABC Sosyal ve Özbakım Alt Ölçek Puanlarının DEHB Eş Tanı Varlığı ile İlişkisi	77
4.12. Connors (Ebeveyn Formu) Ölçek ve Alt Ölçek Puanları	77
4.13.1. TEDÖ-R-TV Alt Ölçek ve Toplam Puanları	78

4.13.2. TEDÖ-R-TV Aynılık/Tekdüzelik Alt Ölçek Puanlarının Primer SHB Grubunda DEHB Eş Tanı Varlığı ile İlişkisi	79
4.14. IL-1 β Düzeyleri	80
4.15. Psikotrop İlaç Kullanımı ve IL-1 β Plazma Düzeyleri	81
4.16. Primer SHB Grubunda DEHB Tanısı Olan ve Olmayan Katılımcıların IL-1 β Düzeyleri	81
4.17. Primer SHB Grubunda Psikiyatrik Eş Tanısı Olan ve Olmayan Katılımcıların IL-1 β Düzeyleri	82
4.18. IL-1 β Düzeylerinin Ölçek Puanları ile İlişkisi	82

1. GİRİŞ

Stereotipik hareketler; istemsiz şekilde meydana gelen ancak refleksif olmayan, tekrarlayıcı, ritmik, koordine ve kalıplaşmış hareketler olarak tanımlanırlar. Saniyeler veya dakikalar boyunca sürebilir ve kümelenmeye meyillidirler. En önemli özelliklerinden birisi de tipik olarak duyuşal uyarın veya dikkatin dağılması ile durdurulabilir olmalarıdır (1-4).

Başlangıçları yaşamın erken dönemlerine dayanan, genellikle 3 yaş öncesi dikkat çekmeye başlayan bu hareketlerin görülme sıklığı, 12 ay civarında tepe noktasına ulaşmakta ve erkek cinsiyette daha fazla görülmektedir (3, 5, 6).

Heyecan, yorgunluk, stres, endişe, sıkılma, dalgınlık veya odaklanmış dikkat durumlarında daha fazla ortaya çıkma eğiliminde olan stereotipiler kişinin sosyal ortamlarda damgalanmasına neden olabilmektedir (1, 7, 8).

Bu hareketler; oluş sıklığına, şiddetine ve kişinin işlevselliğini etkileme durumuna göre bozukluk olarak sınıflandırılırlar. Psikiyatrik bozuklukların güncel sınıflama sistemi olan DSM 5'te Tekrarlayıcı (Basmakalıp) Hareket (Devinim) Bozukluğu (Stereotipik Hareket Bozukluğu) nörogelişimsel bozukluklar başlığı altında, ICD-10'da ise Genellikle Çocukluk ve Ergenlik Döneminde Başlayan Davranışsal ve Duygusal Bozukluklar başlığı altında sınıflandırılmaktadır (9, 10).

Stereotipik hareket bozukluğu; kişide eşlik eden otizm, zeka geriliği, duyuşal yoksunluk veya nörolojik bir hastalık olup olmamasına göre primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır (5).

Sağlıklı gelişen çocuklarda da görülme sıklığı %60'lara kadar çıkabilen stereotipik hareket bozukluğunun görülme sıklığı ile ilgili bilgilerimiz oldukça kısıtlıdır (11). Primer motor stereotipilerin yaşam boyu yaygınlığı kesin olarak bilinmemekle beraber, araştırmalarda %2-10 sıklık bildirilmektedir (12). OSB tanısı olan çocuklarda sekonder stereotipik hareket bozukluğu yaygınlığını %88'in üzerinde bildiren çalışmalar olduğu görülmektedir (13).

Toplumda sık görülmesine rağmen diğer nörogelişimsel bozukluklara kıyasla daha az araştırıldığı görülmektedir. Alan yazında stereotipik hareket bozukluğunun etiyolojik ve fonksiyonel temeli tartışmalıdır. Altta yatan patofizyolojik mekanizmalar kesin olarak bilinmemekle beraber stereotipileri, gelişimsel sürecin bir parçası olarak tarifleyen hipotezlerden genetik ve nörobiyolojik anormalliklere kadar değişen faktörlerin öne sürüldüğü hipotezler bulunmaktadır (14).

Çocukluk çağında otizm spektrum bozukluğu (OSB), zeka geriliği, duyuusal yetersizlik, Rett sendromu, nöroleptik ilaç kullanımı, enfeksiyon, tümör, bazı nörometabolik ve genetik hastalıklara stereotipik hareketler sık eşlik eder. Bu nedenle primer stereotipiye sekonder olandan ayırmak altta yatan tedavi edilebilir bir nöropatoloji varlığında uygun tedaviye başlamak açısından gereklidir. Ayrıca çocuklarda stereotipi tanısı konulmadan önce davranışsal alışkanlıklar, manyerizm, tikler, kompulsif davranışlar, paroksizmal diskinezi, çocukluk çağı mastürbasyonu, epileptik nöbetlerle ayırıcı tanısı yapılmalıdır (14).

Henüz, stereotipik hareket bozukluğu için faydası kanıtlanmış, kesin bir tedavi bulunmamaktadır (15). Son yıllarda Bilişsel davranışçı terapi (BDT)'nin primer kompleks motor stereotipler için etkili olduğuna dair ampirik kanıtlar sunan çalışmalar bulunmaktadır (16, 17).

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), belirtileri hayatın erken dönemlerinde başlayan, iletişim ve sosyal etkileşimde yetersizlikle karakterize, kısıtlı ilgi alanları ve davranışları içeren, stereotiplerin sıklıkla eşlik ettiği nörogelişimsel bir bozukluktur (9).

2020 yılında yapılan konuyla ilgili son çalışmada 59 çocuktan 1'inde görüldüğü bildirmiştir (18).

OSB, erkeklerde kızlara oranla 3,5-4 kat daha sık görülmektedir. OSB tanılı çocuklarda eşlik eden entelektüel yeti yitimi (EYY) arttıkça erkek/kız oranı kız çocukların lehine artış göstermektedir. Çalışmalardan elde edilen

bulgular OSB'nin erkeklerde daha yaygın görüldüğünü fakat kızlarda daha ağır seyrettiğini ve daha fazla EYY eşlik ettiğini ortaya koymaktadır (19).

OSB'nin sebebi henüz tam olarak bilinmemekle birlikte etiolojisinde birçok faktör araştırılmış ve araştırılmaya devam edilmektedir. OSB'nin etiolojisine yönelik yapılan çalışmalar özellikle, beyindeki değişimleri (yapısal ve işlevsel) ve bu değişimlere yol açan etmenleri (genetik ve çevresel) araştırmaya odaklanmıştır. Nöro-inflamatuar süreçlerin beyin gelişimi ve fonksiyonları için önemi anlaşıldıkça son yıllarda nöro-inflamatuar süreçlere yönelik çalışmalara ilginin arttığı görülmektedir (20, 21).

DSM-5 sınıflama sistemi OSB belirtilerini, temel belirtiler ve ikincil belirtiler olmak üzere iki geniş kategoride sınıflandırmaktadır. Temel belirtiler, iletişimde ve toplumsal etkileşimde yetersizliklerin yanı sıra kısıtlı- tekrarlayıcı ilgiler ve davranışların varlığından oluşmaktadır. Buna karşılık, ikincil belirtiler kendine zarar verme davranışı, hiperaktivite, saldırganlık gibi davranış sorunlarını ve anksiyete ve depresif bozukluklar gibi eşlik eden psikiyatrik bozuklukları içermektedir (22-24).

Konuşma ve dil bozuklukları, EYY, Selektif mutizm, Sosyal iletişim bozukluğu, Rett sendromu, Çok erken başlangıçlı şizofreni, Görme-ışitme engeli, Tepkisel bağlanma bozukluğu ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (25).

OSB tanısı alan çocuk ve ergenlerin nerdeyse %75'inde, OSB tanısına ek olarak en az bir psikiyatrik bozukluğun eşlik ettiği bilinmektedir (26, 27). En sık eşlik eden psikiyatrik bozukluklar; DEHB, OKB, kaygı bozuklukları ve depresif bozukluktur.

Erken tanı ve müdahaledeki ilerlemelere karşın, temel otistik semptomların etkili bir şekilde tedavisi henüz sağlanamamaktadır. Günümüzde OSB'ye yönelik müdahaleler, davranışsal terapilere ve kontrollü öğrenme ortamlarının kullanıldığı eğitsel tedavi yaklaşımlarına dayanmaktadır (28, 29).

Stereotipik hareket bozukluğu ve OSB birlikte görülme sıklıkları oldukça yüksek olan etiyojilerinde rol oynayan patofizyolojik mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamış nörogelişimsel bozukluklardır. Bu çalışma

toplumda sık görülen ve kesin tedavisi bulunmayan bu iki nörogelişimsel bozukluğun patofizyolojisini araştırarak elde edilen bulgularla alan yazına katkı sağlayacak olması nedeniyle önemlidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Stereotipik Hareket Bozukluğu

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Stereotipik hareketler istemsiz şekilde meydana gelen ancak refleksif olmayan, tekrarlayıcı hareketlerdir (1). Ritmik, koordine ve kalıplaşmışlardır. Saniyeler veya dakikalar boyunca sürebilir ve kümelenmeye meyillidirler. En önemli özelliklerinden birisi de tipik olarak duyuşsal uyarıcı veya dikkatin dağılması ile durdurulabilir olmalarıdır (2-4).

Hareketin oluş biçimine göre motor veya vokal olabilen stereotipiler ayrıca duyuşsal ve dokunsal özellikler de içerebilirler (5) (Şekil 2.1.2).

Stereotipik hareketler belirli bir amaç için yapılmış ve fonksiyonları varmış gibi görünmelerine karşın, işlevsel bir amaç veya fonksiyonları bulunmamaktadır (5, 30).

Başlangıçları yaşamın erken dönemlerine dayanan, genellikle 3 yaş öncesi dikkat çekmeye başlayan bu hareketlerin görülme sıklığı, 12 ay civarında tepe noktasına ulaşmakta ve erkek cinsiyette daha fazla görülmektedir (3, 5, 6).

Heyecan, yorgunluk, stres, endişe, sıkılma, dalgınlık veya odaklanmış dikkat durumlarında daha fazla ortaya çıkma eğiliminde olan stereotipiler kişinin sosyal ortamlarda damgalanmasına neden olabilmektedir (1, 6-8).

Bu hareketler; oluş sıklığına, şiddetine ve kişinin işlevselliğini etkileme durumuna göre bozukluk olarak sınıflandırılırlar. Psikiyatrik bozuklukların güncel sınıflama sistemi olan DSM 5'te Tekrarlayıcı (Basmakalıp) Hareket (Devinim) Bozukluğu (Stereotipik Hareket Bozukluğu) nörogelişimsel bozukluklar başlığı altında, ICD-10'da ise Genellikle Çocukluk ve Ergenlik Döneminde Başlayan Davranışsal ve Duygusal Bozukluklar başlığı altında sınıflandırılmaktadır (9, 10). (Tablo 2.1.1)

Tablo 2.1.1. Stereotipik Hareket Bozukluğu DSM-5 Tanı Ölçütleri

Basmakalıp Devinim Bozukluğu (Stereotipik Hareket Bozukluğu) 307.3 (F98.4)
<p>A. Yineleyici, görünüşte bir amaca yönelik, açıkça anlamsız devinsel davranış (örn. el sıkma ya da sallama, vücudunu sallama, başını vurma, kendini ısırma, kendine vurma)</p> <p>B. Yineleyici davranış, toplumsal, okulla ilgili ya da diğer etkinlikleri bozar ve kişinin kendini yaralaması ile sonuçlanabilir.</p> <p>C. Erken gelişim evresinde başlar.</p> <p>D. Yineleyici devinsel davranış, bir maddenin ya da nörolojiyi ilgilendiren bir durumun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz ve başka bir nörogelişimsel bozukluk ya da ruhsal bozuklukla (örn. trikotillomani [saç yolma bozukluğu], takıntı-zorlantı bozukluğu) daha iyi açıklanamaz.</p>
<p>Varsa belirtiniz: Kendini yaralayan davranışları olan (ya da gerekli önlemler alınmamış olsaydı kendini yaralayabilecek davranışları olan) Kendini yaralayan davranışları olmayan</p> <p>Varsa belirtiniz: Bilinen bir sağlık ya da kalıtsal durumun, nörogelişimsel bozukluğun ya da çevresel etkenin eşlik ettiği (örn. Lesch-Nyhan sendromu, anlıksal yetiyitimi [anlıksal gelişimsel bozukluk], anne karında alkolle karşılaşma). Kodlama notu: Eşlik eden sağlık durumu, kalıtsal durum ya da nörogelişimsel bozukluk için ek kod kullanın</p>
<p>O sıradaki ağırlığını belirtiniz: Ağır olmayan: Duyusal uyaranla ya da dikkatin çelinişmesiyle belirtiler kolaylıkla baskılanır. Orta derecede: Belirtiler, açıkça koruyucu önlemler alınmasını ve davranış düzenlemesine gidilmesini gerektirir. Ağır: Ağır yaralanmadan korumak için sürekli gözlem altında tutulması ve koruyucu önlemler alınması gerekir.</p>

DSM-IV' den DSM-5'e geçiş yapılırken süre kriterinde değişiklik yapılmıştır. Tanı kriterleri içerisinde bulunan 4 haftadır belirtilerin bulunması gerekliliği kriteri DSM-5'te tanı kriterlerinden birisi olarak yer almamaktadır (8).

Stereotipi kelimesi 18. yüzyılda Fransızca kökenli "stéréotype" kelimesinden türetilmiştir. Fransızca bu sözcük Eski Yunanca "stéoros στέρπος" "hacimli" ve "týpos τύπος" "damga, baskı" sözcüklerinin bileşimidir. Mürekkepli bakır levha kullanılarak metin veya resimleri "kopyalama" işlemi anlamında kullanılmıştır. Tıp literatüründe kullanımı ise 1900 yıllara dayanmaktadır. Başlı başına bir bozukluk olarak sınıflama sistemlerinde yer almadan önce çeşitli yazarlar tarafından alan yazında bildirilmiştir (8).

Bilindiği kadarıyla ilk kez Meige ve Feindel 1907 yılında basılmış "Tikler ve Tedavileri" kitabında stereotipilerden bahsetmişlerdir. Kitaplarında, tiklerin ve stereotipik hareketlerin ayrımının zor olduğundan ve bu iki kavramın birbiriyle sıklıkla ilişkili olduğundan bahsetmişlerdir. Kitaplarında stereotipik hareketleri "normal

davranışlar ile aynı görünümdeki kas kasılmalarıyla giden motor bozukluk” olarak tanımlanmışlardır (31).

Daha sonra Kinnier Wilson 1940 yılında yayımladığı nöroloji ders kitabında stereotipileri, “manyerizm ile benzer, hafif ve basit tiklerden ayrımı zor olan, belli zamanlarda ortaya çıkan, abartısız ve normal görünen hareketler” olarak tanımlamıştır (31).

Ridley ve Baker, 1982’de yazdıkları “Maymunlarda ve İnsanlarda Stereotipiler” adlı yazılarında stereotipleri, titreme ve miyoklonik sızramalar gibi tekrarlayan hareketler ile kişinin yeteneği doğrultusunda beceriyle öğrenilmiş, gönüllü tekrarlayan hareketler arasında yer alan bir hareket türü olarak tanımlamışlardır (32). 1918’de yazdığı yazısında stereotipilerin herhangi bir işlevi bulunmadığını belirten Woodward' a atıfta bulunan Ridley ve Baker, stereotipilerin, bir dereceye kadar işlevsel özerkliğe ulaşmış ritmik ve karmaşık diziler halinde, kombine hareketler olduğunu vurgulamışlardır (32).

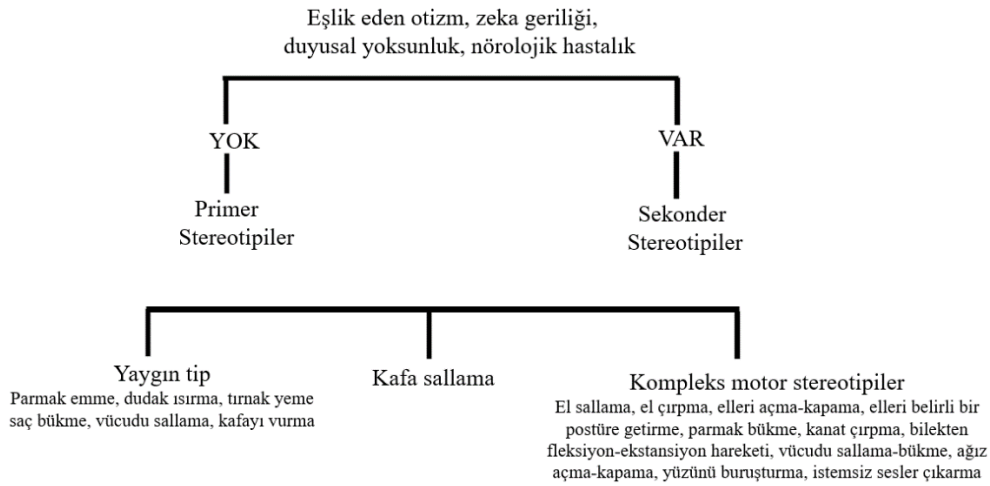
Stereotipik hareketlerin hayvanlarda nörolojik bozuklukların habercisi olduğu düşünülerek, 1983'te Brüksel' de çiftçilik endüstrisinde çalışan çiftçilere, yetiştirilen hayvanların davranışlarını tanımlarına ve hastalıklarına erken tanı konulmasına yardımcı olmak için bir daha kesin kriterlere dayanan stereotipi tanımı aranmasıyla birlikte Dantzer, bu davranışların tanımlanmasında sırasında profesyoneller arasında yaşanabilecek fikir ayrılıklarının altını çizmiştir. Stereotipilerin işlevsel olmadığı konusundaki fikir birliğinin değişebileceğini, halihazırda var olan tanımın, hareketlerin doğasına ilişkin sınırlı bir anlayışa dayalı olduğunu; bu anlayışın fonksiyonel beyin görüntülemenin artan kullanımını, genetik bilimindeki ilerlemeler ve nöropatoloji çalışmaları ile değişebileceğini belirtmiştir (33).

Stereotipik hareket bozukluğu tanı kriterleri zamanla belirlenmiş ve güncel sınıflama sistemleri içerisinde yer almıştır. Toplumda sık görülmesine rağmen, hem tıp eğitimi hem de çocuk ruh sağlığı disiplini tarafından diğer nörogelişimsel bozukluklara oranla görece az ele alınan bir bozukluktur. Karmaşık patofizyolojileriyle değerlendirme süreci, tanı ve tedavi özelinde ortak net bir fikir birliğinin oluşturulamamış olması bu durumun ana nedeni olabilir. Etiyopatofizyolojisi için çeşitli araştırmalarda birbirinden farklı hipotezler öne

sürülmekle birlikte günümüzde halen tam olarak aydınlatılmamış bir bozukluk olma durumunu sürdürmektedir.

2.1.2. Sınıflandırma

Stereotipik hareket bozukluğu; kişide eşlik eden otizm, zeka geriliği, duyuusal yoksunluk veya nörolojik bir hastalık olup olmamasına göre primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır (5) (Şekil 2.1.2.1).

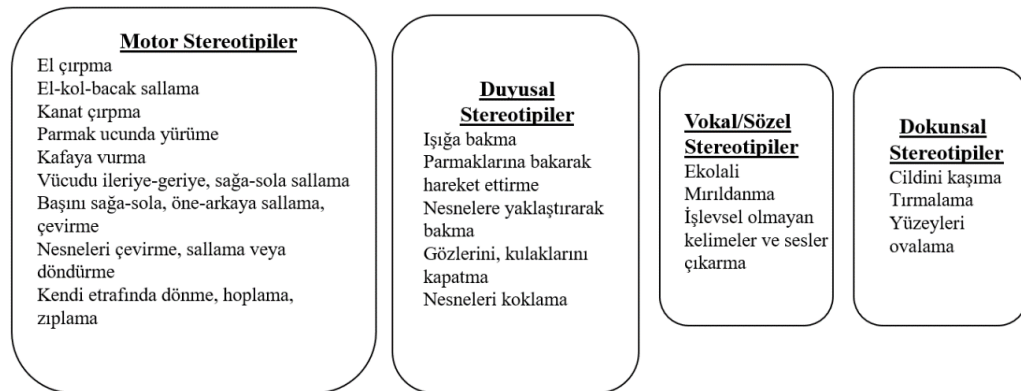


Şekil 2.1.2.1. Stereotipik hareket bozukluğu sınıflandırması

(Kaynaklardaki makalelerden yararlanılarak çizilmiştir (5))

Stereotipik hareketin motor, vokal, duyuusal veya dokunsal olma özellikleri ise Şekil 2.1.2.2.'deki gibi sınıflandırılmaktadır:

Stereotipik Hareketin Özelliğine Göre Sınıflandırma



Şekil 2.1.2.2. Stereotipik hareket bozukluğunun hareketin özelliğine göre sınıflandırması

(Kaynaklardaki makalelerden yararlanılarak çizilmiştir (5, 14))

2.1.3. Epidemiyoloji

Stereotipik hareket bozukluğunun görülme sıklığı ile ilgili bilgilerimiz kısıtlıdır. Sağlıklı gelişen çocuklarda da görülme sıklığı %60'lara kadar çıkmaktadır ve sıklıkla bunlar basit tekrarlayıcı hareketler şeklindedir (11).

Primer motor stereotipilerin yaşam boyu yaygınlığı kesin olarak bilinmemekle beraber, araştırmalarda %2-10 sıklık bildirilmektedir (12).

Sekonder stereotipik hareket bozukluğu yaygınlığı, gecikmiş dönüm noktası tanısı bulunan çocuklarda %61'e kadar çıkan oranlarda bildirildiği, OSB tanısı olan çocuklarda ise %88 üzerinde oran bildiren çalışmalar olduğu görülmektedir (13).

OSB'de stereotipik motor davranışların sıklığını araştıran video analizleri kullanılarak yapılan bir çalışmada, düşük fonksiyonlu otizm grubuna %70.6, yüksek fonksiyonlu otizm grubuna %63.6 stereotipik davranışların eşlik ettiği gösterilmiştir (34).

2.1.4. Etiyoloji

Alan yazında stereotipik hareket bozukluğunun etiyolojik ve fonksiyonel temeli tartışmalıdır. Altta yatan patofizyolojik mekanizmalar kesin olarak bilinmemekle beraber stereotipileri, gelişimsel sürecin bir parçası olarak tarifleyen hipotezlerden genetik ve nörobiyolojik anormalliklere kadar değişen faktörlerin öne sürüldüğü hipotezler bulunmaktadır (14).

Araştırmalar; gelişimsel süreçler, öğrenilmiş davranışlar, uyaran miktarını düzenleme gibi faktörler ve ayrıca genetiğin ve nörobiyolojinin rolü üzerinde yoğunlaşmakla birlikte konuyla ilgili çalışma sayısı oldukça azdır.

2.1.4.1. Gelişimsel süreçlerin rolü

Stereotipik hareketlerin gelişimsel sürecin bir parçası olduğunu belirten araştırmacılar; söz konusu hareketlerin, nörolojik matürasyon sırasında farklı gelişim aşamalarına uygun eksternal cevap olarak yapıldığı fikrini öne sürmüşlerdir (35).

Thelen ve arkadaşları, 20 bebek ile yaptıkları uzunlamasına izlem çalışmasında, tekrarlayıcı özellikte baş ve yüz; kollar, eller ve parmaklar; bacaklar ve ayaklar, ayrıca çeşitli duruşlarda tüm gövdede oluşabilen 47 stereotipik hareket örüntüsü tanımlanmış; stereotipilerin başlangıçlarının ve seyirlerinin karakteristik ve sabit bir özellik gösterdiğini, gelişimin belirli aşamalarında gözlemlendiğini ifade etmişlerdir (36).

Bu nedenle stereotipik hareketlerin motor gelişimle bağlantılı olduğunu ve bozukluğun altında yatan temel faktörün nöromusküler yollar üzerindeki kortikal kontrolün tam gelişmemesi olduğunu öne sürmüşlerdir. Bununla birlikte, bu çocukların stereotipi dışında nörolojik gelişimlerinin ve muayenelerinin normal olması bu hipotezin zayıf tarafıdır (15).

2.1.4.2. Öğrenmenin rolü

Davranışçı ekoller stereotipik hareketleri öğrenilmiş davranışlar olarak tanımlamışlardır. Çocuk başlangıçta stereotipik hareketleri kendisini zorlayan negatif durumdan kaçınabileceği (negatif pekiştirici) veya keyif alınan pozitif durumu destekleyebileceği (pozitif pekiştirici) olarak kullanmayı öğrenir. Stereotipik davranışlar stresten kaçınmak için adaptasyon olarak veya pozitif duruma destek olarak tekrar tekrar yapılır. Bununla birlikte bu hipotez, stereotipik hareketlerin bazı kişilerde devam edip diğerlerinde devam etmemesini açıklayamamaktadır (8, 35).

Çevresel uyaranların stereotiplerin gelişimi ve şiddeti üzerindeki etkilerini araştıran hayvan modeli çalışmaları, bakım ve yetiştirme koşullarının stereotipik hareketlerin gelişmesinde rol oynadığını ileri sürmüştür (37).

Davenport ve Menzel tarafından yapılan çalışmada, annelerinden ayrılan veya akranları tarafından yetiştirilen şempanze ve Rhesus maymunlarının, anneleri tarafından yetiştirilen maymunlara kıyasla daha fazla stereotipi sergiledikleri gösterilmiştir (38).

Bu fenomen, koruyucu aileye yerleştirilen çocuklara kıyasla yetimhanede bakılan çocuklarda anlamlı olarak çok daha yüksek oranlarda stereotipik hareketlerin gözlemlendiği Romanya’ da yapılan başka bir çalışmada da vurgulanmıştır.

Çalışmada, yetimhanede büyüyen çocukların büyük bir bölümünün (>%80) özellikle vücut sallama şeklinde stereotipik hareketler sergiledikleri belirtilmiştir (39, 40).

2.1.4.3. Çevresel etmenlerin rolü

Duyusal girdi miktarının stereotipik hareketler üzerine etkilerini incelemek için yapılan çalışmalar, uyaran miktarı ve kalitesinin stereotipilerin şiddeti ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Hem hayvan modellerinde hem de insanlarla yapılan çalışmalarda araştırmacılar, denekler uyaran miktarının azaltıldığı ya da uyarandan yoksun ortamlara (örneğin, boş oda, psikiyatri kurumları, yetimhaneler) yerleştirilerek izole edildiklerinde stereotipik hareketlerinin şiddetinin arttığı belirtmişlerdir (37, 41, 42).

Bu hipotezi araştıran araştırmacılar, stereotipik hareket ve davranışların sık görüldüğü OSB tanılı çocuklarda da, bu hareketlerin optimal bir uyarılma düzeyini sürdürmek için self stimülasyon amacıyla yapıldığını öne sürmektedirler (37).

Bununla birlikte, bu hareketler OSB tanılı her çocukta görülmemektedir ve araştırmacılar bu durumu açıklamakta yetersiz kalmaktadır ve bu alanda daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (37).

Öte yandan, aşırı uyarıcı ortamların da stereotipik hareketleri tetikleyebileceği gösterilmiştir. Bu durum, stereotipik hareketlerin uyaran yoğunluğu arttığında aşırı uyarılmaktan kaynaklanan kaygıyı azaltma ve homeostaziyi koruma işlevi görebileceği şeklinde yorumlanmıştır (41).

OSB tanılı çocuklarla yapılan bir araştırma, çocukların çevrelerine çeşitli uyarıcılar eklendiğinde (örneğin, tahta blok, pasif yetişkin gözlemci, gürültü vb.) stereotipik hareketlerinin şiddet ve sıklığının arttığını belirtmektedir (37).

Bu durum, ‘‘Intense World hipotezi’’ ismiyle açıklanmaktadır. Bu hipotez, OSB tanılı çocukların uyaran düzeyleri aşırı arttığında gelen duyuşsal uyarınları azaltmak için tekrarlayan davranışlar sergilediğini öne sürmektedir (41).

2.1.4.4. Genetiğın rolü

Son yıllarda araştırmacılar stereotipilerin etiyojisinde nörobiyolojinin ve genetiğın rolünü aydınlatmaya yönelmiştir.

Hayvan modellerinde farmakolojik olarak stereotipilerin başlatılabilmesi, Rett sendromu gibi genetiği iyi çalışılmış hastalıklarla stereotipik hareketlerin doğrudan ilişkili olması, beyin yapısal ve fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında anormallikler bulunması etiyojide nörobiyolojik ve genetik temelin etkili olduğu teorisini güçlendirmektedir (14).

Harris ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, stereotipik hareketleri olan tipik gelişen çocukların akrabalarında motor stereotipleri araştırmışlardır. Çalışmaya alınan çocukların %17' sinin birinci derece akrabalarında motor stereotipi saptadıklarını, 2. derece akrabalar çalışmaya dahil edildiğinde ise bu oranın %25'e kadar çıktığını bildirmişlerdir (3).

Bu ve benzer çalışmalarla stereotipik hareket bozukluğunda %25-%39 gibi yüksek oranlarda aile öyküsü saptanması etiyojide Mendelian kalıtımın önemini desteklemektedir (5, 43).

2.1.4.5. Nörobiyolojik etmenlerin rolü

Konuyla ilişkili nörobiyolojik araştırmalar, bazal ganglionlar, kortikostriatal-talamokortikal devre, prefrontal korteks, premotor ve motor alanlar, talamus ve subkortikal alanlar, serebellum üzerinde yoğunlaşmıştır.

Primer kompleks motor stereotiplerde kortikostriatal ve talamokortikal devreler en çok araştırılan beyin bölgeleridir. Bu devrelerde sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı farklıklar bulan fonksiyonel ve moleküler görüntüleme çalışmaları bulunmaktadır (12, 44).

Son yıllarda yapılan hayvan ve insan çalışmalarında amaçlı hareketler ile alışkanlıkla yapılan aktivitelerde farklı kortikostriatal yolların işlev yaptığı gösterilmiştir (45).

Konuyu araştıran elektrofizyolojik çalışmalarda, istemli hareketlerde görülenin tersine primer kompleks motor stereotiplerde premotor bölgede hareket-ilişkili kortikal potansiyellerin izlenmediği rapor edilmiştir (46).

Bu çalışmaların bulgularından yola çıkarak stereotipik hareketler ve istemli hareketler sırasında beyinde farklı yollar kullanıldığı sonucuna ulaşılmaktadır.

Farklı beyin bölgelerin etkisi araştıran çalışma sayısı kısıtlı olmakla birlikte putamen, orbitofrontal korteks, talamus ve serebellum lezyonlarından sonra stereotipik hareketler geliştiğini raporlayan çeşitli vaka bildirileri bulunmaktadır (24, 25).

Konuyla ilgili araştırılan nöromedyatör sistemler gözden geçirildiğinde çalışmaların özellikle dopaminerjik, glutamaterjik ve GABAerjik sistemler üzerinde yoğunlaştığı görölmektedir.

Çeşitli çalışmalarda dopamin reseptör agonistlerinin kullanılması ve nadiren de dopamin reseptör blokerlerinin kullanılması ile stereotipik hareketler ilişkili bulunmuştur (47, 48).

Kortikal veya subkortikal hipereksitabilitesi gösteren glutamaterjik nörotransmisyonun artması, GABA'erjik nörotransmisyonun azalması stereotiplerdeki bir diğer nörotransmitter sistem hipotezidir. Primer kompleks motor stereotipisi olan 19 hastada tek-voksel 7T MRI spektroskopisi kullanılarak yapılan bir çalışmada GABA seviyelerinin anterior singulat ve striatal bölgede düşük saptanırken, prefrontal kortekste düşük saptanmadığı gösterilmiştir. Glutamat yoğunluğunda ise gruplar arasında fark bulunmamıştır (49).

2.1.4.6. Nöroimmünolojik etmenlerin rolü

Son dönemlerde psikiyatrik bozuklukların otoimmün süreçlerle ilişkisini araştırmaya yönelik çalışmalara ilginin arttığı görölmektedir. Araştırmalar psikiyatrik bozukluklarda nöro-inflamasyonun patojenik rolünü destekleyen çok sayıda kanıt sunmaktadır (50, 51).

Otoimmün hastalıkların seyrinde, hastalarda sıklıkla psikiyatrik belirti ve bozuklukların rastlanmasına paralel olarak, psikiyatrik bozukluklarda da (örneğin OSB, duygu durum bozuklukları, şizofreni ve OKB vb.) nöro-immünolojik anormalliklerin olması muhtemel görölmektedir (52). Alan yazında bilindiği kadarıyla stereotipik hareket bozukluğu ve nöro-inflamatuvar süreçlerin ilişkisini araştıran yalnızca bir prelinik hayvan çalışması bulunmaktadır. Bu çalışmada soluble interlökin-6 reseptörü (sIL-6R) seviyeleri ile motor stereotipilerin ve kortikostriatal-talamokortikal (KSTK) devrelerin ilişkisi araştırılmıştır. Laboratuvar ortamında erkek Balb/c farelerine subkutan olarak uygulanan tek doz sIL-6R (0-1 mg)

enjeksiyonlarının, enjeksiyondan 40-80 dakika sonra farelerin vertikal stereotipik hareketlerinde ilerleyici bir artış gözlemlendiği rapor edilmiştir. Çalışmanın sonuçları, periferik sIL-6R'nin, IL-6 trans sinyal proteini açısından zengin KSTK devrelerini seçici olarak hedeflediğini ve kan beyin bariyerini (KBB) geçerek ve stereotipik hareketleri indüklediğini göstermektedir (53).

2.1.5. Klinik Özellikler ve Eşlik Eden Psikiyatrik Bozukluklar

Parmak emme, dudak ısırma, tırnak yeme, saç bükme, vücudu sallama, kafayı vurma gibi yaygın tip stereotipiler tipik gelişen çocuklarda, çalışmanın metoduna göre değişen %20-50 gibi yüksek oranlarda bildirilmektedir ve bu hareketler zaman zaman ‘alışkanlık’ olarak adlandırılmaktadır (6, 12, 54, 55).

Bazı araştırmacılar bu tekrarlayıcı hareketleri stereotipik hareketler olarak sınıflandırırken bazı araştırmacılar ise bu hareketlerin dürtü kontrol bozuklukları grubunda sınıflandırılması gerektiğini iddia etmektedir (14).

Stereotipik hareketler zamanla şekil değiştirebilmektedir. Küçük yaşta yapılan parmak/el emme hareketi aynı çocukta ilerleyen yıllarda vücudu sallama veya kafa vurma stereotipisi şeklinde, daha sonra ise tırnak yeme, parmakla tempo tutma gibi başka tip bir stereotipik hareket şeklinde görülebilmektedir (6, 12).

Lise-üniversite öğrencilerinde sık görülen yüze dokunma, saçla, kalemle, takıyla oynama, bacak sallama, parmakla tempo tutma gibi yaygın stereotipik hareketlerin çoğu, kişiyi ve çevresini rahatsız etmemekte ve günlük hayatı olumsuz etkilememektedir ancak şiddeti arttıkça çevre tarafından fark edilir hale gelerek rahatsız edici bir hal alabilmekte ve bu aşamada artık bozukluk olarak isimlendirilmektedir. Öğrencilerdeki yaygın stereotipiler sıklıkla stres, kaygı, obsesif-kompulsif semptomlarla birlikte bulunmaktadır (6, 12).

Kompleks motor tip stereotipik hareketlerin ise nörogelişimsel bozukluklarla birlikteliği artmıştır ve ayrıca yaygın stereotipilerde olduğu gibi genellikle stres, kaygı ve obsesif-kompulsif semptomlarla yakın ilişkilidir (1, 56).

Oakley ve arkadaşlarının 9-20 yaş arasında primer kompleks motor stereotipisi olan 49 hastada yaptıkları çalışmada, çalışmaya katılanların stereotipilerinin %98 oranında 3 yaş öncesinde başladığı, sıklığı ve süresi azalsa da çoğunlukla geç ergenlik

ve erken erişkinliğe kadar devam ettiği, %92 gibi yüksek oranlarda en az bir komorbid psikiyatrik bozukluğun bulunduğu, aile öyküsünün ise %39 olduğu bildirilmiştir (5).

Aynı çalışmada primer kompleks motor stereotipilerin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ile %63, tik bozuklukları ve Tourette sendromu ile %22, obsesif kompulsif bozukluk (OKB) ile %35, anksiyete bozuklukları ile %73 oranında birlikte görölüğü saptanmıştır (5).

Bununla birlikte çalışmalarda kompleks motor stereotipileri olan çocukların IQ, okuma hızı, dikkat ve dil gelişimi gibi bilişsel fonksiyonları sağlıklı grupla benzer ve çocuğun gelişim dönemine göre uygun bulunmuş, motor koordinasyon ve hızda sağlıklı kontrollere göre gerilik saptanmıştır (57).

2.1.6. Klinik Seyir

Basit yaygın tip stereotipilerin yaşla birlikte çoğunlukla gerileyip kaybolduğu bildirilmektedir (44).

Primer kompleks motor stereotipilerin %33 gibi yüksek oranda yaşla birlikte kaybolduğu bildirilse de uzun dönem takip çalışmalarında bu tip stereotipilerin çoğunlukla devam ettiği, sadece %2 oranında tamamen kaybolduğu gözlenmiştir (5).

2.1.7. Ayırıcı Tanı

Çocukluk çağında otizm spektrum bozukluğu (OSB), zeka geriliği, duyuşsal yetersizlik, Rett sendromu, nöroleptik ilaç kullanımı, infeksiyon, tümör, bazı nörometabolik ve genetik hastalıklara stereotipik hareketler sık eşlik eder. Bu nedenle primer stereotipiye sekonder olandan ayırmak altta yatan tedavi edilebilir bir nöropatoloji varlığında uygun tedaviye başlamak açısından gereklidir (14).

Ayrıca çocuklarda stereotipi tanısı konulmadan önce davranışsal alışkanlıklar, manyerizm, tikler, kompulsif davranışlar, paroksizmal diskinezi, çocukluk çağı mastürbasyonu, epileptik nöbetlerle ayırıcı tanısı yapılmalıdır (14).

Tablo 2.1.7’de stereotipik hareket bozuklukları ile sık karışan hareket bozuklukları özetlenmiştir (8, 11, 57).

Tablo 2.1.7. Stereotipik Hareket Bozukluğu Ayırıcı Tanısı

Stereotipik Hareket Bozukluğu Ayırıcı Tanısı
<p>Tik: Ani başlangıçlı, hızlı, tekrarlayıcı, ritmik olmayan özelliğindedir Motor hareket veya vokalizasyon şeklinde olabilir Öncesinde uyarıcı dürtü ve tik yapıldıktan sonra rahatlama hissi var Hareketin özelliği ve yeri değişebilir, artıp-azalabilir Kısa süreli baskılanabilir ancak baskılama çalışmaları sonrası patlayıcı tarzda ortaya çıkabilir</p>
<p>Manyerizm: Yapmacıklı, aşırı, garip ve anlaşılabilir tavır ve davranışlar, abartılı mimik, jest veya sözcükler Kişiye özgüdür, çoğunlukla tekrarlanmaz ve kümelenmez Stereotipik hareketler kadar kompleks davranışlar değildir</p>
<p>Kompulsiyon: Karşı konulamaz dürtü şeklinde bir davranıştır Düşünce şeklinde de olabilir Ritüeli yerine getirme söz konusudur Bu davranış yapılmadığında rahatsızlık hissetme, yaptığında kısa süreli rahatlama vardır Öncesinde obsesif düşünceler olabilir ve kişi rahatsızlık hisseder Çocuklarda obsesyon olmadan kompulsiyonun tek başına olması durumu daha sıktır Döngü genellikle obsesyon-rahatsızlık hissi-kompulsiyonun yapılması-rahatlama-obsesyon-rahatsızlık hissi şeklinde tekrarlar</p>
<p>Çocukluk çağı mastürbasyonu: Genital organın uyarımı ile ortaya çıkan istemsiz, koordineli, tekrarlayıcı davranışlardır</p>
<p>Paroksizmal diskineziler: Distoni, kore, atetoz, ballismus veya bunların kombinasyonları şeklinde olabilir Tekrarlayıcı özellikte hiperkinetik hareket bozukluklarıdır Kendilerine özgü başlangıç ve seyirleri vardır</p>
<p>Epileptik nöbet: Hareketlerin ortaya çıkışında tetikleyici (stres, heyecan ve sıkılma gibi) stereotipik hareket lehinedir Dikkatin dağıtılmasıyla hareketin sonlanması stereotipik hareket lehinedir Ayrıntılı anamnez, video kayıtlar, klinik gözlem ayırıcı tanı için önemli ve çoğu zaman yeterlidir</p>

2.1.8. Tedavi

Henüz, stereotipik hareket bozukluğu için faydası kanıtlanmış, kesin bir farmakolojik tedavi bulunmamaktadır (15).

OSB'de motor stereotiplerin ve ilişkili kendine zarar verme davranışlarının tedavisi için çok çeşitli ilaçlar kullanılmıştır, ancak bunların etkinlikleri genellikle tutarsız ve yetersizdir, aynı zamanda kullanımları uzun vadeli olumsuz yan etki potansiyeli nedeniyle sınırlıdır (15).

OSB'deki motor stereotipleri tedavi etme girişiminde çok sayıda antipsikotik (haloperidol, pimozid, klozapin, risperidon, olanzapin, ziprasidon, ketiapin, aripiprazol ve paliperidon) kullanılmıştır. Haloperidol, risperidon ve olanzapin, stereotipik hareketleri ve davranışları azaltmada en azından minimal düzeyde etkili olarak gösterilmiştir, ancak yan etkileri uzun vadede kullanımlarını sınırlandırmaktadır (58, 59).

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) ve serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'ler) (fluoksetin, klomipramin, fluvoksamin, sertralin, sitalopram, esitalopram, venlafaksin, trazodon ve mirtazapin) OSB'da stereotipik hareketleri tedavi etmek için çalışılmıştır (59).

Klomipramin, fluvoksamin, fluoksetin, sertralin, sitalopram ve venlafaksin grup içerisinde diğerlerine nazaran etkili bulunmuştur ancak bu ilaçların çoğunun kullanımı, uzun vadede istenmeyen yan etkiler ve etkilerini belirlemek için yeterince güçlü çalışmaların olmaması nedeniyle sınırlandırılmaktadır (59).

Klinik uygulamada, motor stereotipleri olan hastalar için birçok psikotrop ilaç reçete edilmektedir, ancak bugüne kadar faydası kanıtlanmış bir farmakolojik ajan bildirilmemiştir (15).

Uzunlamasına bir çalışmada, ortalama $6,8 \pm 4,6$ yıl boyunca kompleks motor stereotipleri olan tipik gelişen 100 çocuk izlenmiştir. Bu çocukların veya ebeveynlerinin, klonidin, risperidon, okskarbazepin, fluoksetin, topiramet, pimozid, levetirasetam, divalproeks, karbamazepin, klonazepam, fenitazomit ve asetazolamid gibi ilaçlarla tedaviye rağmen stereotipik hareketlerin sıklığında, süresinde veya genliğinde azalma bildirmediği çalışma sonuçlarında raporlanmıştır (3).

Bilişsel davranışçı terapi (BDT) araştırılan diğer bir yöntemdir. Özellikle alışkanlıkların tersine çevrilmesine ve farklı pekiştireçlere odaklanarak, primer kompleks motor stereotipler için etkili olduğuna dair ampirik kanıtlar sunan çalışmalar bulunmaktadır (16, 17).

BDT, çocuğun aktif katılımını gerektirdiğinden, katılımcı çocuk bir terapistin tavsiyelerini anlama ve takip etme bilişsel yeteneğini göstermelidir. Bu ön koşul, bozukluğun genellikle yaygın ve şiddetli şekilde görüldüğü zeka geriliği olan

çocukları, orta- ağır şiddette OSB klinik özelliklerini gösteren OSB tanılı çocukları ve küçük çocukların tedaviye alınmasını zorlaştırmaktadır (16).

2.2. Otizm Spektrum Bozukluğu

2.2.1. Tanım ve Tarihçe

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), belirtileri hayatın erken dönemlerinde başlayan, iletişim ve sosyal etkileşimde yetersizlikle karakterize, kısıtlı ilgi alanları ve davranışları içeren, stereotipilerin sıklıkla eşlik ettiği nörogelişimsel bir bozukluktur (9).

1798'de otizm kelimesinin ilk kullanımından önce, Fransız doktor Jean-Marc Gaspard Itard, 11 yıl boyunca ormanda tecrit edildikten sonra bulunan, dil ve zihinsel engelli olmasının yanı sıra sosyal olarak içine kapanık olan küçük Victor'u, "Aveyron'un Vahşi Çocuğu" olarak tanımlamıştır. Daha sonra Itard, yaşlılarından bu özellikleriyle gelişimsel olarak farklı olduğunu gördüğü Victor'u resmi olarak otistik olarak nitelendirmiştir (60).

Yüz yıldan fazla bir süre sonra, 1910'da İsviçreli bir psikiyatrist olan Paul Eugen Bleuler, "otizm" kelimesini ilk kez diğer insanlardan kendi kaçınarak, kendi dünyalarına çekilen şizofreni hastalarını tanımlarken kullanmıştır (61).

Bleuler'e göre, otizm, tatmin edici olmayan gerçeklerden kaçınmak ve onları fanteziler ve halüsinasyonlarla değiştirmek için çocuksu isteklerle karakterize edilen bir düşünce ve davranış tarzıydı. Otizm, öznenin "sembolik iç yaşamını" tanımlıyordu ve diğerleri tarafından kolayca erişilebilir değildi (62).

