

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

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNDA NÖRONAL HASAR
PROTEİNLERİ VE MATRİKS
METALLOPROTEİNAZLARIN OTİSTİK REGRESYON İLE
İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Huriye Berna DEVECİOĞLU

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2022**

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

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNDA NÖRONAL
HASAR PROTEİNLERİ VE MATRİKS
METALLOPROTEİNAZLARIN OTİSTİK REGRESYON
İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

Huriye Berna DEVECİOĞLU

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Sadriye Ebru ÇENGEL KÜLTÜR**

**ANKARA
2022**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamın her basamağında bana büyük bir ilgi ve sabırla destek veren ve önerileri ile yol gösteren değerli tez hocam Prof. Dr. S. Ebru Çengel Kültür'e,

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Hekimi olarak mesleki kimliğimin ve yeterliliğimin oluşmasında önemli katkıları olan değerli hocalarım Prof. Dr. Füsun Çuhadaroğlu Çetin, Prof. Dr. Fatih Ünal, Prof. Dr. Dilşad Foto Özdemir, Doç. Dr. Tuna Çak Esen, Doç. Dr. Dilek Ünal, Doç. Dr. Şükran Gülin Evinç, Dr. Öğr. Üyesi Burcu Ersöz Alan'a, Uzm. Dr. Kevser Nalbant ve Uzm. Dr. Cihan Aslan'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesini şefkatle sunup bana her zaman destek olan, kendisinden çok şey öğrendiğim bölüm psikoloğumuz Şeniz Özusta'ya,

Tez sürecim boyunca bana destek olup bilgi ve deneyimlerini paylaşan Çocuk İmmünoloji öğretim üyesi Doç. Dr. Çağman Tan'a,

Psikiyatri ve Çocuk Nörolojisi rotasyonlarımda eğitimime katkı sağlayan tüm değerli hocalarıma,

Her birini tanımaktan mutlu olduğum; çalışmayı keyifli hale getiren sevgili arkadaşlarım Selin Akbaş Aliyev, Makbule Esen Öksüzoğlu, Büşra Özdemir, Ebrar Onar, Nazlı Merve Korkmaz, Yusuf Selman Çelik ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma, sosyal hizmet uzmanımız Yaşar Çavdar Kolbüken'e, bölüm sekreterlerimiz Ayşe Mert ve Sevim Tombaş'a,

Çalışmaya katılan tüm katılımcılara ve ailelerine,

Beni sevgiyle büyütüp bu günlere getiren, hayatımın her aşamasında en büyük destekçim olan çok kıymetli anneme ve babama, ablaları olduğum için kendimi şanslı saydığım kardeşlerim Gül ve Yusuf'a, hayatımı güzelleştiren sevgili eşim Demirhan Devocioğlu'na tüm kalbimle teşekkür ediyorum.