Yıllar içerisinde Leo Kanner, Eisenberg, Asperger, Bender, Rank ve Rutter gibi bilim insanları "infantil otizm", "otistik psikopati", "çocukluk şizofrenisi, "atipik çocuk", "çocukluk çağı otizmi" gibi çeşitli terimlerle; değişikliğe uyum gösteremeyen, tekrarlayıcı davranışlar gibi alışılmadık davranışları bulunan, dil gelişimlerinde gecikme ve sosyal gelişimlerinde bozukluk olan bu çocukları tanımlamışlardır (20, 63, 64).

OSB terimi ise çocukluk otizmi, atipik otizm ve Asperger sendromunu içeren bir kategori olarak Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından yayınlanan DSM-5'te resmi

olarak kullanılmaya başlanmıştır (9) DSM-5 OSB tanı ölçütlerine aşağıda Tablo 2.2.1.'de yer verilmiştir.

Tablo 2.2.1. OSB DSM-5 Tanı Ölçütleri

Otizm Spektrum Bozukluğu 299.00 (F84.0)
<p>A. Aşağıda belirtildiği gibi, şimdi ya da geçmişte farklı şekillerde görülen toplumsal iletişim ve toplumsal etkileşimde sürekli yetersizliğin olması.</p>
<p>1) Toplumsal-duygusal karşılık vermede yetersizliğin olması (olağandışı toplumsal yaklaşımdan karşılıklı diyalog yürütmekte çekilen güçlüğü; ilgilerini, duygularını veya duygulanımını paylaşmaktaki yetersizlikten, sosyal etkileşime cevap verememeye kadar olan yetersizlikler).</p> <p>2) Toplumsal etkileşim için kullanılan sözel olmayan iletişimsel davranışlarda yetersizliğin olması (zayıf bütünleşmiş sözel ve sözel olmayan iletişim, anormal göz kontaklı ve beden dili, ya da jestleri anlamakta ve kullanmakta yetersizlik ve yüz ifadesi ve beden diline kadar bariz eksikliklerin varlığı).</p> <p>3) İlişkileri, geliştirmekte, devam ettirmede ve anlamakta güçlük yaşaması. Örneğin farklı toplumsal ortamlara uygun davranmamaktan, hayali oyun paylaşamamaya ve arkadaş edinmemeye, arkadaşla ilgi duymamaya kadar görülen davranışlar.</p> <p>Şu anki şiddeti: Şiddet sosyal iletişimsel alanda yetersizlikler ve kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlara göre belirlenir.</p>
<p>B. Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı ile kendini gösteren, şu an ve geçmişte sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar, ilgiler ya da etkinlikler.</p>
<p>1) Basmakalıp veya tekrarlayıcı motor hareketler, obje kullanımı ya da konuşmanın olması (basit motor stereotipiler, oyuncakları dizme veya çevirme, ekolali, idiyosenkratik cümleler)</p> <p>2) Aynı olmakta ısrar, rutine sıkı sıkıya bağlı olma ya da ritüelleşmiş sözel ve sözel olmayan davranışlar (ufak değişimlerde aşırı stres, geçişlerde zorluk, sert düşünce tarzı, selamlaşma ritüelleri, her gün aynı yolu ya da aynı yemeği tercih etme).</p> <p>3) Konu veya yoğunluk açısından anormal olan sınırlı, sabitlenmiş ilgiler (yaygın olmayan nesnelere anormal aşırı bağlılık, aşırı tekrarlayıcı ya da sınırlı ilgiler).</p> <p>4) Duyusal olarak aşırı ya da az duyarlılık veya çevrenin duyusal boyutuna aşırı ilgi (acıya/sıcağa karşı aşırı duyarsızlık, belirli ses ve dokunuşlara karşı beklenmeyen tepki, nesnelere aşırı koklama ya da onlara aşırı dokunma, ışık ya da hareketle görsel olarak çok meşgul olma).</p> <p>Şu anki şiddeti: Şiddet sosyal iletişimsel alandaki yetersizlikler ve kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlara göre belirlenir.</p>

C. Belirtiler gelişimin erken evrelerinden itibaren vardır (toplumsal beklentiler sınırları aşıncaya dek fark edilmemiş ya da daha sonra hayatta öğrendiği stratejilerle maskelenmiş olabilir).
D. Belirtiler sosyal, mesleki ve başka önemli alanlarda klinik olarak anlamlı düzeyde bozukluğa yol açmalıdır.
E. Bu bozukluk zihinsel yetersizlik ya da genel gelişimsel gerilik sebebi ile daha iyi açıklanamamalıdır. Zihinsel yetersizlik ve OSB sıklıkla bir arada görülür, ancak OSB ve zihinsel engellilik tanısı konulması için sosyal iletişimsel düzeyin genel gelişimin altında olması gerekmektedir.
Not: DSM-IV'e göre Otistik Bozukluk, Asperger Bozukluğu ve YGB-BTA tanısı almış olanlara OSB tanısı verilmelidir. Sosyal iletişimsel alanda problem olan ancak OSB tanısı almayanlar sosyal (pragmatik) iletişimsel bozukluk açısından değerlendirilmelidirler. - Zihinsel yetersizliğin eşlik edip etmediğini, - Dil yetersizliğinin eşlik edip etmediğini, - Bilinen bir tıbbi, genetik ya da çevresel faktörün eşlik edip etmediğini, - Başka nörogelişimsel, ruhsal ya da davranışsal durumların olup olmadığını, - Katatoninin eşlik edip etmediğini belirtiniz.

2.2.2. Epidemiyoloji

Otizmle ilgili epidemiyolojik araştırmaların sayısı, son yıllarda artarak devam etmektedir. Bunun nedeni yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, yıllar içerisinde bozukluğun görülme sıklığını ifade eden rakamların giderek artmış olduğunun görülmesidir (65).

Konuyla ilgili ilk epidemiyolojik çalışma 1996 yılında yapılmıştır. Bu çalışmada otizmin prevalansı yaklaşık 10.000'de 4.5 olarak bildirilmiştir (66).

İlerleyen yıllarda devam eden çalışmalarda Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi Otizm görülme sıklığını, 2006 yılında 150 çocuktan 1'inde, 2012 yılında 88 çocuktan 1'inde, 2014 yılında 68 çocuktan 1'inde ve son olarak 2020 yılında 59 çocuktan 1'inde olarak bildirmiştir (18, 67-70).

Türkiye'deki OSB prevalansı net olarak bilinmemektedir. Milli Eğitim Bakanlığı'nın 2014 verilerine göre zorunlu eğitim çağında 16.837 OSB tanılı çocuk bulunmaktadır (71).

Sağlık Bakanlığı kayıtlarına göre 2018’de 82.079 erkek, 25.755 kadın olmak üzere toplamda 107.834 kişi OSB tanısı almıştır (72).

OSB sıklığının yıllar içindeki artış nedenlerini araştıran çalışmalar, bu durumun biyolojik olarak açıklamasının çok mümkün olmadığını belirtmişler ve bu artışı, tanı kriterlerinin değişmesi, bozukluk tanımının genişletilmesi, bozukluğa yönelik sosyal farkındalığın artması, bozukluk hakkında daha fazla bilgi sahibi olma, sağlık hizmetine daha çok ve kolay ulaşılması gibi nedenlerle açıklamışlardır (19, 65, 73).

OSB, erkeklerde kızlara oranla 3,5-4 kat daha sık görülmektedir. OSB tanılı çocuklarda eşlik eden entelektüel yeti yitimi (EYY) arttıkça erkek/kız oranı kız çocukların lehine artış göstermektedir. Çalışmalardan elde edilen bulgular OSB’nin erkeklerde daha yaygın görüldüğünü fakat kızlarda daha ağır seyrettiğini ve daha fazla EYY eşlik ettiğini ortaya koymaktadır (19).

2.2.3. Etiyoloji

OSB’nin sebebi henüz tam olarak bilinmemekle birlikte etiyojisinde birçok faktör araştırılmış ve araştırılmaya devam edilmektedir.

OSB’nin etiyojisine yönelik yapılan çalışmalar özellikle, beyindeki değişimleri (yapısal ve işlevsel) ve bu değişimlere yol açan etmenleri (genetik ve çevresel) araştırmaya odaklanmıştır.

Nöro-inflamatuar süreçlerin beyin gelişimi ve fonksiyonları için önemi anlaşıldıkça son yıllarda nöro-inflamatuar süreçlere yönelik çalışmalara ilginin arttığı görülmektedir (20, 21).

2.2.3.1. Nörobiyolojik etmenlerin rolü

Nörobiyolojik faktörler nöroanatomik/nöro-fonksiyonel, nöromedyatör ve nöro-inflamatuar mekanizmalar başlıkları altında incelenecektir.

2.2.3.1.1. Nöroanatomik ve nörofonksiyonel mekanizmalar

OSB’de nörobiyolojik araştırmalar, otizmlili çocuklardaki ortalama baş çevresi büyüklüğünün nüfus normlarına göre farklı olduğuna dair kanıtlarla şekillenmeye başlamıştır (74).

Baş çevresi ölçümleri, postmortem çalışmalar ve yapısal MRI çalışmaları otizmlili çocukların tipik gelişen akranları ile kıyaslandığında doğumda daha küçük veya benzer beyin hacmine sahip olduklarını, ancak yaşamın özellikle ilk birkaç yılında yani belirtilerin görünür hale geldiği dönemde beyin hacimlerinin hızlıca büyüme gösterdiğini ortaya koymuştur (75, 76).

Bu çalışmalarda özellikle frontal, temporal ve parietal loblarda gri ve beyaz maddede genişlemeler rapor edilmiş ancak, en büyük ve en tutarlı artışlar frontal lobda bildirilmiştir (77).

Bahsedilen hacim artışının erken çocukluk dönemi sonrasında durduğu, ergenlik ve erişkinlik döneminde beyin hacimlerinin tipik gelişim gösteren kişilerle farklılık göstermediği rapor edilmiştir (78).

Cinsiyetler arasında da, hacim artışı saptanan beyin bölgeleri açısından farklılıklar saptanmış ve bu sonuçlar, otizmi olan erkek ve kızların farklı nöroanatomik profiller sergileyebileceğine dair kanıtlar sağlarken, kız çocuklarında daha yaygın ve şiddetli bir patoloji varlığı ile ilişkilendirilmiştir (79).

OSB' de; amigdala (sosyal davranış ve emosyonlarla ilişkili), frontal korteks (dikkat, davranışsal inhibisyon ve yürütücü işlevlerle ilişkili) ve serebellum (serebellar kortikal alanlar dil, hareket ve sosyal süreçlerle ilişkili) en çok anomali bildirilen bölgelerdir (80).

OSB' de makroanatomik değişikliklere ek olarak ayrıca nöron sayısı, nöronal göç gibi mikroanatomik değişikliklerin de olduğu gösterilmiştir. Çalışmalar özellikle, OSB 'de serebellumda purkinje hücreleri ve yüz algılama-işleme fonksiyonu ile ilişkili fusiform hücrelerinin azaldığını ortaya koymuştur (81, 82).

Ayrıca OSB tanılı bireylerde nöronal hücre göçü defisitlerine bağlı olarak subkortikal, periventriküler, hipokampal, serebellar heterotopi görüldüğü bildirilmiştir (83).

Yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen OSB tanısı alanlarda özgül nöropatolojik bulgulara rastlanmaması araştırmacıları, olgularda yaygın yapısal bir problemden ziyade işlevsel bir problem olabileceği düşüncesine yöneltmiştir (84).

Fonksiyonel MRI (fMRI) çalışmaları ile OSB tanılı çocuklarda, “sosyal beyin” olarak adlandırılan prefrontal korteks, posterior superior temporal sulkus, amigdala ve fusiform girusta hipoaktivasyon olduğu tespit edilmiştir (85).

Ayrıca; bilişsel işlevlerde, otobiyografik bellekte, duygu işlemlerde ve zihin teorisinde görev alan dinlenme durumlarında aktif olan ancak göreve geçildiğinde aktivasyonu sonlanan “dinlenme durum ağı” (default mode network, DMN) aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (86).

Diğer bir önemli fMRI katkısı, otizmdeki sosyal-duygusal yetersizliklerin altında yatan potansiyel bir ‘ayna nöron sistemi’ işlev bozukluğunun gösterilmesidir. Bu sistem parietofrontal ayna ağı olarak da adlandırılır ve inferior frontal girus, süperior temporal sulkus, inferior parietal korteks ve inferior precentral girusu içerir. Özellikle inferior frontal girustaki pars opercularis, limbik sistemle birlikte hareket ederek başkalarının eylemlerinin niyetlerini, duygu ve davranışlarını gözlemleme, anlama ve diğerlerini taklit etme sırasında aktiftir (87).

Bu bölgenin OSB tanılı bireylerde başkasının duygusunu gözlemleme ve taklit etme sırasında daha az aktive olduğu gösterilmiştir (74).

OSB’de nörofizyolojik çalışmalar incelendiğinde; nöral ileti hızında azalma olduğunu bildiren çalışmalar bulunmakla birlikte bu konuyla ilgili tutarlı sonuçlar bulunmamaktadır (88).

Çeşitlik nörofizyolojik çalışmalarda, EEG anormalliklerinin %6-74 (ortalama %40) arasında değişen oranlarda görüldüğü, eşlik eden epileptik nöbetin ise %4-42 (ortalama %30) arasında değişen oranlarda görüldüğü bildirilmektedir (89).

OSB’de görülen regresyonun da epileptik aktivitenin sonucu olduğunu bildiren çalışmalar bulunmakla birlikte, konuyu araştıran çalışmaların sonuçları tutarlı değildir (90).

2.2.3.1.2. Nöroinflamatuvar mekanizmalar

OSB’ de inflamatuvar süreçlerin rolü özellikle son dönemlerde etiyoloji araştırmaları içinde yoğun ilgi gören güncel bir konudur ve OSB’nin değişmiş immün yanıtlarla ilişkisine yönelik insan ve hayvan çalışmaları giderek artmaktadır (91).

Sinir sistemi ve immün sistem birbiriyle bağlantılı ve iki yönlü olarak etkileşim halinde olan sistemlerdir (92).

İnflamatuar olayların indüklediği sitokinler KBB'ni zayıf bölgelerinden doğrudan geçebilmekte veya endotelden sitokin spesifik taşıyıcı moleküllerle, endotel hücrelerini aktive ederek ikincil mesajcılar aracılığıyla, vagus gibi aferent sinir uçlarını etkileyerek ya da periferde aktifleşmiş sitokin salan monositlerin beyin parankime geçmesiyle beyne taşınabilmektedir (93).

İmmün mediyatörlerin (sistemik immünitede görevli sitokinler, pleiotropik proteinler ve kemokinler) dengeli şekilde ekspresyonu hem beyin gelişimi hem de normal beyin fonksiyonları için gereklidir (94).

Nöroinflamasyon ilişkisine işaret eden hayvan çalışması bulguları

OSB patofizyolojisinde nöroinflamatuvar süreçlerin rolü çeşitli hayvan modelleri üzerinde gösterilmiştir. Araştırmalarda hayvanlarda inflamasyonun tetiklenmesinin otizm benzeri davranışlara yol açtığı gözlemlenmiştir (95).

Çalışmalar, beynin immün sistem hücreleri olan mikrogliaların OSB patofizyolojisinde olası kilit oyuncular olduğunu ileri sürmektedir (96).

Mikroglialar, sinaptik budanma sürecinde kritik bir role sahiptir. Nöroanatomik ve nörofonksiyonel çalışmalar spesifik olarak OSB'de sinaptik budanma süreçlerinde eksiklik olduğu ve bunun artmış disfonksiyonel sinaps yoğunluğu ile sonuçlandığını bildirmektedir (96).

Bu çalışmaların sonuçları araştırmacıları, mikroglial disfonksiyon ve OSB arasındaki nedensel bağlantıları araştırmaya yöneltmiştir.

Mikroglia üzerindeki fraktalkin reseptörü (CX3CR1) silinmiş hayvanlarda yapılan çalışmalarda, immatür sinapsların budanmasında aksaklık olduğu, eksitatör iletimin arttığı ve bunlarla ilişkili otizm benzeri davranışlar olduğu gösterilmiştir (97).

Mikrogliaların OSB etiyolojisindeki rolünü araştıran başka bir çalışmada, M2 mikroglia hakimiyetinin mikroglia-nöron arasında inflamatuvar sinyal yollarını etkileyerek sinaptik budanmanın uygun şekilde gerçekleşmesini engelleyebildiği,

sinaptik budanma eksikliklerinin OSB ana semptomları olan biliş ve sosyal iletişim gibi üst düzey beyin fonksiyonlarının anormal gelişimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. (98-101).

Çevresel etkenlerin prenatal dönemde otizm benzeri davranışlara neden olabileceği hipotezinden yola çıkılarak; perinatal dönemde viral veya bakteriyel enfeksiyona maruz kalmanın modellendiği Maternal İmmun Aktivasyon (MİA) fare ve sıçan hayvan modellerinde de OSB ile nöroinflamasyon ilişkisi hem davranış testleriyle hem de hücresel düzeyde çok kez gösterilmiştir (102).

Poliriboinosinik-poliribositidilik asit (poly I:C), sentetik çift zincirli bir ribonükleik asit (RNA)'dır ve Toll-like reseptör 3'e bağlanarak, NF- κ B aktivasyonuna ve TNF- α , IL-6, IL-12 gibi sitokinlerin artışına neden olur (Alexopoulou vd., 2001). Gebelikte geçirilen soğuk algınlığı veya fırsatçı viral enfeksiyonları taklit eder (103). OSB etiolojisinde gebelik döneminde annenin viral enfeksiyon geçirmesi de risk faktörleri arasında sayıldığından, poly I:C ile uygulanan MİA modelinin otizm çalışmaları için uygun bir model olduğu düşünülmektedir (104).

Gebe farelere sistemik olarak verildiğinde, yavrularda sosyal davranışlarda azalma ve stereotipi şeklinde otizm benzeri davranışlar gözlenmiştir. Bunun yanı sıra yavruların beyin histolojilerinde beyin gelişiminde kilit önemi olan reelin proteini ifadesinde azalma, hipokampusta mikroglia aktivitesinde ve Glial fibriler asidik protein (GFAP) ifadesinde artış (astrozit sayısında artışa işaret eder) bildirilmiştir (105).

OSB patofizyolojisinde nöroinflamatuvar sinyal yollarını araştıran hayvan modellerinde proinflamatuvar sitokin seviyelerinde artış, anti-inflamatuvar sitokin seviyelerinde azalma olduğunu bildirilmektedir (78).

Proinflamatuvar süreç hakimiyeti bildiren çalışmaların aksine proinflamatuvar/anti-inflamatuvar sitokin dengesinin anti-inflamatuvar M2 mikroglia hakimiyeti yönüne kaydığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (106).

Poly I:C ile yapılan MIA otizm modellerinde de; bakteriyel zar bileşeni lipopolisakkarit (LPS) ile oluşturulan otizm hayvan modellerinde de M2 mikroglia hakimiyeti immunohistokimyasal olarak gösterilmiştir (107).

M2 hakimiyeti mikroglia-nöron arasında inflamatuvar sinyal yollarını etkileyerek sinaptik budanmanın uygun şekilde gerçekleşmesini engelleyebilir (98, 99).

Çalışma sonuçlarından yola çıkarak nöroinflamasyonun nasıl bir mekanizma üzerinden OSB tablosunu ortaya çıkardığıyla ilgili henüz net bilgiler elde edilemediği anlaşılmaktadır.

Nöroinflamasyon ilişkisine işaret eden insan çalışması bulguları

Konuyla ilgili yapılan çalışmalarda, OSB tanılı bireylerin hem periferik dolaşımlarında hem de postmortem beyin dokusu incelemelerinde proinflamatuvar sitokin düzeyleri ve mikroglia aktivitesi yüksek, anti-inflamatuvar sitokin düzeyleri ve kompleman C3 aktivitesi düşük bulunmuştur (84, 108-110).

OSB tanısı almış çocuklarda tanı ve prognoz için sitokin ve kemokin panelinin tanımlanıp tanımlanamayacağını değerlendirmeyi amaçlayan, ortalama yaşları 7.35 olan 42 OSB tanılı ve ortalama yaşları 6 olan 20 sağlıklı kontrolün dahil edilerek yapıldığı bir çalışmada, OSB tanılı çocukların kan IL-1 β , IL-4, IL-6 ve IL-13 düzeylerinin sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında önemli ölçüde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Yapılan ROC analizinin sonuçları 4 faktörün (IL-1 β , IL-4, IL-6 ve IL-13) OSB tanısında potansiyel biyobelirteçler olarak kullanılabilceği şeklinde yorumlanmakla birlikte, inflamasyonun santral sinir sistemi (SSS)'n de değil periferik kanda gösterilmiş olması ve örneklemin küçüklüğü bu çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır (111).

Takip eden başka bir çalışmada ortalama yaşları 11.2 olan 65 OSB tanılı çocuğun ve 30 sağlıklı kontrolün kan serumları 12 farklı sitokin düzeyi açısından karşılaştırılmıştır. OSB grubu çocukluk çağı otizmi, atipik otizm, Asperger Sendromu, Rett Sendromu, diğer OSB tanıları olarak alt gruplara ayrılmıştır. Bir bütün olarak OSB grubu ve sağlıklı kontroller arasında serum sitokin düzeyleri arasında farklılık bulunmamıştır ancak IL-8, IL-10 ve IL1-ra seviyelerinin, çocukluk otizmi olan grup ve kontrol grubu arasında önemli ölçüde farklılık gösterdiği görülmüştür. IL-8 seviyesinin, çocukluk otizmi olan grupta sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu, anti-inflamatuvar bir sitokin olan IL-10 seviyelerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir. IL1-ra düzeyindeki gruplar arası farkın ise,

cinsiyet farklılıkları ayarlandıktan sonra anlamlı olmadığı gösterilmiştir. Serum sitokin düzeyleri, farklı OSB alt grupları arasında karşılaştırıldığında IL-8 seviyesi, çocukluk otizmi grubunda Asperger Sendromu grubuna kıyasla daha yüksek ölçülmüş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu bulgu OSB alt grupları arasında patofizyoloji açısından farklılıklar olabileceği şeklinde yorumlanmış, daha geniş ve homojen hasta alt gruplarının olduğu örneklerde araştırmanın sonuçlarının tekrarlanması gerekeceği belirtilmiştir (21).

Toplamda 743 OSB tanılı katılımcı, 592 sağlıklı kontrolü içeren 17 çalışmanın verilerinin analiz edildiği, 19 sitokin değerlendirildiği bir meta-analizin sonuçlarıysa, OSB'de proinflamatuvar bir sürecin hakimiyetini desteklemektedir (112).

Özetle bulgular proinflamatuvar/anti-inflamatuvar sitokin dengesinde proinflamatuvar sistem lehine bir kayma olduğunu düşündürmektedir.

OSB etiopatogenezinde immün sistem aracılı mekanizmaların etkisini araştıran postmortem insan beyin dokusu çalışmaları da proinflamatuvar süreç hakimiyetini destekler niteliktedir. 7 OSB tanılı hastanın postmortem beyin dokularını, 7 sağlıklı kontrolün postmortem beyin dokularıyla karşılaştıran bir çalışmada, OSB hastalarının beyin dokularında, reaktif mikroglia ve astrositlerden salgılanan proinflamatuvar sitokin seviyelerinde artış olduğu, bunun özellikle serebellumun Purkinje hücrelerinde belirgin olduğu bildirilmiştir (113).

Aynı çalışmada yaşayan 6 OSB tanılı hastanın beyin omurilik sıvıları (BOS) 79 farklı sitokin, kemokin ve büyüme faktörü seviyeleri açısından sağlıklı kontrollerin BOS'ları ile ELISA yöntemi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Çalışmada OSB grubunun BOS'larında da proinflamatuvar özellikli sitokin seviyelerinde artış olduğu saptanmıştır (113).

2021 yılında yapılan bir meta-analizde, OSB tanılı bireylerin kanlarında MIF (makrofaj migrasyon inhibitör faktör), eotaxin-1, MCP-1 (monosit kemoatraktan protein-1), L-8, IL 2, TNF- α , IL-17 IL-4 ,IL-6, IL-1 β , IL-7 ve IL-12p70 düzeylerinde kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmış olup, bu bulguların OSB ve anormal inflamatuvar cevap arasındaki ilişkiyi güçlendireceği belirtilmiştir (114).

Bunların yanı sıra OSB'li bireylerin postmortem beyin incelemelerinde dorsolateral prefrontal kortekste ve temporal kortekste mikroglia yoğunluğunda ve aktivasyonunda artış tespit edilmiştir (115, 116).

Ayrıca, M2 tipi mikroglialara ait gen ekspresyonunun OSB tanılı bireylerin postmortem beyinlerinde artmış olduğu görülmüştür (117).

Klinik çalışmalarda da OSB'de oluşan nöroinflamasyonda mikrogliaların önemli bir yeri olduğu, anne karnında maruz kalınan viral enfeksiyonlar ile anti-inflamatuar özellikli M2 tipi mikrogliaların etkilerinin arttığı, sinaptik budanmanın bozulduğu ve disfonksiyonel sinaptik bağlantıların oluştuğu gösterilmiştir (118, 119).

M1 tipi mikrogliaların viral veya bakteriyel enfeksiyona karşı savunma rolü varken, M2 tipi mikrogliaların cevabında daha çok viral enfeksiyonun yarattığı hasarın anti-inflamatuar etkiyle düzeltilmesi ön plandadır. M2 tipi mikrogliaların nöral progenitör hücrelerin üretimi ve miyelin oluşumunu destekleyen beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) salgıladığı da bilinmektedir (120-122).

Bu bağlamda değerlendirildiğine proinflamatuvar M1 ve anti-inflamatuar M2 mikroglialarının sayısı veya aktivitesindeki değişiklik, OSB' de bildirilen proinflamatuvar/anti-inflamatuar sitokin dengesindeki bozukluğa yol açan etmenlerden biri olabileceği sonucuna ulaşılmaktadır.

2.2.3.1.3. Nöromediyatörlerle ilişkili mekanizmalar

OSB etiyolojisinde serotonin, glutamat, GABA, dopamin, asetilkolin, norepinefrin ve endojen opioidler gibi çeşitli nöromediyatörlerin rolü araştırılmıştır.

Serotonin

Serotonin (5-HT), erken nöranal gelişim sürecinde; hücre bölünmesi, farklılaşması, hücre göçü, miyelinasyon, sinaptogenez ve dendritik budama gibi kritik süreçleri düzenleyerek büyüme faktörü olarak etki ettiği bilinmektedir (123).

Serotonin, çeşitli fonksiyonel aktivitelere ve uzamsal dağılımlara sahip en az 15 farklı reseptöre sahiptir. Spesifik 5-HT reseptör alt tipleri, nöranal gelişim sürecinde çok önemli roller oynar. Örneğin, 5HT1A reseptörlerinin aktivasyonu, hipokampustaki dendritlerin uzunluğunu ve dendritik dikenlerin sayısını azaltır (124).

Bu etki, otizmde hipokampal nöronlarda bildirilen dendritik değişikliklerle ilişkilendirilmektedir (125-127).

Serotonin beyin gelişiminde olduğu gibi, ruh halinin ve sosyal davranışların düzenlenmesi, stres cevabı ve psikiyatrik bozukluk riskinde merkezi bir rol oynamaktadır ve bu nedenle yaşamın erken dönemlerinde 5-HT sinyallemedeki değişikliklerin, yaşam boyunca davranış ve ruh sağlığı üzerinde kritik etkileri vardır (123). OSB tanılı bireylerde beyinde serotonin biyosentezinin azalmış olduğuna işaret eden pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmaları bulunmaktadır (67, 128).

Glutamat ve gama-aminobütirik asit (GABA)

Glutamaterjik ve GABAerjik sistemlerin OSB patofizyolojisindeki rolünü araştıran çalışmalar; eksitator (glutamat aracılı) ve inhibitör (GABA aracılı) nörotransmisyon arasındaki dengedeki anormalliklerin OSB'de anahtar mekanizmalardan birisi olabileceğini ve dolayısıyla OSB'de bir tedavi hedefi olabileceğini öne sürmektedir (129-131).

OSB'de kortikal ve subkortikal alanlarda glutamat ve GABA seviyelerini karşılaştırmayı amaçlayan bir çalışmada, OSB tanılı yetişkinler ve genetik ve çevresel etiyolojilere göre altı farklı gruba ayrılmış kemirgen OSB modelleri karşılaştırılmıştır. Translasyonel proton manyetik rezonans spektroskopisi (1H-MRS) kullanılarak yapılan bu çalışmada, OSB tanılı insanlarda, striatumda glutamat konsantrasyonunun azaldığı ve bunun, sosyal semptomların şiddeti ile korele olduğu gösterilirken, GABA seviyeleri her iki beyin bölgesinde de benzer bulunmuştur. Striatal bölgede glutamat seviyelerindeki azalma, prenatal olarak valproata maruz bırakılan farelerde ve Nlgn3 mutasyonları taşıyan fareler ve sıçanlarda gösterilmiştir. Çalışmanın bulguları, kortikostriatal devredeki glutamat/GABA anormalliklerinin OSB'de anahtar patolojik mekanizmalardan birisi olabileceğini ve bu mekanizmanın nöroligin-neurexin sinyal kompleksindeki değişikliklerle bağlantılı olabileceği vurgulanarak raporlanmıştır (132).

Plazma glutamat düzeylerinin OSB etiyolojindeki rolünü araştıran bir çalışmada, OSB tanılı erişkinlerde sağlıklı kontrollere göre kıyasla plazma glutamat

seviyelerinde artış olduğu bulunmuştur ve yüksek glutamat seviyelerinin sosyal ilişkilerde bozulmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir (133).

Kolinerjik sistem

Asetilkolin (ach), farklı fonksiyonlara sahip muskarinik ve nikotinik olmak üzere iki ana reseptör tipine sahiptir. Muskarinik reseptörler, kortikal aktiviteyi düzenleyen GABAerjik internöronlardan (parvalbumin pozitif) GABA salınımını inhibe eder. Nikotinik reseptörler ise, piramidal hücrelerin spesifik uyarılara (fazik aktivite) tepkisini ayarlayan farklı GABAerjik internöronları (kolesistokin pozitif) uyarır (134).

Ach seviyeleri çocuklukta kademeli olarak artar, yaşamın ilk on yılının sonuna doğru maksimum seviyelere ulaşır ve daha sonra sabit kalır (135, 136).

OSB tanılı yetişkinlerde yapılan postmortem çalışmalar, ach nörotransmisyonunun OSB'de anormal olabileceğini düşündürmektedir (137). Çalışma sonuçları, kortekste, asetilkolinin her iki tip reseptörüne de bağlanmasının azaldığını (muskarinik M1 reseptörlerine ~%30 daha az bağlanma ve nikotinik (nAch) reseptörlerine ~%70 daha az bağlanma) göstermiştir (138). Daha ileri araştırmalar, OSB'de nAch reseptörünün $\alpha 4$ alt biriminin mRNA'sının azaldığını ve protein ekspresyonunun azaldığını bildirmektedir (139, 140).

Norepinefrin

OSB'ye anksiyete bozukluklarının sıklıkla eşlik etmesi ve bozukluğa sahip kişilerde görülen *hiperarousal semptomlar*, *araştırmacıları* OSB patofizyolojisinde noradrenerjik sistemin rolünü araştırmaya yöneltmiştir. Patolojinin ne olduğu tam olarak bilinmese, çalışmaların sonuçları OSB tanılı bireylerde sempatik/parasempatik dengeyle ilişki sorunları olduğuna işaret etmektedir (141).

Dopamin

Literatürde OSB'de mezokortikolimbik devredeki dopaminerjik işlev bozukluğunun sosyal eksikliklere, nigrostriatal devredeki bir dopaminerjik işlev bozukluğunun ise stereotipik ve tekrarlayıcı davranışlara yol açtığını öne süren

çalışmalar bulunmakla birlikte OSB patofizyolojisinde dopaminerjik sistemin rolü ile ilgili henüz tutarlı çalışma sonuçları bulunmamaktadır (142).

Endojen Opioidler

OSB etiyopatofizyolojisinde çalışılmış olan başka grup nöromedyatör de endojen opioidlerdir. Opioid sistem anormallikleri OSB tanılı çocuklarda yapılan çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Özellikle kendine zarar verici davranışları ve ağrı duyarlılığı düşük olan OSB tanılı çocuklarda beta endorfin plazma ve BOS seviyeleri yüksek olarak saptanmıştır. Opioid antagonisti olan naltrekson ile tedavi sonrasında ise bu çocukların kendine zarar verici davranışları ve hiperaktivitelerinin azaldığı, dikkat sorunlarının düzeldiği raporlanmıştır (143, 144).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF)

Beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) nöranal gelişim sürecindeki önemli etkileri gösterilmiştir (145).

BDNF, GABAerjik internöron nörit büyümesini teşvik eder ve GABA' nın sentezini ve salınımını uyarır(146-149).

BDNF ayrıca sinaptik inhibisyonun gücünü de düzenler (150, 151). BDNF, sinaptik aktivite ile arttırılır. Uygun sinaptik aktivitede, sinaptik aktiviteyi daha da geliştiren BDNF salınımını arttırır. Bu döngü birbirini besleyen pozitif feedback mekanizması şeklinde çalışır (152-154).

Bahsedilen BDNF eylemlerinin her biri, kortikal nöronların olgunlaşmasını destekler. Aşırı BDNF salınımı ise, kortikal kritik dönemlerin erken kapanmasına yol açar(155). Sonuç olarak, aşırı BDNF seviyeleri, beynin ilgili deneyimlere yanıt olarak sinaptik süreçleri iyileştirme yeteneğini sınırlayarak, erken nöronal olgunlaşmaya yol açar (155, 156). Bu tür bir erken olgunlaşma sürecinin, kişinin çevredeki göze çarpan uyaranları tanıma yeteneğini sınırlaması beklenir (137).

BDNF' nin OSB' de rolünü araştıran çeşitli çalışmalarda, OSB grubu nörolojik hastalığı bulunan ve bulunmayan grup olmak üzere ikiye ayrılmış ve gruplar birbirleriyle ve tipik gelişen bireylerle serum BDNF düzeyleri açısından kıyaslanmıştır. Nörolojik hastalığı bulunan OSB tanılı kişilerin serumlarında,

nörolojik hastalığı olmayan OSB tanılı gruba ve tipik gelişen gruba kıyasla BDNF seviyelerinde artış olduğu gösterilmiştir (157-159).

Ayrıca, hem Nelson hem de Miyazaki, gelişimsel olarak gecikmiş karşılaştırma gruplarında benzer artışlar bulmuştur ve ayrıca Nelson diğer nörotrofik faktörlerde de (vazoaktif bağırsak peptit ve nörotrofin 4/5) artış olduğunu göstermiştir (158, 159).

2.2.3.2. Genetik etmenlerin rolü

Genlerin OSB'ye katkıda bulunduğu dair en erken kanıtlar, aile, evlat edinme ve ikiz çalışmalarından ortaya çıkarılmıştır (160).

Çalışmalarda monozigotik ikizler arası konkordansın %60-%90, dizigotik ikizler arası konkordansın %10-30 olarak gösterilmesi, bozuklukta genetik etmenlerin etiyojik rolüne işaret etmektedir (160).

Ayrıca çalışmaların sonuçları ebeveynlerin bir OSB tanılı çocuğu varsa, ikinci bir çocuğun etkilenme riskinin yaklaşık 5 ila 10 kat arttığı yönündedir (160).

Etiyolojideki genetik faktörlerin poligenik olduğu ve otizmle ilişkili genlerin yapısal ve fonksiyonel olarak birbirleriyle etkileştiği önerilmektedir (161).

Bununla birlikte dizigotik ikizlerdeki konkordans oranının, ikiz olmayan kardeşlerinkinin neredeyse 2 katı bulunması genetik etmenlerin yanında, çevresel ve prenatal faktörlerin de etiyojide önemi olduğunu göstermektedir (162).

Özellikle son yıllarda artan epigenetik araştırmalar, gen-çevre etkileşiminin etiyojideki önemini işaret etmektedir (143).

Çeşitli araştırmalarla, 100'den fazla OSB adayı gen tanımlanmıştır ve tanımlanan gen sayısı artmaya devam etmektedir (163, 164). Tanımlanan genlerin büyük bir kısmının kromatin modellemesi, metabolizma, translasyon ve sinaptogenez ile ilişkili olduğu, nörogelişimsel sürece etki eden bu genlerdeki değişmiş işlevlerin, özellikle sinaptik homeostazisi bozduğu öne sürülmektedir (161).

Tüm bu çalışmalarla birlikte OSB'de gözlenen klinik heterojenite, bozukluğun altında yatan genetik mirasın anlaşılmasında önemli bir zorluk yaratmaktadır (165).

2.2.3.3. Çevresel etmenlerin rolü

OSB etiopatogenezdeki rolleri açısından en çok araştırılan çevresel etmenler; hava kirliliği, organik toksik maddelere, ağır metallere, pestisitlere ve fitalik aside maruziyet, prematürite, doğum tipi ve komplikasyonları, hipoksi, ileri anne ve baba yaşı, vitamin ve mineral eksiklikleri, mevsimsel faktörler ve aşılardır. İleri ebeveyn yaşı haricinde diğer etmenlerle tutarlı bir ilişki gösterilememiştir (166-168).

Çevresel faktörlerin tek başına OSB'ye neden olup olmadığının veya diğer faktörlerle karmaşık etkileşimler yoluyla etki edip etmediklerinin anlaşılması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (168).

2.2.4. Klinik Özellikler

DSM-5 sınıflama sistemi OSB belirtilerini, temel belirtiler ve ikincil belirtiler olmak üzere iki geniş kategoride sınıflandırmaktadır (9).

Temel belirtiler, iletişimde ve toplumsal etkileşimde yetersizliklerin yanı sıra kısıtlı- tekrarlayıcı ilgiler ve davranışların varlığından oluşmaktadır (9, 169).

Buna karşılık, ikincil belirtiler kendine zarar verme davranışı, hiperaktivite, saldırganlık gibi davranış sorunlarını ve anksiyete ve depresif bozukluklar gibi eşlik eden psikiyatrik bozuklukları içerir (22-24).

Bu belirtilerin önemli bir kısmı erken çocukluk çağından itibaren başlar ve günlük hayattaki işlevleri olumsuz etkiler. Ancak bu belirtiler her zaman erken çocukluk çağında fark edilmeyebilir. Otizm belirtilerinin fark edilmesi bu belirtilerin şiddetine, çoğun gelişimsel seviyesine ve kronolojik yaşına göre değişmektedir (80).

OSB'de ailelerin yaklaşık 2/3'ü kliniğe, 2-3 yaş arası konuşma gecikmesi şikayetiyle başvurmaktadır. Konuşma gecikmesiyle birlikte bu yaş grubunda gözlenen diğer belirtiler sosyal alanda yetersizlik, yalnız kalmayı tercih etme, göz teması azlığı/yokluğu veya tuhafılığı, sosyal gülümsemenin olmaması ve kısıtlı yüz ifadesi, boş gülme, seslenildiğinde ismine bakmama, çevreden izole görünme, erişkinlerin ilgisini çekmede isteksizlik sayılabilir. Yaşıtlarına ilgi yok ya da zayıftır, basit taklide dayalı becerileri, paralel oyun, yaşıtları ile karşılıklı oyun kurma ve yürütme becerileri gelişmemiştir (170).

Temel belirtiler bütün yaş dilimlerinde benzer olmakla birlikte, belirtilerin ortaya çıkış biçimleri, çocuğun ve ailenin yaşamını etkileme boyutları yaşla birlikte değişebilmektedir. Erken çocukluk döneminde çoğunlukla konuşmanın azlığı veya yokluğu-iletişim yetersizlikleri, hiperaktivite, stereotipik hareketler ve duyuşal hassasiyetler ailenin gündemindeyken, ergenlik dönemine gelindiğinde akranlarıyla ilişki kurma ve sürdürme zorlukları, emosyon regülasyon sorunları ve kısıtlı ilgi alanları ön plana geçebilmektedir (171). Tablo 2.2.4'te OSB temel belirtilerine yer verilmiştir:

Tablo 2.2.4. OSB Temel Belirtileri

Temel Belirtiler
<p>İletişimde ve toplumsal etkileşimde yetersizlikler:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Karşılıklı diyalog yürütme zorluğu, • Sosyal ilişkiler başlatma ve yürütmekteki problemler, • Göz teması azlığı/yokluğu/tuhaflığı, • Jest-mimik anormallikleri, • Konuşma tonunu ayarlayamama, • Erken yaşlardan itibaren ortak dikkat kurmada-sürdürmede zorlanma, • Başkaları ile ilgisini, mutluluğunu, başarısını paylaşma eksikliği. • Yaşlılarla uygun oyun oynayamama veya onların oyunlarına ilgi duymama gibi belirtileri kapsamaktadır.
<p>Kısıtlı tekrarlayıcı ilgiler ve davranışlar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sallanma, dönme, el çırpma gibi basit stereotipiler, • İşlevsel olmayan objelerle tekrarlayıcı oyunlar (oyuncak dizme, araba tekerleği çevirme vs), • Tekrarlayıcı konuşmalar(ekolali), • Bozulduğunda kaygı yaratan tekrarlayıcı törensel davranışlar, • Tat, koku, ses ve dokunsal duyarlılıklarda az ya da aşırı duyarlılık gibi belirtileri kapsamaktadır.

(Kaynaklardaki makalelerden özetlenmiştir (80))

2.2.5. Ayırıcı Tanı

Küçük yaş dönemindeki çocuklarda bir gelişim alandaki gecikme başka gelişim alanlarında da aksamalara sebep olabildiği için OSB ayırıcı tanısı oldukça zor olmaktadır. Bu nedenle küçük çocuklarda hangi alanda zorluk mevcutsa o alana yönelik acil destek sağlanmalı ve tüm gelişim alanları titizlikle taranmalıdır (172).

Aşağıda ayırıcı tanı tablosunda (Tablo 2.2.5) OSB tanısı koyarken, klinisyenin göz önünde bulundurması gereken diğer tanılara yer verilmiştir.

Tablo 2.2.5. OSB Ayırıcı Tanısı

OSB Ayırıcı Tanı
<ul style="list-style-type: none"> • Konuşma ve dil bozuklukları • Zihinsel yetersizlikler • Selektif mutizm • Sosyal iletişim bozukluğu • Rett sendromu • Çok erken başlangıçlı şizofreni • Görme-ışıtme engeli • Tepkisel bağlanma bozukluğu

(Kaynaklardaki makalelerden özetlenmiştir (25))

2.2.6. Eşlik Eden Psikiyatrik Bozukluklar

OSB tanısı alan çocuk ve ergenlerin nerdeyse %75'inde, OSB tanısına ek olarak en az bir psikiyatrik bozukluğun eşlik ettiği bilinmektedir (26, 173).

Eşlik eden psikiyatrik bozukluklar, çocuk ve ergenin işlevselliğini bozarak hem eğitsel tedavilerin etkinliğini azaltmakta hem de ailelerin var olan hastalığa bağlı yükünü artırmaktadır. Bununla birlikte bu çocuk ve ergenlerin sözel becerilerinin kısıtlı olması yeni eklenen psikiyatrik bozuklukların tanısında ihmale yol açabilmektedir (174).

Sorun davranışlar, komorbid psikiyatrik bozukluğun klinik görünümü olarak tanımlandığında daha özgün tedavi seçenekleri mümkün olabildiği için iyi anlaşılmalıdır (175).

2.2.6.1. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu

OSB olan çocukların %28-83'üne DEHB eşlik etmektedir (27, 174, 176).

Çalışmalarda OSB'ye DEHB' nin eşlik etmesinin sosyal uyumu ve öğrenmeyi olumsuz etkilediği ve davranışsal problemleri arttırdığı vurgulanmaktadır (174).

Çalışmalarda DEHB tedavisinde kullanılan stimülan ajanların, bu grupta etkinliğinin daha düşük olduğu ve yine bu grubun yan etkilere toleranslarının daha az olduğu bildirilmektedir. Bu sebeple tedaviye daha düşük dozlarda başlanması ve doz artışlarının yavaş yapılması önerilmektedir (177).

2.2.6.2. Depresif bozukluk

Yayınlar, ergenlik ve yetişkinlik dönemi OSB’de en sık görülen komorbid psikiyatrik bozukluğun depresif bozukluk olduğunu bildirmektedir (178, 179).

OSB olan çocuk ya da ergenin hareketliliğinde görülen değişiklik, öfke nöbetleri, kendine zarar verme davranışları, stereotiplerde ve kompulsif davranışlarda artış, işlevselliğin azalması, kazanılmış becerilerin kaybı gibi belirtiler bu grupta depresif bozukluğun habercisi olması açısından dikkat edilmesi gereken belirtilerdir (180, 181).

2.2.6.3. Kaygı bozuklukları

OSB tanısı olan çocukların farklı çalışmalarda %55-84 arasında değişen sıklıkta bir kaygı bozukluğu tanı kriterlerini karşıladıkları belirtilmektedir (182).

Çalışmaları önemli bir kısmı yüksek işlevli olgularda kaygı bozukluklarını değerlendirmiştir. Diğer psikiyatrik bozukluklarda olduğu gibi OSB’de de düşük işlevli, sözel becerisi olmayan bireylerde kaygının değerlendirilmesinin zor olduğu bilinmektedir. Bu sebeple bazı araştırmacılar sözel becerisi olmayan grup için daha çok kalp atım hızı gibi otonom sinir sistemi belirtilerinin değerlendirilmesinin uygun olacağı görüşünü savunmaktadır (174).

Özgül fobi OSB tanılı çocuk ve ergenlerde en sık görülen anksiyete bozukluğudur (183).

Ayrıca bu çocuklarda görülen özgül fobi, duyuşal hipersensitivite/hiposensitivite ve bilgi işlemedeki zorluklar sebebiyle tipik gelişen çocuklara kıyasla farklı nesnelere karşı gelişebilmektedir (184).

2.2.6.4. Obsesif kompulsif bozukluk (OKB)

OSB tanısına %17-%56 oranda OKB eşlik ettiği bildirilmektedir (183).

OSB’de görülen ritüeller, stereotipik hareketler OKB kompulsiyonları ile karışabilmekteyken OKB’ de bu durumun egodistonik (benliğe yabancı) OSB’de ise egosintonik (benliğe uyumlu) olduğu belirtilmektedir (185). Bununla birlikte, OKB

tanılı kişilerde %20 oranında otistik özelliklerin gösterilmesi iki hastalık arasında ortak nörobiyolojik zeminin olduğunu düşündürmektedir (186, 187).

2.2.6.5. Eşlik eden diğer psikiyatrik bozukluklar

Bu grupta ayrıca tik bozukluğu, uyku bozuklukları, dışa atım bozuklukları, yeme bozuklukları, psikotik bozukluklar, travma sonrası stres bozukluğu gibi birçok psikiyatrik bozukluk görülebilmektedir (188-190).

2.2.7. Tedavi

Erken tanı ve müdahaledeki ilerlemelere karşın, temel otistik semptomların etkili bir şekilde tedavisi henüz sağlanamamaktadır. Günümüzde OSB'ye yönelik müdahaleler, davranışsal terapilere ve kontrollü öğrenme ortamlarının kullanıldığı eğitsel tedavi yaklaşımlarına dayanmaktadır (28, 29).

OSB'nin klinik ve davranışsal özelliklerin heterojenliği, bu bozukluğun patofizyolojisinin anlaşılmasındaki zorluğun temel nedeni olmakla birlikte, tüm OSB tanılı çocuklar için spesifik bir tedavinin etkili olmasını da zorlaştırmaktadır (191).

Yukarıda bahsedildiği gibi, OSB temel semptomlarını iyileştiren bir tedavi ajanı henüz mevcut değildir, ancak bazı farmakolojik ajanlar, OSB'de işlevselliğin ve yaşam kalitesinin bozulmasına neden olan çeşitli ilişkili semptomlar üzerinde etkili olmaktadır (192).

OSB'nin bu ilişkili semptomları arasında dikkat sorunları, hiperaktivite, kaygı, uyku bozuklukları, sinirlilik, stereotipiler, saldırganlık ve kendine zarar verme yer alır.

Antipsikotikler genellikle çocuklarda OSB semptomlarının terapötik yönetimi için sık tercih edilmektedir (193).

Atipik antipsikotikler risperidon ve aripiprazol, OSB ile ilişkili öfke nöbetleri, saldırganlık ve kendine zarar verme davranışı gibi davranışsal semptomlar için Amerikan Gıda ve İlaç Birliği (Food and Drug Administration; FDA) tarafından şu ana kadar onaylanan iki ilaçtır (194).

OSB'nin davranışsal ve nörolojik semptomlarını yönetmek için sıklıkla faydalanılan diğer farmakolojik ajanlara Tablo 2.2.7'de yer verilmiştir.

Tablo 2.2.7. OSB Tedavisinde Kullanılan Farmakolojik Ajanlar

Farmakolojik Ajanlar	
Anksiyete, tekrarlayıcı davranışlar ve stereotipiler	Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (sertralın, sitalopram, fluoksetin) α -2 adrenerjik reseptör agonistleri (klonidin, guanfasin)
Dikkat eksikliği ve hiperaktivite	Psikostimulanlar (metilfenidat) Atomoksetin α -2 adrenerjik reseptör agonistleri (klonidin, guanfasin) Opioid antagonisti (naltrekson)
Tekrarlayıcı davranışlar ve stereotipiler, davranış sorunları, öfke nöbetleri ve saldırganlık veya kendine zarar verme davranışı için	Atipik antipsikotikler (risperidon, olanzapin, klozapin) α -2 adrenerjik reseptör agonistleri (klonidin, guanfasin) Opioid antagonisti (naltrekson)
Uyku sorunları	Melatonin

(Kaynaklardaki makalelerden özetlenmiştir (195-197))

2.3. Nörogelişimsel Bozukluklar ve Nöroinflamasyon

Nörogenez, nöral kök hücreler (NSC) ve/veya nöral progenitör hücreler (NPC) tarafından nöronların üretilme sürecidir (198).

İnsanlarda embriyonik nörogenez, 5 ila 6'ncı gebelik haftasında başlar ve NPC proliferasyonu, farklılaşması, göç ve olgunlaşma süreçleri dahil olmak üzere hücre gelişiminin birçok adımından oluşur. Tüm bu süreçler esas olarak genetik mekanizmalarla kontrol edilmekle birlikte çevresel koşulların etkisi de oldukça önemlidir (198).

Araştırma verileri, OSB, DEHB ve şizofreni gibi birçok nörogelişimsel bozukluğun nörogenez sürecinde yaşanan anormalliklerden kaynaklandığını göstermektedir ayrıca nörogenez ile bağlantılı çoklu genetik ve çevresel risk faktörlerini içeren karmaşık etiyolojik kökenleri bu bozuklukların ortak özelliğidir (199).

Nöroinflamasyon, enfeksiyonu dizginlemek, patojenleri, hücre kalıntılarını ve yanlış katlanmış proteinleri ortadan kaldırmak için nöral dokunun karmaşık, doğuştan gelen bağışıklık tepkisidir. Sinaptik homeostaziye sürdürmeyi ve santral sinir sistemi (SSS) dokusunu onarmayı amaçlar (200).

Hem farklılaşmış nörogenez hem de nöroinflamatuvar süreçler, SSS hastalıkları ve psikiyatrik bozukluklarla ilişkilendirilmekte, bu ilişkiden yola çıkarak, nöroinflamasyonun düzensiz nörogenezdeki ve dolayısıyla nörogelişimsel bozukluklardaki nedensel rolünü araştıran çalışmalar son yıllarda yoğun ilgi görmektedir.

Günümüzde halen, nöroinflamasyonun nörogenez üzerindeki etkisi tartışmalıdır; ancak hayvan modellerine ve nörodejeneratif bozukluklarla ilgili çalışmalara dayanarak, nöroinflamasyonun nörogenezi negatif yönde etkilediği anlaşılmakta ve bu etkileşimin bilişsel kırılma ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (201).

Nöroinflamatuvar süreçlerin nörogelişim üzerine etkilerini araştıran çalışmaların, glial hücreler özellikle de mikroglialar üzerinde yoğunlaştığı görülmektedir.

Mikroglialar, fagositoz, nöronlarla reseptör aracılı kurdukları çift yönlü iletişim, nitrik oksit (NO), sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri gibi moleküller salgılama gibi bir dizi mekanizma yoluyla normal embriyonik nörogenezi düzenler (202).

Mikrogliaların "sinaptik budama" yoluyla nöranal ağların olgunlaşmasını düzenleme ve programlanmış nöron ölümü (PND) yoluyla nöron sayılarını kontrol etme şeklinde önemli roller oynadığı uzun zamandır bilinmesine rağmen, nörogenezdeki kritik etkisi son yıllarda anlaşılmıştır (202).

Mikrogliaların nörogenezdeki rolünü araştıran bir çalışmada, prematür doğan farelerin piramidal hücrelerinin yer aldığı korteksin V. katmanında, trofik faktörler salgılayarak mikrogliaların, NPC' lerin hayatta kalmasını desteklediği gösterilmiştir (202).

Konuyla ilişkili çalışmaların çoğu, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin-1 β (IL-1 β) ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin nörogenez üzerindeki rollerine ve bunların etkilerine odaklanmıştır ancak nöroinflamasyon, sadece klasik proinflamatuvar mediatörlerin üretimi ile değil, aynı zamanda anti-inflamatuvar sitokinler ve trofik faktörlerin üretimi ile de ilişkilidir. Aktive mikroglia tarafından salınan önemli anti-inflamatuvar sitokin ve trofik faktörlerin bazıları; IL-4, IL-10, transforming büyüme faktörü- β (TGF- β), insülin benzeri büyüme faktör 1 (IGF-1), temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) dür. Bu sitokin ve trofik faktörler çoğunlukla pro-nörogenik etki ile ilişkilidir (203).

Perinatal dönem, beyin gelişimin çok hızlı ve çevresel etkenlere (enfeksiyon, hipoksi, iskemi, toksinler) oldukça hassas olduğu bir dönemdir. Perinatal dönemde meydana gelen nöroinflamasyonun, glial hücrelerinin nöronal sinapsları şekillendirme yeteneğini değiştirdiğini, oluşan sinaptik bağlantıların eliminasyonu artırarak veya azaltarak sinaptik fonksiyonu etkilediği önerilmektedir (204).

2.4. IL-1 β Fonksiyonu ve Nöroinflamasyon

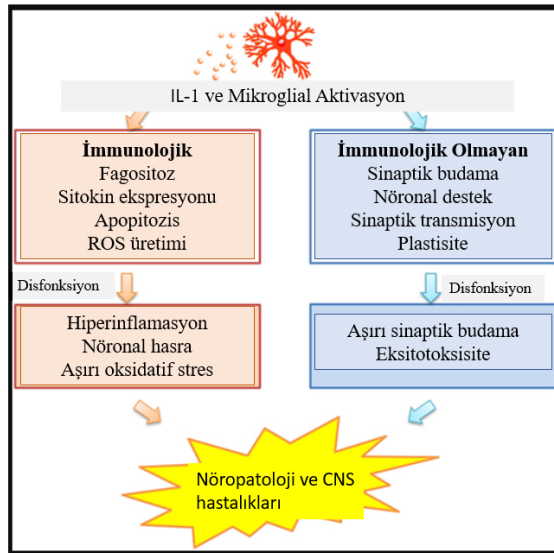
Mikrogliaların SSS için temel yapısal fonksiyonları, ayrıca nörogelişimsel ve nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisindeki rolü ve önemi ve bahsedilen etkilerinin büyük bir kısmına IL-1 β aracılık ettiği bilinmektedir (Şekil 2.4.1.) (205).

IL-1 β , SSS de çok çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde kritik roller oynayan bir sitokindir. Bunlar uykunun düzenlemesinden, duygudurumunun kontrollü, hafızanın konsolidasyonu, ağrı, ateş oluşumu ve nörodejenerasyona kadar uzanır (Şekil 2.4.2) (206, 207). Aynı zamanda beyindeki interlökin-1 (IL-1) aktivitesi, dopaminerjik nöronların farklılaşması ve merkezi monoaminerjik reaktivitenin modülasyonu ile ilişkilendirilmektedir (208-210). IL-1 tarafından başlatılan sinyalleşmeye IL-1 reseptörü (IL-1R1) aracılık eder (211).

IL-1 β aktive makrofajlar tarafından salgılanır (Şekil 2.4.3.). KBB 'deki IL-1R1 ve çeşitli reseptörler aracılığıyla SSS'deki etkilerini gösterir. Ayrıca KBB'ni oluşturan perisitleri hasarlayarak KBB'nin koruyucu etkisinin bozulmasına neden olur ve inflamatar sitokinlerin SSS'ne geçişi kolaylaştırır (212).

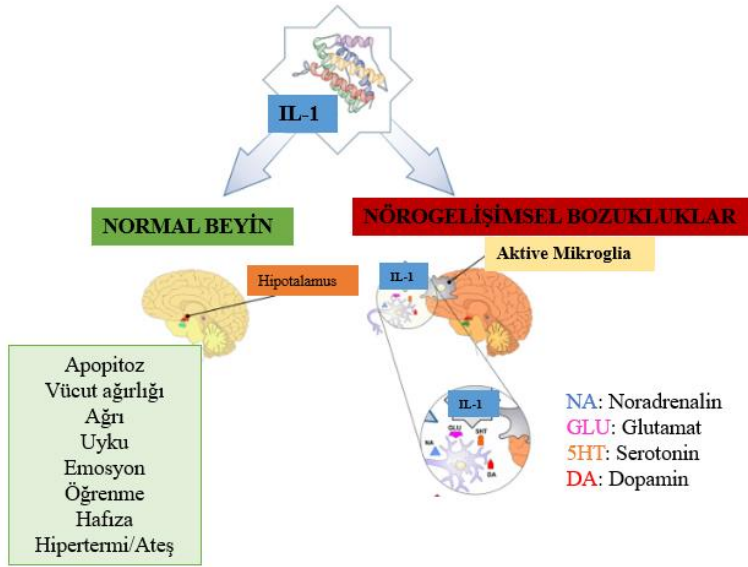
Ependimal ve koroid pleksus hücreleri, endotel hücreleri, astrositler, nöronlar, yerleşik mikroglialar ve perivasküler makrofajların periferik IL-1 β 'e yanıt verdiği, çeşitli sitokin ve kemokinleri salgıladığı ve bu yanıtın yukarıda bahsedilen birçok fizyolojik ve patolojik sürece aracılık ettiği rapor edilmiştir (Şekil 2.4.4.) (213-217).

IL-1 β 'in hipotalamusun paraventriküler çekirdeği nöronlar, dentat girustaki nöral kök hücreler ve dorsal rafe nöronları üzerindeki etkileri, bağlantılı olarak noradrenarjik, dopaminerjik, serotinerjik, glutamaterjik, endokannabinoid sistemler üzerindeki etkileri araştırılmış ve gösterilmiştir (Şekil 2.4.2.) (218). Ayrıca IL-1 β ' nın OSB, DEHB, şizofreni gibi birçok nörogelişimsel bozukluk ve Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalık ayrıca anksiyete bozukluğu, depresyon, travma sonrası stres bozukluğu gibi birçok psikiyatrik bozukluk için etiyolojideki rolü araştırılmış ve gösterilmiştir (219-226).



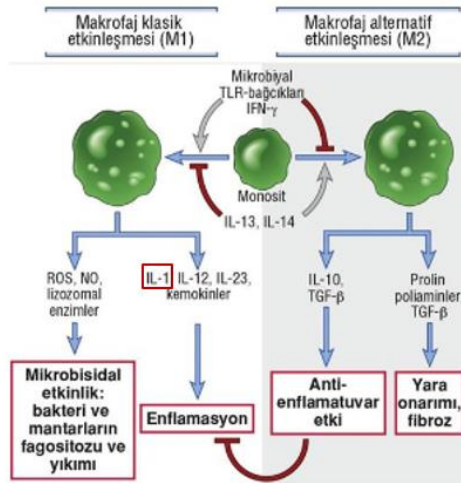
Şekil 2.4.1. IL-1 ve Mikroglial fonksiyon

(Kaynaklardaki makalelerden yararlanılarak çizilmiştir (205))

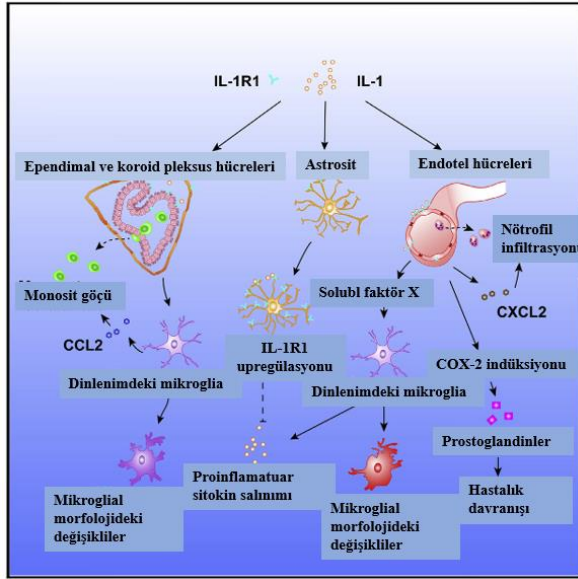


Şekil 2.4.2. IL-1'in fizyolojik etkileri ve nöro gelişimsel bozuklukların patofizyolojisindeki etkisi

(Kaynaklardaki makalelerden yararlanılarak çizilmiştir (227))



Şekil 2.4.3. Monosit-makrofaj dönüşümü, aktif makrofaj ürünleri ve etkileri. ROS: reaktif oksijen türleri, NO: nitrik oksit



Şekil 2.4.4. Ependimal ve koroid pleksus hücreleri, endotel hücreleri, astrositler, nöronlar, yerleşik mikroglialar ve perivasküler makrofajların periferik IL-1'e verdikleri yanıt

(Kaynaklardaki makalelerden yararlanılarak çizilmiştir (228))

2.5. Çalışmanın Amacı ve Hipotezleri

Bu çalışmada IL-1 β sitokin seviyelerindeki disregülasyonun stereotipi etiyopatolojisindeki rolünü ve stereotipi şiddeti ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık. İkincil olarak otizm belirtileri ile IL-1 β arasındaki ilişkinin araştırılması hedeflenmiştir. Çalışmamızın IL-1 β 'nin stereotipik hareket bozukluğu ve OSB patolojisindeki rolünün anlaşılmasına katkıda bulunacak tanımlayıcı bir ön çalışma olacağı öngörülmüştür.

Özetle projenin amacı doğrultusunda hedeflerimiz:

1. Stereotipik Hareket Bozukluğu, stereotipinin eşlik ettiği ve eşlik etmediği OSB grupları ve kontrol grubunda IL-1 β sitokin seviyelerini ölçmek,
2. Stereotipi şiddeti ile IL-1 β seviyesinin ilişkisini incelemek,
3. OSB belirtileri ve şiddeti ile IL-1 β seviyesinin ilişkisini incelemek.

Hedeflerimiz doğrultusunda amacımıza yönelik hipotezlerimiz şunlardır:

1. Stereotipik hareket bozukluğu etiyopatofizyolojisinde inflamatuvar süreçlerin rolü mevcutsa gruplar arasında IL-1 β ölçümlerinde farklılıklar saptanacaktır.
2. Stereotipi şiddeti ile IL-1 β düzeyi arasında ilişki gözlenecektir.
3. Stereotipik hareket bozukluğu ve OSB birlikteliğinde bazı OSB belirtileri ve IL-1 β düzeyi arasında ilişki gözlenecektir.

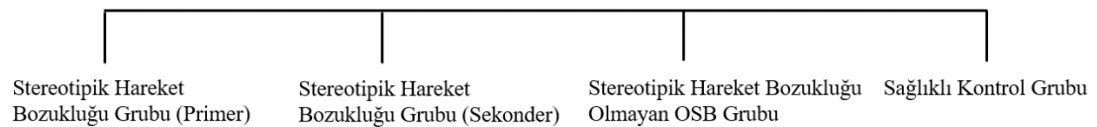
3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Evreni, Örneklem ve Araştırma Grubu

2021-2022 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmanın araştırma grubunu Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'nde DSM-5 ölçütlerine göre Stereotipik Hareket Bozukluğu tanısı alan, ek nörolojik ve tıbbi hastalığı olmayan, psikiyatrik ilaç kullanımı olan/olmayan 6-18 yaş aralığındaki, ebeveynleri araştırmaya katılmaya gönüllü olmuş çocuklar oluşturmuştur.

Çalışma kapsamında değerlendirilen stereotipik hareket bozukluğu olan hastalar, DSM-5 ölçütlerine göre OSB tanısı, klinik olarak zeka geriliği, duyuşal yoksunluğu ve eşlik eden nörolojik bir hastalığı olmayan (primer) ve DSM-5 tanı ölçütlerine göre OSB tanısı olan ancak duyuşal yoksunluğu ve eşlik eden nörolojik bir hastalığı olmayan (sekonder) olarak ikiye ayrılarak, bu gruplar 6-18 yaş aralığındaki sağlıklı kontrollerle ve DSM-5 tanı ölçütlerine göre OSB tanısı olup stereotipisi olmayan çocuklarla karşılaştırılmıştır. Çalışmanın örneklemini şekil 3.1.'de gösterilmiştir.

ÇALIŞMANIN ÖRNEKLEMİ



Şekil 3.1. Çalışmanın örneklemini

Bölümümüzde bu tarihler arasında, çalışmaya dahil etme kriterlerine uyan Primer Stereotipik Hareket bozukluğu grubuna 22, Sekonder Stereotipik Hareket Bozukluğu grubuna 20, Stereotipik Hareket Bozukluğu bulunmayan OSB grubuna 18, Sağlıklı Kontrol grubuna 18 olmak üzere toplam 78 çocuk ve ergen araştırmamıza alınmıştır. Ulaşılan hastalardan klinik değerlendirmeleri sonrası 10 ml kan alınarak plazmalarından, IL-1 β düzeylerindeki değişimler ELISA ile test edilmiştir. İnflamatuar süreçlerin stereotipik hareket bozukluğu ve OSB etiyopatogenezi ve

şiddeti ile ilişkisi olup olmadığı araştırılmıştır. İkincil olarak da otizm stereotipi ilişkisinde inflamatuvar süreçlerin mediyatör rolü araştırılmıştır.

Araştırma, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 07.04.2021 tarihinde GO 21/473 karar numarası ile onaylanmıştır. Katılımcılar ve ailelerinden yazılı onay alınmıştır.

3.2. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya aşağıda dahil edilme ve dışlanma kriterleri ayrıntılandırılan 4 grup dahil edilecektir:

3.2.1. Stereotipik Hareket Bozukluğu Grubu (Primer) (Primer SHB)

Bu gruba Hacettepe Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran ya da izlenen DSM-5 tanı kriterlerine göre Stereotipik Hareket Bozukluğu tanısı konmuş hastalardan aşağıdaki kriterlere uygun olarak 22 çocuk ve ergen alınmıştır.

Çalışmaya Alınma Ölçütleri:

1. 6-18 yaş arasında olmak,
2. DSM-5 tanı ölçütlerine göre Stereotipik Hareket Bozukluğu tanısı olması,
3. Ebeveynlerin çocuklarının çalışmaya katılmasına gönüllü olmaları,
4. Anne veya babanın onam formunu okuyarak imzalaması

Çalışma Dışı Tutma Ölçütleri:

1. DSM-5 tanı ölçütlerine göre OSB tanısı olması,
2. Klinik değerlendirme sonucunda zeka geriliği olması,
3. Nörolojik, genetik ya da uzun süreli izlem gerektiren kronik bir hastalığın olması,
4. İşitme/görme kaybı olması,
5. Hipoksik doğum öyküsü ya da ciddi prematürite (≤ 28 hafta) öyküsü olması,
6. Sistemik inflamatuvar hastalık, immün sistem hastalığı olması ya da immunsupresan ilaç kullanımı olması,

7. Ebeveynlerin çocuklarının çalışmaya katılmasına gönüllü olmamaları

3.2.2. Stereotipik Hareket Bozukluğu Grubu (Sekonder) (Sekonder SHB)

Bu gruba Hacettepe Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran ya da izlenen DSM-5 tanı kriterlerine göre OSB tanısına eşlik eden Stereotipik Hareket Bozukluğu tanısı konmuş hastalardan aşağıdaki kriterlere uygun olarak 20 çocuk ve ergen alınmıştır.

Çalışmaya Alınma Ölçütleri:

1. 6-18 yaş arasında olmak,
2. DSM-5 tanı ölçütlerine göre OSB tanısı olması,
3. DSM-5 tanı ölçütlerine göre Stereotipik Hareket Bozukluğu tanısı olması,
4. Klinik değerlendirme sonucunda zeka geriliği eşlik edebilir veya etmeyebilir,
5. Ebeveynlerin çocuklarının çalışmaya katılmasına gönüllü olmaları,
6. Anne veya babanın onam formunu okuyarak imzalaması

Çalışma Dışı Tutma Ölçütleri:

1. Nörolojik, genetik ya da uzun süreli izlem gerektiren kronik bir hastalığın olması,
2. İşitme/görme kaybı olması,
3. Hipoksik doğum öyküsü ya da ciddi prematürite (≤ 28 hafta) öyküsü olması,
4. Sistemik inflamatuvar hastalık, immün sistem hastalığı olması ya da immunsupresan ilaç kullanımı olması,
5. Ebeveynlerin çocuklarının çalışmaya katılmasına gönüllü olmamaları

3.2.3. Stereotipik Hareket Bozukluğu Olmayan OSB Grubu (SHB Olmayan OSB)

Bu gruba Hacettepe Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran ya da izlenen DSM-5 tanı kriterlerine göre OSB tanısı konmuş ancak eşlik eden Stereotipik Hareket Bozukluğu tanısı bulunmayan hastalardan aşağıdaki kriterlere uygun olarak 18 çocuk ve ergen alınmıştır.

Çalışmaya Alınma Ölçütleri:

1. 6-18 yaş arasında olmak,
2. DSM-5 tanı ölçütlerine göre OSB tanısı olması,
3. Klinik değerlendirme sonucunda zeka geriliği eşlik edebilir veya etmeyebilir,
4. Ebeveynlerin çocuklarının çalışmaya katılmasına gönüllü olmaları,
5. Anne veya babanın onam formunu okuyarak imzalaması

Çalışma Dışı Tutma Ölçütleri:

1. DSM-5 tanı ölçütlerine göre Stereotipik Hareket Bozukluğu tanısı olması,
2. DSM-5 tanı ölçütlerine göre OSB tanısıyla birlikte stereotipisi olması,
3. Nörolojik, genetik ya da uzun süreli izlem gerektiren kronik bir hastalığın olması,
4. İşitme/görme kaybı olması,
5. Hipoksik doğum öyküsü ya da ciddi prematürite (≤ 28 hafta) öyküsü olması,
6. Sistemik inflamatuvar hastalık, immün sistem hastalığı olması ya da immunsupresan ilaç kullanımı olması,
7. Ebeveynlerin çocuklarının çalışmaya katılmasına gönüllü olmamaları

3.2.4. Sağlıklı Kontrol Grubu

Bu gruba Hacettepe Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne ve Pediatri Polikliniği'ne rutin kontrol ve danışmanlık için başvuran

hastalardan vaka grubu ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilen 18 çocuk ve ergen alınmıştır.

Çalışmaya Alınma Ölçütleri:

1. 6-18 yaş arası olmak,
2. Yapılan klinik değerlendirme sonrası DSM-5 tanı ölçütlerine göre herhangi bir psikiyatrik bozukluk saptanmaması,
3. Ebeveynlerin çocuklarının çalışmaya katılmasına gönüllü olmaları

Çalışma Dışı Tutma Ölçütleri:

1. Bilinen uzun süreli izlem gerektiren kronik bir tıbbi, nörolojik, genetik, ya da psikiyatrik hastalık öyküsü olması,
2. İşitme/görme kaybı olması,
3. Hipoksik doğum öyküsü ya da ciddi prematürite (≤ 28 hafta) öyküsü olması,
4. Sistemik inflamatuvar hastalık, immün sistem hastalığı olması ya da immunsupresan ilaç kullanımı olması,
5. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmamak

3.2.5. Hasta Güvenliği

Hastanın psikiyatrik tedavisi ve takibi tanısını koyan çocuk ve ergen psikiyatrisi hekimi tarafından yürütülmüş, hastaların bir sıkıntı nedeniyle araştırmacıya ulaşmaları durumunda, hastaların kendilerini takip eden hekimlere araştırmacılar tarafından haber verilerek bu konuda da hizmet almalarına destek olunmuştur.

3.3. Araştırmanın Deseni

Araştırma kesitsel bir vaka-kontrol çalışması olarak tasarlanmıştır.

3.4. Uygulama

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran ve değerlendirilen, hekim tarafından klinik olarak Stereotipik Hareket Bozukluğu ve OSB tanısı ile izlenen veya Stereotipik Hareket Bozukluğu ve OSB tanısı düşünülen hastalar araştırma ekibine yönlendirilmiştir. Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan olguların ebeveynleri çalışma hakkında bilgilendirilerek çalışmayı katılmayı kabul edenlerden yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır. Çalışmaya katılmaya gönüllü olan ve onam veren hastalar ve aileleri ile Stereotipik Hareket Bozukluğu ve OSB tanısının doğrulanması, eşlik eden psikiyatrik hastalıkların değerlendirilmesi amacıyla psikiyatrik görüşme yapılmıştır. Psikiyatrik görüşmede eşlik eden psikiyatrik hastalıklar Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (ÇDŞG-ŞY) yarı yapılandırılmış tanı ölçeği uygulanarak DSM-5 tanı ölçütlerine göre belirlenmiştir. Aile ile görüşme sırasında araştırmacılar tarafından hazırlanan sosyodemografik veri formu, Çocukluk Otizmi Değerlendirme Ölçeği (ÇODÖ), Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği (TEDÖ-R-TV) doldurulmuş, ebeveynlerden Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDK), Otizm Davranış Kontrol Listesi (Autism Behavior Checklist- AuBC), Yenilenmiş Connors Ana Baba Derecelendirme Ölçeği Kısa Türkçe Formu (CADÖ-YK) doldurmaları istenmiştir.

Çocukluk Otizmini Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) ile OSB tanısı teyit edilip, şiddeti değerlendirilirken Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDKL), Otizm Davranış Kontrol Listesi (Autism Behavior Checklist- AuBC) ile farklı alanlardaki belirti şiddeti, Yenilenmiş Connors Ana Baba Derecelendirme Ölçeği Kısa Türkçe Formu (CADÖ-YK) ile Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu belirti alanları ve belirti şiddeti, Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği (TEDÖ-R-TV) ile stereotipik hareket bozukluğu teyit edilip belirti şiddeti değerlendirilmiştir. Tüm değerlendirmeler aynı gün içinde yapılmıştır. Görüşmeler pandemi şartlarında uyulması gereken maske, mesafe ve temizlik kuralları gözetilerek yapılacaktır, odaların 15 dakikada bir havalandırılması sağlanarak yapılmıştır.

Gruplardan klinik değerlendirmeleri sonrası 10 ml kan alınmış, kan numuneleri santrifüjlenmiş ve plazmalar -80 derecede ependorf tüplerde saklanmıştır. Sonrasında -80 derecede saklanmış olan plazmalardan IL-1 β sitokini ELISA yöntemi ile değerlendirilmiştir.

3.5. Değerlendirmede Kullanılan Klinik Araçlar

3.5.1. Psikiyatrik görüşme sırasında klinisyenin dolduracağı formlar

3.5.1.1. Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu

Araştırmacı tarafından geliştirilen bu form sosyodemografik bilgilere ek olarak özgeçmiş ve soy geçmiş bilgilerini ve ayrıntılı tıbbi öyküyü sorgulamaktadır. Tıbbi öyküde belirtinin oluş şekli, şiddeti, süresi, eşlik eden hastalıklar, belirtinin başlamasına neden olan varsa stres etkenleri, ailede benzer belirti varlığı, el tercihi, kullanılan ilaç ve diğer tedavi yöntemleriyle ilgili sorular bulunmaktadır. Ek-1'de sunulmuştur.

3.5.1.2. Okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi- Şimdi ve yaşam boyu versiyonu (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children Present and Life-time K-SADS-PL)

ÇGDBŞÖ-ŞY, çocuk ve ergenlerde şimdiki ve yaşam boyu olan psikopatolojileri saptamak amacıyla kullanılan yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur (229).

Form üç bölümden oluşmaktadır. İlk bölümde çocuğun demografik özellikleri, genel sağlık durumu, varsa daha önceki psikiyatri başvurusu ve tedavisi, aile ve akran ilişkileri, okul bilgileri gibi genel bilgiler sorgulanır. İkinci bölüm özgül psikiyatrik belirtilerin sorgulandığı tarayıcı sorular ve değerlendirme ölçütlerini içermektedir. Tarama görüşmesi ile pozitif belirtiler varsa o psikopatolojiyi daha iyi değerlendirmek amacıyla ek belirti listesi sorgulanmaktadır. Belirtilerin varlığına ve şiddetine çocuğun ya da ergenin, anne babanın ve klinisyenin görüşleri birleştirilerek karar verilmektedir. ÇGDBŞÖ-ŞY duygudurum bozuklukları, psikotik bozukluklar, anksiyete bozuklukları, dışa atım bozuklukları, yıkıcı davranım bozuklukları, madde kötüye kullanımı, yeme bozuklukları ve tik bozuklukları değerlendirilebilmektedir. Üçüncü bölüm çocuğun değerlendirme yapıldığı zamanda işlev düzeyini belirlemek amacıyla kullanılan genel değerlendirme ölçeğidir. Türk örnekleme için geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır (230).

DSM 5'e göre uyarlanan versiyonunun geçerlilik güvenilirlik çalışması da tamamlanmış bulunmaktadır (231). Ek-2'de sunulmuştur.

3.5.1.3. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) (CARS)

Schopler ve arkadaşları tarafından 1971'de geliştirilen Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (Childhood Autism Rating Scale; CARS), Türkçe çevirisinin geçerlilik ve güvenilirliği Sucuoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (232, 233).

ÇODÖ otizmin tanısında ve semptomların şiddetini belirlemede ayrıca otistik çocukların diğer gelişimsel bozukluğu olan çocuklardan ayırt edilmesinde kullanılmaktadır. On beş davranış, özellik ve yetenek kategorisini inceler. Bu kategoriler; (1) İnsanlarla ilişki kurma, (2) Empati, (3) Duygusal tepki, (4) Vücut kullanımı, (5) Nesne kullanımı, (6) Değişimlere uyum, (7) Görsel tepki, (8) Dinleme, (9) Tat, koku ve dokunma, (10) Korku ya da gerginlik, (11) Sözel iletişim, (12) Sözsüz iletişim, (13) Aktivite, (14) Fikirsiz düzey ve tutarlılık, (15) Genel izlenimlerdir. Son olarak puanlama yapılır.

Ölçek aile ile görüşme ve çocuğun gözlemlenmesi sonucunda elde edilen bilgiler temel alınarak doldurulmaktadır. Toplam puan 15-60 arasında seyredebilir. 30-36 arası puanlar hafif-orta derece otizmi, 37 ve üzeri puanlar ağır derecede otizmi ifade eder. Ek-3'te sunulmuştur.

3.5.1.4. Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği-Revize-Türkçe Versiyonu (TEDÖ-R-TV)

TEDÖ-R, Bodfish ve arkadaşları tarafından tekrarlayıcı davranışları ve bu davranışların şiddetini değerlendirmek amacı ile deneysel olarak geliştirilmiş bir klinik derecelendirme ölçeğidir (233).

Türkçe çevirisinin geçerlilik ve güvenilirliği Ökcün-Akçamuş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (234).

TEDÖ-R, stereotipik davranış (6 madde), kendine zarar verici davranışlar (8 madde), kompulsif davranışlar (8 madde), törensel davranışlar (6 madde), aynılık/tekdüzelik davranışları (11 madde), sınırlı ilgi alanı (4 madde) olmak üzere altı

alt ölçekten ve toplam 43 maddeden oluşmuştur. Bu ölçek anne-babayla görüşülerek veya doğrudan anne-babalar tarafından doldurulur. Ölçekte yer alan maddeler dörtlü derecelendirme ile puanlanır (0: Davranış yok, 1: Hafif düzey, 2: Orta düzey, 3: Ağır düzey).

Ölçekten alınan puan arttıkça çocuklarda görülen tekrarlayıcı davranışların şiddetinin de arttığı kabul edilir. Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeğinin özgün sürümünün iç tutarlılık katsayıları 0.71- 0.9 arasında bulunmuştur. Doğrulayıcı faktör analizleri ölçeğin faktör yapısına ilişkin model uyumunun iyi düzeyde ($\chi^2=1830.61$, $sd=845$, $\chi^2/sd=2.17$, $CFI=0.782$, $RMSA=0.064$) olduğunu göstermektedir (235). Ek-4'te sunulmuştur.

3.5.2. Ebeveynlerin dolduracağı formlar

3.5.2.1. Otizm Davranış Kontrol Listesi (Autism Behavior Checklist-AuBC/ABC)

Krug ve arkadaşları tarafından 1980 yılında geliştirilen 57 maddelik bu ölçek duyuşal, ilişki kurma, beden ve nesne kullanımı, dil becerileri, sosyal ve öz bakım becerileri olmak üzere toplam beş alt ölçekten oluşmaktadır (236).

Ölçekten alınabilecek en düşük puan "0", en yüksek puan ise "159" dur (236).

Türkçe çevirisinin geçerlilik ve güvenilirliği Irmak ve arkadaşları tarafından yapılmıştır ve ölçeğin Türkçe formunun kesme puanı "39" olarak saptanmıştır (237). Ek-5'te sunulmuştur.

3.5.2.2. Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDKL)

Aman ve arkadaşları tarafından 1985 yılında geliştirilen, otistik çocuklarda görülen davranış problemlerini belirlemeye yönelik bir testtir (238).

SDKL, 0'dan (hiçbir problem yok) 3'e kadar (problem en şiddetli) belirtilerin şiddetine göre (dört farklı değer üzerinden) puanlanır. 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 (238).

Türkçe uyarlaması ile geçerlik ve güvenilirlik çalışmasını Karabekiroğlu ve Aman yapmıştır (239). Ek-6'da sunulmuştur.

3.5.2.3. Yenilenmiş Conners Ana Baba Derecelendirme Ölçeği Kısa Türkçe Formu (CADÖ-YK)

Bu form Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu belirti alanlarını ve belirti şiddetini belirlemek amacıyla Conners (1997) tarafından, daha önceki uzun formlar için toplanan verilere uygulanan faktör analizi sonucunda en yüksek faktör yükü veren 27 maddeyi içerir (240).

Üç alt bölüm (karşı gelme, bilişsel sorunlar-dikkatsizlik, hiperaktivite) ve bir yardımcı bölümden (DEHB indeksi) oluşmaktadır. Her madde için puan değeri 0-3 arasında değişen 4 yanıt seçeneği vardır. Yüksek puan, çocuğun CADÖ-YK'da tanımlanan problemlere o kadar çok sahip olduğunu göstermektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Kaner ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (241). Ek-7'de sunulmuştur.

3.6. Plazma Örneklerinin Toplanması

Hasta ve kontrol örneklerinden toplanan kanlar oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edilir. Örnekler daha sonra $1500 \times g$ 'de 15 dakika süreyle $4^\circ C$ 'de santrifüjlenir. Sonrasında plazma örnekleri 500 ul olacak şekilde temiz ependorf tüplere aktarılır ve $-80^\circ C$ 'de muhafaza edilir.

3.7. IL-1 β Sitokin Düzeylerinin ELISA Yöntemi ile Değerlendirilmesi

Sitokinler, sinir sisteminin hem gelişimini hem de işlevini etkilemektedir. Progenitör hücre farklılaşması, sinir sistemi içinde hücrel lokalizasyon/hücrel göç ve sinaptik ağ oluşumu dahil olmak üzere sitokinler nörogelişimin normal sürecinde önemli görevler üstlenir (242). Anormal sitokin üretimi/sinyali ve/veya regülasyonu ise geniş bir spektrumda nörolojik sonuçlara neden olabilir. Bu kapsamda bu dengesizliklerin patojenik bir rolü olabilir veya altta yatan genetik /çevresel etkilerin belirteçleri olabilir. OSB'deki sitokin anormallikleri, genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklanabilecekleri ve nörolojik disfonksiyona doğrudan katkıda bulunabilecekleri için araştırmacılar için de önemli bir ipuçları sunabilme potansiyellerine sahiptir (243).

Bu noktada çalışmamızda primer stereotipik hareket bozukluğu olan çocuklar, sağlıklı çocuklar, OSB olup stereotipisi olan ve OSB olup stereotipisi olmayan çocuk grupları arasında plazmalarında proinflatuar belirteçlerden IL-1 β ELISA kitler ile üretici protokolleri doğrultusunda değerlendirilmiştir.

IL-1 β katı fazlı sandviç ELISA kitleri eşleşen bir antikor çifti arasında bağlanan hedefin miktarını ölçmek için tasarlanmıştır.

Kit; hedefe özgü antikorun önceden kaplandığı mikrolakalar içermektedir. Örnekler, standartlar veya kontroller daha sonra bu mikrolaka kuyucuklarına eklenir. Örnek ve standartlardaki hedef moleküller mikrolakadaki antikorlarca yakalanır. Sandviç, ikinci (detektör) antikorun eklenmesiyle oluşturulur, ölçülebilir sinyal üretmek için enzim-antikor-hedef kompleksi ile reaksiyona giren bir substrat çözeltisi eklenir. Bu sinyalin yoğunluğu, örnekte bulunan hedefin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Her kuyucuğun absorbanansı, 405 nm'de bir mikrolaka okuyucu kullanılarak belirlenir.

3.8. Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistikler

Verilerin analizi SPSS 26.0 programı ile yapılmış ve %95 güven düzeyi ile çalışılmıştır. Kategorik (nitel) değişkenler için frekans (n) ve yüzde (%), sayısal (nicel) değişkenler için ortalama (Ort), standart sapma (ss) istatistikleri verilmiştir. Çalışmada Primer Stereotipik Hareket Bozukluğu grubunda 22 (%28,2), Sekonder Stereotipik Hareket Bozukluğu grubunda 20 (%25,6), Stereotipik Hareket Bozukluğu Olmayan OSB grubunda 18 (%23,1), Sağlıklı Kontrol grubunda 18 (%23,1) çocuk ve ergen bulunmaktadır. Normal dağılım (parametrik yöntem) şartı için önemli olan örneklem sayısı sağlanamamıştır (her grupta $n > 30$). Bu nedenle analizlerde parametrik olmayan yöntemlerin kullanılması uygun bulunmuştur.

Çalışmada test tekniklerinden Kruskal Wallis, Mann Whitney, Kikare testi, Spearman Korelasyon testleri kullanılmıştır. Mann Whitney; bağımsız iki grubun sayısal (nicel) bir değişken bakımından karşılaştırılmasında kullanılan test tekniğidir. Kruskal Wallis; bağımsız k ($k > 2$) grubun sayısal (nicel) bir değişken bakımından karşılaştırılmasında kullanılan test tekniğidir. Kikare; kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesinde kullanılan test tekniğidir. Beklenen değeri 5'ten küçük

hücrelerin oranı %20'den fazla olan değişkenlerde (grup sayısı fazla olup grup frekansı düşük değişkenlerde) Fisher Exact yöntemi kullanılmıştır. Spearman Korelasyon; sürekli değişkenler (nicel) arasındaki ilişkinin yönünün ve şiddetinin belirlenmesinde kullanılan test tekniğidir. Analizlerde ölçek puanlarının gruplara göre karşılaştırılmasında Mann Whitney (ikili), Kruskal Wallis (dört gruplu), grupların sosyodemografik özellikler, klinik özellikler ile ilişkisinde Kikare, Fisher (exact) testleri, IL-1 β ölçümü ile diğer ölçümlerin ilişkisinde Spearman Korelasyon testi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Araştırmamız Primer SHB grubunda 22, Sekonder SHB grubunda 20, SHB Olmayan OSB grubunda 18, Sağlıklı Kontrol grubunda 18 olmak üzere, 6-18 yaş aralığında olan toplamda 78 çocuk ve ergen katılımcıyla yapılmıştır.

Başlangıçta Primer SHB grubuna 25, Sekonder SHB grubuna 20, SHB Olmayan OSB grubuna 20, Sağlıklı Kontrol grubuna 20 çocuk ve ergen alınması planlanmışken Primer SHB grubundan 3 katılımcı, SHB olmayan OSB grubundan 2 katılımcı, Sağlıklı Kontrol grubundan 2 katılımcı çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayamadığı için dışlanmıştır.

Primer SHB grubuna dahil edilmesi planlanan bir katılımcı artrit atağı geçirmesi, bir katılımcı sonradan epilepsi tanısı alması, bir katılımcının ise ailesinin sonradan çalışmadan ayrılmak istemesi nedenleriyle; SHB olmayan OSB grubuna dahil edilmesi planlanan bir katılımcı plazma örneği alınması planlanan dönemde ateşli boğaz enfeksiyonu geçirmesi, bir katılımcı sonradan epilepsi tanısı alması nedenleriyle; Sağlıklı Kontrol grubuna dahil edilmesi planlanan bir katılımcının ailelerin doldurduğu klinik değerlendirme ölçeklerinde eşik altı DEHB belirtileri göstermesi, bir katılımcının ailesi sonradan çalışmadan ayrılmak istemesi nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiş veya daha sonra çalışmadan çıkartılmıştır.

Primer SHB grubundaki çocuk ve ergenler, stereotipik hareketleri klinik ortamda gözlemlenen veya aileleri tarafından videoya alınan çocuk ve ergenlerden seçilmiştir.

4.1. Sosyodemografik Özelliklerin Gruplara göre Dağılımı ve İlişkisi

Araştırma ve kontrol gruplarına ait sosyodemografik özellikler Tablo 4.1.'de ve gruplar arasında anlamlı fark saptanan özellikler Grafik 4.1'de gösterilmiştir.