Dr. Huriye Berna DEVECİOĞLU

ÖZET

Devecioğlu, Huriye Berna. Otizm Spektrum Bozukluğu'nda Nöronal Hasar Proteinleri Ve Matriks Metalloproteinazların Otistik Regresyon İle İlişkinin İncelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Ankara, 2022. Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), sosyal etkileşim ve iletişimde bozulma, kısıtlı ilgi alanı ve tekrarlayıcı davranış örüntüsü ile karakterize nörogelişimsel bozukluktur. Hastalık başlangıcı ve klinik seyri açısından da heterojenite göstermektedir. Hastaların bir kısmında normal gelişimi takiben daha önce kazanılan gelişim basamaklarında kayıp görülmektedir ve bu durum yazında "otistik regresyon" olarak tanımlanmaktadır. OSB'nin ve otistik regresyonun etiyopatogenezi henüz aydınlatılamamış olmakla beraber genetik ve çevresel faktörlerin yaşamın ilk yıllarında beyin yapısal ve fonksiyonel gelişimini etkileyerek otizm semptomlarının gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir. İmmün sistem sorunları, kan beyin bariyeri geçirgenliğindeki değişiklikler ve nöronal/astroglial hasar OSB ve otistik regresyonun etiyopatogenezi ile ilişkilendirilmektedir. Söz konusu değişikliklerin beyin birçok bölgesini birlikte etkileyip bilişsel ve davranışsal işlevlerde bozulmalara neden olabileceği, bunun da birçok nörolojik ve psikiyatrik hastalıkla beraber OSB'nin de gelişimine zemin hazırladığı düşünülmektedir. Bu çalışmada inflamasyonun kan beyin bariyerinde geçirgenlik artışına ve nöronal/astroglial hasara neden olabileceği varsayımından yola çıkarak; MMP-9 ve nöronal hasar belirteci olan proteinlerin OSB grubunda kontrol grubuna göre ve OSB grubu içinde regresyon gösterenlerde göstermeyenlere göre daha fazla olacağı hipotezi kurulmuştur. Bu çalışmaya 4-10 yaş arası 50 OSB tanılı çocuk ve herhangi bir kronik hastalığı olmayan 30 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir. Tüm katılımcılara Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-DSM-5 Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T), Çocukluk Otizm Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) ve regresyonun değerlendirilebilmesi için yarı yapılandırılmış bir görüşme uygulanmıştır. Regresyon dil ve/veya dil dışı sosyal/iletişimsel alandaki kazanılmış becerilerde kayıp olarak tanımlanmıştır. Ebeveynlerden Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDKL), Otizm Davranış Kontrol

Listesi (ODKL), Yenilenmiş Conners Ana Baba Derecelendirme Ölçeği Kısa Türkçe Formu (CADÖ-YK) ve Sosyal Cevaplılık Ölçeği (SCÖ) doldurmaları istenmiştir. OSB ve kontrol grubunda inflamasyon, kan-beyin bariyeri geçirgenliği ve nöronal/astroglial hasarın belirteçleri olan matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9), glial fibriler asidik protein (GFAP), S100 kalsiyum bağlayıcı protein B (S100B), ubiquitin karboksil terminal hidrolaz-L1 (UCHL-1) ve nörofilament ağır zincir (NF-H) serum düzeyleri karşılaştırılmıştır; bunların düzeyinin OSB grubunda regresyon varlığı, klinik özellikler ve belirti şiddeti açısından değişimi incelenmiştir. Çalışma sonucunda OSB ve kontrol grupları arasında sosyodemografik özellikler açısından bir fark saptanmamıştır. OSB grubunda gebelikte annede fiziksel hastalık varlığı ve ilaç kullanımı ile perinatal komplikasyon oranları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur. OSB ve kontrol grupları arasında nöronal/astroglial hasar proteinleri ve MMP-9 serum düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. OSB grubu kendi içerisinde regresyon gösteren ve göstermeyenler olarak incelenmiş; her iki grup arasında sosyodemografik değişkenler, klinik özellikler, ÇODÖ, SDKL, ODKL, CADÖ-YK ve SCÖ puanları, nöronal/astroglial hasar proteinleri ve MMP-9 serum düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Regresyon gösteren katılımcılar regresyonun başlangıç şekline göre daha önce normal olan gelişimi takiben regresyon gösterenler ve daha önce de var olan otistik özelliklerde kötüleşme gösterenler olarak iki gruba ayrılmış ve bu gruplar sosyodemografik ve klinik değişkenler ile biyokimyasal değişkenler açısından karşılaştırılmıştır. Daha önce var olan otistik özellikler kötüleşme gösteren grupta cümle kurmanın daha geç başladığı ve SDKL uygunsuz konuşma alt ölçeğinde normal gelişimi takiben regresyon gösterenlere göre daha yüksek puan aldıkları bulunmuştur. Diğer değişkenler açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu çalışmada elde edilen bulgular periferik dolaşımın SSS'deki değişiklikleri temsil edebilirliğinin sorgulanmasının ve otistik regresyonun klinik özellikler ve etiyopatogenez açısından OSB'de görülen ayrı bir antite olarak varlığının gözden geçirilmesinin gerekliliğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Otizm Spektrum Bozukluğu, otistik regresyon, nöronal/astroglial hasar, nöroinflamasyon