Grupların yaş ortalaması (ay olarak) ve standart sapmaları Primer SHB grubunda $103 \pm 33,25$; Sekonder SHB grubunda $108,3 \pm 32,57$; SHB olmayan OSB grubunda $106,67 \pm 30,94$; Sağlıklı Kontrol grubunda $115,56 \pm 30,19$ olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Grupların cinsiyet dağılımları Primer SHB grubunda 14 (%63,6) erkek, 8 (%36,4) kız; Sekonder SHB grubunda 16 (%80) erkek, 4 (%20) kız; SHB olmayan OSB grubunda 15 (%83,3) erkek, 3 (%16,7) kız; Sağlıklı Kontrol grubunda 11 (%61,1) erkek, 7 (%38,9) kız çocuk ve ergen şeklinde olup gruplar arasında cinsiyet dağılımları açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.1. Primer SHB, Sekonder SHB, SHB Olmayan OSB Gruplarının Sosyodemografik Verileri

		Primer SHB	Sekonder SHB	SHB Olmayan OSB	Sağlıklı Kontrol	P	Post Hoc
Cinsiyet ^{X2}	Erkek	14 (63,6)	16 (80)	15 (83,3)	11 (61,1)	0,300	X
	Kız	8 (36,4)	4 (20)	3 (16,7)	7 (38,9)		
**Kardeş sayısı ^{X2}	Yok	8 (36,4)	10 (50)	3 (16,7)	2 (11,1)	0,002*	G0-G3 G1-G3,G2
	1	13 (59,1)	9 (45)	9 (50)	7 (38,9)		
	2	1 (4,5)	1 (5)	6 (33,3)	9 (50)		
Aile yapısı ^{X2}	Çekirdek	19 (86,4)	15 (75)	16 (88,9)	16 (88,9)	0,407	X
	Geniş	0 (0)	3 (15)	0 (0)	0 (0)		
	Anne baba ayrı	3 (13,6)	2 (10)	2 (11,1)	2 (11,1)		
Yaş (ay) ^{KW}		103±33,25	108,3±32,57	106,67±30,94	115,56±30,19	0,480	X
Baba yaş ^{KW}		40±5,49	40,55±7,03	42,83±5,52	38,33±3,33	0,060	X
Anne yaş ^{KW}		36±5,49	38,35±6,93	38,61±5,39	35,56±3,35	0,237	X
Baba eğitim durumu ^{X2}	İlkokul, ortaokul	3 (13,6)	9 (45)	5 (27,8)	7 (38,9)	0,342	X
	Lise	10 (45,5)	8 (40)	8 (44,4)	6 (33,3)		
	Lisans ve üstü	9 (40,9)	3 (15)	5 (27,8)	5 (27,8)		
Anne eğitim durumu ^{X2}	İlkokul, ortaokul	3 (13,6)	5 (25)	5 (27,8)	4 (22,2)	0,036*	G2-0,3
	Lise	9 (40,9)	11 (55)	12 (66,7)	5 (27,8)		
	Lisans ve üstü	10 (45,5)	4 (20)	1 (5,6)	9 (50)		
Aylık ortalama hane geliri (TL) ^{X2}	1000-5000	3 (13,6)	9 (45)	5 (29,4)	2 (11,1)	0,167	X
	5000-10000	12 (54,5)	6 (30)	9 (52,9)	12 (66,7)		
	10000 ve üzeri	7 (31,8)	5 (25)	3 (17,6)	4 (22,2)		

* $p<0,05$ anlamlı ilişki var, $p>0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare(X2) testi, Kruskal Wallis testi(KW)

** Kardeş sayısı ikiden fazla olan grup olmaması nedeniyle tabloda yer verilmemiştir.

Grupların aile yapıları karşılaştırıldığında dört grubunda ağırlıklı olarak çekirdek aileden oluştuğu görülmüştür ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Gruplar, anne ve baba yaşı açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Gruplar, kardeş sayıları açısından karşılaştırıldığında Sekonder SHB grubunda kardeş sayısı diğer üç gruba kıyasla anlamlı olarak daha az saptanmıştır (Sekonder SHB grubunun %45'inin kardeşi yok; %50,0'si tek çocuk) ($p=0,002$).

Primer SHB grubu ve Sağlıklı Kontrol grubu ile kardeş sayıları açısından karşılaştırıldığında Primer SHB grubundaki ailelerin %59,1'nin (13 aile) iki çocuklu oldukları, %4,5'nun (1 aile) ise üç çocuk sahibi oldukları; Sağlıklı Kontrol grubundaki ailelerin %38,9'nun (7 aile) iki çocuklu olduğu, %50' sinin (9 aile) üç çocuk sahibi oldukları, Primer SHB grubundaki ailelerin Sağlıklı Kontrol grubundaki ailelerle kıyasla anlamlı olarak daha az çocuk sahibi oldukları saptanmıştır ($p<0,05$).

Gruplar, baba eğitim düzeyi açısından karşılaştırıldıklarında aralarında anlamlı fark bulunmazken, anne eğitim düzeyi açısından karşılaştırıldıklarında Primer SHB grubu ve Sağlıklı Kontrol grubundaki annelerin eğitim düzeylerinin diğer iki gruptaki annelerin eğitim düzeyinden daha yüksek olduğu görülmüştür.

Primer SHB grubundaki annelerin %13,6'ü (3 anne) ilk ve ortaokul mezunu, %40' ı (9 anne) lise mezunuyken, grupta lisans ve daha yüksek eğitim düzeylerine sahip 10 anne (%45,5) bulunmaktaydı.

Sekonder SHB grubundaki annelerin %25'i (5 anne) ilk ve ortaokul mezunu, %55'i (11 anne) lise mezunuyken, grupta lisans ve daha yüksek eğitim düzeylerine sahip 4 anne (%20) bulunmaktaydı.

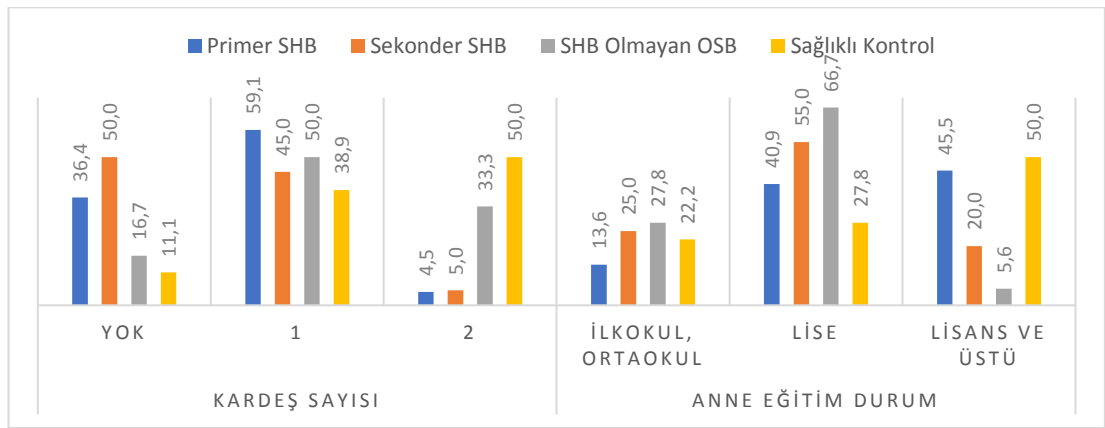
SHB olmayan OSB grubundaki anneleri %27,8'i (5 anne) ilk ve ortaokul mezunu, %66,7'si (12 anne) lise mezunuyken, lisans ve daha yüksek eğitim düzeylerine sahip 1 anne (%5,6) bulunmaktaydı.

Sağlıklı Kontrol grubundaki annelerin %22,2'si (4 anne) ilk ve ortaokul mezunu, %27,8'i (5 anne) lise mezunu, lise mezunuyken, lisans ve daha yüksek eğitim düzeylerine sahip 9 anne (%50) bulunmaktaydı.

Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldıklarında OSB gruplarındaki annelerin çoğunlukla ilkokul ve lise mezunu oldukları (Sekonder SHB grubu %80; SHB

olmayan OSB grubu %94,5) ve bu oranların diğer iki gruba kıyasla (Primer SHB grubu %54,5; Sağlıklı Kontrol %50) anlamlı olarak yüksek olduğu görülmektedir ($p<0,05$).

Primer SHB grubunda annelerin (%45,5'i) ve Sağlıklı Kontrol grubunda annelerin (%50'si) ağırlıklı olarak lisans ve daha yüksek eğitim düzeylerine sahip olup, bu iki grubun anne eğitim düzeyleri OSB gruplarına kıyasla daha yüksek olduğu görülmektedir. Sekonder SHB grubuyla (lisans ve üstü eğitim %20) aradaki fark anlamlı değilken ($p>0,05$); SHB olmayan OSB grubuyla (lisans ve üstü eğitim %5,6 1 anne) aradaki fark anlamlı bulunmuştur ($p=0,036$) (Grafik 4.1).



Grafik 4.1. Primer SHB, Sekonder SHB, SHB olmayan OSB ve Sağlıklı Kontrol gruplarında kardeş sayısı ve anne eğitim durumu

Ailelerin ortalama aylık gelir düzeyleri açısından ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

4.2. Ebeveyn Tıbbi Medikal Hastalıkları ve Psikiyatrik Bozukluklarının Gruplara göre Dağılımı ve İlişkisi

Araştırma ve kontrol gruplarının ebeveynlerine ait hastalık bilgileri Tablo 4.2.1'de gösterilmiştir.

Gruplar, baba ve annede mevcut kronik hastalıklar açısından birbirleriyle karşılaştırıldıklarında gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.2.1. Ebeveynlerin Kronik Tıbbi Hastalıkları ve Psikiyatrik Bozuklukları

		Primer SHB	Sekonder SHB	SHB Olmayan OSB	Sağlıklı Kontrol	P	Post Hoc
Baba kronik tıbbi hastalık	Sağlıklı	20 (90,9)	17 (85)	14 (77,8)	15 (83,3)	0,737	X
	Kronik hastalık	2 (9,1)	3 (15)	4 (22,2)	3 (16,7)		
Anne kronik tıbbi hastalık	Sağlıklı	17 (77,3)	15 (75)	14 (77,8)	17 (94,4)	0,399	X
	Kronik hastalık	5 (22,7)	5 (25)	4 (22,2)	1 (5,6)		
Baba psikiyatrik bozukluk	Yok	17 (77,3)	20 (100)	17 (94,4)	18 (100)	0,015*	G0-G1
	Var	5 (22,7)	0 (0)	1 (5,6)	0 (0)		
Baba DEHB**	Yok	20(90,9)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	0,000*	X
	Var	2 (9,08)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Baba anksiyete	Yok	21 (95,5)	20 (100)	17 (94,4)	18 (100)	0,853	X
	Var	1 (4,5)	0 (0)	1 (5,6)	0 (0)		
Anne psikiyatrik bozukluk	Yok	10 (45,5)	16 (80)	15 (83,3)	18 (100)	0,000*	G0-G1,G2,G3
	Var	12 (54,5)	4 (20)	3 (16,7)	0 (0)		
Anne depresyon**	Yok	16 (72,7)	17 (85)	16 (88,9)	18 (100)	0,102	X
	Var	6 (27,3)	3 (15)	2 (11,1)	0 (0)		
Anne anksiyete	Yok	15 (68,2)	18 (90)	17 (94,4)	18 (100)	0,017*	G0-G3
	Var	7 (31,8)	2 (10)	1 (5,6)	0 (0)		

***p<0,05 anlamlı ilişki var, p>0,05 anlamlı ilişki yok; Kikare (X²) testi**

**Grupların hiçbirinde depresif bozukluk tanısı alan baba ve DEHB tanısı alan anne bulunmadığı için tabloda yer verilmemiştir.

Primer SHB grubunda babalarda psikiyatrik bozukluk oranı %22,7 (5 baba) ve annelerde psikiyatrik bozukluk oranı %54,5 (12 anne) olarak saptanmış ve diğer gruplara kıyasla aradaki fark anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p1=0,015; p2=0,000). Psikiyatrik bozukluk olarak annelerde en sık herhangi bir anksiyete bozukluğu (7 anne; %31,8) ve babalarda en sık DEHB (2 baba; %9,08) saptanmıştır.

4.3. Perinatal Özelliklerin Gruplara göre Dağılımı ve İlişkisi

Grupların anne-baba akrabalık ilişkileri, perinatal özellikleri karşılaştırılmış ve Tablo 4.3.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.3.1. Grupların Perinatal Özellikleri

		Primer SHB	Sekonder SHB	SHB Olmayan OSB	Sağlıklı Kontrol	P	Post Hoc
Planlı gebelik	Hayır	7 (31,8)	8 (40)	8 (44,4)	7 (38,9)	0,872	X
	Evet	15 (68,2)	12 (60)	10 (55,6)	11 (61,1)		
Akrabalık	Yok	20 (90,9)	19 (95)	16 (88,9)	13 (72,2)	0,248	X
	Var	2 (9,1)	1 (5)	2 (11,1)	5 (27,8)		
	Yok	18 (81,8)	15 (75)	13 (72,2)	15 (83,3)	0,832	X

Gebelikte hastalık	Var	4 (18,2)	5 (25)	5 (27,8)	3 (16,7)		
Doğum şekli	Normal doğum	8 (36,4)	6 (30)	5 (27,8)	10 (55,6)	0,321	X
	Sezaryen, müdahaleli	14 (63,6)	14 (70)	13 (72,2)	8 (44,4)		
Doğum zamanı	Erken, geç doğum	2 (9,09)	5 (25)	2 (11,1)	1 (5,6)	0,340	X
	Zamanında doğum	20 (90,91)	15 (75)	16 (88,9)	17 (94,4)		
Doğum sonrası bebekte sorun	Yok	10 (45,5)	15 (75)	16 (88,9)	12 (66,7)	0,027*	G0-G2
	Var	12 (54,5)	5 (25)	2 (11,1)	6 (33,3)		

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare (X²) testi

Gruplar arasında prenatal özellikler karşılaştırıldığında anne-baba akrabalık ilişkisi ve planlı gebelik oranları açısından fark bulunmamıştır ($p > 0,05$)

Gruplar arasında natal özellikler karşılaştırıldığında doğum şekli açısından fark bulunmamıştır ($p > 0,05$)

Gruplar arasında postnatal özellikler karşılaştırıldığında postnatal dönemde bebekte sağlık sorunu görülme sıklığı açısından fark saptanmıştır ($p = 0,027$).

Primer SHB grubunda (12 çocuk; %54,5) doğum sonrası bebekte sağlık sorunu görülme oranı en yüksek bulunurken, gruplar arası ikili karşılaştırma sonuçlarına göre sadece Primer SHB grubu ile SHB olmayan OSB grupları arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p = 0,027$). Primer SHB grubunda postnatal dönemde bebekte en sık görülen tıbbi sorunun yenidoğan sarılığı (9 çocuk; %40,9) olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.3.2.)

Tablo 4.3.2. Postnatal Dönem Bebekteki Tıbbi Sorun Türleri

		Primer SHB	Sekonder SHB	SHB Olmayan OSB	Sağlıklı Kontrol
Bebek tıbbi sorun türü	Atriyal septal defekt (kapanmış)	1 (8,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Hipoglisemi	0 (0)	1 (20)	0 (0)	0 (0)
	Morarma	1 (8,3)	1 (20)	1 (50)	0 (0)
	Prematüriteye bağlı akciğer sorunları	1 (8,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Yenidoğan Sarılığı	9 (75)	3 (60)	2 (100)	6 (100)
	Gelişim geriliği	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)
	Yarı damak	1 (8,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Yarı dudak	1 (8,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

4.4. Gelişimsel Özelliklerinin ve Akademik Becerilerinin Gruplara göre Dağılımı ve İlişkisi

Grupların gelişimsel özellikleri ve akademik becerilerini incelemek için gruplar kelime, cümle ve yürüme başlangıç zamanları; tuvalet eğitimi kazanım zamanı; el tercihi; okuma-yazma bilme durumu; okuma-yazma öğrenme zamanı; sene kaybı; okul başarı düzeyi; toplam aldığı özel eğitim süresi; halen özel eğitim alma durumları açısından birbirleriyle karşılaştırılmıştır.

Grupların gelişimsel özellikleri ve akademik becerilerine Tablo 4.4' de ve gruplar arasında anlamlı fark saptanan özelliklere Grafik 4.4.1, Grafik 4.4.2' de yer verilmiştir.

Tablo 4.4. Grupların Gelişimsel Özellikleri ve Akademik Becerileri

		Primer SHB	Sekonder SHB	SHB Olmayan OSB	Sağlıklı Kontrol	P	Post Hoc
Yürüme (ay) ^{KW}		13,55±3,7	15,15±4,69	14,17±4,02	12,61±1,04	0,153	X
Kelime varlığı ve başlama zamanı (ay)	Yok	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0,718	X
	Var	22 (100)	19 (95)	18 (100)	18 (100)		
	Ort±ss ^{KW}	15,64±8,25	27,37±16,76	29,56±16,23	12,17±3,38		
Cümle varlığı ve başlama zamanı (ay)	Yok	0 (0)	5 (25)	1 (5,56)	0 (0)	0,007*	G1-G0,G3
	Var	22 (100)	15 (75)	17 (94,4)	18 (100)		
	Ort±ss ^{KW}	26,05±11,01	45,73±19,24	43,41±20,41	20±5,44		
Tuvalet eğitimi ve kazanım zamanı (ay)	Yok	0 (0)	1 (5)	1 (5,6)	0 (0)	0,590	X
	Var	22 (100)	19 (95)	17 (94,4)	18 (100)		
	Ort±ss ^{KW}	27,36±9,12	51±20,43	40±9,9	25,61±4,97		
El tercihi	Sağ	20 (90,9)	12 (60)	16 (88,9)	17 (94,4)	0,018*	G1-G0,G3
	Sol	2 (9,1)	5 (25)	0 (0)	1 (5,6)		
	Yok	0 (0)	3 (15)	2 (11,1)	0 (0)		
Anaokuluna, kreşe gitme	Hayır	1 (4,6)	1 (5,3)	0 (0)	2 (11,1)	0,628	X
	Evet	21 (95,4)	18 (94,7)	18 (100)	16 (88,9)		
Okula başlama	Hayır	4 (18,2)	6 (30)	3 (16,7)	0 (0)	0,079	X
	Evet	18 (81,8)	14 (70)	15 (83,3)	18 (100)		
Okul başlama yaşı (yıl) ^{KW}		6,44±0,48	6,71±0,47	6,57±0,5	6,22±0,49	0,022*	G1-G3
Okuma/yazma	Bilmiyor	2 (9,5)	10 (50)	7 (38,9)	1 (5,6)	0,002*	G0-G1 G2-G1,G3
	Biliyor	19 (90,5)	10 (50)	11 (61,1)	17 (94,4)		
Okuma/yazma öğrenme zamanı	Okul öncesi	3 (15,8)	6 (60)	2 (18,2)	1 (5,9)	0,036*	G1-G0,G3
	1.sınıf birinci dönem	13 (68,4)	3 (30)	7 (63,6)	15 (88,2)		
	1.sınıf ikinci	3 (15,8)	1 (10)	2 (18,2)	1 (5,9)		

	dönem ve sonrası						
Sene kaybı (sınıf tekrarı)	Hayır	18 (100)	11 (84,6)	14 (100)	18 (100)	0,040*	X
	Evet	0 (0)	2 (15,4)	0 (0)	0 (0)		
Sınıfı	1	2 (11,1)	3 (21,4)	4 (26,7)	3 (16,7)	0,847	X
	2	8 (44,5)	2 (14,3)	4 (26,7)	4 (22,2)		
	3-4	4 (22,2)	5 (35,7)	3 (20)	4 (22,2)		
	5-8	2 (11,1)	3 (21,4)	3 (20)	6 (33,3)		
	9-12	2 (11,1)	1 (7,1)	1 (6,6)	1 (5,6)		
Okul başarı düzeyi	Kötü	0 (0)	3 (21,4)	3 (20)	0 (0)	0,026*	G0-G1,G3
	Orta	9 (50)	2 (14,3)	4 (26,7)	3 (16,7)		
	İyi	9 (50)	9 (64,3)	8 (53,3)	15 (83,3)		
Özel eğitim alma	Hayır	17 (77,3)	0 (0)	4 (22,2)	18 (100)	0,000*	G0-G1,G2 G1-G2,G3 G2-G3
	Evet	5 (22,7)	20 (100)	14 (77,8)	0 (0)		
Özel eğitim süresi ^{KW}		0,41±0,97	5,28±2,87	3,36±2,72	X	0,000*	G0-G1-G2 G1-G2
Halen özel eğitim alma	Hayır	18 (81,8)	0 (0)	6 (33,3)	18 (100)	0,000*	G0-G1,G2 G1-G2,G3 G2-G3
	Evet	4 (18,2)	20 (100)	12 (66,7)	0 (0)		

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare (X²) testi, Kruskal Wallis testi (KW)

Karşılaştırma sonuçlarına bakıldığında;

Sekonder SHB grubunda yer alan bir çocuk hariç tüm gruplardaki çocuk ve gençlerin anlamlı kelimesi bulunmaktaydı. Primer SHB grubu ve Sağlıklı Kontrol grupları arasında kelime başlangıç zamanları açısından farklılık saptanmazken her iki grubunda kelime başlangıç zamanlarının Sekonder SHB ve SHB olmayan OSB gruplarına kıyasla daha erken olduğu bulunmuştur ($p=0,000$).

Primer SHB ve Sağlıklı Kontrol gruplarındaki tüm çocuk ve ergenlerin cümle varlığı oranları, OSB gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,007$).

Primer SHB ve Sağlıklı Kontrol grupları cümle başlangıç zamanları açısından karşılaştırıldığında; Sağlıklı Kontrol grubunda cümle başlangıç zamanının ($20 \pm 5,44$ ay) Primer SHB grubundan ($26,05 \pm 11,01$ ay) anlamlı olarak daha erken olduğu saptanmıştır ($p=0,000$). Her iki grubun cümle başlangıç zamanlarının OSB gruplarına kıyasla anlamlı olarak daha erken olduğu saptanmıştır ($p=0,000$).

Gruplar arası ikili karşılaştırma sonuçlarına göre Sekonder SHB ve SHB olmayan OSB grupları arasında kelime ve cümle varlığı; kelime ve cümle başlangıç zamanları açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tüm gruplarda çocuk ve ergenlerin büyük çoğunluğunun tuvalet eğitimi olduğu görülmüştür (Primer SHB grubunda 22 çocuk (%100); Sekonder SHB grubunda 19 çocuk (%95); SHB olmayan OSB grubunda 17 çocuk (%94,4); Sağlıklı Kontrol grubunda 18 çocuk (%100)).

Tuvalet eğitimini tamamlama zamanının Primer SHB ve Sağlıklı Kontrol gruplarında, OSB gruplarına kıyasla anlamlı olarak daha erken olduğu saptanmıştır ($p=0,000$).

Primer SHB grubu ile Sağlıklı Kontrol grubu arasında tuvalet eğitimini tamamlama zamanı açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sekonder SHB grubu ile SHB olmayan OSB grubu arasında tuvalet eğitimini tamamlama zamanı açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Yürümeye başlama zamanı için gruplar arası fark anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

İlkokula başlama yaşı açısından gruplar karşılaştırıldığında, Sekonder SHB grubu ile Sağlıklı Kontrol grubu arasında fark bulunmuştur ($p=0,022$). Sekonder SHB grubundaki çocuk ve ergenlerin ($6,71\pm 0,47$ yaş) Sağlıklı Kontrol grubundakilere ($6,22\pm 0,49$ yaş) kıyasla anlamlı olarak daha geç okula başladığı saptanmıştır.

Primer SHB grubu (20 çocuk; %90,9); SHB olmayan OSB grubu (16 çocuk; %88,9) ve Sağlıklı Kontrol grubunda (17 çocuk; %94,9) çocuk ve ergenlerde sağ el kullanım oranı Sekonder SHB gruba kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve üç grup arasında sağ el kullanımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Sol el kullanım oranı Sekonder SHB grubunda %25 (5 çocuk) bulunmuş ve aradaki fark diğer üç gruba karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,018$).

Primer SHB grubu (19 çocuk; %90,5) ve Sağlıklı Kontrol grubunda (17 çocuk; %94,4) okuma-yazma bilme oranları OSB gruplarına kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuş ($p=0,018$) ve iki grup birbirleriyle karşılaştırıldıklarında aralarında okuma-yazma oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

OSB gruplarına bakıldığında grupların okuma-yazma bilme oranlarının diğer iki gruptan daha düşük olduğu belirlenmiştir. Sekonder SHB grubunda (okuma-yazma

bilenler 10 çocuk; %50) SHB olmayan OSB grubuna (okuma-yazma bilenler 11 çocuk; %61,1) kıyasla anlamlı olarak daha az okuma-yazma bilen çocuk ve ergen olduğu saptanmıştır (p=0,048).

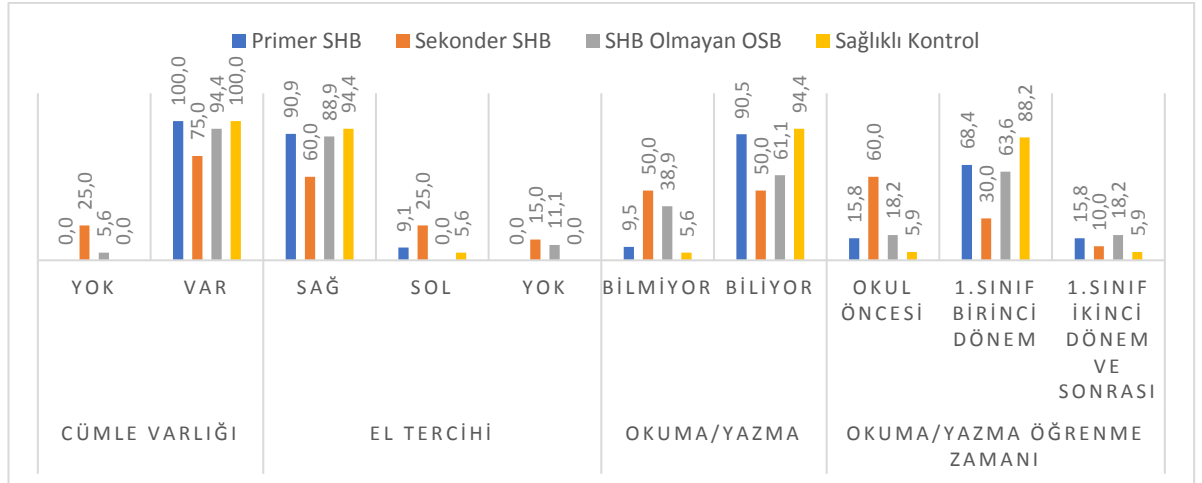
Okul öncesi dönemde okuma-yazma öğrenme oranlarının en yüksek Sekonder SHB grubunda (6 çocuk; %60,0) olduğu belirlenmiş ve bu oran Primer SHB ve Sağlıklı Kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p=0,036). Primer SHB grubu (13 çocuk; %68,4) ve Sağlıklı Kontrol grubunda (15 çocuk; %88,2) okuma-yazmanın ağırlıklı olarak birinci sınıfın ilk dönemi öğrenildiği tespit edilmiştir.

Sekonder SHB grubundaki çocuk ve ergenlerin diğer üç gruptaki çocuk ve ergenlere kıyasla anlamlı olarak daha çok sınıf tekrarı yaptıkları (2 çocuk; %15,4) saptanmıştır (p=0,40).

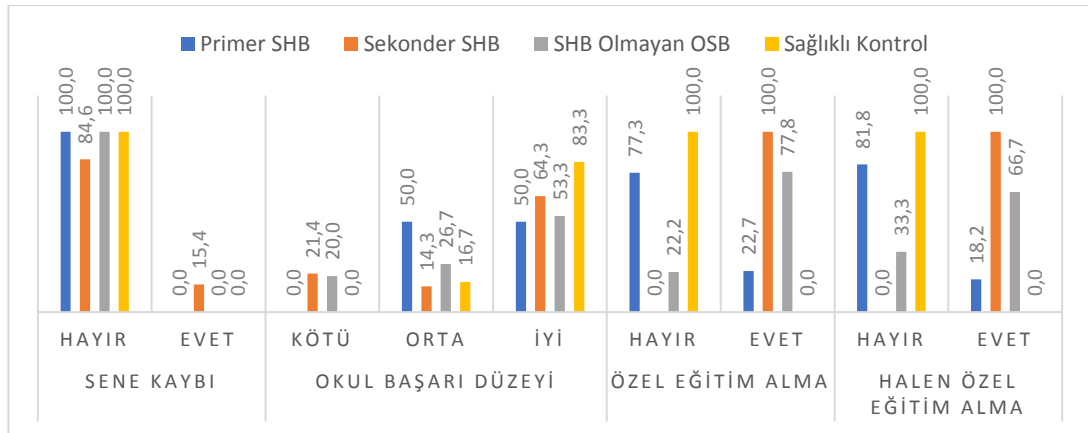
Primer SHB grubu çocuk ve ergenlerin okul başarı düzeyleri (%50 iyi; %50 orta) Sağlıklı Kontrol grubundaki çocuk ve ergenlerin okul başarı düzeylerinden (%83,3 iyi; %16,7 orta) anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p=0,026)

Sekonder SHB grubunda yaşamının bir döneminde özel eğitim alma durumu (%100), toplam özel eğitim alma süresi (5,28±2,87 yıl) ve halen özel eğitime devam etme oranı (%100) diğer gruplara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Sekonder SHB grubunda, grubun tamamı halen özel eğitim almaya devam ediyorken, SHB olmayan OSB grubunda özel eğitime devam etme oranı %77,8 olarak saptanmış ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Primer SHB grubunda halen özel eğitim almakta olan çocuk ve ergenlerin oranı %18,2 (4 çocuk) olarak belirlenmiştir. Bu grupta çocuk ve ergenlerin özel eğitim alanları dil ve konuşma terapisi ve Özgül Öğrenme Bozukluğu özel eğitimi olarak belirlenirken, OSB gruplarındaki çocuk ve ergenlerin OSB belirti ve bulguları için özel eğitim almakta oldukları belirlenmiştir.



Grafik 4.4.1. Grupların cümle varlığı, el tercihi, okuma ve yazma bilme oranları, okuma ve yazma öğrenme zamanları



Grafik 4.4.2. Grupların okulda sene kaybı (sınıf tekrarı), okul başarı düzeyleri, yaşamlarının bir döneminde özel eğitim alma durumları, halen özel eğitime devam etme oranları

4.5. Tıbbi Öykü ve Tedavi Bilgilerinin Gruplara göre Dağılımı ve İlişkisi

Gruplar kronik hastalık, hastane yatışı, ilaç kullanım durumları ve psikiyatrik geçmişleri açısından kıyaslanmış ve özellikler Tablo 4.5.1 ve Tablo 4.5.2’ de gösterilmiştir. Gruplar arasında anlamlı fark saptanan özellikler Grafik 4.5’ de gösterilmiştir.

Tablo 4.5.1. Grupların Tıbbi Öykü ve Farmakolojik Ajan Kullanım Bilgileri

		Primer SHB	Sekonder SHB	SHB Olmayan OSB	Sağlıklı Kontrol	P	Post Hoc
Tanı yaşı ay ^{KW}		6,71±3,07	3,38±1,28	4,81±3,58	X	0,272	X
Bilinen hastalık durumu	Hayır	19 (86,4)	16 (80)	15 (83,3)	16 (88,9)	0,925	X
	Evet	3 (13,6)	4 (20)	3 (16,7)	2 (11,1)		
Hastanede yatış Süre ^{KW}	Hayır	13 (61,9)	12 (63,2)	14 (77,8)	16 (88,9)	0,192	X
	Evet	8 (38,1)	7 (36,8)	4 (22,2)	2 (11,1)		
	Süre ^{KW}	6,88±5,59	6,29±4,19	6,5±2,65	12±12,73		
Sürek ilaç kullanımı (psikotrop ilaç)	Yok	15 (68,18)	9 (45)	9 (50)	18 (100)	0,002*	G3-G0,G1,G2
	Var	7 (31,82)	11 (55)	9 (50)	0 (0)		
Daha önce başvuru	Hayır	2 (9,09)	1 (5)	0 (0)	18 (100)	0,000*	G3-G0,G1,G2
	Evet	20 (90,91)	19 (95)	18 (100)	0 (0)		
Psikiyatrik ilk başvuru yaşı ^{KW}		6,26±3,2	3,1±1,19	4,22±3,49	x	0,445	X
Daha önce psikiyatrik ilaç kullanımı	Kullanmadı	13 (59,09)	7 (35)	6 (33,33)	18 (100)	0,000*	G3-G0,G1,G2
	Kullandı	9 (40,91)	13 (65)	12 (66,67)	0 (0)		
Çocukta nörolojik muayene	Hayır	11 (50)	3 (15)	4 (22,22)	16 (88,9)	0,000*	G3-G0,G1,G2
	Evet	11 (50)	17 (85)	14 (77,78)	2 (11,1)		
Çocukta genetik muayene	Hayır	18 (81,8)	8 (40)	10 (55,6)	18 (100)	0,000*	G3-G1,G2
	Evet	4 (18,2)	12 (60)	8 (44,4)	0 (0)		
Kulak burun boğaz muayene	Hayır	5 (22,7)	0 (0)	1 (5,6)	3 (16,7)	0,073	X
	Evet	17 (77,3)	20 (100)	17 (94,4)	15 (83,3)		
Ek tedavi durumu	Hayır	17 (77,3)	16 (80)	15 (83,3)	18 (100)	0,157	X
	Evet	5 (22,7)	4 (20)	3 (16,7)	0 (0)		

*p<0,05 anlamlı ilişki var, p>0,05 anlamlı ilişki yok; Kikare(X2) testi, Kruskal Wallis testi(KW)

Gruplar, sürekli psikotrop kullanım durumları açısından karşılaştırıldığında Primer SHB grubunda 7 (%31,82); Sekonder SHB grubunda 11 (%55); SHB olmayan OSB grubunda 9 (%50) çocuk ve ergenin aktif olarak psikotrop kullandığı tespit edilmiş, Sağlıklı Kontrol grubunda ise ilaç kullanan çocuk ve ergenin olmadığı tespit edilmiştir. Her üç grubun sürekli psikotrop kullanma oranları Sağlıklı Kontrollere kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,002).

Primer SHB grubunda aktif olarak en sık kullanılan ilaç uzun etkili metilfenidat (%57,2), Sekonder SHB grubunda risperidon (%81,8), OSB olmayan SHB grubunda ise uzun etkili metilfenidat (%51,5) olarak belirlenmiştir.

Sekonder SHB (%65), SHB olmayan OSB (%66,7) gruplarında tanı aldıktan sonra günümüze kadar olan dönemde psikiyatrik ilaç kullanma oranları diğer iki gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p=0,000) (Tablo 4.5.1.) (Grafik 4.5.).

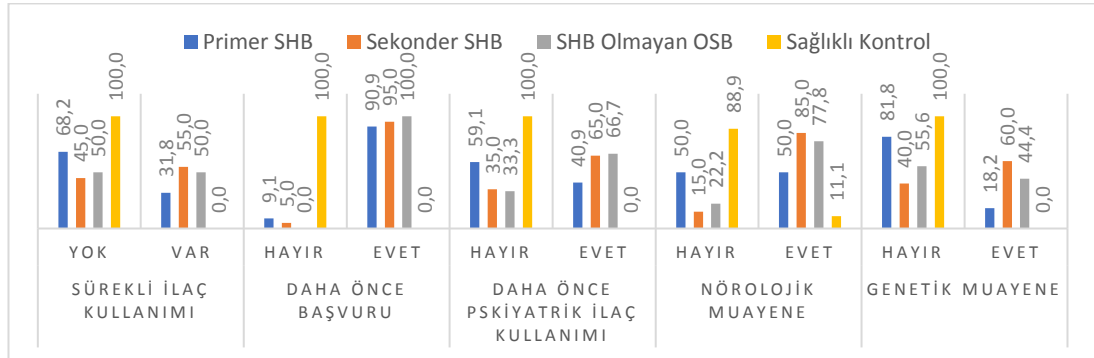
Sekonder SHB (%95), SHB olmayan OSB (%100,0) gruplarında daha önce psikiyatrik başvuru öyküsü bulunması diğer iki gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,000$).

Sekonder SHB (%85), SHB olmayan OSB (%77,8), Primer SHB (%50) gruplarında en azından bir kere nöroloji polikliniğinde muayene olmuş olma oranları Sağlıklı Kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,000$).

Sekonder SHB (%60), SHB olmayan OSB (44,4) gruplarında en azından bir kere genetik polikliniğinde muayene olmuş olma oranları diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0,000$).

Gruplar diğer tıbbi öykü ve farmakolojik ajan kullanımları açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Gruplar arasında tanı alma yaşı, hastane yatış süresi, psikiyatrik ilk başvuru yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).



Grafik 4.5. Grupların sürekli (aktif) ilaç kullanımları, daha önce psikiyatri başvuru öyküleri, daha önce psikiyatrik ilaç kullanım öyküleri, nöroloji polikliniği ve genetik polikliniği muayene öyküleri

Tablo 4.5.2. Grupların Kullandıkları Farmakolojik Ajanlar

	Primer SHB	Sekonder SHB	SHB Olmayan OSB	Sağlıklı Kontrol
Kullanılan ilaç ismi (aktif)				
Aripiprazol	0 (0)	1 (9,1)	3 (33,3)	0 (0)
Uzun etkili metilfenidat	4 (57,2)	2 (18,2)	5 (55,5)	0 (0)
Atomoksetin	1 (14,3)	1 (9,1)	0 (0)	0 (0)
Beta blokör	1 (14,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kısa etkili metilfenidat	3 (42,9)	2 (18,2)	2 (22,2)	0 (0)
Risperidon	2 (28,6)	9 (81,8)	1 (11,1)	0 (0)
Sertralin	0 (0)	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)
Haloperidol	0 (0)	1 (9,1)	0 (0)	0 (0)

4.6. Kardeşlerin ve Yakın Akrabaların Kronik Hastalık ve Psikiyatrik Bozukluk Bilgilerinin Gruplara göre Dağılımı ve İlişkisi

Gruplar, kardeşlerin ve yakın akrabaların tıbbi kronik hastalık durumları ve özellikle OSB ve stereotipik hareket bozukluğu başta olmak üzere psikiyatrik bozukluk bilgileri açısından birbirleriyle karşılaştırılmıştır.

Grupların bahsedilen özellikleri Tablo 4.6' da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Kardeşlerin ve Yakın Akrabaların Tıbbi Kronik Hastalık ve Psikiyatrik Bozukluk Bilgileri

		Primer SHB	Sekonder SHB	SHB Olmayan OSB	Sağlıklı Kontrol	P	Post Hoc
Ailede tıbbi kronik hastalık durumu (anne/baba dışı)	Hayır	22 (100)	20 (100)	18 (100)	17 (94,4)	0,462	X
	Evet	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5,6)		
Ailede psikiyatrik bozukluk durumu (anne/baba dışı)	Hayır	15 (68,18)	16 (80)	15 (83,33)	16 (88,9)	0,473	X
	Evet	7 (31,82)	4 (20)	3 (16,67)	2 (11,1)		
Anne SHB	Hayır	20 (90,91)	20 (100)	18 (100)	18 (100)	0,242	X
	Evet	2 (9,09)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Baba SHB	Hayır	20 (90,91)	19 (95)	18 (100)	18 (100)	0,613	X
	Evet	2 (9,09)	1 (5)	0 (0)	0 (0)		
Kardeş SHB	Hayır	21 (95,45)	17 (85)	15 (83,33)	18 (100)	0,206	X
	Evet	1 (4,55)	3 (15)	3 (16,67)	0 (0)		
Yakın akraba SHB	Hayır	19 (86,36)	20 (100)	17 (94,44)	18 (100)	0,183	X
	Evet	3 (13,64)	0 (0)	1 (5,56)	0 (0)		
Kardeş OSB	Hayır	22 (100)	18 (90)	16 (88,89)	18 (100)	0,224	X
	Evet	0 (0)	2 (10)	2 (11,11)	0 (0)		
Yakın akraba OSB	Hayır	22 (100)	17 (85)	14 (77,78)	18 (100)	0,018*	G0-G1,G2 G3-G1,G2
	Evet	0 (0)	3 (15)	4 (22,22)	0 (0)		

SHB: Stereotipik Hareke Bozukluğu, **OSB:** Otizm Spektrum Bozukluğu

Primer SHB grubunda aile ve yakın akrabalarda stereotipik hareket bozukluğu görülme sıklığı diğer gruplara kıyasla daha yüksek bulunmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Primer SHB grubunda ailede stereotipik hareket bozukluğu görülme sıklığı %22,7, yakın akrabalarda görülme sıklığı %13,64 olarak saptanmıştır (Grafik 4.6.1) (Grafik 4.6.2).

Sekonder SHB grubunda ailelerde stereotipik hareket bozukluğu görülme oranları SHB olmayan OSB grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuş ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

OSB gruplarında yakın akrabalarda OSB görülme oranları diğer iki gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,018$). SHB olmayan OSB grubunda yakın akrabalarda OSB görülme oranı %22,2; Sekonder SHB grubunda %15 saptanmış iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). İki OSB grubunda da kardeşlerde OSB görülme oranı benzer bulunmuştur (Sekonder SHB grubunda %10; SHB olmayan OSB grubunda %11,11).

4.7. Olumsuz Yaşam Olaylarının Gruplara göre Dağılımı ve İlişkisi

Gruplar, olumsuz yaşam olayı yaşama durumu açısından karşılaştırıldıklarında aralarında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.7.1).

Tablo 4.7.1. Olumsuz Yaşam Olayları

		Primer SHB	Sekonder SHB	SHB Olmayan OSB	Sağlıklı Kontrol	P	Post Hoc
Olumsuz yaşam olayı öyküsü	Hayır	16 (72,73)	14 (70)	12 (66,67)	13 (72,2)	0,976	X
	Evet	6 (27,27)	6 (30)	6 (33,33)	5 (27,8)		

* $p<0,05$ anlamlı ilişki var, $p>0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare (X2) testi

Tüm gruplarda çocuk ve ergenlerin maruz kaldığı en sık olumsuz yaşam olayları; ebeveynlerinden 3 aydan daha uzun süre ayrı kalma ve ebeveyn boşanması olarak saptanmıştır.

4.8. Komorbid Psikopatoloji Varlığının Gruplara göre Dağılımı ve İlişkisi

Grupların komorbid psikopatoloji durumları klinik muayene ve K-SADS-PL ile değerlendirilmiştir.

Tablo 4.8.1. Komorbid Psikopatoloji Varlığı

		Primer SHB	Sekonder SHB	SHB Olmayan OSB	Sağlıklı Kontrol	P	Post Hoc
K-SADS ek psikopatoloji	Yok	3 (13,64)	1 (5)	4 (22,22)	18 (100)	0,000*	G3-G0,G2,G1
	Var	19 (86,36)	19 (95)	14 (77,78)	0 (0)		
K-SADS DEHB	Yok	9 (40,91)	1 (5)	4 (23,53)	18 (100)	0,000*	G3-G0,G2,G3
	Var	13 (59,09)	19 (95)	13 (76,47)	0 (0)		
Özgül öğrenme bozukluğu	Yok	16 (72,73)	20 (100)	18 (100)	18 (100)	0,001*	G0-G1,G2,G3
	Var	6 (27,27)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		

* $p<0,05$ anlamlı ilişki var, $p>0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare (X2) testi

Komorbid psikopatoloji oranları Primer SHB grubunda %86,36 (19 çocuk), Sekonder SHB grubunda %95 (19 çocuk), SHB olmayan OSB grubunda %77,78 (14 çocuk) olarak saptanmış ve bu üç grupta da çocuk ve ergenlerin Sağlıklı Kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek komorbid psikopatoloji sahibi oldukları bulunmuştur ($p=0,000$).

Primer SHB (%59,09), Sekonder SHB (%95), SHB olmayan OSB (%76,47) gruplarında komorbid DEHB oranlarının yüksekliği dikkat çekmektedir. Bu üç grupta da en sık komorbid psikopatoloji DEHB olarak saptanmıştır.

DEHB dışında Primer SHB grubunda diğer en sık komorbid psikopatolojiler: Özgül Öğrenme Bozukluğu (ÖÖB) (%27,7), Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu (AAB) (%15,8), Özgül Fobi (%15,8), Dil ve Konuşma Bozuklukları (%15,8), OKB (%15,8) ve Enürezis (%10,6) olarak saptanmıştır (Tablo 4.8.2).

DEHB dışında Sekonder SHB grubunda diğer en sık komorbid psikopatolojiler: Enürezis (%26,4), Özgül Fobi (%15,8), OKB (%10,5) ve Enkoprezis (%10,5), YAB (%5,3) olarak saptanmıştır (Tablo 4.8.2).

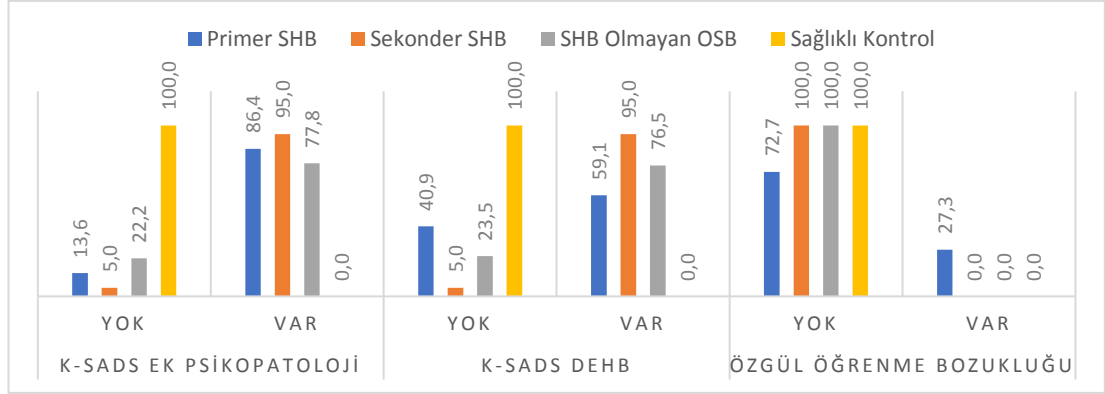
DEHB dışında SHB olmayan OSB grubunda diğer en sık komorbid psikopatolojiler: AAB (%21,4), Özgül Fobi (%21,4), Enürezis (%21,4), YAB (%7,1) olarak saptanmıştır (Tablo 4.8.2).

Tablo 4.8.2. Grupların K-SADS Tanıları

	Primer SHB	Sekonder SHB	SHB Olmayan OSB	Sağlıklı Kontrol	
AAB	3 (15,8)	1 (5,3)	3 (21,4)	0 (0)	
Dil-Konuşma Bozuklukları	3 (15,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Özgül fobi	3 (15,8)	3 (15,8)	3 (21,4)	0 (0)	
K-SADS Tanıları*	Enkoprezis	0 (0)	2 (10,5)	1 (7,1)	0 (0)
Enürezis	2 (10,6)	5 (26,4)	3 (21,4)	0 (0)	
OKB	3 (15,8)	2 (10,5)	1 (7,1)	0 (0)	
Agorafobi	1 (5,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
YAB	0 (0)	1 (5,3)	1 (7,1)	0 (0)	

*Yeme bozukluğu, duygudurum bozuklukları, yıkıcı duygudurum düzenleyememe bozukluğu, psikotik bozukluklar, travma sonrası stres bozukluğu, selektif mutizm, sosyal anksiyete bozukluğu, karşıt olma karşı gelme bozukluğu, davranım bozukluğu, alkol ve madde kullanım bozukluğu herhangi bir belirti/tanısı olan katılımcı olmadığından tabloya eklenmemiştir.