ABSTRACT

Devecioğlu, Huriye Berna. Investigation of the Relationship of Neuronal Damage Proteins and Matrix Metalloproteinases with Autistic Regression in Autism Spectrum Disorder, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Child and Adolescent Psychiatry, Ankara, 2022. Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by disruptions of social communication and interaction, restricted interests, and stereotyped behaviors. The time of the beginning and clinical course shows heterogeneity in the disorder. Some of the patients lose their developmental steps after having a normal developmental period and this condition is known as “autistic regression”. The etiopathology of ASD and autistic regression is still unclear. Still, both genetic and environmental factors influence the structural and functional development of the brain in the early years of life, and this situation is responsible for the emergence of autistic symptoms. Immune system problems, changes in blood-brain barrier permeability, and neuronal/astroglial damage are associated with the etiopathogenesis of ASD and autistic regression. It is thought that these changes may affect many parts of the brain and cause changes in cognitive and behavioral functions, which paves the way for the development of ASD as well as many neurological and psychiatric diseases. 50 children with ASD between the ages of 4-10 and 30 healthy children without any chronic disease were included in this study. K-SADS-PL psychiatric diagnosis interview, Childhood Autism Rating Scale (CARS), and a semi-structured interview in order to evaluate regression administered to all participants. Regression was defined as loss of acquired skills in language and/or non-linguistic social/communicative areas. Parents were asked to fill in the Aberrant Behavior Checklist (ABC), Autism Behavior Checklist (AuBC), Revised Conners Parent Rating Scale Revised Short Form (CPRS-RS) and Social Responsiveness Scale (SRS). Between ASD and control group, serum levels of Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9), glial fibrillary acid protein (GFAP), S100 calcium binding protein B (S100B), ubiquitin carboxyl terminal hydrolase-L1 (UCHL-1) and neurofilament heavy chain (NF-H) were compared; the changes in their level in the ASD group in terms of the presence of regression, clinical features, and symptom severity were

examined. In this study, based on the hypothesis that inflammation may cause increased permeability in the blood- brain barrier and neuronal/astroglial damage; it was hypothesized that MMP-9 and neuronal/astroglial injury marker proteins would be higher in the ASD group than in the control group and in the ASD group in those with regression than in those without. As a result of the study, no difference was found between the ASD and control groups in terms of sociodemographic characteristics. In the ASD group, the presence of physical disease in the mother during pregnancy, drug use, and perinatal complication rates were found to be statistically significantly higher. There was no significant difference in serum levels of neuronal/astroglial injury proteins and MMP-9 between the ASD and control groups. The ASD group was examined in two groups according to the presence of regression; there was no statistically significant difference between the two groups in terms of sociodemographic variables, clinical features, CARS, ABC, AuBC, CPRS-RS, and SRS scores. In addition, no significant difference was found between neuronal/astroglial damage proteins and MMP-9 serum levels between regression and non-regression groups. Participants who showed regression were divided into two groups according to the onset of regression as those with regression following a previously normal development and those with worsening pre-existing autistic features, these groups were compared in terms of sociodemographic and clinical variables and biochemical variables. It was found that the group with worsening pre-existing autistic features started to form sentences later and scored higher on the ABC inappropriate speech subscale than those who showed regression following normal development. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of other variables. As a result, it was determined that those with and without regression in the ASD group were similar in terms of sociodemographic, clinical, and biochemical variables. The findings obtained in this study suggested that it is necessary to question whether the peripheral circulation can represent changes in central nervous system and to review the existence of autistic regression as a separate entity in ASD in terms of clinical features and etiopathogenesis.

Keywords: Autism Spectrum Disorder, autistic regression, neuronal/astroglial injury, neuroinflammation