AAB: Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu, **OKB:** Obsesif Kompulsif Bozukluk, **YAB:** Yaygın Anksiyete Bozukluğu



Grafik 4.8. K-SADS ek psikopatoloji, K-SADS DEHB, Özgül Öğrenme Bozukluğu (ÖÖB) oranları

4.9. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) (CARS) Puanlarının Gruplara göre Karşılaştırılması

Çalışmaya alınan çocuk ve ergenlere klinisyen tarafından CARS uygulanmıştır. CARS alt kategori ve total puanlarına dair veriler Tablo 4.9' da verilmiştir.

Tablo 4.9. CARS Puanları

	Primer SHB	Sekonder SHB	SHB Olmayan OSB	Sağlıklı Kontrol	P	Post Hoc
CARS1	1,02±0,11	2,73±0,75	2,17±0,45	1±0	0,000*	G0-G1,G2 G1-G2,G3 G2-G3
CARS2	1±0	2,3±1,08	1,42±0,77	1±0	0,000*	G0-G1,G2 G1-G2,G3 G2-G3
CARS3	1±0	2,8±0,78	1,92±0,46	1±0	0,000*	G0-G1,G2 G1-G2,G3 G2-G3
CARS4	2,84±0,36	3,03±0,62	1,44±0,51	1±0	0,000*	G0-G2 G1-G2,G3 G2-G3
CARS5	1,27±0,7	2,65±0,76	1,39±0,61	1±0	0,000*	G0-G1,G2 G1-G2,G3 G2-G3
CARS6	1±0	2,38±1,01	1,83±1,03	1±0	0,000*	G0-G1,G2 G3-G1,2
CARS7	1±0	2,63±0,69	1,78±0,57	1±0	0,000*	G0-G1,G2 G1-G2,G3 G2-G3
CARS8	1±0	2,25±1,02	1,83±0,87	1±0	0,000*	G0-G1,G2 G3-G1,2
CARS9	1±0	1,98±0,94	1,69±0,96	1±0	0,001*	G0-G1,G2 G3-G1,2
CARS10	1±0	2,23±0,92	1,86±0,8	1±0	0,000*	G0-G1,G2 G3-G1,2
CARS11	1±0	2,88±0,9	2±0,82	1±0	0,000*	G0-G1,G2 G3-G1,2
CARS12	1±0	2,75±0,77	1,83±0,59	1±0	0,000*	G0-G1,G2 G3-G1,2

CARS13	1,91±1,02	2,7±0,89	2,11±0,83	1±0	0,000*	G0-G1,G3 G1-G2,G3 G2-G3
CARS14	1±0	1,8±0,75	1,5±0,8	1±0	0,000*	G0-G1,G2 G3-G1,2
CARS15	1±0	2,85±0,67	2,25±0,55	1±0	0,000*	G0-G1,G2 G3-G1,2
CARS Toplam	17,91±1,48	37,73±8,53	26,83±5,53	14,22±3,3	0,000*	G0-G1, G2-G3 G1-G2,G3 G2-G3

* $p < 0,05$ anlamlı fark var, $p > 0,05$ anlamlı fark yok; Kruskal Wallis testi

Toplam CARS puanı ortalama ve standart sapmaları Sekonder SHB grubunda (37,73±8,53) diğer üç gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksek ölçülmüştür ($p=0,000$) (Primer SHB 17,91±1,48; SHB olmayan OSB 26,83±5,53; Sağlıklı Kontrol 14,22±3,3).

İki OSB grubu (Sekonder SHB ve SHB olmayan OSB) CARS alt kategori puanları açısından karşılaştırıldığında CARS 1 ($p=0,015$); CARS 2 ($p=0,005$); CARS 3 ($p=0,000$); CARS 4 ($p=0,000$); CARS 5 ($p=0,000$); CARS 7 ($p=0,001$); CARS 11 ($p=0,005$); CARS 12 ($p=0,000$); CARS 13 (0,037) ve CARS 15 ($p=0,004$) puanları ortalama ve standart sapma değerleri Sekonder SHB grubunda, SHB olmayan OSB grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. SHB olmayan OSB grubunda Sekonder SHB grubuna kıyasla daha yüksek olan CARS alt kategori puanı ölçümü yoktur (Tablo 4.9).

CARS 4 (Vücut Kullanımı), CARS 13 (Aktivite) alt kategori ve CARS Toplam puanları ortalama ve standart sapma değerleri Primer SHB grubunda, Sağlıklı Kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.9.) ($p_1=0,000$; $p_2=0,001$; $p_3=0,000$).

4.10. Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDKL) Puanlarının Gruplara göre Karşılaştırılması

Çalışmaya alınan çocuk ve ergenlerin ebeveynleri tarafından SDKL ölçeği doldurulmuştur. SDKL alt ölçek puanlarına dair veriler Tablo 4.10' da verilmiştir.

Tablo 4.10. SDKL İrritabilite, Letarji/İçe Kapanma, Stereotipik Davranışlar, Hiperaktivite ve Uygunsuz Konuşma Alt Ölçek Puanları

	Primer SHB	Sekonder SHB	SHB Olmayan OSB	Sağlıklı Kontrol	P	Post Hoc
SDKL İrritabilite	4,14±4,9	12,05±9,83	7,72±7,33	2,33±1,85	0,001*	G1-G0,G3 G2-G3
SDKL Letarji/İçe kapanma	1,86±2,27	10,65±7,47	8±6,79	0,33±0,77	0,000*	G0- G1,G2,G3 G3-G1,G2
SDKL Stereotipik davranışlar	8,95±3,26	8,6±4,58	0±0	0,11±0,47	0,000*	G0-G2,G3 G1-G2,G3
SDKL Hiperaktivite	8,5±8,83	16,5±11,07	9,72±8,58	0,89±1,45	0,000*	G0-G1,G3 G1-G2,G3 G2-G3
SDKL Uygunsuz konuşma	0,82±1,14	3,05±2,37	2±1,91	0,39±0,5	0,000*	G0-G1,G2 G3-G1,G2

*p<0,05 anlamlı fark var, p>0,05 anlamlı fark yok; Kruskal Wallis testi

Primer SHB grubunda Letarji/İçe kapanma (1,86±2,27); Stereotipik davranışlar (8,95±3,26) ve Hiperaktivite (8,5±8,83) alt ölçek puanları ortalama ve standart sapma değerleri, Sağlıklı Kontrol grubu Letarji/İçe kapanma (0,33±0,77); Stereotipik davranışlar (0,11±0,47) ve Hiperaktivite (0,89±1,45) alt ölçek puanları ortalama ve standart sapma değerleriyle karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p1=0,016; p2=0,000; p3=0,001).

Sekonder SHB ve SHB olmayan OSB grupları karşılaştırıldığında, Sekonder SHB grubunda İrritabilite, Letarji/İçe kapanma ve Uygunsuz konuşma alt ölçek puanları ortalama ve standart sapma değerleri daha yüksek bulunmuş ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Stereotipik davranışlar ve Hiperaktivite alt ölçek puanları ise Sekonder SHB grubunda (8,6±4,58; 16,5±11,07) SHB olmayan OSB grubuna (0±0; 9,72±8,58) kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p1=0,000; p2=0,047).

Primer SHB grubu Stereotipik davranışlar alt ölçek puanı (8,95±3,26)

Sekonder SHB Stereotipik davranışlar alt ölçek (8,6±4,58) ile benzer bulunmuştur ve arada anlamlı fark yoktur (p= 0,631).

4.11. Otizm Davranış Kontrol Listesi (Autism Behavior Checklist- AuBC) Puanlarının Gruplara göre Karşılaştırılması

Çalışmaya alınan çocuk ve ergenlerin ebeveynleri tarafından ABC ölçeği doldurulmuştur. ABC alt ölçek puanlarına dair veriler Tablo 4.11.1’ de verilmiştir.

Tablo 4.11.1. ABC Duyusal, İlişki Kurma, Dil becerileri ve Sosyal ve Özbakım Becerileri Alt Ölçek Puanları

	Primer SHB	Sekonder SHB	SHB Olmayan OSB	Sağlıklı Kontrol	P	Post Hoc
ABC Duyusal	0±0	5,9±4,88	2,44±3,87	0±0	0,000*	G0-G1,G2 G1-G2,G3 G2-G3
ABC İlişki Kurma	0±0	12,8±7,8	8,72±7,67	0±0	0,000*	G0-G1,G2,G3 G3-G1,G2
ABC Beden ve Nesne Kullanımı	5,59±2,97	11,3±7	5,17±5,87	0±0	0,000*	G1-G0,G2,G3 G2-G3
ABC Dil becerileri	0,18±0,85	12,5±7,43	7,67±7,04	0±0	0,000*	G0-G1,G2 G1-G2,G3 G2-G3
ABC Sosyal ve Özbakım Becerileri	0,73±1,55	9,85±5,95	7,06±4,11	0±0	0,000*	G0-G3 G0-G1,G2,G3 G3-G1,G2

* $p < 0,05$ anlamlı fark var, $p > 0,05$ anlamlı fark yok; Kruskal Wallis testi

Primer SHB grubunda Beden ve Nesne Kullanımı (5,59±2,97) ve Sosyal ve Özbakım Becerileri (0,73±1,55) alt ölçek puanları ortalama ve standart sapma değerleri Sağlıklı Kontrol grubu Beden ve Nesne Kullanımı (0±0) ve Sosyal ve Özbakım Becerileri (0±0) alt ölçek puanları ortalama ve standart sapma değerlerine kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p_1 = 0,000$; $p_2 = 0,033$).

Sekonder SHB ve SHB olmayan OSB grupları ABC Duyusal (5,9±4,88; 2,44±3,87); Dil Becerileri (12,5±7,43; 7,67±7,04); Beden ve Nesne Kullanımı (11,3±7; 5,17±5,87) ve puanları açısından karşılaştırıldığında, Sekonder SHB grubunda alt ölçek puanları SHB olmayan OSB grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p_1 = 0,011$; $p_2 = 0,043$; $p_3 = 0,007$).

İlişki Kurma (12,8±7,8; 8,72±7,67) ve Sosyal ve Özbakım Becerileri (9,85±5,95; 7,06±4,11) alt ölçek puanları Sekonder SHB grubunda SHB olmayan OSB grubuna kıyasla daha yüksek bulunmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Sosyal ve özbakım becerilerinin DEHB komorbiditesinden etkilenip etkilenmediğini anlamak amacıyla Primer SHB grubunda DEHB tanısı olan ve olmayanların ABC Sosyal ve Özbakım alt ölçek puanları karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma sonuçlarına Tablo 4.11.2’de yer verilmiştir.

Tablo 4.11.2 Primer SHB grubunda ABC Sosyal ve Özbakım Alt Ölçek Puanlarının DEHB Eş Tanı Varlığı ile İlişkisi

DEHB	Kişi sayısı	Ortalama	P
ABC Sosyal	9	9,0	0,144
Özbakım	13,0	13,23	

* $p < 0,05$ anlamlı fark var, $p > 0,05$ anlamlı fark yok; Mann Whitney testi

Primer SHB grubunda DEHB eş tanısı olan ve olmayan katılımcılar arasında ABC Sosyal ve Özbakım alt ölçek puanları açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

4.12. Yenilenmiş Connors Ana Baba Derecelendirme Ölçeği Kısa Türkçe Formu (CADÖ-YK) Puanlarının Gruplara göre Karşılaştırılması

Çalışmaya alınan çocuk ve ergenlerin ebeveynleri tarafından CADÖ-YK ölçeği doldurulmuştur. CADÖ-YK toplam ve alt ölçek puanlarına dair veriler Tablo 4.12’ de verilmiştir.

Tablo 4.12. Connors (Ebeveyn Formu) Ölçek ve Alt Ölçek Puanları

	Primer SHB	Sekonder SHB	SHB Olmayan OSB	Sağlıklı Kontrol	P	Post Hoc
CONNERS Karşı gelme	3,91±3,83	6,05±4,97	4,61±4,41	1,5±1,72	0,001	G0-G3 G1-G3 G2-G3
CONNERS Bilişsel dikkatsizlik	6,09±5,64	14,9±24,74	7,56±5,27	1,39±2,25	0,000	G0-G1,G3 G3-G1,G2
CONNERS Hiperaktivite	4,59±5,1	8,25±5,08	3,72±4,88	0,5±1,1	0,000	G0-G1,G3 G1-G2,G3 G2-G3
CONNERS Toplam	24,64±20,28	38,9±20,95	25,39±17,77	5,67±6,51	0,000	G0-G1,G3 G1-G2,G3 G2-G3
DEHB İndeksi	12,77±9,84	19,5±9,63	13,61±8,73	2,78±3,23	0,000	G0-G1 G0-G3 G1-G3 G2-G3

* $p < 0,05$ anlamlı fark var, $p > 0,05$ anlamlı fark yok; Kruskal Wallis testi

Primer SHB grubu Conners (Ebeveyn formu) tüm alt ölçek ve toplam puanları Sağlıklı Kontrol grubu Conners (Ebeveyn formu) alt ölçek ve toplam puanlarına kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Sekonder SHB ve SHB olmayan OSB grupları Hiperaktivite ($8,25\pm 5,08$; $3,72\pm 4,88$); ve Conners Toplam ($38,9\pm 20,95$; $25,39\pm 17,77$) puanları ortalama ve standart sapma değerleri açısından karşılaştırıldığında, Sekonder SHB grubunda alt ölçek puanları ortalama ve standart sapma değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p_1=0,005$; $p_2=0,028$).

Sekonder SHB ve SHB olmayan OSB grupları Karşı gelme ($6,05\pm 4,97$; $4,61\pm 4,41$); Bilişsel Dikkatsizlik ($14,9\pm 24,74$; $7,56\pm 5,27$) ve DEHB indeksi ($19,5\pm 9,63$; $13,61\pm 8,73$) alt ölçek puanları ortalama ve standart sapma değerleri açısından karşılaştırıldığında, Sekonder SHB grubunda alt ölçek puanları ortalama ve standart sapma değerleri daha yüksek bulunmuş ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

4.13. Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği-Revize-Türkçe Versiyonu (TEDÖ-R-TV) Puanlarının Gruplara göre Karşılaştırılması

Çalışmaya alınan çocuk ve ergenlere klinisyen tarafından TEDÖ-R-TV uygulanmıştır. TEDÖ-R-TV alt kategori puanlarına dair veriler Tablo 4.13.1'de verilmiştir.

Tablo 4.13.1. TEDÖ-R-TV Alt Ölçek ve Toplam Puanları

	Primer SHB	Sekonder SHB	SHB Olmayan OSB	Sağlıklı Kontrol	P	Post Hoc
TEDO-R-TV Stereotipik davranış	3,45±1,79	5,25±2,51	0±0	0±0	0,000*	G0-G1,G2,G3 G1-G2,G3
TEDO-R-TV Kendine zarar verici davranışlar	0,41±1,33	0,95±1,43	0,44±0,92	0±0	0,023*	G3-G1-G2
TEDO-R-TV Kompulsif davranışlar	0,73±1,72	2,95±3,03	2,5±2,43	0±0	0,000*	G0-G1,G2 G1-G3
TEDO-R-TV Törensiz davranışlar	0,14±0,64	3,55±3,5	3,28±3,03	0±0	0,000*	G0-G1,G2 G1-G3
TEDO-R-TV Aynılık davranışları	0,55±1,37	4,75±4,48	4±3,6	0±0	0,000*	G0-G1,G2,G3 G3-G1,G2
TEDO-R-TV Sınırlı ilgi alanı	0±0	2,15±1,84	2±1,64	0±0	0,000*	G0-G1,G2 G3-G1-G2
TEDO-R-TV Toplam	5,18±4,49	19,6±12,1	12,22±8,59	0±0	0,000*	G0-G1,G2,G3 G3-G1,G2

* $p<0,05$ anlamlı fark var, $p>0,05$ anlamlı fark yok; Kruskal Wallis testi

Primer SHB grubu, Sağlıklı Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Stereotipik davranış ($3,45 \pm 1,79$; 0 ± 0) ve Aynılık/Tekdüzelik davranışları ($0,55 \pm 1,37$; 0 ± 0) alt ölçekleri ve TEDÖ-R-TV Toplam ($5,18 \pm 4,49$; 0 ± 0) puanı ortalama ve standart sapma değerleri Primer SHB grubunda Sağlıklı Kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p_1=0,000$; $p=0,033$; $p_3=0,000$). Bunun üzerine Primer SHB grubunda DEHB eş tanısı varlığının sonuçlar üzerine etkisini anlamak için DEHB eş tanısı olan ve olmayanlar grup içerisinde karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma sonuçlarına Tablo 4.13.2’de yer verilmiştir.

Tablo 4.13.2. TEDÖ-R-TV Aynılık/Tekdüzelik Alt Ölçek Puanlarının Primer SHB Grubunda DEHB Eş Tanı Varlığı ile İlişkisi

DEHB	Kişi sayısı	Ortalama	P
TEDO-R-TV- Aynılık davranışı	Yok	9	11,5
	Var	13,0	11,5

* $p < 0,05$ anlamlı fark var, $p > 0,05$ anlamlı fark yok; Mann Whitney testi

Karşılaştırma sonucunda Primer SHB grubunda DEHB eş tanısı olan ve olmayan çocuklar arasında TEDÖ-R-TV Aynılık/Tekdüzelik alt ölçek puanları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Sekonder SHB grubu Stereotipik davranış ($5,25 \pm 2,51$) alt ölçek puanı ortalama ve standart sapma değerleri, Primer SHB grubu Stereotipik davranış ($3,45 \pm 1,79$) alt ölçek puanı ortalama ve standart sapma değerlerine kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,015$).

Sekonder SHB grubu ve SHB olmayan OSB grubu karşılaştırıldığında Stereotipik davranış ($5,25 \pm 2,51$; 0 ± 0) alt ölçek puanı ortalama ve standart sapma değerleri dışında diğer ölçek puanlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sekonder SHB grubunda TEDÖ-R-TV Stereotipik davranış alt ölçek puanı ortalama ve standart sapma değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,000$).

4.14. IL-1 β Plazma Düzeylerinin Gruplara göre Karşılaştırılması

Grupların plazma IL-1 β düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. Plazma değerleri Tablo 4.14 ve Grafik 4.14' te gösterilmiştir.

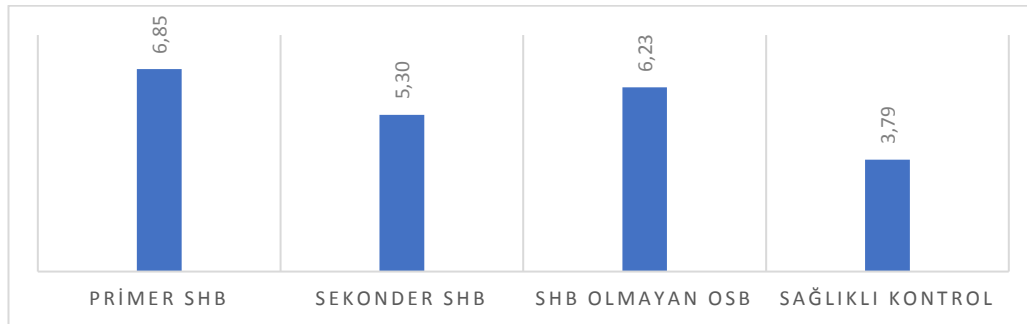
Tablo 4.14. IL-1 β Düzeyleri

	Primer SHB	Sekonder SHB	SHB Olmayan OSB	Sağlıklı Kontrol	P	Post Hoc
IL-1 β	6,85 \pm 8,20	5,30 \pm 7,94	6,23 \pm 2,96	3,79 \pm 1,78	0,013*	G2-G1,G3 G0-G1 G0-G3

* $p < 0,05$ anlamlı fark var, $p > 0,05$ anlamlı fark yok; Kruskal Wallis testi

Primer SHB (6,85 \pm 8,20) ve SHB olmayan OSB (6,23 \pm 2,96) gruplarda IL-1 β düzeyleri Sağlıklı Kontrol (3,79 \pm 1,78) grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,013$).

Sekonder SHB grubu IL-1 β düzeyleri (5,30 \pm 7,94), Sağlıklı Kontrol IL-1 β düzeyleri (3,79 \pm 1,78) ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuş ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$)



Grafik 4.14. IL-1 β düzeyleri

4.15. Psikotrop İlaç Kullananlarda IL-1 β Düzeylerinin Gruplara göre Karşılaştırılması

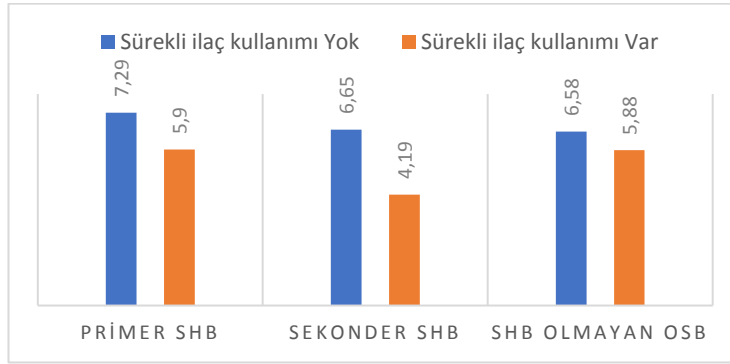
Tüm gruplarda sürekli psikotrop ilaç kullanan hastalar ile kullanmayan hastalar arasında IL-1 β ölçümü bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmamakla ($p > 0,05$) birlikte psikotrop ilaç kullanmayan çocuk ve gençlerin, kullananlara kıyasla IL-1 β düzeylerinin daha yüksek olduğunu görülmüştür (Tablo 4.15) (Grafik 4.15).

Tablo 4.15. Psikotrop İlaç Kullanımı ve IL-1 β Plazma Düzeyleri

IL-1 β	Sürekli ilaç kullanımı		P
	Yok	Var	
Primer SHB	7,29 \pm 9,7	5,9 \pm 3,73	0,944
Sekonder SHB	6,65 \pm 11,64	4,19 \pm 2,9	0,382
SHB Olmayan OSB	6,58 \pm 3,59	5,88 \pm 2,34	0,860

*p<0,05 anlamlı fark var, p>0,05 anlamlı fark yok; Mann Whitney testi

Özellikle psikotrop ilaç kullanımı yoğun olan Sekonder SHB grubunda farkın istatistiksel olarak anlamlı olmasa da belirgin olduğu görülmektedir. Sekonder SHB grubundaki psikotrop ilaç kullanan çocuk ve ergenlerin (11 kişi; %55) tamamı antipsikotik kullanmaktadır (Bkz. Tablo 4.6.1 ve Tablo 4.6.2)

**Grafik 4.15.** Psikotrop ilaç kullanımı ve IL-1 β plazma düzeyleri

4.16. Primer SHB Grubunda DEHB ve IL-1 β Düzeylerinin Karşılaştırılması

Primer SHB grubunda DEHB tanısı varlığının IL-1 β plazma düzeyleri üzerine etkisi anlamak için bu grupta DEHB tanısı olan ve olmayan çocuk ve ergenlerin IL-1 β plazma düzeylerini birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma sonuçlarına Tablo 4.16'da yer verilmiştir.

Tablo 4.16. Primer SHB Grubunda DEHB Tanısı Olan ve Olmayan Katılımcıların IL-1 β Düzeyleri

DEHB	Kişi sayısı	Ortalama	P
IL-1 plazma ölçüm	Yok	9	0,209
	Var	13,0	

*p<0,05 anlamlı fark var, p>0,05 anlamlı fark yok; Mann Whitney testi

Primer SHB grubunda DEHB tanısı olan ve olmayan katılımcıların IL-1 β düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).

4.17. Primer SHB Grubunda Eş Tanıların IL-1 β Düzeylerine Etkisinin Karşılaştırılması

Primer SHB grubunda komorbid psikopatoloji varlığının IL-1 β plazma düzeyleri üzerine etkisi anlamak için bu grupta eş tanısı olan ve olmayan çocuk ve ergenlerin IL-1 β plazma düzeylerini birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma sonuçlarına Tablo 4.17’de yer verilmiştir.

Tablo 4.17. Primer SHB Grubunda Psikiyatrik Eş Tanısı Olan ve Olmayan Katılımcıların IL-1 β Düzeyleri

K-SADS ek psikopatoloji		Kişi sayısı	Ortalama	P
IL-1 plazma ölçüm	Yok	3	8,7	0,464
	Var	19,0	12,0	

*p<0,05 anlamlı fark var, p>0,05 anlamlı fark yok; Mann Whitney testi

Primer SHB grubunda psikiyatrik eş tanısı olan ve olmayan katılımcıların IL-1 β Düzeyleri (p>0,05).

4.18. IL-1 β Düzeylerinin Ölçek Puanları ile Korelasyon Analizleri

Grupların IL-1 β plazma düzeylerinin ölçek puanları ile ilişkisine bakılmıştır. Tablo 4.18’de gösterilmiştir.

Tablo 4.18. IL-1 β Düzeylerinin Ölçek Puanları ile İlişkisi

IL1beta***		Primer SHB	Sekonder SHB	SHB Olmayan OSB	Toplam
CARS1	R	0,017	0,262	0,495*	0,141
	P	0,939	0,265	0,037	0,283
CARS4	R	0,056	0,267	0,032	0,264*
	P	0,803	0,254	0,899	0,042
CARS8	R	X	0,484*	-0,309	-0,025
	P	X	0,030	0,211	0,847
ABC Beden ve Nesne Kullanımı	R	0,518*	0,110	-0,258	0,256*
	P	0,014	0,644	0,301	0,048
TEDO-R-TV stereotipik davranış	R	0,486*	0,467*	X	0,430**
	P	0,022	0,038	X	0,001

*p<0,05 anlamlı ilişki var, p>0,05 anlamlı ilişki yok, 0≤r≤0,25 çok zayıf, 0,26≤r≤0,49 zayıf, 0,50≤r≤0,69 orta, 0,70≤r≤0,89 güçlü, 0,90≤r≤1 çok güçlü; Spearman korelasyon testi

*** Tüm ölçek ve alt ölçek puanları incelenmiş olup korelasyon saptanan ölçek ve alt ölçek puanlarına tabloda yer verilmiştir.

SHB olmayan OSB grubunda CARS 1 puanı ve IL-1 β düzeyleri arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon saptanmıştır ($r=0,495^*$; $p=0,037$).

Sekonder SHB grubunda CARS 8 puanı ve IL-1 β düzeyleri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde korelasyon saptanmıştır ($r=0,484^*$; $p=0,030$).

Primer SHB grubunda ABC Beden ve Nesne Kullanımı alt ölçek puanı ve IL-1 β düzeyleri arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon saptanmıştır ($r=0,518^*$; $p=0,014$).

Primer SHB grubunda TEDO-R-TV Stereotipik davranış alt ölçek puanı ve IL-1 β düzeyleri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde korelasyon saptanmıştır ($r=0,486^*$; $p=0,022$).

Sekonder SHB grubunda TEDO-R-TV Stereotipik davranış alt ölçek puanı ve IL-1 β düzeyleri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde korelasyon saptanmıştır ($r=0,467^*$; $p=0,038$).

5.TARTIŞMA

Stereotipik hareketler ve stereotipik hareket bozukluğu toplumda sık görülen, çocuk ve ergenin sosyal ortamlarda etiketlenmesine yol açan, ancak diğer nörogelişimsel bozukluklarla karşılaştırıldığında daha az araştırılmış nörogelişimsel bir bozukluktur. Aynı zamanda etiyopatofizyolojisi, çeşitli araştırmalarda birbirinden farklı hipotezler öne sürülmekle birlikte günümüzde halen tam olarak aydınlatılamamıştır.

Bu nedenlerle araştırmamızda stereotipik hareket bozukluğunun etiyopatofizyolojisinde önemli olduğunu düşündüğümüz nöroinflamasyon hipotezinde IL-1 β 'nin rolü incelenmiştir.

Stereotipik hareketlerin OSB'ye sıklıkla eşlik etmesinden yola çıkarak iki bozukluğun patofizyolojilerinde ortak mekanizmaların etkili olabileceği hipotezi doğrultusunda stereotipik hareket bozukluğu tanısı bulunan çocuk ve ergenler, stereotipileri bulunan ve bulunmayan OSB tanılı çocuk ve ergenlerle ve sağlıklı kontrollerle sosyodemografik özellikler, klinik özellikler, değerlendirmede kullanılan klinik ölçek puanları ve periferik kan IL-1 β düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Bulunan sonuçlar ve bunlara ilişkin tartışma temel bulgu başlıkları altında tartışılmıştır.

5.1. Sosyodemografik Veriler

Araştırmamızda Primer SHB grubunu oluşturan çocuk ve ergenlerin yaş ortalamasının (ay olarak) 103 \pm 33,25 olduğu ve bu grubun %63,6'sını erkek cinsiyetin oluşturduğu saptanmıştır. Alan yazın incelendiğinde çalışmalarda stereotipik hareket bozukluğunun erkeklerde daha sık görüldüğünün belirtildiği, %56-84 değişen oranlarda erkek çoğunluğu bildirildiği görülmektedir (1, 11, 54, 244, 245). Konuyla ilgili çalışmalar az sayıda ve küçük örneklem gruplarıyla yapılmış olmakla birlikte çalışmamızdaki Primer SHB grubunun cinsiyet dağılımı alan yazınla uyumludur.

Sekonder SHB grubunu oluşturan çocuk ve ergenlerin yaş ortalaması (ay olarak) 108,3 \pm 32,57 bulunmuş, bu grubun %80'nin erkeklerden oluştuğu ve kız/erkek oranı oranının 1/4 olduğu tespit edilmiştir. SHB olmayan OSB grubunu oluşturan çocuk ve ergenlerin yaş ortalaması (ay olarak) 106,67 \pm 30,94 bulunmuş, bu grubun

%83,3 'nün erkeklerden oluştuğu ve kız/erkek oranının 1/5 olduğu saptanmıştır. OSB epidemiyolojisinde cinsiyet farklılıklarının nedenleri hakkında bilinenler kısıtlı olmakla birlikte kimi yazarlar bu durumu, klinik bulguların erkek çocuklarda daha belirgin görülmesi ve kız çocuklarının yetersiz tanı alması ile açıklamaktadır (47, 246). ZYY olmayan OSB olgularında kız/erkek oranı 1/6 ila 1/16 arasında değişirken, OSB'ye orta ile ağır zihinsel yeti yitimi eşlik ettiğinde bu oran tanı alan kız çocuklarının artışıyla birlikte değişmekte ve 1/2 ila 1/1 olmaktadır (247). Bu bilgiler ışığında çalışmamızda OSB gruplarının cinsiyet dağılımlarının alan yazınla uyumlu olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda gruplar arasında çocuk ve ergenlerin yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Yaş ve cinsiyetin çalışma sonuçlarına olan etkisini kontrol etmek amacıyla Sağlıklı Kontrol grubundaki çocuk ve ergenler, diğer üç gruba benzer yaş ve cinsiyet dağılımında seçilmiş (115,56±30,19 ay; %61,7 erkek) ayrıca bu grubun yaş ve cinsiyet dağılım özelliklerinin Primer SHB grubuyla yüksek oranda benzemesine dikkat edilmiştir. Aynı zamanda OSB grupları seçilirken de iki OSB grubunun birbirleriyle yaş ve cinsiyet dağılımları açısından benzer olmasına önem verilmiştir. Bu nedenle araştırmamızda dört grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmaması beklenen ve istenen bir sonuçtur. Çalışma örnekleminin sosyodemografik değişkenler açısından homojenliği, beyin gelişim özelliklerinin yaş ve cinsiyet özellikleriyle farklılaşması nedeniyle nörogelişimsel bozuklukları inceleyen çalışmalar için istenen ve biyolojik belirteçleri çalışmaya avantaj sağlayan bir özelliktir (248). Grupların homojen olması bu açıdan sonuçların güvenilirliğini artırmaktadır.

Sosyodemografik değişkenler açısından önemli olan diğer özellikler ebeveynlerin yaşı, ebeveynlerin eğitim durumları, aile yapısı, kardeş sayısı ve ailenin ortalama aylık gelir düzeyi olarak belirlenmiş ve gruplar bu özellikler açısından incelenmiştir.

Ebeveynlerin yaşı, babaların eğitim düzeyi, aile yapısı ve ailenin ortalama aylık gelir düzeyi açısından gruplar arasında fark saptanmazken, Primer SHB ve Sağlıklı Kontrol gruplarında annelerin eğitim düzeyleri, OSB gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur. Fujiwara 2014 yılında yayınlanan toplum tabanlı çalışmasında düşük anne eğitim düzeyinin, çocuklarda artış gösteren otizm prevalansı ile ilişkili olduğunu

ve 18 aylık çocuklarda otizm riskini belirlemede önemli bir kriter olabileceğini belirtmiştir. Bu çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde baba eğitim düzeyi ve aile geliri OSB grubunda farklı bulunmamıştır (249). Annelerin eğitim düzeyi düşüklüğü ve OSB ilişkisi, May ve arkadaşlarının 2013 yılında yayınlanan çalışmalarında, geniş otizm fenotipiyle ilişkili genetik kırılganlıkları olan annelerin eğitimin düzeylerinin daha düşük ve OSB tanılı çocuklara sahip olma olasılığının daha yüksek olması ile açıklanmıştır (250, 251). Katılımcıları ve ailelerini değerlendirirken, çalışmaya aldığımız çocuk ve ergenlerin annelerinin OSB ve ZYY tanısı olup olmadığını sorgulanmış ancak otistik özellikler gösterip göstermediklerini ve zeka düzeyleri klinik araçlarla değerlendirilmemiştir. Ancak klinik gözlemimiz grup içerisinde spektrum özellikleri gösteren veya IQ düzeyleri normalin altında olan anneler olabileceği yönünde kanaat oluşturmuştur. Bu özelliklere sahip annelerin yüksek akademik başarıya ulaşma olasılıkları daha düşüktür. Ayrıca, alan yazında düşük anne eğitimiyle bağlantılı olarak gebelik sırasında annenin sosyal strese maruz kalma riskini daha yüksek bulan ve bu durumun, hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın (HPA) ve sosyal bilgi işlemede rol oynayan oksitosin sekresyon sistemlerinin DNA metilasyonuna neden olarak yani epigenetik mekanizmalarla OSB patofizyolojisinde etkili olabileceğini rapor eden çalışmalar mevcuttur (252-254). Bahsedilen çalışmalardan farklı olarak alan yazında, OSB riskini yüksek anne eğitim düzeyleri ve yüksek sosyoekonomik seviye ile ilişkilendiren çalışmalar da bulunmaktadır (251). Çalışmamızın bu bulgularının daha net açıklanabilmesi için konuyla ilgili örneklem büyüklüğü daha geniş ve farklı kültürel grupları içeren, ebeveynlerin de klinik araçlarla değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda diğer bir sosyodemografik değişken olan grupların kardeş sayısı incelendiğinde, Sekonder SHB grubundaki çocuk ve ergenlerin diğer gruplara kıyasla daha az kardeşi olduğu saptanmıştır (%50'si tek çocuk). SHB olmayan OSB grubundaki çocuk ve ergenlerin ise tam tersi diğer gruplara göre daha fazla kardeşi olduğunu belirlenmiştir (%33'nün 2 kardeşi var). OSB'nin çok çocuklu, kalabalık ailelerde daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar bulunmakla birlikte, alan yazında OSB'yi ailedeki kişi ve çocuk sayısı ile ilişkilendirmeyen çalışmalar da mevcuttur (255). Çok çocuklu, kalabalık, geniş ailelerde OSB'nin daha sık görüldüğünü belirten

çalışmalar bu durumu annenin stres düzeyi ve uyaran kalitesindeki azalmayla ilişkilendirirken (256); bu hipoteze katılmayan diğer çalışmalar ailedeki kişi sayısından çok ailenin kişi başına düşen gelir düzeyinin önemli olduğunu savunmaktadır (255). Çalışmamızın bulgularına bakıldığında iki OSB grubunda birbirinin zıttı durumların söz konusunu olduğu görülmektedir. Gruplardaki OSB tanılı çocuk ve ergenlerin semptom şiddeti incelendiğinde, SHB olmayan OSB grubundakilerin daha hafif şiddette OSB kliniğine sahip çocuk ve ergenlerden oluştuğunu ve OSB tanısı olan çocuğun ilk çocuktan ziyade ikinci ya da üçüncü çocuk olduğu dikkat çekmektedir. Sekonder SHB grubundaki çocuk ve ergenlerinse ağırlıklı olarak orta ve ağır şiddette OSB kliniğine sahip çocuk ve ergenlerden oluştuğunu ve OSB tanısına sahip çocuğun genellikle ilk çocuk ve grubun yarısının tek çocuk olduğunu görülmektedir. Bulgularımız doğrultusunda orta ve ağır şiddetteki OSB kliniğindeki bir çocuğa bakım vermenin hem maddi hem de manevi açıdan aileleri daha çok zorlayabileceği için daha az sayıda çocuk sahibi olmayı tercih etmiş olabilecekleri düşünülebilir. Araştırmamızda aynı zamanda bu düşüncemizi detaylandıran ek bir klinik değerlendirme yapılmamış olmakla birlikte tek çocuk sahibi olan ailelere bu tercihlerinin nedeni sorulmuş ve aldıkları genetik danışmanlıkla ikinci bir OSB tanılı çocuk sahibi olma risklerinin artmış olduğu konusunda bilgilendirildiklerini ve bu konuda endişe duydukları için ikinci bir çocuk planı yapmadıklarını belirtmişlerdir. Çalışmamızın bulguları bu ailelerin büyük çoğunluğunun en azından bir kere genetik polikliniğinde değerlendirilmiş olduğunu göstermektedir (Sekonder SHB %60; SHB olmayan OSB %44). Bu da bize nörogelişimsel bozukluk olgularında genetik danışmanlığın önemini bir kez daha göstermektedir. Çalışmamızın bulguları aynı zamanda gelecekte konuyla ilgili daha detaylı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulduğunu işaret etmektedir.

Primer SHB grubundaki ailelerin %59,1'nin iki çocuklu, %4,5'nun üç çocuklu oldukları ve Sağlıklı Kontrol (iki çocuklu %38,9; üç çocuklu %50) grubundaki ailelerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha az çocuk sahibi oldukları saptanmıştır. Bununla birlikte her iki gruptaki ailelerin çocuk sayıları yaşadığımız toplumla uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Primer stereotipik hareket bozukluğu etiolojisinde kardeş sayısının ve aile yapısının etkisini araştıran bir çalışmaya alan yazında rastlanmamıştır. Bulgumuz bu yönden hasta örnekleme küçüklüğüne rağmen alan yazına katkı

sunmaktadır. Bu bozukluğun sosyodemografik ve klinik özelliklerini araştıran, buradan çıkan sonuçları etiyolojik önem açısından değerlendiren büyük örneklemlili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ebeveynlerin mevcut tıbbi medikal hastalıkları açısından dört grup incelendiğinde gruplar arasında fark saptanmamış olduğu halde psikiyatrik bozukluk varlığı açısından dört grup incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır.

Çalışmamızda Primer SHB grubundaki babalarda psikiyatrik bozukluk tanı oranı %22,7; annelerde psikiyatrik bozukluk tanı oranı %54,5 bulunmuş ve bu oranların diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Psikiyatrik bozukluk olarak annelerde en sık anksiyete bozukluklarının (%31,8) babalarda ise DEHB'nin (%9,08) görüldüğünü saptanmıştır. Mahone ve arkadaşları tarafından yapılan, kompleks motor stereotipileri olan 40 çocuğun 1993-2003 yılları arasında izlendiği uzunlamasına izlem çalışmasında çalışmaya alınan çocukların ailelerinde stereotipi öyküsü %25, tik bozukluğu görülme oranları %33, DEHB görülme oranları %10 ve duygudurum-anksiyete bozukluğu görülme oranları %38 olarak belirlenmiş, ailelerde psikiyatrik bozukluk görülme sıklığının artmış olduğu belirtilmiştir (244). Nörogelişimsel bozukluğu bulunan çocuklarının ebeveynlerinde ve kardeşlerinde nörogelişimsel bozuklukların ve diğer psikiyatrik bozukluklarının daha sık görüldüğü bilinmektedir (257). Çalışmamızda Primer SH grubundaki ebeveynlerde duygudurum-anksiyete bozukluğu ve DEHB görülme oranları örnek verilen çalışmanın sonuçlarını doğrular niteliktedir.

Sekonder SHB grubundaki annelerde psikiyatrik bozukluk görülme sıklığı (%20) SHB olmayan OSB grubundaki annelerde psikiyatrik bozukluk görülme sıklığından (%16,7) daha yüksek bulunmuştur. Luhrs ve arkadaşları 2017 yılında yaptıkları ve OSB'de ailesel psikiyatrik bozukluk oranları ile de novo genetik mutasyonlar arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında OSB semptom şiddeti yüksek olan çocukların ebeveynlerinin, OSB semptom şiddeti düşük olan çocukların ebeveynlerine kıyasla stres seviyelerinin daha yüksek olduğunu ve daha fazla psikiyatrik tanı aldıklarını göstermişlerdir. Bu bulguyu semptom şiddeti yüksek OSB tanılı çocuğu olan ailelerin genetik kırılganlıklarının ve dolayısıyla de nova mutasyon meydana gelme oranlarının daha yüksek olması ile açıklamışlardır (258).

Çalışmamızda ebeveynlerin stres seviyesi ölçülmemiş olsa da alan yazında otizm semptom şiddetinin ebeveyn stres seviyelerini arttırdığını gösteren başka çalışmalar da bulunmaktadır (259). Ayrıca aileler ile yapılan klinik görüşmelerde, primer ve sekonder stereotipik hareket bozukluğu olan olgularda, çocuğun hayatı için işlevsellik bozucu etkisi olan başka semptomları da olmasına rağmen ailelerin en çok düzelmesini istedikleri semptomların başında stereotipilerin geldiği gözlenmiştir. Dolayısıyla stereotipinin gözle görülür ve toplum içinde dikkat çeken bir bulgu olmasının da hasta ve aile için damgalanma yarattığı ve stres düzeylerinin artmasında katkısı olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda grupların prenatal, natal ve postnatal özellikleri incelenmiş, Primer SHB grubunda doğum sonrası bebeklerde daha çok sağlık sorunu yaşandığı tespit edilmiştir. Diğer özellikler açısından gruplar benzer bulunmuştur.

Çalışmamızın sonuçlarına göre Primer SHB grubundaki çocukların yarısından fazlası bu dönemde takip ve/veya tedavi gerektiren bir sağlık sorunu yaşamıştır (%54,5).

Alan yazında primer stereotipik hareket bozukluğu tanılı çocukların annelerinin gebelik dönemlerini ve doğum sonrası bebeğin sağlık durumunu araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak genel olarak nörogelişimsel bozuklukların patofizyolojisinde prenatal ve perinatal dönemlerin önemi birçok çalışmada gösterilmiştir (260-262). Ayrıca motor gelişimin en kritik evrelerinden biri myelinizasyonun sürdüğü postnatal dönem olarak bilinmektedir (263, 264). Bu nedenle bu dönemde yaşanan santral sinir sistemini etkileyebilecek tıbbi bir sorun yaşanmasının hareket ile ilişkili bir bozuklukta rol oynayabileceği düşünülebilir.

Araştırmamızda bu dönemde en sık görülen tıbbi sorunun ise yenidoğan sarılığı (%40,9) olduğu tespit edilmiştir. Neonatal dönemde bilirubine maruz kalmanın, gelişmekte olan merkezi sinir sistemine, özellikle bazal ganglionlara ve serebelluma zarar verebildiği bu nedenle motor semptomlara ve hareket bozukluklarına yol açabildiği çeşitli çalışmalarda görüntüleme yöntemleri kullanılarak gösterilmiştir (265).

Neonatal indirekt hiperbilirubinemi (yenidoğan sarılığı), total serum bilirubin konsantrasyonunun (TSB) ölçülmesiyle rutin olarak değerlendirilen doğumdan sonraki ilk 2 hafta içinde term ve prematüre bebeklerin çoğunda değişen derecelerde ortaya çıkan genellikle iyi huylu bir tablodur (266). Hem term hem de preterm bebeklerde, direkt bilirubin konsantrasyonu çok ihmal edilebilir düzeydedir veya yenidoğan döneminde tespit edilemez; bu nedenle, TSB esas olarak indirekt bilirubin konsantrasyonunu yansıtır. İndirekt bilirubin, vasküler sistemdeki kırmızı kan hücrelerinin parçalanmasından üretilir. Neredeyse tamamı (%99.9) dolaşımda hemen proteinlere (esas olarak albümin) bağlanır ve direkt bilirubini oluşturmak üzere konjuge edildiği karaciğer hücreleri tarafından alınana kadar bağlı bir form olarak dolaşır. Protein bağlanması, kısmen yağda çözünen indirekt bilirubinin KBB'ni geçmesini ve beyin hasarına neden olmasını önler. Bununla birlikte, indirekt bilirubinin bir kısmı proteinlere bağlı değildir ve dolaşımda serbest olarak bulunur. İndirekt hiperbilirubinemi durumunda serbest dolaşan indirekt bilirubin miktarı artar. Bu serbest veya bağlanmamış indirekt bilirubin, KBB'ni geçme ve nörotoksisiteye neden olma potansiyeline sahiptir. Bilirubinin neden olduğu nörotoksisitenin nöropatolojik bulgusu, azalmış purkinje hücresi sayısı ile birlikte serebellar hasar ile karakterizedir (267). Prematür bebekler, KBB'si daha geçirgen ve nöronal duyarlılıklarının daha fazla olması nedeniyle term bebeklere kıyasla bilirubin kaynaklı nörotoksisiteye karşı daha açık ve savunmasızdırlar (268-271).