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	i
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	11
2. GENEL BİLGİLER	13
2.1. OSB'nin Tanımı ve Tarihçesi	13
2.2. OSB'nin Epidemiyolojisi	14
2.3. OSB'de Gelişimsel Özellikler ve Klinik Görünüm	14
2.4. OSB'de Tanı ve Ayırıcı Tanı	15
2.5. OSB'de Eşlik Eden Durumlar	16
2.5.1. Psikiyatrik Bozukluklar.....	16
2.5.2. Tıbbi Bozukluklar	16
2.6. OSB'de Etiyolojik Faktörler	17
2.6.1. Genetik Risk Faktörleri	17
2.6.2. Çevresel Risk Faktörleri.....	18
2.7. OSB'de Nöroinflamasyon Hipotezi	18
2.7.1. Nöroinflamasyonda Astrositler ve Mikroglialar	19
2.8. OSB'de Kan- Beyin Bariyerindeki Değişiklikler	20
2.9. OSB'de Nöroinflamasyonun ve Kan-Beyin Bariyerindeki Değişikliklerin Biyokimyasal Göstergeleri	22
2.9.1. S100B.....	22
2.9.2. Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP).....	23
2.9.3. Ubiquitin C-Terminal Hidrolaz-L1 (UCHL-1).....	24
2.9.4. Nörofilament- Ağır Protein (NF-H).....	25
2.9.5. Matris Metalloproteinaz-9 (MMP-9)	25
2.10. OSB'de Regresyon	27

2.10.1. Regresyonun Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	27
2.10.2. Regresyonun Etiyolojisi	28
2.11. Araştırmanın Amaçları ve Hipotezleri	29
3. YÖNTEM VE GEREÇLER.....	30
3.1. Araştırmanın Örneklemi.....	30
3.2. Veri Toplama Araçları	32
3.2.1. Klinik Görüşmede Kullanılan Veri Toplama Araçları.....	32
3.3. Verilerin Toplanması.....	35
3.4. Verilerin Analizi.....	36
3.4.1. Serumda MMP-9 ve Nöronal Hasar Proteinlerinin Düzeyinin Ölçülmesi.....	36
3.4.2. Verilerin İstatistiksel Analizi	36
4. BULGULAR	37
4.1. OSB ve Kontrol Gruplarında Sosyodemografik Özellikler	37
4.2. OSB ve Kontrol Gruplarında Ailelerin Fiziksel ve Ruhsal Sağlık Durumları.....	39
4.3. OSB ve Kontrol Gruplarında Perinatal Özellikler	39
4.4. OSB ve Kontrol Gruplarının Gelişim Özellikleri	42
4.5. OSB ve Kontrol Gruplarının Genel Tıbbi Özellikleri	42
4.6. OSB Grubunda Klinik Özellikler ve Eş Tanılar	43
4.7. OSB ve Kontrol Grubunda Ölçek Puanları	44
4.8. OSB ve Kontrol Grubunda Biyokimyasal Değişkenlerin Karşılaştırılması	46
4.9. OSB Grubunda Regresyon Gösteren ve Göstermeyenlerde Sosyodemografik ve Gelişimsel Özellikler	46
4.10. OSB Grubunda Regresyon Gösteren ve Göstermeyenlerde Bozukluğun Başlangıç ve Seyrine İlişkin Değişkenler	49
4.11. OSB Grubunda Regresyon Gösteren ve Göstermeyenlerde ÇODÖ, SDKL, ODKL, SCÖ Puanları	51
4.12. OSB Grubunda Regresyon Gösteren ve Göstermeyenlerde Serum S100B, GFAP, UCHL-1 ve NF-H Düzeylerinin Karşılaştırılması	52

4.13. OSB Grubunda Regresyon Gösteren ve Göstermeyenlerde Serum MMP-9 Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	52
4.14. Regresyon Tipine Göre Sosyodemografik, Klinik ve Biyokimyasal Değişkenler.....	53
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	66
7. KAYNAKLAR	68
8. EKLER.....	80
EK-1. Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu	80
EK-2. Regresyon Değerlendirme Formu	81
EK-3. Çocukluk Otizmi Değerlendirme Ölçeği.....	82
EK-4. Otizm Davranış Kontrol Listesi.....	90
EK- 5. Sorun Davranış Kontrol Listesi.....	91
EK-6. Yenilenmiş Connors Anababa Derecelendirme Ölçeği- Kısa (3-17 yaş)	95
EK-7. Sosyal Cevaplılık Ölçeği (SCÖ)	96