Nörogörüntüleme ve elektrofizyolojik çalışmalardan elde edilen bulgular, serebellumun sadece motor fonksiyonu için önemli olmadığını, aynı zamanda duyuşal fonksiyonlar ve bilişsel görevlerde de aktif olarak rol aldığını göstermektedir (272-274). Limperopoulos ve arkadaşları (2007) ve Kern (2003), beynin duyuşal korteksleri de dahil olmak üzere serebellum ve serebral korteks arasındaki anatomik ve fonksiyonel etkileşimler nedeniyle, serebellar hasarın OSB'nin anormal beyin gelişiminde merkezi bir rol oynayabileceğini varsaymışlardır (274, 275).

OSB tanılı çocukların postmortem beyin dokularının inceleyen çalışmalardan elde edilen nöropatolojik bulgular, otistik çocukların hem vermis hem de serebellar hemisferleri içeren serebellar hipoplazilerinin olduğunu ve serebellumun purkinje ve granül hücrelerinin sayısının önemli ölçüde azaldığını göstermektedir (126, 276, 277). OSB'de serebellar hipoplazi Courchesne ve arkadaşları (1988) ve Courchesne (1991),

1995) tarafından OSB tanılı çocuklarla yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında da gösterilmiştir (278-280). Limperopoulos 2009 yılında yayınlanan çalışmasında, çeşitli beyin görüntüleme yöntemleri kullanarak, prematüre bebeklerde serebellum hasarı ve bozulmuş serebellar büyümenin yüksek Modifiye Edilmiş Erken Çocukluk Dönemi Otizm Tarama Ölçeği (M-CHAT) puanları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (281). Ortaya çıkan bulgular ışında bu araştırmacılar yenidoğan sarılığını OSB risk faktörü olarak nitelendirmişlerdir.

Bununla birlikte alan yazında böyle bir ilişkinin gösterilemediğini rapor eden çalışmalar da mevcuttur (282). Bu çalışmalar; OSB ile yenidoğan sarılığını ilişkilendiren çalışmaların genellikle preterm çocuklarda bu ilişkiyi gösterdiklerini ve hafif ve ılımlı bilirubin yüksekliklerinden ziyade daha ağır yüksekliği olan yenidoğanlarda bu durumun söz konusu olabileceğini belirtmişlerdir (282, 283). Çalışmaya dahil ettiğimiz Primer SHB ve OSB gruplarındaki çocuk ve ergenlerden yenidoğan sarılığı geçirenlerin özellikleri incelendiğinde zamanında doğdukları ve kan değişimi gerektirmeyen hafif orta şiddette sarılık geçirdikleri görülmektedir. Çalışmamızın bu bulguları stereotipik hareket bozukluğu ve OSB etiolojisinde yenidoğan sarılığının etkilerini araştıran geniş örneklemliler, farklı şiddette sarılık geçiren çocukların dahil edildiği araştırmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Araştırmamızda gelişimsel dönem özelliklerini incelemek amacıyla gruplar ilk kelimeler, cümle kurma, yürüme ve tuvalet eğitimi zamanı açısından karşılaştırıldıklarında, Primer SHB grubundaki çocuk ve ergenlerin, Sağlıklı Kontrol grubundaki çocuk ve ergenlerle karşılaştırıldığında daha geç cümle kurmaya başladıkları saptanmıştır. Bu bulgu primer stereotipik hareket bozukluğu tanısı olan çocukların sağlıklı kontrollere kıyasla dil-konuşma gecikmesi ve motor gelişimlerinde gecikme olduğunu bildiren çalışmalarla uyumlu bulunmuştur (15, 35, 284). Bununla birlikte nörogelişimsel bozuklukları olan çocukların gelişim alanlarında (örn: dil ve konuşma, ince ve kaba motor beceriler) gecikmeler olabildiği bilinmektedir (285).

Araştırmamızda Primer SHB grubundaki çocuk ve ergenlerin akademik becerilerini incelemek amacıyla okul öncesi eğitim durumları, ilkokula başlama yaşları, okuma-yazma öğrenme zamanları, okul başarıları ve okulda sene kaybı

yaşayıp yaşamadıkları Sağlıklı Kontrol grubundaki çocuk ve ergenlerle karşılaştırılmış ve okul başarıları dışındaki özellikler benzer bulunmuştur.

Okul başarı düzeyleri karşılaştırıldığında Primer SHB grubundaki çocuk ve ergenlerin okul başarı düzeyleri (%50 iyi; %50 orta) Sağlıklı Kontrol grubundaki çocuk ve ergenlerin okul başarı düzeylerinden (%83,3 iyi; %16,7 orta) anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Oakley ve arkadaşları primer kompleks motor stereotipi tanısı olan 31 çocukla yaptıkları izlem çalışmasında, çalışmaya alınan çocukların %59'nun ders başarılarını etkileyebilecek çeşitli zorluklar (örn; dikkat/odaklanma problemleri, dil-konuşma bozuklukları, akran zorbalığı) yaşadıklarını bildirmişlerdir (25). Araştırmamızda, Primer SHB grubunda çalışmaya dahil edilen çocuk ve ergenlerin komorbid psikopatolojilerinin (DEHB gibi) ders başarılarını olumsuz etkilemiş olabileceğini ayrıca stereotipleri nedeniyle sınıf ortamında tipik gelişen yaşlıtlarına kıyasla daha sık etiketlenmelerinin ve zorbalığa uğramalarının ders başarılarını olumsuz etkilemiş olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızın bu bulgusu stereotipik hareket bozukluğu olan çocukların eğitim destek ihtiyaçlarının, erken dönem tespit ve müdahalenin, önleyebilmeye yönelik çalışmaların önemine işaret etmektedir.

OSB gruplarının akademik becerileri incelendiğinde grupların büyük kısmının okuma-yazmayı öğrenemediği saptanmıştır. Sekonder SHB grubundaki çocukların %50'si okuma yazma bilirken SHB olmayan OSB grubunda bu oran %61,1 olarak belirlenmiştir ve çocukların diğer gruplara kıyasla okul yaşamında daha çok sınıf tekrarı yaptıkları saptanmıştır. McIntyre ve arkadaşları OSB tanılı çocuk ve ergenlerin okur yazarlık profillerini ve okuldaki destek ihtiyaçlarını incelemek amacıyla yakın zamanda yaptıkları çalışmada, çalışmaya aldıkları 544 OSB tanılı ergeni okur-yazarlık durumlarına göre dört profile ayırmış ve destek ihtiyaçlarını belirlemiştir (Birinci profil: Acil Okuryazarlık/Kapsamlı Destek; İkinci profil: Düşük Okuryazarlık/Yoğun Destek; Üçüncü profil: Ortalama Okuryazar/Orta Düzey Destek; Dördüncü profil: Ortalama Okuryazarlık/Sınırlı Destek). Çalışmada ilk iki profilin okuma yazma bilmeyen ya da okuma-yazma becerileri açısından yoğun şekilde destek ihtiyacı olan ergenlerden oluşturulduğu ve bunların oranının %46,4 olduğu, OSB semptom şiddeti arttıkça okur-yazarlığın düştüğü rapor edilmiştir (286). Davidson ve Ellis Weismer 2014 yılında yaptıkları çalışmalarında ise OSB tanılı öğrencilerin %33-65'nin

okuduklarını anlayamadıklarını ve okuma-yazma odaklı standart eğitime yetersiz yanıt verdiklerini vurgulamışlardır (287). Bizim çalışma bulgularımızdaki okur yazarlık oranları da bu çalışmalarla benzer bulunmuştur. Ayrıca gruplardaki çocukların çoğu özel eğitim desteği alıyor olmalarına rağmen okuma-yazar oranlarını tahmin ettiğimizden daha düşük tespit edilmiştir (Özel eğitim alma oranları Sekonder SHB grubunda %100; SHB olmayan OSB grubunda %77,8). Çalışmamızın bulguları ülkemizdeki OSB tanılı çocuk ve ergenlerin okuma-yazma becerilerini ve çözüm önerilerini değerlendiren kapsamlı çalışmalara ve müdahale programlarına duyulan ihtiyaca dikkat çekmektedir.

Sekonder SHB grubunun okuma-yazma bilen yarısında okuma-yazmayı öğrenme zamanlarının çoğunlukla okul öncesi dönem olduğu görülmüştür. Okul öncesi dönemde okuma-yazmayı öğrenen çocukların özellikleri incelendiğinde, bu çocukların daha erken yaşlarda tanı aldıkları, tanı alır almaz özel eğitime başladıkları ve düzenli devam ettikleri, CARS, SDKL, ABC, Conners ölçek ve alt ölçek puanlarının ve dolayısıyla semptom şiddetlerinin daha düşük olduğu görülmektedir. Bu bulgularımız da yazınla uyumlu olarak OSB'de bilişsel düzeyin, erken tanı ve düzenli eğitsel sürecin, semptom şiddeti ve kazanılabilen, akademik beceriler üzerindeki etkisi ve önemini göstermektedir (288-291).

Primer SHB grubu (20 çocuk; %90,9); SHB olmayan OSB grubu (16 çocuk; %88,9) ve Sağlıklı Kontrol grubunda (17 çocuk; %94,9) çocuk ve ergenlerin sağ el tercih oranları, Sekonder SHB gruba kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuş, bu üç grup arasında ise sağ el kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Sol el kullanım oranı Sekonder SHB grubunda %25 (5 çocuk) bulunmuş ve aradaki fark diğer üç gruba karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Mahone ve arkadaşları 2014 yılında yayınlanan primer kompleks motor stereotipileri olan 57 çocukla yaptıkları ve bu çocukların nörofizyolojik özelliklerini araştırdıkları ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırdıkları çalışmalarında, stereotipileri olan grubun %86'sının sağ el, %11'nin sol el ve %3'nün karışık el tercihi olduğunu, bulunan oranların sağlıklı kontrollerle benzer olduğunu belirtmişlerdir (57). Çalışmamızdaki Primer SHB grubunda ağırlıklı olarak sağ el tercihinin olması ve oranlarının sağlıklı kontrollerle benzer olması alan yazındaki bu çalışmayla uyumludur. Gillberg, OSB tanılı çocukların el tercihlerini değerlendirdiği

çalışmasında OSB grubundaki çocukların %62' sinin sol el tercihi olduğunu belirtmiş ve solak OSB tanılı çocukların semptom şiddetinin daha yüksek olduğunu rapor etmiştir (292). Güncel çalışmalar, el tercihinin gelişim sırasında sol/sağ vücut asimetrisini oluşturan biyolojik yollar tarafından belirlendiğini, siliaların bu süreçte kilit bir rol oynadıklarını göstermektedir. Bununla birlikte ÖÖB için aday genlerin silia oluşumunda görev alan genler olduğu gösterilmiştir (293-296). Korpus kallozum anomalileri gibi beyin orta hat patolojilerinde de silia defektleri ve hareket kusurları suçlanmaktadır (297). Bu bulgular, nörogelişimsel süreçte vücutta sağ/sol asimetrisi oluşturmaya yönelik mekanizmaların beyin orta hat yapıları gelişimi için de kullanıldığını ve bunun da el tercihi ve okuma yeteneği gibi özellikleri etkilediğini göstermektedir (298). Aynı zamanda siliaların nöranal migrasyon, aksonal rehberlik ve kortikal gelişim sürecinde merkezi rolleri bulunduğu gösterilmiştir (299). Fonksiyonel ve yapısal görüntüleme çalışmaları, hayvan modelleri ve nöropatolojik çalışmalar nöral migrasyon kusurları olan pakigiri, displazi, heterotopi ve beyin orta hat defekt anomalilerinin OSB'de daha sık görüldüğünü göstermektedir (300). Bununla birlikte nöronal migrasyon sürecinde mikrogial aktivitenin ve IL-1'in rolünden genel bilgiler bölümünde bahsedilmiştir. Bu bilgiler ışığında OSB'de artmış sol el kullanım oranlarının nöroinflamatuvar mekanizmaların etkisindeki nöronal migrasyon sürecindeki aksaklıkla ilişkili olduğu düşünülebilir. Aynı zamanda bu sürece, prenatal dönem özelliklerinin etkisi de araştırmacılar tarafından vurgulanmaktadır. İsveçli araştırmacılar, yaptıkları çalışmalarında gebelik sürecinde maternal distres tespit ettikleri annelerin bebeklerinin ileride sol ve karışık el tercih oranlarının daha yüksek olduğunu, daha sık dil-konuşma problemleri yaşadıklarını ve daha yüksek oranlarda DEHB tanısı aldıklarını ve bu annelerde daha sık psikiyatrik bozukluk görüldüğünü belirtmişlerdir (301). Çalışmamızda da Sekonder SHB grubu annelerinin psikiyatrik tanı oranı daha yüksek bulunmuştur. Dolayısıyla anne karnında maruz kalmış olabilecekleri yüksek stres de beyin lateralizasyon süreçlerini etkilemiş ve sol el kullanım oranlarını arttırmış olabilir.

5.2. Klinik Veriler

Araştırmamızda stereotipik hareket bozukluğu etiolojisinde genetik etmenlerin rolünü araştırmak amacıyla stereotipik hareket bozukluğu tanısı olan çocuk

ve ergenlerin ailelerinde ve yakın akrabalarında stereotipik hareket bozukluğu görülme sıklığı oranları incelenmiştir.

Alan yazında stereotipik hareket bozukluğu patofizyolojisinde genetik geçişin rolünü araştıran çeşitli çalışmalarda %17-39 arasında değişen sıklıklarda aile öyküsü bildirdikleri görülmektedir (3, 5, 43). Çalışmamızda önceki çalışmalarla uyumlu olarak stereotipik hareket bozukluğu tanısı olan çocukların ailelerinde stereotipik hareket bozukluğu görülme sıklığı %22,7; yakın akrabalarında ise %13,64 olarak saptanmıştır.

Bununla birlikte çalışmamızda OSB gruplarındaki çocuk ve ergenlerin ailelerinde de stereotipik hareket bozukluğu sıklığının artmış saptanmıştır (Sekonder SHB grubunda %20,0; SHB olmayan OSB grubunda %16,6). Alan yazında OSB tanısı olan çocuk ve ergenlerin ailelerinde stereotipik hareket bozukluğu sıklığını değerlendiren bir çalışma bildiğimiz kadarıyla bulunmamaktadır. Çalışmamız bu açıdan alan yazına yeni bir katkı sağlamaktadır ve nörogelişimsel hastalıklardaki genetik yükün fazlalığına dair bilgilerle de uyumludur (302, 303).

Çalışmamızda OSB gruplarında çocuk ve ergenlerin yakın akrabalarında OSB görülme oranları iki OSB grubunda benzer, diğer iki gruba kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Sekonder SHB grubunda %15; SHB olmayan OSB grubunda %22,2). OSB'nin kalıtsallığını araştıran yakın tarihli toplum temelli bir çalışmada OSB tanısı olan bir kişinin yakın akrabalarında OSB görülme sıklığı %0.3-0.8; üvey kardeşlerinde OSB görülme sıklığı %2.5-6 arasında bildirilmiştir. Psikiyatrik ve nörogelişimsel bozuklukların ailesel kümelenme özelliği vurgulanarak paylaşılan ortak genetik mirasın etkisiyle akrabalık ve yakınlık derecesi arttıkça relatif riskin katlanarak artış gösterdiği rapor edilmiştir (304). Örneklemimizin klinik örneklem olması, beklenenin üstünde bir tanı oranı saptanmış olmasına yol açmış olabilir.

İki OSB grubunda, kardeşlerde OSB görülme oranı benzer bulunmuştur (Sekonder SHB grubunda %10, SHB olmayan OSB grubunda %11,11). Alan yazına bakıldığında OSB tanılı çocukların kardeşlerinde OSB görülme oranını %2-8 arasında bildiren çalışmalar olduğu görülmektedir (305-307). Consantino ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptıkları çalışmada ise, kardeşlerde OSB görülme oranı %11 olarak bildirilmiş, ayrıca OSB tanısı almayan kardeşlerin %20'sinde dil gecikmesi öyküsü

olduğu ve bunların yarısının otistik konuşma nitelikleri sergilediği rapor edilmiştir (308). Çalışmamızın bu bulgusu alan yazınla benzer bulunmuştur.

Araştırmamızda alan yazınla benzer olarak Primer SHB grubunda çocuk ve ergenlerin %86,6'sı en az bir komorbid psikiyatrik bozukluğa sahip olduğunu saptanmıştır. Alan yazında bu oran %50-92 olarak bildirilmektedir (1, 5). Bu grupta yine alan yazınla uyumlu olarak çocuk ve ergenlerde stereotipik hareket bozukluğu tanısıyla en sık DEHB birlikteliği saptanmıştır (3). DEHB dışında saptanan diğer en sık komorbid psikopatolojiler: Özgül Öğrenme Bozukluğu (ÖÖB) (%27,7), Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu (AAB) (%15,8), Özgül Fobi (%15,8), Dil ve Konuşma Bozuklukları (%15,8), OKB (%15,8) ve Enürezis (%10,6)'dir. Çalışmamızın bu bulgusu da alan yazınla benzer bulunmuştur (1-3, 5, 43).

OSB gruplarındaki çocuk ve ergenlerin eş tanıları incelendiğinde eş tanı oranları Sekonder SHB grubunda %95, SHB olmayan OSB grubunda %77,78 olarak saptanmıştır. Çalışmamızla benzer olarak alan yazında OSB tanılı çocuk ve ergenlerin %70-96'sında en azından bir komorbid durum bildirilmektedir (309).

Araştırmamızda Sekonder SHB grubundaki çocuk ve ergenlerin SHB olmayan OSB grubundaki çocuk ve ergenlere kıyasla daha fazla eş tanıya sahip oldukları görülmektedir. Mannion ve arkadaşları 2014 yılında yayınlanan çalışmalarında OSB'de semptom şiddeti ile komorbid psikopatoloji ilişkisini araştırmışlardır. Çalışmalarının sonucu OSB'de semptom şiddeti arttıkça eş tanı oranının arttığına, eş tanıların da psikopatolojiyi daha çok ağırlaştırdığına işaret etmektedir (310). Son yıllarda bilimsel yazın psikiyatrik bozuklukların kategorik yaklaşımdan ziyade 'nörogelişimsel süreklilik hipotezi' çerçevesinde değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Nörogelişimsel süreklilik hipotezinin kavramsal özü; genetik ve çevresel faktörler arasında iç içe geçmiş ilişkiler tarafından belirlenecek beyin gelişimindeki değişikliğin, farklı türden zihinsel bozuklukların ortak temelini oluşturabileceğidir. Aynı zamanda bu hipotez, psikiyatrik bozuklukların bir gradyan boyunca yerleştirilebileceğini, gradyanın ağır ucunda artan 'nörogelişimsel yük' ile psikopatolojisinin daha şiddetli olacağını ifade etmektedir (311). Çalışmamızda SHB olmayan OSB grubundaki çocuk ve ergenlerin daha hafif şiddette OSB kliniğine, Sekonder SHB grubundaki çocuk ve ergenlerin ise ağırlıklı olarak orta ve ağır şiddette

OSB kliniğine sahip oldukları saptanmıştır. OSB'ye eşlik eden stereotipik hareketler, OSB'nin daha şiddetli bir halini ifade ediyor ve bu görünüm OSB tanılı çocuk ve ergenlerin daha fazla eş tanı almasına yol açıyor olabilir.

5.3. Değerlendirmede Kullanılan Klinik Araçlardan Elde Edilen Skorlar ile İlgili Bulgular

Araştırmamızda grupların OSB tanısı ve semptom şiddetini belirlemek ve ayrıca stereotipik hareket varlığının semptom şiddeti üzerine etkisini incelemek amacıyla CARS kullanılmıştır.

CARS toplam puanı ortalama ve standart sapma değerlerini Sekonder SHB grubunda ($37,73 \pm 8,53$) SHB olmayan OSB grubuna ($26,83 \pm 5,53$) kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızın bu bulgusu, OSB'de stereotipik hareket varlığı ve şiddetiyle, otistik semptomların şiddeti ve uyumsuz davranış sıklığı arasında pozitif anlamlı bir ilişki olduğunu bildiren diğer çalışmaların bulgularıyla benzerdir (312).

Araştırmamızda çocuk ve ergenlerde görülen davranış problemlerini belirlemeye yönelik olarak SDKL kullanılmıştır.

Primer SHB grubunda Stereotipik davranışlar, SDKL Letarji/İçe kapanma ve Hiperaktivite alt ölçek puanları ortalama ve standart sapma değerleri, Sağlıklı Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda çocuk ve ergenlerin mizaç özelliklerini ayrı bir klinik değerlendirme aracıyla değerlendirilmemiştir ancak Primer SHB grubundaki çocuk ve ergenlerin klinik gözlem sırasında mizaç özelliği olarak daha çekingen oldukları ve davranışsal inhibisyon gösterdikleri gözlenmiştir. Aynı zamanda davranışsal inhibisyon, içe kapanıklık ve çekingenlik anksiyete bozuklarına sıklıkla eşlik eden mizaç özellikleridir (313, 314). Çalışmamızda Primer SHB grubunda da anksiyete bozukluğu sıklığını artmış olarak bulunmuştur. Bu bulgu artmış anksiyete bozukluğu ile ilişkili olabileceği gibi birincil olarak stereotipik hareket bozukluğunun kendisinden de kaynaklanıyor olabilir. Sorulmasa da kendini gösteren bir bulgu olan stereotipinin aile ve çocukta stigmatizasyon kaygısı yarattığı, çocukların kontrol edebilme ve ailelerin de belirtinin kaybolması ile ilgili yüksek motivasyonları olduğu

yapılan klinik görüşmelerde dikkat çekmiştir. Gelecekte konuyla ilgili araştırmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Sekonder SHB ve SHB olmayan OSB grupları davranış problemleri açısından incelendiğinde, Sekonder SHB grubunda SDKL İrritabilite, Letarji/İçe kapanma ve Uygunsuz konuşma alt ölçek puanları ortalama ve standart sapma değerleri aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek ve CARS puanları ve OSB psikopatolojisi birlikteliği ile tutarlı bulunmuştur.

Araştırma gruplarındaki ocuk ve ergenlerin duysal özelliklerini, ilişki kurma paternlerini, beden ve nesne kullanımlarını, dil becerilerini, sosyal ve öz bakım becerilerini incelemek amacıyla ABC ölçeği kullanılmıştır.

Primer SHB grubunda stereotipik hareketleri değerlendiren ABC Beden ve Nesne Kullanımı alt ölçek puanlarıyla, Sosyal ve Özbakım Becerileri alt ölçek puanları ortalama ve standart sapma değerleri Sağlıklı Kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Sosyal beceriler alt ölçek puanlarının yüksekliği SDKL Letarji/İe alt ölçek kapanma puanlarının yüksekliği ile tutarlıdır ve nedeni yukarda tartışılmıştır.

Primer SHB grubunda ABC Özbakım becerileri alt ölçek puanlarının yüksek olması bir başka deyişle; gruptaki ocuk ve ergenlerin özbakım becerilerinin daha zayıf olması da beklenen bir bulgudur. Çalışmamızda motor becerileri ayrı bir test bataryasıyla değerlendirmemiş olsak da katılımcıların ailelerinden edindiğimiz bilgiler doğrultusunda bu ocuk ve ergenlerin motor becerilerinin tipik gelişen yaşıtlarına oranla daha düşük olduğunu tahmin etmekteyiz. Alan yazında da, stereotipik hareket bozukluğu tanısı bulunan çocukların ince ve kaba motor becerilerini yaşıtlarından daha zayıf ölçen çalışmalar mevcuttur (15, 35). Bununla birlikte daha önce tartışıldığı üzere stereotipik hareket bozukluğuna sıklıkla DEHB eşlik etmektedir (alışmamızda DEHB eş tanı oranı %59,09). Alan yazında DEHB tanısı olan ocuk ve ergenlerin sağlıklı kontrollere kıyasla motor beceri testlerinde düşük performans gösterdiklerini, bu çocukların el yazısı gibi motor koordinayson gerektiren görevlerde daha başarısız olduklarını, yaşıtları tarafından bu nedenle oyunlara daha az dahil edildiklerini bildiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (315-320). Stereotipik hareket bozukluğu tanısı olan ocuk ve ergenlerin motor becerilerini araştıran Akbaş Aliyev'in kliniğimizde yapılan yayınlanmamış uzmanlık tezinde stereotipik hareket bozukluğu tanısı olan çocukların

motor becerileri DEHB tanısı olan çocuklarla Dokuz Delikli Peg Testi, 1-Dakika Otur-Kalk Testi motor beceri testleri kullanılarak karşılaştırılmış, stereotipik hareket bozukluğu tanısı olan çocukların ince ve kaba motor becerileri daha zayıf bulunmuştur. Bu çalışmada, aynı zamanda stereotipi ve DEHB birlikteliği olan grup, sadece DEHB tanısı olan grupla karşılaştırılmış, bu karşılaştırmada stereotipileri bulunan çocukların daha kötü performans sergiledikleri belirtilmiştir (321).

Araştırmamızda sosyal ve özbakım becerilerinin DEHB komorbiditesinden etkilenip etkilenmediğini anlamak amacıyla Primer SHB grubunda DEHB tanısı olan ve olmayanların ABC Sosyal ve Özbakım alt ölçek puanları da ayrıca karşılaştırılmıştır. Primer SHB grubunda DEHB eş tanısı olan ve olmayan katılımcılar arasında ABC Sosyal ve Özbakım alt ölçek puanları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonuçlar stereotipik hareket bozukluğunda saptanan motor beceri problemlerinin sadece DEHB komorbiditesinden kaynaklanmadığına işaret ediyor olabilir.

OSB gruplarında değerlendirme yapıldığında Sekonder SHB grubunun ABC alt ölçek puanları genel olarak SHB olmayan OSB grubundan yüksek bulunmuştur. Bu bulgu CARS, SDKL puanlarındaki yüksek çıkan puanlar ve çıkmasıyla ilişkili olabileceği düşünülen nedenlerle de tutarlıdır.

Araştırmamızda gruplardaki çocuk ve ergenlerin DEHB belirti alanlarını ve belirti şiddetini belirlemek amacıyla Conners (Ebeveyn formu) kullanılmıştır.

Diğer ölçek puanlarıyla tutarlı olarak DEHB tanısı bulunan çocuk ve ergenlerin Conners alt ölçek ve toplam ölçek puanları DEHB tanısı olmayan çocuk ergenlerin puanlarından daha yüksek bulunmuştur. Bu beklenen ve olması istenen bir bulgudur.

Primer SHB grubunda karşıt olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB) eş tanısı saptanmamış olsa da Conners (Ebeveyn formu) Karşı gelme alt ölçek puanı Sağlıklı Kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu sadece ebeveynlerin doldurmuş olduğu ölçek puanlarından elde edilmiş olması (tek ortam), klinik muayene esnasında tanı kriterlerinin gözlenmemiş olması ve çocuk ve ergenlerin okul/sınıf ortamındaki durum ve davranışları hakkında öğretmenlerinden bilgi

alınmamış olması nedeniyle güvenilir bulunmamış ve ek incelemelere ihtiyaç duyulmaktadır.

Araştırma gruplarındaki çocuk ve ergenlerin tekrarlayıcı davranışlarını ve bu davranışların şiddetini değerlendirmek amacı ile TEDÖ-R-TV kullanılmıştır.

Primer SHB grubu, Sağlıklı Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında TEDÖ-R-TV Stereotipik davranışlar ve Aynılık/Tekdüzelik davranışları alt ölçekleri ve TEDÖ-R-TV Toplam puanı daha yüksek bulunmuştur. Aynılık/Tekdüzelik davranışları alt ölçeği içerisinde “Yaptığı şey kesintiye uğratıldığında mutsuz olma” maddesinin iki grup arasında puan farkını oluşturduğu görülmüştür. Bu alt ölçek ve özellikle bu ölçek maddesi çocuk ve ergenin uyum yeteneği ve bilişsel esnekliğini değerlendirmektedir. Amerikan Psikoloji Derneği, uyum davranışını “değişikliğe veya değişen durumlara uygun tepkiler verme kapasitesi; kişinin farklı koşullar veya farklı insanlarla karşılaştığında davranışını değiştirme veya düzenleme yeteneği” olarak tanımlar. VandenBos ve Martin bu tanımları yalnızca bilişsel ve davranışsal düzenlemeyi değil, aynı zamanda değişime, belirsizliğe ve yeniliğe tepki olarak duygu düzenlemeyi de içerecek şekilde genişletmiştir (322). Yürütücü işlevler (EF), eylemleri planlama, başlatma ve engelleme, çevreden ilgili duygusal girdileri seçme ve genel bilişsel esnekliği içeren yüksek dereceli bilişsel süreçler olarak tanımlanır (323). Aynı zamanda dikkat, kişinin motivasyonu ve duygu düzenleme becerisinde önemli rol oynayan EF, uyum davranışı için merkezi öneme sahiptir (324). Prefrontal korteks (PFC) ve frontal-bazal ganglion devreleri, EF ile ilişkili çekirdek beyin bölgeleri olarak tanımlanmaktadır (325). OSB’de öne sürülen “yürütücü işlev bozukluğu hipotezi” stereotipik davranışları EF yetersizliğiyle ilişkilendirmektedir (326). Aynı zamanda stereotipilerle sık birliktelik gösteren diğer bir nörogelişimsel bozukluk olan DEHB’de ileri sürülen temel patoloji EF yetersizliğidir (327). OSB’e eşlik eden stereotipik hareketlerin OSB’deki EF yetersizlik şiddeti ile ilişkili bulunduğunu belirten çalışmalar alan yazında yer almakla birlikte stereotipik hareket bozukluğunu tanımlı çocuk ve ergenlerin yürütücü işlevlerini değerlendiren ayrı bir çalışmaya rastlanmamıştır (328, 329). Ancak çalışmamızın sonuçları stereotipik hareket bozukluğu olan çocuk ve ergenlerin dikkat, duygu ve davranış kontrolü, bilişsel esneklik ve uyum becerilerinde zorluk yaşadıklarına işaret etmektedir. Bulgular doğrultusunda Primer SHB grubunda DEHB eş tanısı varlığının sonuçlar üzerine etkisini anlamak için DEHB eş tanısı olan

ve olmayanlar grup içerisinde karşılaştırılmıştır ve karşılaştırma sonucu Primer SHB grubunda DEHB eş tanısı olan ve olmayan çocuklar arasında TEDÖ-R-TV Aynılık/Tekdüzelik alt ölçek puanları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu bulgu bize Primer SHB grubunda DEHB eş tanısından bağımsız şekilde EF yetersizliği olabileceğine işaret etmektedir. Stereotipik hareket bozukluğunda da birçok nörogelişimsel bozuklukta etkisi gösterilmiş olan EF ile ilgili araştırmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Konuyla ilgili bir diğer nokta Primer SHB grubunda eş tanı olarak anksiyete bozukluklarının da sık görülmektedir. Anksiyete bozukluğuna sahip çocuk ve ergenlerde sık görülen yüksek kırılganlık, belirsizliğe tahammülsüzlük, duygu ve davranışlarını düzenleme güçlükleri, tepkisellik ve mükemmeliyetçilik gibi özellikler de bu gruptaki çocuk ve ergenlerin uyum becerilerini ve bilişsel esnekliklerini etkiliyor olabileceği düşünülmektedir (313, 314, 330).

5.4. IL-1 β Düzeyine İlişkin Bulgular

Araştırmamızda stereotipik hareket bozukluğu ve OSB'nin nöroinflamatuvar süreçlerle ilişkisini incelemek amacıyla gruplardaki çocuk ve ergenlerin plazmalarında IL-1 β düzeyleri ELİSA tekniği ile değerlendirilmiştir.

IL-1 β çeşitli psikiyatrik bozukluklarda araştırılmış ve SSS' deki etkileri ve önemi gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 2.4). Bu nedenle araştırmamızda stereotipik hareket bozukluğu patofizyolojisinde geçen nöroinflamatuvar hipotez doğrultusunda IL-1 β 'nin etkisinin incelenmesi tercih edilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız stereotipik hareket bozukluğu patofizyolojisinde IL-1 β etkisini araştıran ilk öncül tanımlayıcı çalışmadır.

IL-1 β düzeylerinin gruplar arasındaki farklılığını incelediğimizde Primer SHB (6,85 \pm 8,20) ve SHB olmayan OSB (6,23 \pm 2,96) gruplarda IL-1 β düzeyleri Sağlıklı Kontrol (3,79 \pm 1,78) grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,013). Sekonder SHB grubu IL-1 β düzeyleri (5,30 \pm 7,94), Sağlıklı Kontrol IL-1 β düzeyleri (3,79 \pm 1,78) ile karşılaştırıldığında ise aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

Sekonder SHB grubundaki çocuk ve ergenlerin genel olarak OSB semptom şiddetinin daha yüksek olması nedeniyle IL-1 β düzeylerinin daha yüksek olması

beklenirken, Sekonder SHB grubu IL-1 β düzeyleri, SHB olmayan OSB grubuna kıyasla daha düşük saptanmıştır. Bu sonucun Sekonder SHB grubundaki çocuk ve ergenlerin ilaç kullanım oranlarının anlamlı olarak yüksek (11 katılımcı; %55) olmasından kaynaklanıyor olabileceğini düşünerek aktif ilaç kullanım durumu olan çocuk ve ergenlerin IL-1 β düzeylerini, olmayanlar ile tekrar karşılaştırılmıştır (Bkz. Tablo 4.15)

Tablo 4.15. Psikotrop İlaç Kullanımı ve IL-1 β Plazma Düzeyleri

IL-1 β	Sürekli ilaç kullanımı		P
	Yok	Var	
Primer SHB	7,29 \pm 9,7	5,9 \pm 3,73	0,944
Sekonder SHB	6,65 \pm 11,64	4,19 \pm 2,9	0,382
SHB Olmayan OSB	6,58 \pm 3,59	5,88 \pm 2,34	0,860

*p<0,05 anlamlı fark var, p>0,05 anlamlı fark yok; Mann Whitney testi

Tüm gruplarda sürekli psikotrop ilaç kullanan katılımcılar ile kullanmayan katılımcılar arasında IL-1 β ölçümü bakımından istatistiksel anlamlı fark bulmamakla (p>0,05) birlikte tüm gruplarda psikotrop ilaç kullanmayan çocuk ve ergenlerin, kullananlara kıyasla IL-1 β düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Özellikle Sekonder SHB grubunda çocuk ve ergenlerin tamamının antipsikotik kullandığı görülmektedir (Bkz. Tablo 4.5.2). Bu bulgumuzu destekler şekilde daha önce antipsikotiklerin anti-inflamatuar etkilerini araştıran ve şizofreni tanılı hastalarla yapılan çalışmalar, antipsikotiklerin proinflamatuar sitokin olan IL-1 β , IL-6 ve TNF- α 'ı azalttığı, anti-inflamatuar sitokin olan IL-4 ve IL-10'u arttırdığı ve anti-inflamatuar özelliklere sahip olduklarını göstermiştir (227, 331, 332).

Buna ek olarak, bu sonucumuz IL-1 β 'nin sadece stereotipi özelinde değil OSB etiyopatogenezinde de rol oynuyor olmasıyla da ilişkili olduğu düşünülebilir. Otizm ve nöroinflammatuar süreçlerin eksozom analizi kullanılarak araştırıldığı alan yazındaki tek çalışmada OSB tanılı 20 çocuk ve 8 sağlıklı kontrolün serumları karşılaştırılmıştır. OSB tanılı çocukların serumlarının kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde artmış eksozom ilişkili protein içerdiği gösterilmiştir. Bu eksozomların mtDNA (mitokondriyal DNA) içerdiği ve primer insan mikroglia kültürünü uyarabildikleri, uyarılma sonucunda pro-inflamatuar sitokin IL-1 β salgılandığı gösterilmiştir (333). Ayrıca nöroinflamasyonun kritik zamanlarda gerçekleşmesiyle beyin gelişiminde

değişiklikler olması sebebiyle (334), ve IL-1 β ' nin gelişimin farklı zamanlardaki etkisiyle, farklı psikopatolojilerin gelişmiş olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda Primer SHB grubunda DEHB varlığının IL-1 β plazma seviyeleri üzerine etkisini de incelenmiş ve DEHB tanısı olan ve olmayan çocuk ve ergenlerin plazma IL-1 β düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Dolayısıyla IL-1 β düzeyi için saptanan farkın stereotipik hareket bozukluğundan kaynaklandığı düşünülebilir. Konuyla ilgili alan yazın incelendiğinde Oades ve arkadaşlarının 2010 yılında yayınlanan ve DEHB etiolojisinde çeşitli sitokinlerin etkisini araştırdıkları DEHB tanısı olan 35 çocuğun serum sitokin düzeylerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırdıkları ve serum sitokin düzeylerini ELISA yöntemiyle değerlendirdikleri çalışmalarında DEHB tanısı olan çocukların serum IL-1 β düzeyleri sağlıklı kontrollerden daha düşük saptandığı ancak aradaki farkın anlamlı bulunmadığı görülmektedir (335). Aynı araştırmacının bir sonraki yıl tekrarladığı çalışmasında ise DEHB tanısı olan çocuklar ve sağlıklı kontrollerin serum IL-1 β düzeylerini benzer buldukları bildirilmiştir (336). Buna ek olarak, Segman ve arkadaşlarının 2002 yılında yayınlanan DEHB tanılı 86 çocuk ve ebeveynlerinden oluşan bir örnekleme interlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) gen değişken sayısı tandem tekrarı (VNTR) polimorfizminin rolünü araştırdıkları çalışmalarında IL-1Ra farklı tekrar aleli sayılarının farklı DEHB riski ile ilişkili olduğunu raporladıkları görülmektedir (337). Aslında yazındaki bu bulgular, nörogelişimsel bozukluklarla ilgili gelişim sürecinde etkilenme zamanına ve düzeyiyle ilişkili olarak klinikte farklı bir psikopatoloji ile karşılaşıldığını belirten nörogelişimsel süreklilik ve nörogelişimsel yük hipoteziyle uyumlu gözükmemektedir (311).

Çalışmamızda aynı zamanda Primer SHB grubunda DEHB dışında ek psikopatoloji varlığının IL-1 β plazma seviyeleri üzerine etkisi de incelenmiştir. Bu grupta DEHB dışında tespit edilen diğer psikopatolojiler: Özgül Öğrenme Bozukluğu (ÖÖB) (%27,7), Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu (AAB) (%15,8), Özgül Fobi (%15,8), Dil ve Konuşma Bozuklukları (%15,8), OKB (%15,8) ve Enürezis (%10,6) dir. Karşılaştırma sonrası eş psikiyatrik bozukluk tanısı olan ve olmayan çocuk ve ergenlerin plazma IL-1 β düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Alan yazında ÖÖB, dil ve konuşma bozuklukları ve enürezis tanıları IL-1 β düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak IL-1 β düzeyi ilişkili olarak

stereotipik hareket bozukluğunda anksiyete bozukluğu eş tanısının sık bulunmasını destekleyen ve ortak bir etiyopatogenezleri de olabileceğini düşündüren bazı araştırmaların olduğu dikkat çekmiştir. Örneğin; astımlı hastalarda YAB sıklığı artışından yola çıkarak YAB tanılı kişilerde sitokin düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılarak araştırıldığı çalışmada, YAB tanılı kişilerin IL-1 β düzeylerinin sağlıklı kontrollerinden anlamlı olarak daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (338). Plazma interlökin-1 β (IL-1 β) konsantrasyonları, panik bozukluğu olan 10 ayaktan hastada alprazolam (2-2.5 mg/gün) ile tedavi öncesi ve tedavinin 30. ve 32. günlerinde ve ölçülerek sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, IL-1 β konsantrasyonlarının panik bozukluk grubunda hem tedavi öncesinde hem de tedavi sırasında kontrol deneklerine göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (339). Plazma IL-1 β konsantrasyonlarının, tedavi almayan 27 OKB tanılı erişkinde 48 saat arayla iki kez ölçüldüğü ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada IL-1 β konsantrasyonlarının OKB grubunda kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük bulunduğu bildirilmiştir (340). Bununla birlikte OKB tanısı olan 45 erişkinde IL-1 β plazma düzeyleri ölçülerek sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı başka bir çalışmada OKB grubunun plazma IL-1 β düzeyleri sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek ölçüldüğü rapor edilmiştir (341).

Araştırmamızda Primer SHB ve Sekonder SHB gruplarında stereotipi şiddeti ile IL-1 β plazma seviyeleri arasında beklediğimiz şekilde pozitif yönde zayıf orta düzeyde ilişki saptanmıştır (ABC Beden Nesne Kullanım alt ölçeği ve TEDÖ-R-TV Stereotipik Davranışlar alt ölçeği skorları). Alan yazında OSB’de stereotipi şiddeti ile IL-1 β düzeyleri arasında pozitif yönde ilişki bildiren çalışmalar bulunmaktadır (108). Ayrıca semptom şiddetinin artması stresi arttırarak, stereotipi anksiyete bozukluğu komorbiditesinin gelişimine sebep olacak ortak etiyopatolojik süreçleri tetikliyor olabilir. Dolayısıyla bu durum bozukluğun nedeni olarak da sonucu olarak da yorumlanabilir. Aradaki ilişkiyi anlamaya yönelik daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda aynı zamanda SHB olmayan OSB grubunda CARS 1 puanı ve IL-1 β düzeyleri arasında pozitif yönde orta düzeyde ilişki saptanmıştır. İnsanlarla ilişki kurma özelliklerini değerlendiren CARS 1 alt kategorisi ile IL-1 β düzeyi arasındaki ilişki OSB’de inflamatuvar sürecin etkisi arttıkça insan ilişkileri ve karşılıklılığın

azaldığına işaret ediyor olabilir. Çalışmamızın bulgusu nörogelişimsel süreçte beynin etkilenme büyüklüğüne göre klinik oluşumunun doğru orantılı olduğunu savunan, daha önce açıklanan nörogelişimsel süreklilik ve nörogelişimsel yük hipoteziyle uyumlu bulunmuştur (311).

5.5. Çalışmanın Güçlü Yanları ve Kısıtlılıkları

Sık görülen ve çocuk ve ergenin işlevselliği üzerinde önemli sonuçları olan stereotipik hareket bozukluğu diğer nörogelişimsel bozukluklara oranla daha az araştırılmıştır. Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla bozukluğun patofizyolojisinde IL-1 β 'nin rolünü araştıran ilk tanımlayıcı öncül çalışmadır. Çalışmamızın sonuçlarının mevcut bilimsel birikime katkı sağlayacağı ve konuyu araştırarak sonraki çalışmalar için yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

Araştırmamızda, klinik ve laboratuvar bulgularını etkileyebilecek faktörlerin kontrol edilmesine özellikle önem verilmiştir. Beyin yapı ve fonksiyonları açısından gelişimsel dönem özellikleri ve çevresel faktörlerin etkisi ve önemi göz önünde bulundurulduğunda, grupların yaş, cinsiyet, anne eğitim düzeyi hariç sosyoekonomik düzey, aile yapısı, perinatal faktörler, gelişim basamakları bakımından farklılık göstermemesi çalışmamızın bir diğer güçlü yanıdır. Ayrıca çalışmamızda stereotipik hareket bozukluğunun klinik özellikleri, geçerliliği ve güvenilirliği yüksek çok sayıda klinik değerlendirme aracı yardımıyla değerlendirilmiştir. Değerlendirme bulgularımız, örneklemimizin küçüklüğüne rağmen klinisyenlere ve araştırmacılara bozukluğun klinik özellikleri hakkında daha önce araştırılmamış güncel bilgiler sunmaktadır.

OSB'de stereotipik hareketleri, stereotipisi olan ve stereotipi bulunmayan OSB grupları oluşturarak inceleyen çalışmalar bulunmakla birlikte bu grupları primer stereotipik hareket bozukluğu grubu ile karşılaştıran bir çalışma bildiğimiz kadarıyla alan yazında bulunmamaktadır. Araştırmamız bu yönüyle de ilk olma niteliğindedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; araştırmanın klinik örnekleme kesitsel bir desende yapılmış olması, örneklem boyutunun küçük olması ve OSB gruplarının yüksek ilaç kullanım oranları ve çalışmadan önce ilaç kullanımının OSB gruplarında etik ilkeler doğrultusunda kesilmemiş olması şeklinde sayılabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırmamız stereotipik hareket bozukluğu tanısı konan çocuk ve ergenleri yaş ve cinsiyet açısından benzer OSB tanılı çocuk ve ergenlerle ve sağlıklı kontrollerle; sosyodemografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırıldığı, stereotipik hareket bozukluğu etiyojisinde IL-1 β düzeyinin etkisini inceleyen alan yazındaki ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Çalışmamız stereotipik hareket bozukluğu ve OSB patofizyolojisinde SSS kaynaklı nöroinflamatuvar sürecin araştırılmasının planlandığı kapsamlı projenin ilk aşamasıdır. Araştırmamızın bulguları incelendiğinde;

1. Çalışmamızda stereotipik hareket bozukluğu tanılı çocukların ebeveynlerinde psikopatoloji görülme sıklığının artmış olduğu saptanmıştır. Çalışmamızın bu bulgusu konuyu araştıran az sayıdaki klinik çalışmaların sonuçlarını doğrular niteliktedir ve konuyu araştıran daha büyük örneklemliler, toplum tabanlı çalışmalara ihtiyaç olduğuna işaret etmektedir.
2. Çalışmamızda primer stereotipik hareket bozukluğu tanılı çocukların postnatal dönemde diğer gruplardaki çocuklara kıyasla daha çok sağlık sorunu yaşadıkları ve en sık yaşanan sağlık sorununun yenidoğan sarılığı olduğu tespit edilmiştir. Alan yazında stereotipik hareket bozukluğu risk faktörlerinde daha önce yenidoğan sarılığı öyküsünü araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yenidoğan sarılığının, stereotipik hareket bozukluğu etiyojisindeki rolünün anlaşılması için farklı klinik şiddette yenidoğan sarılığı olan çocuklarla yapılan prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.
3. Çalışmamızda primer stereotipik hareket bozukluğu tanılı çocukların daha geç cümle kurmaya başladıkları saptanmıştır. Çalışmamızın bu bulgusu stereotipik hareket bozukluğu tanılı çocukların dil-konuşma ve motor becerilerinde yaşlılarına kıyasla gecikme olduğunu bildiren araştırmaların sonuçlarıyla tutarlı bulunmakla birlikte gelişimsel özelliklerin klinik bataryalarla detaylı olarak değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.
4. Araştırmamızda primer stereotipik hareket bozukluğu tanılı çocukların tipik gelişen sağlıklı akranlarına kıyasla okul başarı düzeylerinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Çalışmamızın bu bulgusu stereotipik hareket bozukluğu olan çocukların eğitim destek ihtiyaçlarının özellikle değerlendirilmesi gerektiğine işaret etmektedir.