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- CADÖ-YK** : Yenilenmiş Connors Anababa Derecelendirme Ölçeği Kısa Türkçe Formu
- CK-BB** : Kreatin Kinaz Beyin İzoenzimi
- ÇODÖ** : Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği
- DEHB** : Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
- DM** : Diyabetes Mellitus
- DSM-5** : Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, 5.basım (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition)
- GFAP** : Glial Fibriler Asidik Protein
- HT** : Hipertansiyon
- KBB** : Kan Beyin Bariyeri
- KOKGB** : Karşı Olma Karşıt Gelme Bozukluğu
- MFI** : Mean Fluorescence Intensity
- MMP-9** : Matriks Metalloproteinaz-9
- NF-H** : Nörofilament- Ağır Protein
- NSE** : Nöron Spesifik Enolaz
- ODKL** : Otizm Davranış Kontrol Listesi
- OSB** : Otizm Spektrum Bozukluğu
- p** : p değeri
- SCÖ** : Sosyal Cevaplılık Ölçeği
- SDKL** : Sorun Davranış Kontrol Listesi
- SSS** : Santral Sinir Sistemi
- S100B** : S100 kalsiyum bağlayıcı protein B
- t** : T testi
- U** : Mann-Whitney U testi
- UCHL-1** : Ubiquitin C-Terminal Hidrolaz-L1

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 3. 1. Çalışma Gruplarının Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri.....	31
Tablo 4. 1. OSB ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Verileri	38
Tablo 4. 2. OSB ve Kontrol Gruplarında Ailelerin Fiziksel ve Ruhsal Sağlık Durumları	39
Tablo 4. 3. OSB ve Kontrol Gruplarında Perinatal Özellikler.....	40
Tablo 4. 4. OSB ve Kontrol Gruplarının Gelişim Özellikleri	42
Tablo 4. 5. OSB ve Kontrol Gruplarının Genel Tıbbi Özellikleri	43
Tablo 4. 6. OSB Grubunda Eş Tanılar	44
Tablo 4. 7. OSB ve Kontrol Grubunda ÇODÖ, SDKL, ODKL, SCÖ Puanları	45
Tablo 4. 8. OSB ve Kontrol Grubunda Serum S100B, GFAP, UCHL-1 ve NF-H ve MMP-9 Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	46
Tablo 4. 9. OSB Grubunda Regresyonun Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı	47
Tablo 4. 10. OSB Grubunda Regresyon Gösteren ve Göstermeyenlerde Hastalık Başlangıç ve Seyrine İlişkin Değişkenler	49
Tablo 4. 11. OSB Grubunda Regresyon Gösteren ve Göstermeyenlerde ÇODÖ, SDKL, ODKL, SCÖ Puanları	51
Tablo 4. 12. OSB Grubunda Regresyon Gösteren ve Göstermeyenlerde Serum S100B, GFAP, UCHL-1 ve NF-H Düzeylerinin Karşılaştırılması	52
Tablo 4. 13. OSB Grubunda Regresyon Gösteren ve Göstermeyenlerde Serum MMP- 9 Düzeylerinin Karşılaştırılması	53
Tablo 4. 14. Regresyon Tipine Göre ÇODÖ, SDKL, ODKL, SCÖ Puanları.....	55

1. GİRİŞ

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), sosyal iletişim ve etkileşimde bozulma, kısıtlı ilgi alanı ve tekrarlayıcı davranış örüntüsü ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur. OSB’de klinik seyir değişkenlik göstermektedir. Hastaların bir bölümünde gelişimsel gecikme yenidoğan döneminden itibaren görülmektedir, bir bölümünde de hayatın ilk yıllarında normal gelişme gösterdikten sonra gelişimsel duraklama olmakta ve OSB semptomları kendini göstermeye başlamaktadır. Hastaların yaklaşık üçte birinde normal gelişimi takiben daha önce kazanılan gelişim basamaklarında kayıp görülmektedir ve bu durum yazında “otistik regresyon” olarak tanımlanmaktadır [1, 2].

Otizmin ve otistik regresyonun nedenleri tam olarak aydınlatılamamıştır, ancak genetik ve çevresel faktörlerin semptomların gelişiminde birlikte rol oynadığı düşünülmektedir. Etiyopatogenezle ilişkilendirilen durumlardan birisi de immün disfonksiyondur [3]. İmmün değişikliklerin, sistemik inflamasyonun, kan beyin bariyeri geçirgenliğindeki değişikliklerin ve bunlara bağlı nöronal/astroglial hasarın birçok nöropsikiyatrik hastalığın ve OSB’nin etiyopatogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir. Bu inflamatuvar belirteçlerden birisi olan Matris Metalloproteinaz-9 (MMP-9) vücuttaki inflamasyon düzeyi ile ilişkilendirilen ve sitokin salınımında rol oynayan proteaz ailesinden bir enzimdir. Diğer birçok nöropsikiyatrik hastalıkta araştırılmış olsa da nöronal/astroglial hasar ile ilişkili olması nedeniyle MMP-9 serum düzeylerinin OSB’de nasıl değişkenlik gösterdiğinin ve bunun otistik regresyonla ilişkisinin araştırılmasına ihtiyaç vardır [4, 5].

Kan beyin bariyerindeki geçirgenlik artışı ve nöronal/ astroglial hasarla ilişkilendirilen bazı proteinler periferik dolaşımda saptanabilmektedir. Astroglial hasar ile ilişkilendirilen glial fibriler asidik protein (GFAP) ve S100 kalsiyum bağlayıcı protein B (S100B); nöronal hasar ve aksonal hasar ile ilişkilendirilen ubiquitin karboksil terminal hidrolaz-L1 (UCHL-1) ve nörofilament ağır protein (NF-H) bu maddelerdendir. S100B ve GFAP’ın OSB grubunda serumda daha yüksek düzeyde tespit edildiği çalışmalar olmakla beraber nöronal hasarla ilişkilendirilen

diğer proteinlerin düzeyi ve bunların otistik regresyonla ilişkisi henüz araştırılmamıştır [6, 7].

Bu çalışmada OSB ve kontrol grubunda nöroinflamasyon ve kan beyin bariyeri geçirgenliğindeki değişimlerle ilişkilendirilen ve nöronal/astroglial hasarın belirteçleri olan matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9), glial fibriler asidik protein (GFAP), S100 kalsiyum bağlayıcı protein B (S100B), ubiquitin karboksil terminal hidrolaz-L1 (UCHL-1) ve nörofilament ağır protein (NF-H) serum düzeyleri karşılaştırılacak; bunların düzeyinin OSB grubunda regresyon varlığı, klinik özellikler ve belirti şiddeti açısından değişimine bakılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OSB'nin Tanımı ve Tarihçesi

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), sosyal iletişim ve etkileşimde bozulma, kısıtlı ilgi alanları ve tekrarlayıcı davranış örüntüsü ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur. OSB'li bireylerde yaşamın ilk yıllarından itibaren başlayan sosyal-duygusal karşılık vermekte, sözel ve sözel olmayan iletişimde yetersizlik, karşılıklı ilişkiyi başlatmada, sürdürmede ve anlamlandırmada zorluk yaşama; basmakalıp, tekrarlayıcı motor hareketler, davranışlar ve konuşma biçimi, aynılıkta ısrar etme, rutinlere sıkı sıkıya bağlı kalma, sıra dışı ve sabit ilgi alanları ve duyuşsal anormallikler görülmektedir [1].