5. Çalışmamızda stereotipik hareket bozukluğu tanısı olan çocukların ailelerinde ve yakın akrabalarında stereotipik hareket bozukluğu görülme sıklığının artmış olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte çalışmamızda OSB gruplarındaki çocuk ve ergenlerin ailelerinde de stereotipik hareket bozukluğu sıklığının artmış olduğu saptanmıştır. Alan yazında OSB tanısı olan çocuk ve ergenlerin ailelerinde stereotipik hareket bozukluğu sıklığını değerlendiren bir çalışma bildiğimiz kadarıyla bulunmamaktadır. Çalışmamız küçük örnekleme rağmen bu açıdan alan yazına yeni bir katkı sağlamaktadır. Konuyu araştıran toplum tabanlı çalışmalara ihtiyaç vardır.
6. Araştırmamızda sekonder stereotipik hareket bozukluğu tanılı çocukların stereotipisi olmayan OSB tanılı çocuklara kıyasla daha fazla eş tanıya sahip oldukları ve klinik değerlendirme araçlarından daha yüksek puanlar aldıkları görülmektedir. Çalışmamızın bu bulgusu stereotipik hareket bozukluğu varlığı ile OSB semptom şiddetinin pozitif yönde korelasyon gösterdiğine işaret etmekte ve OSB tanılı çocukların değerlendirmesi esnasında, özellikle stereotipisi bulunanların eş tanıları açısından detaylı şekilde değerlendirilmelerini önermektedir.
7. Çalışmamızda primer stereotipik hareket bozukluğu tanılı çocukların tipik gelişen akranlarına kıyasla sosyal becerilerinin daha düşük olduğu ve daha içine kapanık oldukları saptanmıştır. Bu bulgu mizaç özellikleri ve anksiyeteye yatkınlıkla ilişkilendirilmiştir. Bu çocukların mizaç özelliklerini araştıran gelecekte yapılacak çalışmalar konunun aydınlatılmasını sağlayabilir.
8. Çalışmamızda primer stereotipik hareket bozukluğundaki çocukların özbakım becerilerinin tipik gelişen akranlarına kıyasla daha zayıf olduğu saptanmıştır. Bu çocukların motor ve öz bakım becerilerini inceleyen kinik test bataryaları kullanılarak yapılan büyük örneklemler çalışmalara ihtiyaç vardır.
9. Araştırmamızda primer stereotipik hareket bozukluğu tanılı çocukların uyum yeteneği ve bilişsel esnekliğinin tipik gelişen akranlarına kıyasla daha düşük olduğu bulunmuştur. Yürütücü işlevlerle yakından ilişkili olduğu düşünülen bu bulgunun klinik ölçüm araçları kullanılarak araştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

10. Araştırmamızda stereotipik hareket bozukluğu ve OSB'nin IL-1 β düzeyi ile ilişkisini incelenmiş ve araştırma gruplarında IL-1 β düzeyleri tipik gelişen akranlarına kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Bu bulgu iki nörogelişimsel bozukluğun etiolojisinde de IL-1 β 'nin rol aldığını düşündürmektedir. Birlikteliği sık olan bu iki nörogelişimsel bozukluğun patofizyolojilerinde IL-1 β 'nin aracı rolünü araştıran geniş örneklemlilerde çalışmalara ihtiyaç vardır.
11. Araştırmamızda stereotipi şiddeti ile IL-1 β plazma seviyeleri arasında pozitif yönde zayıf orta düzeyde ilişki saptanmıştır. Bu durum bozukluğun nedeni olarak da sonucu olarak da yorumlanabilir. Aradaki ilişkiyi anlamaya yönelik daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.
12. Çalışmamızda stereotipisi olmayan OSB grubunda CARS 1 puanı ve IL-1 β düzeyleri arasında pozitif yönde orta düzeyde ilişki saptanmıştır. OSB'de sosyal ilişkilerde inflamatuvar sürecin etkisini araştıran daha fazla inflamatuvar parametrenin değerlendirildiği geniş örneklemlilerde çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Freeman RD, Soltanifar A, Baer S. Stereotypic movement disorder: easily missed. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2010;52(8):733-8.
2. Mahone EM, Bridges D, Prahme C, Singer HS. Repetitive arm and hand movements (complex motor stereotypies) in children. *The Journal of pediatrics*. 2004;145(3):391-5.
3. Harris KM, Mahone EM, Singer HS. Nonautistic motor stereotypies: clinical features and longitudinal follow-up. *Pediatric neurology*. 2008;38(4):267-72.
4. Edwards MJ, Lang AE, Bhatia KP. Stereotypies: a critical appraisal and suggestion of a clinically useful definition. *Movement Disorders*. 2012;27(2):179-85.
5. Oakley C, Mahone EM, Morris-Berry C, Kline T, Singer HS. Primary complex motor stereotypies in older children and adolescents: clinical features and longitudinal follow-up. *Pediatric neurology*. 2015;52(4):398-403.
6. Singer HS. Stereotypic movement disorders. *Handb Clin Neurol*. 2011;100:631-9.
7. Katherine M, editor Stereotypic movement disorders. *Seminars in pediatric neurology*; 2018; 25:19-24.
8. Barry S, Baird G, Lascelles K, Bunton P, Hedderly T. Neurodevelopmental movement disorders—an update on childhood motor stereotypies. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2011;53(11):979-85.
9. American Psychiatric Association D, Association AP. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5: American psychiatric association* Washington, DC; 2013.
10. Organization WH. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: Alphabetical index: World Health Organization*; 2004.
11. Leekam S, Tandos J, McConachie H, Meins E, Parkinson K, Wright C, et al. Repetitive behaviours in typically developing 2 year olds. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2007;48(11):1131-8.
12. Singer HS, Mink J, Gilbert DL, Jankovic J. *Movement disorders in childhood*. 2nd ed. Academic Press; 2015. p. 1-352.
13. Chebli SS, Martin V, Lanovaz MJ. Prevalence of stereotypy in individuals with developmental disabilities: A systematic review. *Review Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2016;3(2):107-18.
14. Mehbare Ö. Stereotipik Hareket Bozuklukları. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci*. 2017;13(2):112-20.
15. Péter Z, Oliphant ME, Fernandez TV. Motor stereotypies: a pathophysiological review. *Frontiers in neuroscience*. 2017;11:171.
16. Miller JM, Singer HS, Bridges DD, Waranch HR. Behavioral therapy for treatment of stereotypic movements in nonautistic children. *Journal of child neurology*. 2006;21(2):119-25.
17. Specht MW, Mahone EM, Kline T, Waranch R, Brabson L, Thompson CB, et al. Efficacy of parent delivered behavioral therapy for primary complex motor stereotypies. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2017;59(2):168-73.
18. Hyman SL, Levy SE, Myers SM, Kuo DZ, Apkon S, Davidson LF, et al. Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder. *Pediatrics*. 2020;145(1).

19. Carpenter LA, Boan AD, Wahlquist AE, Cohen A, Charles J, Jenner W, et al. Screening and direct assessment methodology to determine the prevalence of autism spectrum disorders. *Annals of Epidemiology*. 2016;26(6):395-400.
20. Canan T. N.M.M., Otizm Spektrum Bozuklukları, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları E.S.E. Aynur Pekcanlar Akay Editor. Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği Yayınları. 2016:126-49.
21. Bryn V, Aass HCD, Skjeldal OH, Isaksen J, Saugstad OD, Ormstad H. Cytokine profile in autism spectrum disorders in children. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2017;61(1):1-7.
22. Dosreis S, Weiner CL, Johnson L, Newschaffer CJ. Autism spectrum disorder screening and management practices among general pediatric providers. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2006;27(2):S88-S94.
23. Kaat AJ, Gadow KD, Lecavalier L. Psychiatric symptom impairment in children with autism spectrum disorders. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 2013;41(6):959-69.
24. Kim YS, Leventhal BL, Koh Y-J, Fombonne E, Laska E, Lim E-C, et al. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *American Journal of Psychiatry*. 2011;168(9):904-12.
25. AK FV. Pervasive Developmental Disorders Türkçe Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8 ed. Güneş Tıp Kitap Evi. 2007:1152-1169
26. Sverd J. Psychiatric disorders in individuals with pervasive developmental disorder. *Journal of Psychiatric Practice®*. 2003;9(2):111-27.
27. Mukaddes NM, Fateh R. High rates of psychiatric co-morbidity in individuals with Asperger's disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2010;11(2-2):486-92.
28. Sathe N, Andrews JC, McPheeters ML, Warren ZE. Nutritional and dietary interventions for autism spectrum disorder: a systematic review. *Pediatrics*. 2017;139(6).
29. Weitlauf AS, Sathe N, McPheeters ML, Warren ZE. Interventions targeting sensory challenges in autism spectrum disorder: a systematic review. *Pediatrics*. 2017;139(6).
30. Sprague RL, Newell KM. Stereotyped movements: Brain and behavior relationships: American Psychological Association; 1996.
31. Edwards MJ, Lang AE, Bhatia KP. Stereotypies: a critical appraisal and suggestion of a clinically useful definition. *Mov Disord*. 2012;27(2):179-85.
32. Ridley RM, Baker HF. Stereotypy in monkeys and humans. *Psychol Med*. 1982;12(1):61-72.
33. Dantzer R. Stress, stereotypies and welfare. *Behavioural processes*. 1991;25(2-3):95-102.
34. Goldman S, Greene PE. Stereotypies in autism: a video demonstration of their clinical variability. *Frontiers in integrative neuroscience*. 2013;6:121.
35. Tröster H, Brambring M, Beelmann A. Prevalence and situational causes of stereotyped behaviors in blind infants and preschoolers. *Journal of abnormal child psychology*. 1991;19(5):569-90.
36. Thelen E. Rhythmical stereotypies in normal human infants. *Animal behaviour*. 1979;27:699-715.
37. Lutz CK. Stereotypic behavior in nonhuman primates as a model for the human condition. *ILAR journal*. 2014;55(2):284-96.

38. Davenport RK, Jr., Menzel EW, Jr. Stereotyped behavior of the infant chimpanzee. *Arch Gen Psychiatry*. 1963;8:99-104.
39. Fisher L, Ames EW, Chisholm K, Savoie L. Problems reported by parents of Romanian orphans adopted to British Columbia. *International journal of behavioral development*. 1997;20(1):67-82.
40. Beckett C, Bredenkamp D, Castle J, Groothues C, O'connor TG, Rutter M. Behavior patterns associated with institutional deprivation: A study of children adopted from Romania. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2002;23(5):297-303.
41. Hutt C, Hutt S. Effects of environmental complexity on stereotyped behaviours of children. *Animal Behaviour*. 1965;13(1):1-4.
42. Warren SA, Burns NR. Crib confinement as a factor in repetitive and stereotyped behavior in retardates. *Mental Retardation*. 1970.
43. Muthugovindan D, Singer H. Motor stereotypy disorders. *Current opinion in neurology*. 2009;22(2):131-6.
44. Singer HS, editor *Motor stereotypies*. *Seminars in pediatric neurology*. 2009; 16(2):77-81.
45. de Wit S, Watson P, Harsay HA, Cohen MX, van de Vijver I, Ridderinkhof KR. Corticostriatal connectivity underlies individual differences in the balance between habitual and goal directed action control. *Journal of Neuroscience*. 2012;32(35):12066-75.
46. Houdayer E, Walthall J, Belluscio BA, Vorbach S, Singer HS, Hallett M. Absent movement-related cortical potentials in children with primary motor stereotypies. *Movement Disorders*. 2014;29(9):1134-40.
47. Evans AH, Costa DC, Gacinovic S, Katzenschlager R, O'Sullivan JD, Heales S, et al. L dopa responsive Parkinson's syndrome in association with phenylketonuria: In vivo dopamine transporter and D2 receptor findings. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2004;19(10):1232-6.
48. Miwa H, Morita S, Nakanishi I, Kondo T. Stereotyped behaviors or punning after quetiapine administration in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2004;10(3):177-80.
49. Harris AD, Singer H, Horska A, Kline T, Ryan M, Edden R, et al. GABA and glutamate in children with primary complex motor stereotypies: an 1H-MRS study at 7T. *American Journal of Neuroradiology*. 2016;37(3):552-7.
50. Kayser MS, Dalmau J. The emerging link between autoimmune disorders and neuropsychiatric disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2011;23(1):90-7.
51. Benros ME, Waltoft BL, Nordentoft M, Østergaard SD, Eaton WW, Krogh J, et al. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for mood disorders: a nationwide study. *JAMA psychiatry*. 2013;70(8):812-20.
52. Najjar S, Pearlman DM, Alper K, Najjar A, Devinsky O. Neuroinflammation and psychiatric illness. *Journal of neuroinflammation*. 2013;10(1):1-24.
53. Patel A, Zhu Y, Kuzhikandathil EV, Banks WA, Siegel A, Zalcman SS. Soluble interleukin-6 receptor induces motor stereotypies and co-localizes with gp130 in regions linked to cortico-striato-thalamo-cortical circuits. *PloS one*. 2012;7(7):e41623.

54. MacDonald R, Green G, Mansfield R, Geckeler A, Gardenier N, Anderson J, et al. Stereotypy in young children with autism and typically developing children. *Res Dev Disabil*. 2007;28(3):266-77.
55. Foster LG. Nervous habits and stereotyped behaviors in preschool children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1998;37(7):711-7.
56. Castellanos FX, Ritchie GF, Marsh WL, Rapoport JL. DSM-IV stereotypic movement disorder: persistence of stereotypies of infancy in intellectually normal adolescents and adults. *The Journal of clinical psychiatry*. 1996; 57(3): 116–122.
57. Mahone EM, Ryan M, Ferenc L, Morris- Berry C, Singer HS. Neuropsychological function in children with primary complex motor stereotypies. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2014;56(10):1001-8.
58. Ching H, Pringsheim T. Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(5): Cd009043.
59. Doyle CA, McDougle CJ. Pharmacologic treatments for the behavioral symptoms associated with autism spectrum disorders across the lifespan. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2022.
60. Itard J-M-G, Humphrey GT, Humphrey MT. First developments of the young savage of Aveyron. 1932.
61. Greydanus DE, Toledo-Pereyra LH. Historical perspectives on autism: its past record of discovery and its present state of solipsism, skepticism, and sorrowful suspicion. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59(1):1-11, ix.
62. Bleuler E. *Dementia praecox or the group of schizophrenias*. 1950.
63. Rau JD. Is it autism? *Contemporary Pediatrics*. 2003;20(4):54-68.
64. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous child*. 1943;2(3):217-50.
65. Fombonne E. The prevalence of autism. *Jama*. 2003;289(1):87-9.
66. Croen LA, Grether JK, Hoogstrate J, Selvin S. The changing prevalence of autism in California. *Journal of autism and developmental disorders*. 2002;32(3):207-15.
67. van Engeland H, Buitelaar JK. Autism spectrum disorders in Rutter's Child and Adolescent Psychiatry (eds. Rutter M vd), 5th ed. Blackwell Publishing. 2008.
68. Autism, Investigators DDMNSYP. 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*. 2014;63(2):1-21.
69. Control CfD, Prevention. Mental health in the United States: parental report of diagnosed autism in children aged 4-17 years--United States, 2003-2004. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2006;55(17):481-6.
70. Autism, Investigators DDMNSYP. Prevalence of autism spectrum disorders—autism and developmental disabilities monitoring network, 14 sites, United States, 2008. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Surveillance Summaries*. 2012;61(3):1-19.
71. Gazete R. Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Bireylere Yönelik Ulusal Eylem Planı 2016-2019. 2019.
72. T.C. Sağlık Bakanlığı HSGM. Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) Olan Bireylere Yönelik Sağlıklı Beslenme Önerileri Rehberi. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. 2019.

73. Troyb E, Knoch K, Barton M. Phenomenology of ASD: Definition, syndromes, and major features. *The neuropsychology of autism*. 2011:9-34.
74. Minshew NJ, Williams DL. The new neurobiology of autism: cortex, connectivity, and neuronal organization. *Archives of neurology*. 2007;64(7):945-50.
75. Hazlett HC, Poe M, Gerig G, Smith RG, Provenzale J, Ross A, et al. Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: birth through age 2 years. *Archives of general psychiatry*. 2005;62(12):1366-76.
76. Courchesne E, Carper R, Akshoomoff N. Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *Jama*. 2003;290(3):337-44.
77. Amaral DG, Schumann CM, Nordahl CW. Neuroanatomy of autism. *Trends in neurosciences*. 2008;31(3):137-45.
78. Gładysz D, Krzywdzińska A, Hozyasz KK. Immune abnormalities in autism spectrum disorder could they hold promise for causative treatment? *Molecular neurobiology*. 2018;55(8):6387-435.
79. Schumann CM, Bloss CS, Barnes CC, Wideman GM, Carper RA, Akshoomoff N, et al. Longitudinal magnetic resonance imaging study of cortical development through early childhood in autism. *Journal of Neuroscience*. 2010;30(12):4419-27.
80. Motavalli-Mukaddes N, Ercan ES. Nörogelişimsel Bozukluklar. *İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri*, 2018; 319-321.
81. Fatemi SH, Halt AR, Realmuto G, Earle J, Kist DA, Thuras P, et al. Purkinje cell size is reduced in cerebellum of patients with autism. *Cellular and molecular neurobiology*. 2002;22(2):171-5.
82. Whitney ER, Kemper TL, Rosene DL, Bauman ML, Blatt GJ. Density of cerebellar basket and stellate cells in autism: evidence for a late developmental loss of Purkinje cells. *Journal of neuroscience research*. 2009;87(10):2245-54.
83. Pan Y-H, Wu N, Yuan X-B. Toward a better understanding of neuronal migration deficits in autism spectrum disorders. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2019:205.
84. Schumann C, Noctor S, Amaral D. Neuropathology of autism spectrum disorders: postmortem studies. *Autism spectrum disorders*. 2011:539-65.
85. Dichter GS. Functional magnetic resonance imaging of autism spectrum disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2012;14(3):319-51.
86. Yerys BE, Gordon EM, Abrams DN, Satterthwaite TD, Weinblatt R, Jankowski KF, et al. Default mode network segregation and social deficits in autism spectrum disorder: Evidence from non-medicated children. *NeuroImage: Clinical*. 2015;9:223-32.
87. Giacomo R, Laila C. The mirror-neuron system. *Annual Review of Neuroscience*. 2004;27(1):169-92.
88. Jeste SS, Nelson CA. Event related potentials in the understanding of autism spectrum disorders: an analytical review. *Journal of autism and developmental disorders*. 2009;39(3):495-510.
89. El Achkar CM, Spence SJ. Clinical characteristics of children and young adults with co-occurring autism spectrum disorder and epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2015;47:183-90.
90. Yasuhara A. Correlation between EEG abnormalities and symptoms of autism spectrum disorder (ASD). *Brain and Development*. 2010;32(10):791-8.

91. Prata J, Santos SG, Almeida MI, Coelho R, Barbosa MA. Bridging Autism Spectrum Disorders and Schizophrenia through inflammation and biomarkers-pre-clinical and clinical investigations. *Journal of neuroinflammation*. 2017;14(1):1-33.
92. Bilbo SD, Schwarz JM. The immune system and developmental programming of brain and behavior. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2012;33(3):267-86.
93. Banks WA, Erickson MA. The blood–brain barrier and immune function and dysfunction. *Neurobiology of disease*. 2010;37(1):26-32.
94. Yirmiya R, Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain, behavior, and immunity*. 2011;25(2):181-213.
95. Estes ML, McAllister AK. Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders. *Science*. 2016;353(6301):772-7.
96. Andoh M, Ikegaya Y, Koyama R. Microglia as possible therapeutic targets for autism spectrum disorders. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2019;167:223-45.
97. Paolicelli RC, Bolasco G, Pagani F, Maggi L, Scianni M, Panzanelli P, et al. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *science*. 2011;333(6048):1456-8.
98. Zhan Y, Paolicelli RC, Sforazzini F, Weinhard L, Bolasco G, Pagani F, et al. Deficient neuron-microglia signaling results in impaired functional brain connectivity and social behavior. *Nat Neurosci*. 2014;17(3):400-6.
99. de Cossío LF, Guzmán A, van der Veldt S, Luheshi GN. Prenatal infection leads to ASD-like behavior and altered synaptic pruning in the mouse offspring. *Brain, behavior, and immunity*. 2017;63:88-98.
100. Penzes P, Cahill ME, Jones KA, VanLeeuwen J-E, Woolfrey KM. Dendritic spine pathology in neuropsychiatric disorders. *Nature neuroscience*. 2011;14(3):285-93.
101. Koyama R, Ikegaya Y. Microglia in the pathogenesis of autism spectrum disorders. *Neuroscience research*. 2015;100:1-5.
102. Bergdolt L, Dunaevsky A. Brain changes in a maternal immune activation model of neurodevelopmental brain disorders. *Progress in neurobiology*. 2019;175:1-19.
103. Cunningham C, Champion S, Teeling J, Felton L, Perry V. The sickness behaviour and CNS inflammatory mediator profile induced by systemic challenge of mice with synthetic double-stranded RNA (poly I: C). *Brain, behavior, and immunity*. 2007;21(4):490-502.
104. Lammert CR, Lukens JR. Modeling autism-related disorders in mice with maternal immune activation (MIA). *Mouse Models of Innate Immunity: Springer*; 2019. p. 227-36.
105. Ratnayake U, Quinn TA, Castillo-Melendez M, Dickinson H, Walker DW. Behaviour and hippocampus-specific changes in spiny mouse neonates after treatment of the mother with the viral-mimetic Poly I: C at mid-pregnancy. *Brain, behavior, and immunity*. 2012;26(8):1288-99.
106. Stevens B, Allen N, Vazquez L, Howell G, Christopherson K, Nouri N, et al. A Sher, AM Litke, JD Lambris, SJ Smith, SW John, BA Barres. 2007. The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination *Cell*.131:1164-78.
107. Pang Y, Dai X, Roller A, Carter K, Paul I, Bhatt AJ, et al. Early postnatal lipopolysaccharide exposure leads to enhanced neurogenesis and impaired communicative functions in rats. *PloS one*. 2016;11(10):e0164403.

108. 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.
109. Yang C-J, Tan H-P, Yang F-Y, Liu C-L, Sang B, Zhu X-M, et al. The roles of cortisol and pro-inflammatory cytokines in assisting the diagnosis of autism spectrum disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2015;9:174-81.
110. Fagan K, Crider A, Ahmed AO, Pillai A. Complement C3 expression is decreased in autism spectrum disorder subjects and contributes to behavioral deficits in rodents. *Complex Psychiatry*. 2017;3(1):19-27.
111. Kordulewska NK, Kostyra E, Piskorz-Ogórek K, Moszyńska M, Cieślińska A, Fiedorowicz E, et al. Serum cytokine levels in children with spectrum autism disorder: Differences in pro-and anti-inflammatory balance. *Journal of neuroimmunology*. 2019;337:577066.
112. Masi A, Quintana D, Glozier N, Lloyd A, Hickie I, Guastella A. Cytokine aberrations in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Molecular psychiatry*. 2015;20(4):440-6.
113. Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2005;57(1):67-81.
114. Zhao H, Zhang H, Liu S, Luo W, Jiang Y, Gao J. Association of peripheral blood levels of cytokines with autism spectrum disorder: A meta-analysis. *Frontiers in psychiatry*. 2021;12:1006.
115. Morgan JT, Chana G, Pardo CA, Achim C, Semendeferi K, Buckwalter J, et al. Microglial activation and increased microglial density observed in the dorsolateral prefrontal cortex in autism. *Biological psychiatry*. 2010;68(4):368-76.
116. Lee AS, Azmitia EC, Whitaker-Azmitia PM. Developmental microglial priming in postmortem autism spectrum disorder temporal cortex. *Brain, behavior, and immunity*. 2017;62:193-202.
117. Gupta S, Ellis SE, Ashar FN, Moes A, Bader JS, Zhan J, et al. Transcriptome analysis reveals dysregulation of innate immune response genes and neuronal activity-dependent genes in autism. *Nature communications*. 2014;5(1):1-8.
118. Patterson PH. Maternal infection and immune involvement in autism. *Trends in molecular medicine*. 2011;17(7):389-94.
119. Courchesne E, Pierce K, Schumann CM, Redcay E, Buckwalter JA, Kennedy DP, et al. Mapping early brain development in autism. *Neuron*. 2007;56(2):399-413.
120. Cunningham CL, Martínez-Cerdeño V, Noctor SC. Microglia regulate the number of neural precursor cells in the developing cerebral cortex. *Journal of Neuroscience*. 2013;33(10):4216-33.
121. Coull JA, Beggs S, Boudreau D, Boivin D, Tsuda M, Inoue K, et al. BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature*. 2005;438(7070):1017-21.
122. Miron VE, Boyd A, Zhao J-W, Yuen TJ, Ruckh JM, Shadrach JL, et al. M2 microglia and macrophages drive oligodendrocyte differentiation during CNS remyelination. *Nature neuroscience*. 2013;16(9):1211-8.

123. Brummelte S, Mc Glanaghy E, Bonnin A, Oberlander T. Developmental changes in serotonin signaling: Implications for early brain function, behavior and adaptation. *Neuroscience*. 2017;342:212-31.
124. Sikich L, Hickok JM, Todd RD. 5-HT1A receptors control neurite branching during development. *Developmental Brain Research*. 1990;56(2):269-74.
125. Bauman M, Kemper TL. Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology*. 1985;35(6):866-.
126. Bauman ML, Kemper TL. Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions. *International journal of developmental neuroscience*. 2005;23(2-3):183-7.
127. Raymond GV, Bauman ML, Kemper TL. Hippocampus in autism: a Golgi analysis. *Acta neuropathologica*. 1995;91(1):117-9.
128. Cetin FH, Tunca H, Güney E, Iseri E. Neurotransmitter systems in autism spectrum disorder. *Autism Spectrum Disorder—Recent Advances*. 2015:15-30.
129. Coghlan S, Horder J, Inkster B, Mendez MA, Murphy DG, Nutt DJ. GABA system dysfunction in autism and related disorders: from synapse to symptoms. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2012;36(9):2044-55.
130. Rubenstein J, Merzenich MM. Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes, Brain and Behavior*. 2003;2(5):255-67.
131. Yizhar O, Fenno LE, Prigge M, Schneider F, Davidson TJ, O'shea DJ, et al. Neocortical excitation/inhibition balance in information processing and social dysfunction. *Nature*. 2011;477(7363):171-8.
132. Horder J, Petrinovic MM, Mendez MA, Bruns A, Takumi T, Spooren W, et al. Glutamate and GABA in autism spectrum disorder—a translational magnetic resonance spectroscopy study in man and rodent models. *Translational Psychiatry*. 2018;8(1):1-11.
133. Shinohe A, Hashimoto K, Nakamura K, Tsujii M, Iwata Y, Tsuchiya KJ, et al. Increased serum levels of glutamate in adult patients with autism. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2006;30(8):1472-7.
134. Freund TF. Interneuron diversity series: rhythm and mood in perisomatic inhibition. *Trends in neurosciences*. 2003;26(9):489-95.
135. Diebler M, Farkas- Bargeton E, Wehrle R. Developmental changes of enzymes associated with energy metabolism and the synthesis of some neurotransmitters in discrete areas of human neocortex. *Journal of Neurochemistry*. 1979;32(2):429-35.
136. Herlenius E, Lagercrantz H. Development of neurotransmitter systems during critical periods. *Experimental neurology*. 2004;190:8-21.
137. Bethea TC, Sikich L. Early pharmacological treatment of autism: a rationale for developmental treatment. *Biological psychiatry*. 2007;61(4):521-37.
138. Perry EK, Lee ML, Martin-Ruiz CM, Court JA, Volsen SG, Merrit J, et al. Cholinergic activity in autism: abnormalities in the cerebral cortex and basal forebrain. *American journal of psychiatry*. 2001;158(7):1058-66.
139. Martin-Ruiz C, Lee M, Perry R, Baumann M, Court J, Perry E. Molecular analysis of nicotinic receptor expression in autism. *Molecular Brain Research*. 2004;123(1-2):81-90.
140. Lee M, Martin- Ruiz C, Graham A, Court J, Jaros E, Perry R, et al. Nicotinic receptor abnormalities in the cerebellar cortex in autism. *Brain*. 2002;125(7):1483-95.

141. Beversdorf DQ, editor The role of the noradrenergic system in autism spectrum disorders, implications for treatment. *Seminars in pediatric neurology*; 2020.
142. Pavál D. A dopamine hypothesis of autism spectrum disorder. *Developmental neuroscience*. 2017;39(5):355-60.
143. McDougle CJ, Erickson CA, Stigler KA, Posey DJ. Neurochemistry in the pathophysiology of autism. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2005;66:9.
144. Gillberg C. Endogenous opioids and opiate antagonists in autism: brief review of empirical findings and implications for clinicians. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1995;37(3):239-45.
145. Galuske RA, Kim D-S, Singer W. The role of neurotrophins in developmental cortical plasticity. *Restorative neurology and neuroscience*. 1999;15(2-3):115-24.
146. Collazo D, Takahashi H, McKay RD. Cellular targets and trophic functions of neurotrophin-3 in the developing rat hippocampus. *Neuron*. 1992;9(4):643-56.
147. Marty S, Carroll P, Cellerino A, Castren E, Staiger V, Thoenen H, et al. Brain-derived neurotrophic factor promotes the differentiation of various hippocampal nonpyramidal neurons, including Cajal-Retzius cells, in organotypic slice cultures. *Journal of Neuroscience*. 1996;16(2):675-87.
148. Matsumoto T, Numakawa T, Yokomaku D, Adachi N, Yamagishi S, Numakawa Y, et al. Brain-derived neurotrophic factor-induced potentiation of glutamate and GABA release: different dependency on signaling pathways and neuronal activity. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2006;31(1):70-84.
149. Nawa H, Pelleymounter MA, Carnahan J. Intraventricular administration of BDNF increases neuropeptide expression in newborn rat brain. *Journal of Neuroscience*. 1994;14(6):3751-65.
150. Rutherford LC, DeWan A, Lauer HM, Turrigiano GG. Brain-derived neurotrophic factor mediates the activity-dependent regulation of inhibition in neocortical cultures. *Journal of Neuroscience*. 1997;17(12):4527-35.
151. Rutherford LC, Nelson SB, Turrigiano GG. BDNF has opposite effects on the quantal amplitude of pyramidal neuron and interneuron excitatory synapses. *Neuron*. 1998;21(3):521-30.
152. Castren E, Zafra F, Thoenen H, Lindholm D. Light regulates expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1992;89(20):9444-8.
153. Isackson PJ, Huntsman MM, Murray KD, Gall CM. BDNF mRNA expression is increased in adult rat forebrain after limbic seizures: temporal patterns of induction distinct from NGF. *Neuron*. 1991;6(6):937-48.
154. Patterson SL, Grover LM, Schwartzkroin PA, Bothwell M. Neurotrophin expression in rat hippocampal slices: a stimulus paradigm inducing LTP in CA1 evokes increases in BDNF and NT-3 mRNAs. *Neuron*. 1992;9(6):1081-8.
155. Huang ZJ, Kirkwood A, Pizzorusso T, Porciatti V, Morales B, Bear MF, et al. BDNF regulates the maturation of inhibition and the critical period of plasticity in mouse visual cortex. *Cell*. 1999;98(6):739-55.
156. Hanover JL, Huang ZJ, Tonegawa S, Stryker MP. Rapid Communications (<http://www.jneurosci.org>) Brain Derived Neurotrophic Factor Overexpression Induces Precocious Critical Period in Mouse Visual Cortex. *Journal of Neuroscience*. 1999;19(22):RC40.
157. Connolly AM, Chez M, Streif EM, Keeling RM, Golumbek PT, Kwon JM, et al. Brain-derived neurotrophic factor and autoantibodies to neural antigens in sera of

children with autistic spectrum disorders, Landau-Kleffner syndrome, and epilepsy. *Biological psychiatry*. 2006;59(4):354-63.

158. Miyazaki K, Narita N, Sakuta R, Miyahara T, Naruse H, Okado N, et al. Serum neurotrophin concentrations in autism and mental retardation: a pilot study. *Brain and Development*. 2004;26(5):292-5.

159. Nelson KB, Grether JK, Croen LA, Dambrosia JM, Dickens BF, Jelliffe LL, et al. Neuropeptides and neurotrophins in neonatal blood of children with autism or mental retardation. *Annals of neurology*. 2001;49(5):597-606.

160. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum S, Hudspeth AJ, Mack S. *Principles of neural science*. McGraw-Hill, New York. 2000;1426-1439

161. HB B. Otizm Spektrum Bozukluğunun Etiyolojisinde Genetik ve Epigenetik Etkenlerin Rolü. *Türkiye Klinikleri J Child Psychiatry-Special Top*. 2015;1(2):6-11.

162. Bohm H, Stewart M, Healy A. On the autistic spectrum disorder concordance rates of twins and non-twin siblings. *Medical hypotheses*. 2013;81(5):789-91.

163. Scherer SW, Dawson G. Risk factors for autism: translating genomic discoveries into diagnostics. *Human genetics*. 2011;130(1):123-48.

164. Betancur C. Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting. *Brain research*. 2011;1380:42-77.

165. Fatemi SH. *The molecular basis of autism*: Springer New York Heidelberg Dordrecht London. 2015: 33-67.

166. Sandin S, Schendel D, Magnusson P, Hultman C, Surén P, Susser E, et al. Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. *Molecular psychiatry*. 2016;21(5):693-700.

167. Quinlan CA, McVeigh KH, Driver CR, Govind P, Karpati A. Parental age and autism spectrum disorders among New York city children 0–36 months of age. *Maternal and child health journal*. 2015;19(8):1783-90.

168. Liu L, Zhang D, Rodzinka-Pasko J, Li Y-M. Environmental risk factors for autism spectrum disorders. *Der Nervenarzt*. 2016;87(2):55-61.

169. Weitlauf AS, Gotham KO, Vehorn AC, Warren ZE. Brief report: DSM-5 “levels of support:” A comment on discrepant conceptualizations of severity in ASD. *Journal of autism and developmental disorders*. 2014;44(2):471-6.

170. Volkmar FR, K. Chawarska, and A. Klin,. *Autism spectrum disorders in infants and toddlers*. 2008: 1-22.

171. Nazeer A, Ghaziuddin M. Autism spectrum disorders: clinical features and diagnosis. *Pediatric Clinics*. 2012;59(1):19-25.

172. Mukaddes N. *Otizm spektrum bozuklukları tanı ve takip*. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri. 2013:5.

173. Mukaddes NM, Hergüner S, Tanidir C. Psychiatric disorders in individuals with high-functioning autism and Asperger's disorder: similarities and differences. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2010;11(8):964-71.

174. Antshel KM, Zhang-James Y, Faraone SV. The comorbidity of ADHD and autism spectrum disorder. *Expert review of neurotherapeutics*. 2013;13(10):1117-28.

175. Leyfer OT, Folstein SE, Bacalman S, Davis NO, Dinh E, Morgan J, et al. Comorbid psychiatric disorders in children with autism: Interview development and rates of disorders. *Journal of autism and developmental disorders*. 2006;36(7):849-61.

176. Frazier JA, Biederman J, Bellordre CA, Garfield SB, Geller DA, Coffey BJ, et al. Should the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder be considered in

- children with pervasive developmental disorder? *Journal of Attention Disorders*. 2001;4(4):203-11.
177. Reichow B, Volkmar FR, Bloch MH. Systematic review and meta-analysis of pharmacological treatment of the symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with pervasive developmental disorders. *Journal of autism and developmental disorders*. 2013;43(10):2435-41.
178. Ghaziuddin M. *Mental health aspects of autism and Asperger syndrome*: Jessica Kingsley Publishers. 2005:1-254
179. Hofvander B, Delorme R, Chaste P, Nydén A, Wentz E, Ståhlberg O, et al. Psychiatric and psychosocial problems in adults with normal-intelligence autism spectrum disorders. *BMC psychiatry*. 2009;9(1):1-9.
180. Perry D, Marston G, Hinder S, Munden A, Roy A. The phenomenology of depressive illness in people with a learning disability and autism. *Autism*. 2001;5(3):265-75.
181. Kim JA, Szatmari P, Bryson SE, Streiner DL, Wilson FJ. The prevalence of anxiety and mood problems among children with autism and Asperger syndrome. *Autism*. 2000;4(2):117-32.
182. Hallett V, Lecavalier L, Sukhodolsky DG, Cipriano N, Aman MG, McCracken JT, et al. Exploring the manifestations of anxiety in children with autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*. 2013;43(10):2341-52.
183. Van Steensel FJ, Bögels SM, Perrin S. Anxiety disorders in children and adolescents with autistic spectrum disorders: a meta-analysis. *Clinical child and family psychology review*. 2011;14(3):302-17.
184. White SW, Ollendick T, Albano AM, Oswald D, Johnson C, Southam-Gerow MA, et al. Randomized controlled trial: Multimodal anxiety and social skill intervention for adolescents with autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*. 2013;43(2):382-94.
185. McDougle CJ, Kresch LE, Goodman WK, Naylor ST, Volkmar FR, Cohen DJ, et al. A case-controlled study of repetitive thoughts and behavior in adults with autistic disorder and obsessive-compulsive disorder. *The American journal of psychiatry*. 1995.
186. Bejerot S, Nylander L, Lindström E. Autistic traits in obsessive-compulsive disorder. *Nordic Journal of Psychiatry*. 2001;55(3):169-76.
187. Hollander E, King A, Delaney K, Smith CJ, Silverman JM. Obsessive-compulsive behaviors in parents of multiplex autism families. *Psychiatry research*. 2003;117(1):11-6.
188. Zappella M. Early-onset Tourette syndrome with reversible autistic behaviour: a dysmaturational disorder. *European child & adolescent psychiatry*. 2002;11(1):18-23.
189. Mazurek MO, Sohl K. Sleep and behavioral problems in children with autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*. 2016;46(6):1906-15.
190. Mehtar M, Mukaddes NM. Posttraumatic stress disorder in individuals with diagnosis of autistic spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2011;5(1):539-46.
191. James SJ, Melnyk S, Fuchs G, Reid T, Jernigan S, Pavliv O, et al. Efficacy of methylcobalamin and folinic acid treatment on glutathione redox status in children with autism. *The American journal of clinical nutrition*. 2009;89(1):425-30.

192. Volkmar F, Cook EH, Pomeroy J, Realmuto G, Tanguay P. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with autism and other pervasive developmental disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1999;38(12):32S-54S.
193. Findling RL, McNamara NK, Gracious BL, O'Riordan MA, Reed MD, Demeter C, et al. Quetiapine in nine youths with autistic disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2004;14(2):287-94.
194. Matson JL, Sipes M, Fodstad JC, Fitzgerald ME. Issues in the management of challenging behaviours of adults with autism spectrum disorder. *CNS drugs*. 2011;25(7):597-606.
195. Moore ML, Eichner SF, Jones JR. Treating functional impairment of autism with selective serotonin-reuptake inhibitors. *Annals of Pharmacotherapy*. 2004;38(9):1515-9.
196. Kumar B, Prakash A, Sewal RK, Medhi B, Modi M. Drug therapy in autism: a present and future perspective. *Pharmacological Reports*. 2012;64(6):1291-304.
197. Aman MG, editor Management of hyperactivity and other acting-out problems in patients with autism spectrum disorder. *Seminars in Pediatric Neurology*; 2004.
198. Fan L-W, Pang Y. Dysregulation of neurogenesis by neuroinflammation: key differences in neurodevelopmental and neurological disorders. *Neural regeneration research*. 2017;12(3):366.
199. Casanova EL, Casanova MF. Genetics studies indicate that neural induction and early neuronal maturation are disturbed in autism. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2014;8:397.
200. Mottahedin A, Ardalan M, Chumak T, Riebe I, Ek J, Mallard C. Effect of neuroinflammation on synaptic organization and function in the developing brain: implications for neurodevelopmental and neurodegenerative disorders. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2017;11:190.
201. Delpech J-C, Madore C, Nadjar A, Joffre C, Wohleb ES, Layé S. Microglia in neuronal plasticity: influence of stress. *Neuropharmacology*. 2015;96:19-28.
202. Ueno M, Fujita Y, Tanaka T, Nakamura Y, Kikuta J, Ishii M, et al. Layer V cortical neurons require microglial support for survival during postnatal development. *Nature neuroscience*. 2013;16(5):543-51.
203. Belarbi K, Rosi S. Modulation of adult-born neurons in the inflamed hippocampus. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2013;7:145.
204. Merzenich MM, Van Vleet TM, Nahum M. Brain plasticity-based therapeutics. *Frontiers in human neuroscience*. 2014;8:385.
205. Liu X, Quan N. Microglia and CNS interleukin-1: beyond immunological concepts. *Frontiers in neurology*. 2018;9:8.
206. Depino AM, Alonso M, Ferrari C, del Rey A, Anthony D, Besedovsky H, et al. Learning modulation by endogenous hippocampal IL1: Blockade of endogenous IL1 facilitates memory formation. *Hippocampus*. 2004;14(4):526-35.
207. Shaftel SS, Griffin WST, O'Banion MK. The role of interleukin-1 in neuroinflammation and Alzheimer disease: an evolving perspective. *Journal of neuroinflammation*. 2008;5(1):1-12.
208. Potter ED, Ling ZD, Carvey PM. Cytokine-induced conversion of mesencephalic-derived progenitor cells into dopamine neurons. *Cell and tissue research*. 1999;296(2):235-46.

209. Ling ZD, Potter ED, Lipton JW, Carvey PM. Differentiation of mesencephalic progenitor cells into dopaminergic neurons by cytokines. *Experimental neurology*. 1998;149(2):411-23.
210. Lacosta S, Merali Z, Anisman H. Influence of interleukin-1 β on exploratory behaviors, plasma ACTH, corticosterone, and central biogenic amines in mice. *Psychopharmacology*. 1998;137(4):351-61.
211. Chen Q, Zhang H, Li Q, An Y, Herkenham M, Lai W, et al. Three promoters regulate tissue- and cell type-specific expression of murine interleukin-1 receptor type I. *Journal of Biological Chemistry*. 2009;284(13):8703-13.
212. Brown LS, Foster CG, Courtney J-M, King NE, Howells DW, Sutherland BA. Pericytes and neurovascular function in the healthy and diseased brain. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2019;13:282.
213. Liu X, Yamashita T, Chen Q, Belevych N, Mckim DB, Tarr AJ, et al. Interleukin 1 type 1 receptor restore: a genetic mouse model for studying interleukin 1 receptor-mediated effects in specific cell types. *Journal of Neuroscience*. 2015;35(7):2860-70.
214. Moynagh PN. The interleukin- 1 signalling pathway in astrocytes: a key contributor to inflammation in the brain. *Journal of anatomy*. 2005;207(3):265-9.
215. Hutson LW, Lebonville CL, Jones ME, Fuchs RA, Lysle DT. Interleukin-1 signaling in the basolateral amygdala is necessary for heroin-conditioned immunosuppression. *Brain, behavior, and immunity*. 2017;62:171-9.
216. Basu A, Krady JK, Levison SW. Interleukin- 1: a master regulator of neuroinflammation. *Journal of neuroscience research*. 2004;78(2):151-6.
217. Serrats J, Schiltz JC, García-Bueno B, van Rooijen N, Reyes TM, Sawchenko PE. Dual roles for perivascular macrophages in immune-to-brain signaling. *Neuron*. 2010;65(1):94-106.
218. Zhu C-B, Lindler KM, Owens AW, Daws LC, Blakely RD, Hewlett WA. Interleukin-1 receptor activation by systemic lipopolysaccharide induces behavioral despair linked to MAPK regulation of CNS serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(13):2510-20.
219. Hildebrand F, Pape HC, Krettek C. [The importance of cytokines in the posttraumatic inflammatory reaction]. *Unfallchirurg*. 2005;108(10):793-4, 6-803.
220. Altamura AC, Pozzoli S, Fiorentini A, Dell'Osso B. Neurodevelopment and inflammatory patterns in schizophrenia in relation to pathophysiology. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2013;42:63-70.
221. Masi A, Quintana DS, Glozier N, Lloyd AR, Hickie IB, Guastella AJ. Cytokine aberrations in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*. 2015;20(4):440-6.
222. Anand D, Colpo GD, Zeni G, Zeni CP, Teixeira AL. Attention-deficit/hyperactivity disorder and inflammation: what does current knowledge tell us? A systematic review. *Frontiers in psychiatry*. 2017;8:228.
223. Scarabino D, Peconi M, Broggio E, Gambina G, Maggi E, Armeli F, et al. Relationship between proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-18) and leukocyte telomere length in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Experimental Gerontology*. 2020;136:110945.
224. Rossi S, Sacchetti L, Napolitano F, De Chiara V, Motta C, Studer V, et al. Interleukin-1 β causes anxiety by interacting with the endocannabinoid system. *Journal of Neuroscience*. 2012;32(40):13896-905.