Otizm ilk defa Bleuler tarafından şizofreni hastalarının rahatsız edici algı ve deneyimlerin ile baş edebilmek için aktif bir şekilde kendi hayal dünyalarında içe çekilmelerini tanımlamak için kullanılmıştır. 1943'te Asperger sosyal beceri ve iletişimde yetersizlikleri olan, ayrıca tekrarlayıcı davranış paterni gösteren bir grup çocuk ve ergeni tanımlamak için bu terimi kullanmıştır. Aynı yıllarda Kanner akranlarından zihinsel özellikleri ve davranış biçimi bakımından belirgin şekilde farklılık gösteren 11 çocuğu tanımladığı "Autistic Disturbances of Affective Contact" isimli makalesinde çekirdek özellik olarak otistik bir yalnızlık ve aynılık ısrarından bahsetmiştir. İlerleyen yıllarda Lorna Wing tarafından spektrum kavramı ortaya atılmış; belirtilerin olgularda farklı şekillerde ve değişken düzeyde ortaya çıkabileceği öne sürülmüştür. Zaman içerisinde otizm daha geniş ve heterojen bir grubu kapsayan nörogelişimsel bir bozukluk olarak anlaşılmaya başlanmıştır. DSM-5 ile beraber spektrum kavramı bozukluğun ismine dahil edilmiş, DSM-4'teki farklı kategoriler (Otizm, Asperger sendromu, Dezintegratif Bozukluk ve Başka Türü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk) Otizm Spektrum Bozukluğu adıyla nörogelişimsel bozukluklar başlığı altında birleştirilmiştir, Rett Sendromu genetik etiyojisi nedeniyle bu tanı kümesinden çıkarılmıştır [1, 8-11].

2.2. OSB'nin Epidemiyolojisi

OSB'nin prevalansında yıllar içerisinde çalışmalarda bir artış görülmüştür. İlk epidemiyolojik çalışmaların sonucu 10.000 kişide 4,1 iken güncel çalışmalarda 44 çocuktan 1'inde görüldüğü tespit edilmiştir. Prevalanstaki artışın çoğunu otizm tanımındaki değişiklik, farkındalıktaki artış, sağlık hizmetlerine ulaşımın kolaylaşması açıklasa da bir kısmı halen açıklanamamaktadır [12].

Cinsiyet açısından sıklığına bakıldığında ise erkeklerde kızlara göre 4 kat daha fazla görülmektedir. Normal zeka düzeyine sahip OSB'li çocuklarda erkek/kız oranı 5,75/1 iken bilişsel yetersizliğin eşlik ettiği vakalarda bu oran 1,9/1 olarak saptanmıştır. Bu durumun normal zeka düzeyine sahip kızların otistik belirtilerin maskelenmesi nedeniyle daha az tanı almaları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [12].

OSB'nin ırk ve etnisiteye göre dağılım sıklığına ilişkin veriler kısıtlı olsa da mevcut veriler benzer oranlarda görüldüğü yönündedir [12, 13].

2.3. OSB'de Gelişimsel Özellikler ve Klinik Görünüm

DSM-5 sınıflama sistemi OSB'nin temel klinik özelliklerini sosyal iletişimsel alanda yetersizlik ve tekrarlayıcı kısıtlı törensel davranışlar şeklinde iki boyutta toplamaktadır.

Olguların bir bölümünde belirtiler yaşamın erken dönemlerinden itibaren görülmeye başlamaktadır; ancak sosyal beklentiler çocuğun sınırlı kapasitesini aşmadığında tam olarak görünür olmamakta veya yaşamın ilerleyen dönemlerinde öğrenilen becerilerle maskelenebilmektedir. Bir bölümünde ise de hayatın ilk yıllarında normal gelişme gösterdikten sonra duraklama olmakta ve OSB semptomları görülmeye başlamaktadır. Hastaların yaklaşık üçte birinde normal gelişimi takiben daha önce kazanılan gelişim basamaklarında kayıp görülmektedir ve bu durum yazın alanda "otistik regresyon" olarak tanımlanmaktadır [14], ilerleyen

bölümlerde detaylandırılacaktır. Zaman içerisinde belirtilerin seyri değişkenlik göstermektedir. Çekirdek davranışsal özellikler zaman içerisinde iyileşme eğiliminde olsa da bazı belirtiler uzun yıllar devam edebilmektedir. Etkilenen olgularda diğer ruh sağlığı bozuklukları, günlük yaşam becerilerini kazanmada zorluk, uyku ve iştah sorunları gibi birçok ek problemler görülmektedir [15].

Sosyal iletişimsel alandaki zorluklar sosyal-duygusal karşılık vermede yetersizlik; sosyal etkileşim için kullanılan sözel olmayan iletişimsel davranışlarda yetersizlik ve sosyal ilişkiyi başlatma, sürdürme ve anlamakta güçlük çekme olarak tanımlanabilir.