225. Dantzer R, O'connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature reviews neuroscience*. 2008;9(1):46-56.
226. Thompson KK, Tsirka SE. The diverse roles of microglia in the neurodegenerative aspects of central nervous system (CNS) autoimmunity. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(3):504.
227. Borovcanin MM, Jovanovic I, Radosavljevic G, Pantic J, Minic Janicijevic S, Arsenijevic N, et al. interleukin-6 in Schizophrenia—is There a Therapeutic Relevance? *Frontiers in psychiatry*. 2017;8:221.
228. Liu X, Nemeth DP, McKim DB, Zhu L, DiSabato DJ, Berdysz O, et al. Cell-type-specific interleukin 1 receptor 1 signaling in the brain regulates distinct neuroimmune activities. *Immunity*. 2019;50(2):317-33. e6.
229. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1997;36(7):980-8.
230. Unal F, Oktem F, Cetin Cuhadaroglu F, Cengel Kultur SE, Akdemir D, Foto Ozdemir D, et al. Reliability and validity of the schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version, DSM-5 November 2016-Turkish adaptation (K-SADS-PL-DSM-5-T). 2019.
231. Unal F. DSM-5 Tanı Ölçütlerine Göre Yeniden Düzenlenen Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi – Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli -DSM-5 – Türkçe Uyarlaması'nın (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) Geçerlilik ve Güvenilirliği. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Ulusal Kongresi 2018.
232. 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.
233. Sucuoglu B, Oktem F, Akkök F, Gökler B. Otistik çocukların değerlendirilmesinde kullanılan ölçeklere ilişkin bir çalışma. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*. 1996;4(2):116-21.
234. Ökcün-Akçamuş MÇ, Bakkaloğlu, H., Demir, Ş., & Bahap Kudret, Z. Otizm spektrum bozukluğunda Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği-Revize-Türkçe Sürümünün geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2019;20:65-72.
235. Miranda P, Smith IM, Vaillancourt T, Georgiades S, Duku E, Szatmari P, et al. Validating the repetitive behavior scale-revised in young children with autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*. 2010;40(12):1521-30.
236. Krug DA, Arick J, Almond P. Behavior checklist for identifying severely handicapped individuals with high levels of autistic behavior. *Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines*. 1980; 21(3):221-9.
237. Irmak TY, Sütçü ST, Aydın A, Sorias O. Otizm Davranış Kontrol Listesinin (ABC) Geçerlilik ve Güvenilirliğinin İncelenmesi. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*. 2007; 14(1), 13-23.
238. Aman MG, Singh NN, Stewart AW, Field CJ. The aberrant behavior checklist: a behavior rating scale for the assessment of treatment effects. *American journal of mental deficiency*. 1985; 89, 485-491.

239. 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.
240. Conners CK, Sitarenios G, Parker JD, Epstein JN. The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. *Journal of abnormal child psychology*. 1998;26(4):257-68.
241. Kaner S, Büyüköztürk Ş, İşeri E. Yenilenmiş conners anababa derecelendirme ölçeği kısa türkçe formu'nun psikometrik özellikleri. *Uluslararası Gelişimsel Nöropsikiyatri Toplantıları-III, İstanbul-Türkiye*. 2006:80-1.
242. Deverman BE, Patterson PH. Cytokines and CNS development. *Neuron*. 2009;64(1):61-78.
243. Goines PE, Ashwood P. Cytokine dysregulation in autism spectrum disorders (ASD): possible role of the environment. *Neurotoxicology and teratology*. 2013;36:67-81.
244. Mahone EM, Bridges D, Prahme C, Singer HS. Repetitive arm and hand movements (complex motor stereotypies) in children. *J Pediatr*. 2004;145(3):391-5.
245. Valente F, Pesola C, Baglioni V, Teresa Giannini M, Chiarotti F, Caravale B, et al. Developmental motor profile in preschool children with primary stereotypic movement disorder. *BioMed research international*. 2019:1-6.
246. Loomes R, Hull L, Mandy WPL. What is the male-to-female ratio in autism spectrum disorder? A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2017;56(6):466-74.
247. Werling DM, Geschwind DH. Sex differences in autism spectrum disorders. *Current opinion in neurology*. 2013;26(2):146.
248. Lichenstein SD, Roos C, Kohler R, Kiluk B, Carroll KM, Worhunsky PD, et al. Identification and validation of distinct latent neurodevelopmental profiles in the Adolescent Brain and Cognitive Development study. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. 2022;7(4):352-61.
249. Fujiwara T. Socioeconomic status and the risk of suspected autism spectrum disorders among 18-month-old toddlers in Japan: a population-based study. *Journal of autism and developmental disorders*. 2014;44(6):1323-31.
250. Gerds J, Bernier R. The broader autism phenotype and its implications on the etiology and treatment of autism spectrum disorders. *Autism Research and Treatment*. 2011;2011.
251. May T, Rinehart N, Wilding J, Cornish K. The role of attention in the academic attainment of children with autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*. 2013;43(9):2147-58.
252. Sauer C, Montag C, Wörner C, Kirsch P, Reuter M. Effects of a common variant in the CD38 gene on social processing in an oxytocin challenge study: possible links to autism. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(6):1474-82.
253. Meaney MJ. Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:1161-92.
254. Kinney DK, Munir KM, Crowley DJ, Miller AM. Prenatal stress and risk for autism. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(8):1519-32.
255. Robbins FR, Dunlap G, Plienis AJ. Family characteristics, family training, and the progress of young children with autism. *Journal of Early intervention*. 1991;15(2):173-84.

256. Schieve LA, Blumberg SJ, Rice C, Visser SN, Boyle C. The relationship between autism and parenting stress. *Pediatrics*. 2007;119(Supplement 1):S114-S21.
257. Dewey D. What is comorbidity and why does it matter in neurodevelopmental disorders? *Current Developmental Disorders Reports*. 2018;5(4):235-42.
258. Luhrs K, Ward T, Hudac CM, Gerds J, Stessman HA, Eichler EE, et al. Associations between familial rates of psychiatric disorders and de novo genetic mutations in autism. *Autism research and treatment*. 2017;(4):1-9
259. Moh TA, Magiati I. Factors associated with parental stress and satisfaction during the process of diagnosis of children with autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2012;6(1):293-303.
260. Han VX, Patel S, Jones HF, Nielsen TC, Mohammad SS, Hofer MJ, et al. Maternal acute and chronic inflammation in pregnancy is associated with common neurodevelopmental disorders: a systematic review. *Translational psychiatry*. 2021;11(1):1-12.
261. Roigé-Castellví J, Morales-Hidalgo P, Voltas N, Hernández-Martínez C, van Ginkel G, Canals J. Prenatal and perinatal factors associated with ADHD risk in schoolchildren: EPINED epidemiological study. *European child & adolescent psychiatry*. 2021;30(3):347-58.
262. Mahone EM, Slomine BS, Zabel TA. Genetic and neurodevelopmental disorders. *Textbook of clinical neuropsychology*: Taylor & Francis; 2017. p. 127-40.
263. Tau GZ, Peterson BS. Normal development of brain circuits. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):147-68.
264. Mount CW, Monje M. Wrapped to adapt: experience-dependent myelination. *Neuron*. 2017;95(4):743-56.
265. Rose J, Vassar R, editors. *Movement disorders due to bilirubin toxicity. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2015.
266. Watchko JF, Maisels MJ, editors. *Enduring controversies in the management of hyperbilirubinemia in preterm neonates. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2010.
267. Ahdab-Barmada M, Moossy J. The neuropathology of kernicterus in the premature neonate: diagnostic problems. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 1984;43(1):45-56.
268. Amin SB, editor *Clinical assessment of bilirubin-induced neurotoxicity in premature infants. Seminars in perinatology*; 2004.
269. Burd L, Severud R, Kerbeshian J, Klug MG. Prenatal and perinatal risk factors for autism. 1999; 27(6):441-50
270. Saunders NR, Liddelow SA, Dziegielewska KM. Barrier mechanisms in the developing brain. *Frontiers in pharmacology*. 2012;3:46.
271. Eaton WW, Mortensen PB, Thomsen PH, Frydenberg M. Obstetric complications and risk for severe psychopathology in childhood. *Journal of autism and developmental disorders*. 2001;31(3):279-85.
272. Bower JM. Is the cerebellum sensory for motor's sake, or motor for sensory's sake: the view from the whiskers of a rat? *Progress in brain research*. 1997;114:463-96.
273. Kern J. The possible role of the cerebellum in autism/PDD: disruption of a multisensory feedback loop. *Medical Hypotheses*. 2002;59(3):255-60.
274. Kern JK. Purkinje cell vulnerability and autism: a possible etiological connection. *Brain and Development*. 2003;25(6):377-82.

275. Limperopoulos C, Bassan H, Gauvreau K, Robertson Jr RL, Sullivan NR, Benson CB, et al. Does cerebellar injury in premature infants contribute to the high prevalence of long-term cognitive, learning, and behavioral disability in survivors? *Pediatrics*. 2007;120(3):584-93.
276. Kemper TL, Bauman ML. The contribution of neuropathologic studies to the understanding of autism. *Neurologic clinics*. 1993;11(1):175-87.
277. Palmen SJ, van Engeland H, Hof PR, Schmitz C. Neuropathological findings in autism. *Brain*. 2004;127(12):2572-83.
278. Courchesne E. Neuroanatomic imaging in autism. *Pediatrics*. 1991;87(5):781-90.
279. Courchesne E. New evidence of cerebellar and brainstem hypoplasia in autistic infants, children and adolescents: the MR imaging study by Hashimoto and colleagues. 1995; 25(1):19-22
280. Courchesne E, Yeung-Courchesne R, Hesselink J, Jernigan T. Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. *New England Journal of Medicine*. 1988;318(21):1349-54.
281. Limperopoulos C. Autism spectrum disorders in survivors of extreme prematurity. *Clinics in perinatology*. 2009;36(4):791-805.
282. Croen LA, Yoshida CK, Odouli R, Newman TB. Neonatal hyperbilirubinemia and risk of autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2005;115(2):e135-8.
283. Amin SB, Smith T, Wang H. Is neonatal jaundice associated with Autism Spectrum Disorders: a systematic review. *Journal of autism and developmental disorders*. 2011;41(11):1455-63.
284. Arvigo MC, Schwartzman JS. Stereotyped movement disorder associated with language delay-data from case report that contribute to differential diagnosis. 2021; 33(3):462-472.
285. Tervo RC. Identifying patterns of developmental delays can help diagnose neurodevelopmental disorders. *Clinical pediatrics*. 2006;45(6):509-17.
286. McIntyre NS, Tomaszewski B, Hume KA, Odom SL. Stability of literacy profiles of adolescents with autism spectrum disorder and associations with stakeholder perceptions of appropriate high school support needs. *Language, Speech, and Hearing Services in Schools*. 2021;52(1):209-24.
287. Davidson MM, Ellis Weismer S. Characterization and prediction of early reading abilities in children on the autism spectrum. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(4):828-45.
288. Elder JH, Kreider CM, Brasher SN, Ansell M. Clinical impact of early diagnosis of autism on the prognosis and parent-child relationships. *Psychology research and behavior management*. 2017; 24;10:283-292.
289. Guthrie W, Swineford LB, Nottke C, Wetherby AM. Early diagnosis of autism spectrum disorder: stability and change in clinical diagnosis and symptom presentation. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2013;54(5):582-90.
290. Adcock J, Cuvo AJ. Enhancing learning for children with autism spectrum disorders in regular education by instructional modifications. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2009;3(2):319-28.
291. Koegel LK, Koegel RL, Ashbaugh K, Bradshaw J. The importance of early identification and intervention for children with or at risk for autism spectrum disorders. *International journal of speech-language pathology*. 2014;16(1):50-6.

292. Gillberg C. Autistic children's hand preferences: results from an epidemiological study of infantile autism. *Psychiatry Research*. 1983;10(1):21-30.
293. Ivliev AE, 't Hoen PA, van Roon-Mom WM, Peters DJ, Sergeeva MG. Exploring the transcriptome of ciliated cells using in silico dissection of human tissues. *PLoS One*. 2012;7(4):e35618.
294. Chandrasekar G, Vesterlund L, Hultenby K, Tapia-Paez I, Kere J. The zebrafish orthologue of the dyslexia candidate gene *DYX1C1* is essential for cilia growth and function. *PloS one*. 2013;8(5):e63123.
295. Tarkar A, Loges NT, Slagle CE, Francis R, Dougherty GW, Tamayo JV, et al. *DYX1C1* is required for axonemal dynein assembly and ciliary motility. *Nature genetics*. 2013;45(9):995-1003.
296. Massinen S, Hokkanen M-E, Matsson H, Tammimies K, Tapia-Páez I, Dahlström-Heuser V, et al. Increased expression of the dyslexia candidate gene *DCDC2* affects length and signaling of primary cilia in neurons. *PloS one*. 2011;6(6):e20580.
297. Badano JL, Mitsuma N, Beales PL, Katsanis N. The ciliopathies: an emerging class of human genetic disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2006;7:125-48.
298. Brandler WM, Paracchini S. The genetic relationship between handedness and neurodevelopmental disorders. *Trends in molecular medicine*. 2014;20(2):83-90.
299. Hasenpusch-Theil K, Theil T. The multifaceted roles of primary cilia in the development of the cerebral cortex. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021;9:630161.
300. Pan Y-H, Wu N, Yuan X-B. Toward a better understanding of neuronal migration deficits in autism spectrum disorders. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2019;7:205.
301. Rodriguez A, Waldenström U. Fetal origins of child non- right- handedness and mental health. *Journal of child psychology and psychiatry*. 2008;49(9):967-76.
302. Carlsson T, Molander F, Taylor MJ, Jonsson U, Bölte S. Early environmental risk factors for neurodevelopmental disorders—a systematic review of twin and sibling studies. *Development and Psychopathology*. 2021;33(4):1448-95.
303. Hu WF, Chahrour MH, Walsh CA. The diverse genetic landscape of neurodevelopmental disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2014;15(1):195-213.
304. Xie S, Karlsson H, Dalman C, Widman L, Rai D, Gardner RM, et al. The familial risk of autism spectrum disorder with and without intellectual disability. *Autism Research*. 2020;13(12):2242-50.
305. Folstein S, Rutter M. Genetic influences and infantile autism. *Nature*. 1977;265(5596):726-8.
306. Toth K, Dawson G, Meltzoff AN, Greenson J, Fein D. Early social, imitation, play, and language abilities of young non-autistic siblings of children with autism. *Journal of autism and developmental disorders*. 2007;37(1):145-57.
307. Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism. *Pediatrics*. 2004;113(5):e472-e86.
308. Constantino JN, Zhang Y, Frazier T, Abbacchi AM, Law P. Sibling recurrence and the genetic epidemiology of autism. *American Journal of Psychiatry*. 2010;167(11):1349-56.
309. Hawks ZW, Constantino JN. Neuropsychiatric “comorbidity” as causal influence in autism. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2020;59(2):229-35.

310. Matson JL, Nebel-Schwalm MS. Comorbid psychopathology with autism spectrum disorder in children: An overview. *Research in developmental disabilities*. 2007;28(4):341-52.
311. Dell'Osso L, Lorenzi P, Carpita B. The neurodevelopmental continuum towards a neurodevelopmental gradient hypothesis. *Journal of Psychopathology*. 2019;25:179-82.
312. Powell JL, Pringle L, Greig M. Investigation of the association between motor stereotypy behavior with fundamental movement skills, adaptive functioning, and autistic spectrum disorder symptomology in children with intellectual disabilities. *Journal of child neurology*. 2017;32(2):222-9.
313. Pérez-Edgar K, Fox NA. Temperament and anxiety disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*. 2005;14(4):681-706.
314. Clark LA, Watson D, Mineka S. Temperament, personality, and the mood and anxiety disorders. *Journal of abnormal psychology*. 1994;103(1):103.
315. Harpin VA. The effect of ADHD on the life of an individual, their family, and community from preschool to adult life. *Archives of disease in childhood*. 2005;90(suppl 1):i2-i7.
316. Fliers E, Rommelse N, Vermeulen S, Altink M, Buschgens C, Faraone S, et al. Motor coordination problems in children and adolescents with ADHD rated by parents and teachers: effects of age and gender. *Journal of neural transmission*. 2008;115(2):211-20.
317. Karatekin C, Markiewicz SW, Siegel MA. A preliminary study of motor problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Perceptual and Motor Skills*. 2003;97(3_suppl):1267-80.
318. Brossard-Racine M, Shevell M, Snider L, Bélanger SA, Majnemer A. Motor skills of children newly diagnosed with Attention Deficit Hyperactivity Disorder prior to and following treatment with stimulant medication. *Research in developmental disabilities*. 2012;33(6):2080-7.
319. Fliers EA, Franke B, Lambregts- Rommelse NN, Altink ME, Buschgens CJ, Nijhuis- van der Sanden MW, et al. Undertreatment of motor problems in children with ADHD. *Child and Adolescent Mental Health*. 2010;15(2):85-90.
320. Lavasani NM, Stagnitti K. A study on fine motor skills of Iranian children with attention deficit/hyper activity disorder aged from 6 to 11 years. *Occupational therapy international*. 2011;18(2):106-14.
321. Aliyev Akbaş ES. Tik Bozuklukları ve Stereotipik Hareket Bozukluğunun Ayırıcı Tanısında Motor Beceriler ve Silik Nörolojik Bulguların Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi. 2022.
322. Burns E, Martin AJ. PRACTITIONER ARTICLE. *regulation*.24:227-42.
323. Shallice T, Burgess P. Higher-Order Cognitive Impairments and. *Frontal lobe function and dysfunction*. 1991;125.
324. Essau CA, LeBlanc SS, Ollendick TH. *Emotion regulation and psychopathology in children and adolescents*: Oxford University Press. 2017;113.
325. Stuss DT, Alexander MP. Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychological research*. 2000;63(3):289-98.
326. Sayers N, Oliver C, Ruddick L, Wallis B. Stereotyped behaviour in children with autism and intellectual disability: an examination of the executive dysfunction hypothesis. *Journal of Intellectual Disability Research*. 2011;55(7):699-709.

327. Lambek R, Tannock R, Dalsgaard S, Trillingsgaard A, Damm D, Thomsen PH. Executive dysfunction in school-age children with ADHD. *Journal of attention disorders*. 2011;15(8):646-55.
328. Lopez BR, Lincoln AJ, Ozonoff S, Lai Z. Examining the Relationship between Executive Functions and Restricted, Repetitive Symptoms of Autistic Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2005;35(4):445-60.
329. South M, Ozonoff S, McMahon WM. The relationship between executive functioning, central coherence, and repetitive behaviors in the high-functioning autism spectrum. *Autism*. 2007;11(5):437-51.
330. Eroğlu K, Odacı H. Ortaokul yedinci ve sekizinci sınıf öğrencilerinin sosyal anksiyete düzeyleri ile benlik saygıları, anne-baba tutumları, mükemmeliyetçilik özellikleri arasındaki ilişki. *Turk J Child Adolesc Ment Health*. 2019;26(3):108-15.
331. Al-Amin MM, Uddin MMN, Reza HM. Effects of antipsychotics on the inflammatory response system of patients with schizophrenia in peripheral blood mononuclear cell cultures. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2013;11(3):144.
332. Kato T, Monji A, Hashioka S, Kanba S. Risperidone significantly inhibits interferon- γ -induced microglial activation in vitro. *Schizophrenia research*. 2007;92(1-3):108-15.
333. Tsilioni I, Theoharides TC. Extracellular vesicles are increased in the serum of children with autism spectrum disorder, contain mitochondrial DNA, and stimulate human microglia to secrete IL-1 β . *Journal of neuroinflammation*. 2018;15(1):1-8.
334. Mottahedin A, Ardalan M, Chumak T, Riebe I, Ek J, Mallard C. Effect of Neuroinflammation on Synaptic Organization and Function in the Developing Brain: Implications for Neurodevelopmental and Neurodegenerative Disorders. *Front Cell Neurosci*. 2017;11:190.
335. Oades RD, Dauvermann MR, Schimmelmann BG, Schwarz MJ, Myint AM. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: S100B, cytokines and kynurenine metabolism effects of medication. *Behav Brain Funct*. 2010;6:29.
336. Oades RD. An exploration of the associations of pregnancy and perinatal features with cytokines and tryptophan/kynurenine metabolism in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Atten Defic Hyperact Disord*. 2011;3(4):301-18.
337. Segman RH, Meltzer A, Gross-Tsur V, Kosov A, Frisch A, Inbar E, et al. Preferential transmission of interleukin-1 receptor antagonist alleles in attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2002;7(1):72-4.
338. Yang C-J, Liu D, Xu Z-S, Shi S-X, Du Y-J. The pro-inflammatory cytokines, salivary cortisol and alpha-amylase are associated with generalized anxiety disorder (GAD) in patients with asthma. *Neuroscience letters*. 2017;656:15-21.
339. Brambilla F, Bellodi L, Perna G, Bertani A, Panerai A, Sacerdote P. Plasma interleukin-1 beta concentrations in panic disorder. *Psychiatry research*. 1994;54(2):135-42.
340. Brambilla F, Perna G, Bellodi L, Arancio C, Bertani A, Perini G, et al. Plasma interleukin-1 beta and tumor necrosis factor concentrations in obsessive-compulsive disorders. *Biol Psychiatry*. 1997;42(11):976-81.
341. Karagüzel EÖ, Arslan FC, Uysal EK, Demir S, Aykut DS, Tat M, et al. Blood levels of interleukin-1 beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha and

cognitive functions in patients with obsessive compulsive disorder. *Comprehensive psychiatry*. 2019;89:61-6.

EK 1

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Stereotipik Hareket Bozukluğu grubu (Primer)
Stereotipik Hareket Bozukluğu grubu (Sekonder)
Stereotipik Hareket Bozukluğu Olmayan OSB grubu
Sağlıklı kontroller grubu

Katılımcı no:

Görüşme Tarihi:

Demografik Bilgi

Cinsiyet: E K

Doğum tarihi:

Kardeş Sayısı:

Ailenin yapısı:

Çekirdek Geniş A-B ayrı A-B kaybı

Baba

Anne

Yaş:

Yaş:

Eğitimi:

Eğitimi:

İşi:

İşi:

Sağlık Durumu:

Sağlık

Durumu:

Ailenin ortalama aylık gelir düzeyi:

Gelişim Öyküsü

Planlı bir gebelik mi? Evet Hayır

Anne baba arası akrabalık var mı? Evet Hayır

Gebelik/doğum öncesi sağlık sorunu var mı?(döküntülü hastalık, ateşli hastalık, tansiyon, şeker, kalp, röntgen, ilaç, kanama):

Evet
Hayır

Doğum şekli nasıl?

Normal doğum Sezeyan Müdahaleli doğum

Doğum zamanı?

Erken doğum Zamanında Geç

Doğum sonrası tıbbi sorun oldu mu?
(morarma, ağlama, sarılık vb.)

Evet Hayır

- Yürümesi kaç aylıkken oldu?

- Konuşma kaç aylıkken oldu?

- Tuvalet Eğitimi kaç aylıkken oldu?

El tercihi: Sağ Sol

Okul Öyküsü

Ana okulu/Kreşe gitti mi? Evet Hayır

İlkokula başlama yaşı:

Okuma-yazmayı biliyor mu? Evet Hayır

Okuma-yazmayı ne zaman öğrendi?

Okul öncesi

1. Sınıf birinci dönemi 1. Sınıf ikinci Dönemi

1.Sınıftan sonra

Okulda sınıf kaybı oldu mu? Evet Hayır

Şu an kaçınıcı sınıfta okuyor?

Okul başarısını nasıl tanımlarsınız? İyi Orta Kötü

Özel Eğitim Öyküsü

Hiç özel eğitim aldı mı? Evet Hayır

Halen özel eğitim alıyor mu? Evet Hayır

Toplamda aldığı özel eğitim süresi?

Akademik becerileri:

Tıbbi Öyküsü

Bilinen bir hastalığı var mı?

Evet.....Hayır

Hiç hastaneye yattı mı?

Evet.....Hayır

Sürekli kullandığı bir ilaç var mı?

Evet.....Hayır

Daha önce hiç psikiyatrik başvurusu var mı?

Evet.....Hayır

Daha önce hiç psikiyatrik ilaç kullandı mı?

Evet.....Hayır

Daha önce Çocuk Nöroloji bölümü tarafından değerlendirildi mi?

Evet Hayır

Daha önce Çocuk Genetik bölümü tarafından değerlendirildi mi?

Evet Hayır

Daha önce Kulak Burun Boğaz bölümü tarafından değerlendirildi mi?

Evet Hayır

Kullandığı ek bir tedavi var mı? (diyet, takviye edici gıda)

Evet Hayır

Psikiyatrik Bozukluk Öyküsü

İlk başvuru yaşı:

Tanı yaşı:

Tanı belirtileri:

Gidişatı:

Şimdiki belirtiler:

Soygeçmiş Öyküsü

Ailede fiziksel – tıbbi hastalığı olan var mı?

Evet.....Hayır

Ailede ruhsal hastalığı olan var mı?

Evet.....Hayır

Annenin Stereotipik Hareket Bozukluğu var mı?

Evet.....Hayır

Annenin tanı konmuş Otizm Spekturum Bozukluğu var mı?

Evet.....Hayır

Babanın Stereotipik Hareket Bozukluğu var mı?

Evet.....Hayır

Babanın tanı konmuş Otizm Spekturum Bozukluğu var mı?

Evet.....Hayır

Kardeşlerde Stereotipik Hareket Bozukluğu olan var mı?

Evet.....Hayır

Kardeşlerde tanı konmuş Otizm Spekturum Bozukluğu var mı?

Evet.....Hayır

Ailede başka bilinen Stereotipik Hareket Bozukluğu olan var mı?

Evet.....Hayır

Ailede başka bilinen tanı konmuş Otizm Spekturum Bozukluğu olan var mı?

Evet.....Hayır

Olumsuz Yaşam Olaylar

Aşağıdaki olumsuz yaşam olaylarından herhangi biri çocuğunuzun başına geldi mi?

	EVET	HAYIR
Deprem, sel, fırtına, yangın gibi doğal bir afet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ciddi bir kaza veya yaralanma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hastaneye yatmayı gerektirecek kadar önemli bir hastalık	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne-Baba ayrılığı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Boşanma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bir ebeveyninden 1 aydan uzun süre ayrı kalma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 aydan uzun süre ebeveynlerden ayrı yaşama	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aile (anne, baba, kardeşler) veya aile dışındaki kişilerden(örneğin arkadaş, öğretmen, komşu, akraba) birinin şiddetle bağırması	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aile (anne, baba, kardeşler) veya aile dışındaki kişilerden(örneğin arkadaş, öğretmen, komşu, akraba) birinin 'salak' 'beceriksiz' 'tipsiz' gibi (ya da buna benzer kötü) sıfatlarla seslenmesi, dışlaması	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aile (anne, baba, kardeşler) veya aile dışındaki kişilerden(örneğin arkadaş, öğretmen, komşu, akraba) birinin vücudunda morartı ya da sıyrık oluşturacak şiddette vurması	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aynı ev içinde alkol ya da madde kullanan biri ile 1 aydan uzun süre yaşamış olması	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beslenme-ısınma-giyim gibi temel ihtiyaçların karşılanmasının zora girdiği ailevi bir ekonomik zorluk dönemi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Çocuğunuzu etkilediğini düşündüğünüz BAŞKA travma (ileri derecede üzücü olay) yaşantısı olması	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Belirtiniz.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi (6-18 Yaş)

Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (ÇDŞG-ŞYDSM-5 Kasım 2016)

ÇDŞG-ŞY DSM-5 Kasım 2016, DSM-5 tanı ölçütleri uyarınca çocuk ve ergenlerin geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptamak amacıyla boyutsal ve kategorik değerlendirme yaklaşımlarını bir araya getirmektedir. ÇDŞG-ŞY kapsamında görüşme süreci başlatılmadan önce anne-baba ve çocuklardan DSM-5 ölçütlerini içeren 25 maddelik bir belirti değerlendirme ölçeği doldurulmaları istenir. Bu boyutsal derecelendirmeölçeklerine verilen yanıtlar daha sonra değerlendirmenin görüşme kısmı sırasında dikkate alınır. ÇDŞG-ŞY şu temel tanıları içerir: Major Depresyon, Süreğen Depresyon, Mani, Hipomani, Siklotimi, Bipolar Bozukluklar, Yıkıcı Duygudurum Düzensizliği Bozukluğu, Şizoaffektif Bozukluklar, Şizofreni, Şizofreniform Bozukluk, Kısa Tepkisel Psikoz, Panik Bozukluk, Agorafobi, Aynlık Anksiyetesi Bozukluğu, Basit Fobi, Sosyal Anksiyete Bozukluğu, Seçici Konuşmazlık, Yaygın Anksiyete Bozukluğu, Obsesif Kompulsif Bozukluk, Dikkat Eksikliği Hiperaktifite Bozukluğu, Davranım Bozukluğu, Karşıt Olma/Karşı Gelme Bozukluğu, Enürezis, Enkoprezis, Anoreksiya Nervoza, Bulimiya, Tıkınırcasına Yeme Bozukluğu, Geçici Tik Bozuklukları, Tourette Bozukluğu, Kronik Motor ya da Vokal Tik Bozukluğu, Alkol Kötüye Kullanımı, Madde Kötüye Kullanımı, Travma Sonrası Stres Bozukluğu ve Otizm Spektrumu Bozuklukları.

ÇDŞG-ŞY DSM-5 Kasım 2016 yarı yapılandırılmış bir görüşmedir. Görüşme formundaki tarayıcı soruların kelimesi kelimesine uygulanması zorunlu değildir. Bu sorular daha çok her bir maddenin değerlendirilebilmesi için gerekli bilgilere ulaşmanın yollarını göstermek amacıyla verilmiştir. Görüşmeci, bu soruları çocuğun gelişim düzeyine göre uyarlamakta ve özgül bir belirtiyi sorgularken anne-baba ve çocuğun kullandığı dili kullanmakta kendini özgür hissetmelidir.

Anne-baba ve çocuğun DSM-5 değerlendirme ölçeklerine verdiği yanıtları inceledikten sonra ÇDŞG-ŞY DSM-5 Kasım 2016, anne-baba ve çocuğun kendisiyle görüşme yoluyla uygulanır ve en sonunda tüm kaynaklardan (anne-baba, çocuk, okul, çizelge ve diğer) alınan bilgilerin doğrultusunda değerlendirme yapılır. Çizelge ergenlik öncesi döneme uygulanırken önce anne-baba ile görüşme yapılır. Ergenlerle çalışılıyorsa, önce ergenin kendisi ile görüşülür. Klinik nedenlerden ötürü uygulama sırasında değişiklik yapılabilir.

Farklı kaynaklardan gelen bilgiler arasında uyumsuzluk olması halinde klinisyen kendi klinik yargısını kullanır. Ebeveynler ve çocuk arasındaki uyumsuzluk genellikle öznel sorunlarla ilgili maddelerde ortaya çıkar. Bu durum özellikle suçluluk, ümitsizlik, uyku düzenindeki bozukluklar, varsanılar ve intihar düşünceleri gibi anne-babanın bilemeyebileceği, ancak çocuğun kendisinin var olup-olmadığını kesin olarak söyleyebileceği maddeler için geçerlidir. Uyumsuzluklar göziemlenebilir bir davranış (okuldan kaçma, yangın çıkarma ya da kompulsif ritüeller gibi) ile ilişkili ise, görüşmeci çelişkili bilgi hakkında anne-baba ve çocukla görüşmelidir. Eğer hala uyumsuzluk sürüyorsa anne-baba ve çocukla birlikte uyumsuzluk nedenlerini konuşmak yararlı olabilir. Sonuçta değerlendirme yapılırken, klinisyen kendi klinik yargısını kullanmak zorunda olacaktır.

EK 3

ÇOCUKLUK OTİZMİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

Yönergeler: ölçeğin her bir maddesi ile ilişkili davranışları puanlayın. 15 puan ekleyin ve sondaki ölçeği kullanın.

1. İnsanlarla İlişki	
2. Taklit	
3. Duygusal Tepki	
4. Vücut Kullanımı	
5. Nesne Kullanımı	
6. Değişikliklere Uyum Sağlama	
7. Görsel Tepki	
8. Dinleme Tepkisi	
9. Tad, Koku Ve Dokunma Tepkileri Ve Kullanımı	
10. Korku Veya Ürkeklik	
11. Sözel İletişim	
12. Sözel Olmayan İletişim	
13. Etkinlik Düzeyi	
14. Entellektüel Yanıtın Düzeyi Ve Uygunluğu	
15. Genel İzlenimler	
<u>TOPLAM</u>	

15-29 Otizm yok

30-36 Hafif-Orta Derecede Otistik

37-60 Aşırı Derecede Otistik

1. İNSANLARLA İLİŞKİ

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal ilişkiler. Çocuk çoğu zaman soğuk (uzak)(yetişkinin farkında değilmiş gibi gözükür) tur. Çoğu zaman çocuğun dikkatini çekmek için ısrarcı ve zorlu çabalar gerekir. Az derecede ilişki çocukla yapılabilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

GÖZLEMLER;

2. TAKLİT

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

GÖZLEMLER;

3. DUYGUSAL TEPKİ

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

GÖZLEMLER;

4. VÜCUT KULLANIMI

1 Yaşa uygun vücut kullanımı, çocuk aynı yaştaki normal çocuklarla aynı kolaylık, çeviklik ve koordinasyonla hareket eder.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal vücut kullanımı, bazı minör tuhafliklar olabilir, örneğin sakarlık, tekrarlayıcı davranışlar, zayıf koordinasyon veya nadiren daha olağandışı davranışların gözlenmesi.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Orta derecede anormal vücut kullanımı, yukarıda sayılan davranışları yoğun veya sık göstermesi. Bu davranışlar engellemeye çalışma veya diğer etkinliklere çocuğu katılmasına rağmen devam edebilir.

GÖZLEMLER;

5. NESNE KULLANIMI

1 Oyuncak ve diğer nesnelere ilgilenme ve uygun kullanma, beceri düzeylerine uygun oyuncak ve diğer nesnelere uygun ilgi gösterme ve bu oyuncakları uygun tarzda kullanma.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Oyuncak ve diğer nesnelere ilgi ve kullanmada hafif derece uygunsuzluk, çocuk bir oyuncuğa atıpk ilgi gösterebilir veya uygunsuz çocuksu tarzda oynayabilir (örneğin, oyuncuğu etrafa çarpma veya emme)

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

GÖZLEMLER;

6. DEĞİŞİKLİKLERE UYUM SAĞLAMA

1 Değişikliklere yaşına uygun tepki- günlük sıradanlıktan değişiklik gösterdiği zaman, çocuk büyük bir sıkıntı göstermeksizin, bu değişiklikleri kabul eder.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Değişikliklere uyumda hafif derecede anormallik-yetişkin görevleri değiştirmeye çalışıldığında, çocuk aynı aktivitesine devam edebilir veya aynı materyali kullanabilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

GÖZLEMLER;

7. GÖRSEL TEPKİ

1 yaşına uygun görsel tepki-çocuğun görsel davranışı normaldir ve yaşına uygundur. görme, yeni bir nesneyi araştırma şekli olarak diğer duyularla birlikte kullanılır.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Aşırı derecede anormal görsel tepki-çocuk belirgin derecede insanlara ve belirli nesnelere bakmaktan kaçınır ve yukarıda sayılan diğer görsel tuhafıkların ileri şekilleri gözlenebilir.

GÖZLEMLER;

8. DİNLEME TEPKİSİ

1 Yaşına uygun dinleme tepkisi-çocuğun dinleme davranışı normaldir ve yaşına uygundur. dinleme diğer duyularla birlikte kullanılır.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

GÖZLEMLER;

9. TAD, KOKU VE DOKUNMA TEPKİLERİ VE KULLANIMI

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

GÖZLEMLER;

10. KORKU VEYA ÜRKEKLİK

1 Normal korku veya ürkeklik-çocuğun davranışı hem durum hem de yaşıyla uygundur.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal korku veya ürkeklik- aynı yaştaki bir çocuğun benzer ortamda gösterdiği tepkiyle karşılaştırıldığında, çocuk oldukça çok az veya çok fazla korku ve ürkekliği sık gösterir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Aşırı derecede anormal korku veya ürkeklik- aynı yaştaki bir çocuğun benzer ortamda gösterdiği tepkiyle karşılaştırıldığında, çocuk oldukça çok az veya çok fazla korku ve ürkekliği sık gösterir.

GÖZLEMLER;

11. SÖZEL İLETİŞİM

1 Yaş ve duruma uygun normal sözel iletişim

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

GÖZLEMLER;

12. SÖZEL OLMAYAN İLETİŞİM

1 Yaş ve duruma uygun normal sözel olmayan iletişim

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal sözel olmayan iletişim kullanma-çocuk gereksinim veya arzularını nonverbal olarak belirtememektedir, ve diğerlerinin sözel olmayan iletişimlerini anlayamamaktadır.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

GÖZLEMLER;

13. ETKİNLİK DÜZEYİ

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 İleri derecede anormal etkinlik düzeyi-çocuk aşırı aktivite ya da aşırı inaktivite gösterir ve bir uçtan diğer uca kaymalar gösterebilir.

GÖZLEMLER;

14. ENTELLEKTÜEL YANITIN DÜZEYİ VE UYGUNLUĞU

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 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

GÖZLEMLER;

15. GENEL İZLENİMLER

1 Otizm yok: Çocuk otizme ait belirtilerin hiçbirini göstermez.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif otizm: çocuk yalnızca az sayıda yada yalnızca hafif derecede otizm belirtileri gösterir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

GÖZLEMLER;

EK 4

Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği-Revize-Türkçe Versiyonu (TEDÖ-R-TV)

Çocuğum/Bireyin Adı: _____ No#: _____

Cinsiyeti: () Kız () Erkek Doğum Tarihi: ___ / ___ / ____ Doldurulduğu Tarih: ___ / ___ / ____

Değerlendirenin Adı: _____

Yönerge:

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

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

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

I. Stereotipik Davranış Alt Ölçeği

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

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

II. Kendine Zarar Verme Davranışları Alt Ölçeği

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

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

III. Kompulsif (Zorlantılı) Davranışlar Alt Ölçeği

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

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

IV. Törenselle Davranışlar Alt Ölçeği

(TANIM: günlük yaşam etkinliklerini benzer şekilde gerçekleştirme)

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

V. Aynılık/Tekdüzelik Davranışları Alt Ölçeği

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

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

VI. Sınırlı Davranışlar Alt Ölçeği

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

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

Puanlama Özeti:

1. Onaylanan alt ölçek madde sayısı: 1, 2 veya 3 ile puanlanan alt ölçek madde sayısı
2. Toplam alt ölçek puanı: Bir alt ölçekte maddelere verilen puanların toplamı
3. Onaylanan tüm maddelerin sayısı: "Onaylanan alt ölçek madde sayılarının" toplamı
4. Toplam puan: "Toplam alt ölçek puanları" nın toplamı

Alt ölçek	Onaylanan alt ölçek madde sayısı	Toplam alt ölçek puanı
I. Stereotipik Davranışlar		
II. Kendine Zarar Verme Davranışları		
III. Kompulsif (Zorlantılı) Davranışlar		
IV. Törenselle Davranışlar		
V. Aynılık / Tekdüzelik Davranışları		
VI. Sınırlı Davranışlar		

Onaylanan toplam madde sayısı	Toplam puan

EK 5**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 kullanımını	Dil becerileri	Sosyal ve öz bakım
Kendi etrafında uzun süre döner			4		
Basit bir işi öğrenir fakat çabucak unuttur					2
Sosyal/çevresel uyaranlara çoğu zaman dikkat etmez		4			
Basit emirleri bir kere söylendiğinde yerine getirmez (otur, buraya gel, ayağa kalk gibi)				1	
Oyuncakları uygun şekilde kullanmaz (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 kuşkusunu 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 çağrıldığında kendi ismine tepki vermez (Ayşe, Can, Zeynep)				2	
Kendi etrafında dönme, parmak ucunda yürüme, el çırpma gibi davranışları keserek birden bağırır ve ani hareketler yapar			4		
Başka insanların yüz ifadelerine ve duygularına tepkisizdir		3			
"Evet" veya "ben" sözcüklerini nadiren kullanır				2	
Gelişimin bir alanındaki özel yetenekleri zeka geriliği kuşkusunu dışlar niteliktedir					4
Yer bildiren sözcükleri içeren basit emirleri yerine getirmez ("topu kutunun üstüne koy" ya da "topu kutunun içine koy" gibi)				1	
Bazen yüksek bir sese sağır olduğunu düşündürürcesine "irkilme" tepkisi göstermez.	3				
Ellerini amaçsızca sallar			4		
Büyük öfke nöbetleri ya da sık sık küçük öfke nöbetleri geçirir					3
Göz temasından aktif bir şekilde kaçınır		4			
Dokunulmaya ya da tutulmaya karşı koyar		4			
Bazen, çürükler, kesikler ve iğne yapılma gibi acı verici uyaranlara hiç tepki vermez	3				
Gergin ve kucaklanması 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 :					

EK 6

Sorun Davranış Kontrol Listesi

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

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

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

8. Uygunsuz bir şekilde çığlık atar.				
9. Çok fazla konuşur.				
10. Öfke patlamaları olur.				
11. Basmakalıp davranışları; anormal, tekrarlayıcı hareketleri vardır.				
12. Zihni aşırı meşguldür; boşluğa uzun uzun bakar/dalar.				
13. Dürtüseldir (düşünmeden hareket eder).				
14. Çabucak öfkelenir ve mızırır.				
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 haykırıışları /bağırması 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 teması 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 kalmaz.				
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.				

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 kalmaz.				
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.				

EK 7

Yenilenmiş Connors'Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği- Kısa

Yönerge: Aşağıda çocukların yaşadıkları yaygın pek çok sorun vardır. Lütfen her bir maddeyi, çocuğunuzun son bir ay içerisindeki davranışlarına göre derecelendiriniz. Her bir madde için kendinize 'Son bir ay içinde bu sorunun ne kadar görüldüğü' sorusunu sorunuz ve her madde için en uygun yanıtı yuvarlak içine alınız. Eğer o davranış hiçbir zaman görülüyorsa ya da çok seyrek, nadiren görülüyorsa 0'ı işaretleyiniz. Eğer çok sık görülüyorsa 3 ü işaretleyiniz. Bu ikisi arasında kalan derecelendirmeler için 1' i ya da 2' yi işaretleyiniz. Lütfen bütün maddeleri yanıtlayınız.

		HİÇ DOĞRU DEĞİL (Hiçbir zaman, nadiren)	BİRAZ DOĞRU (Bazen)	OLDUKÇA DOĞRU (Çoğu kez, Sık sık)	ÇOK DOĞRU (Pek çok kez, Çok sık)
1	Dikkatsizdir, dikkati kolayca dağılır.	0	1	2	3
2	Öfkeli ve alıngandır.	0	1	2	3
3	Ev ödevlerini yapmada ya da tamamlamada güçlük çeker.	0	1	2	3
4	Sürekli hareket halindedir ya da bir motor tarafından sürülüyormuş gibi hareket eder.	0	1	2	3
5	Dikkat süresi kısadır.	0	1	2	3
6	Yetişkinlerle tartışır.	0	1	2	3
7	Ürkektir, kolayca korkar.	0	1	2	3
8	Ödevlerini tamamlamayı başaramaz.	0	1	2	3
9	Çarşıda ya da marketlerde alışveriş sırasında kontrolü zordur.	0	1	2	3
10	Evde ya da okulda dağınık ya da düzensizdir.	0	1	2	3
11	Hiddetlenir.	0	1	2	3
12	Ödevlerini yaparken yakından denetlenmesi gerekir.	0	1	2	3
13	Yalnızca gerçekten ilgi duyduğu şeylere dikkatini verir.	0	1	2	3
14	Uygun olmayan ortamlarda aşırı bir şekilde koşuşturur ya da tırmanır.	0	1	2	3
15	Dikkatinin dağınıklığı ya da dikkatinin süresi sorun yaratır.	0	1	2	3
16	Sinirlidir.	0	1	2	3
17	Uzun süreli zihinsel çaba göstermeyi gerektiren görevlerden (okul çalışmaları ya da ev ödevleri gibi) kaçınır, isteksizlik gösterir ya da yapmakta zorlanır.	0	1	2	3
18	Kıpır kıpırdır, huzursuzdur.	0	1	2	3
19	Bir şey yapması için yönergeler verildiğinde dikkati dağılır.	0	1	2	3
20	Yetişkinlerin isteklerine açıkça karşı gelir ya da uymayı reddeder.	0	1	2	3
21	Sınıfta dikkatini toplamada sorunu vardır.	0	1	2	3
22	Sırada beklemekte ya da oyunlarda ve grup etkinliklerinde sıramın kendisine gelmesini beklemekte güçlüğü vardır.	0	1	2	3
23	Sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda yerinden kalkar.	0	1	2	3
24	Başkalarını kızdıran şeyleri kasıtlı olarak yapar.	0	1	2	3
25	Yönergeleri izlemez ve okul çalışmalarını, günlük ev işlerini ya da iş yerindeki görevlerini bitiremez (karşı gelme davranışından ya da yönergeleri anlamadığından değil).	0	1	2	3
26	Sakin bir biçimde oyun oynamakta ya da boş zaman etkinliklerine katılmakta güçlük çeker.	0	1	2	3
27	Çabalamaktan çabuk vazgeçer	0	1	2	3