Erken çocukluk döneminde bu belirtiler göz temasının yeterli olmaması, ismiyle çağırıldığında bakmama, ortak dikkatin gelişmemesi, başkaları ile ilişki kurma isteğinin olmaması, taklide dayalı oyunların gelişmemesi, dil gelişiminin gelişim düzeyine uygun olmaması şeklinde tezahür etmektedir.

Tekrarlayıcı kısıtlı törensel davranışlar, ilgiler, aynılık ısrarı ve duysal olarak aşırı veya az duyarlılık OSB'nin diğer belirti kümesini oluşturmaktadır. Bu belirtilerin görünüm şekli yaşla değişmektedir. Yaşamın ilk yılında sık olmamakla beraber el çırpma sallanma gibi tekrarlayıcı hareketler görülebilmektedir. İlerleyen yıllarda parmak ucunda yürüme, garip el ve parmak hareketleri, aynı oyuncakla tekrarlayıcı ve amaçsız oyunlar, oyuncuğun bir parçasına dokunma, aynı kelimeyi ve cümleyi tekrar tekrar söyleme gibi davranışlar ortaya çıkmaktadır. Ayrıca OSB'li çocuklarda esnek olmayan zihin yapısının sonucu olarak günlük yaşam rutinlerinin değiştirilmesine karşı direnç, bir konu ile aşırı uğraş gibi belirtiler de görülmektedir. Bir diğer belirti de duysal uyarılara aşırı veya az duyarlılık, çevrenin duysal boyutuna aşırı ilgi göstermedir. Bu durum çocuğun günlük yaşamdaki bazı duysal uyarılardan kaçınması ve/veya onlarla aşırı derecede meşgul olması şeklinde ortaya çıkmaktadır [16].

2.4. OSB'de Tanı ve Ayırıcı Tanı

OSB'de erken dönemde belirtiler kendini göstermeye başlasa da tanı konulması genellikle birkaç yıl sonra olmaktadır. Çoğu olguda ilk başvuru 2-3 yaş

arasında konuşma gecikmesi ile olmaktadır. Ayırıcı tanıda zihinsel yetersizlik, global gelişme geriliği, dil ve konuşma bozuklukları, Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) gibi diğer nörogelişimsel bozukluklar, görme ve işitme ile ilgili sorunlar, bağlanma bozukluğu gibi durumlar yer almaktadır. Zihinsel yetersizliğin olup olmadığının ve genel gelişimsel düzeyin saptanması önemlidir. Zihinsel yetersizlik ve OSB sık olarak birlikte görülse de iki tanının birlikte konulabilmesi için sosyal iletişimsel düzeyin genel gelişim düzeyinin altında olması gerekir [1, 16-18].

Olgular ayrıca eşlik eden dil yetersizliği, OSB ile ilişkili olduğu bilinen tıbbi, genetik veya çevresel faktörler ile diğer nörogelişimsel, ruhsal veya davranışsal durumlar ve katatoni açısından da değerlendirilmelidir [1].

2.5. OSB’de Eşlik Eden Durumlar

2.5.1. Psikiyatrik Bozukluklar

Klinik ve epidemiyolojik çalışmalara göre OSB’li bireyler genel nüfusa göre daha fazla psikiyatrik bozukluk ve davranışsal sorun göstermektedir [19]. Sosyal iletişimsel zorlukların olduğu bu bireylerde ek psikiyatrik bozuklukların tanınması zor olsa da eş tanıların ve sorunların tespit edilip tedavisinin düzenlenmesi hastalığın yönetiminde ve hayat kalitesinin artırılmasında büyük önem taşımaktadır.

10-14 yaş arası OSB’li bireylerin incelendiği bir çalışmada katılımcıların %70’inin en az bir, %41’inin iki veya daha fazla psikiyatrik tanı aldığı görülmüştür. En yaygın tanıları Sosyal Kaygı Bozukluğu (%29,2), DEHB (%28) ve Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu (%28,1) olarak saptanmıştır. DEHB olanların %84’ü ikinci bir ek tanı almıştır [20].

2.5.2. Tıbbi Bozukluklar

OSB’ye birçok tıbbi bozukluk eşlik edebilmektedir. Epilepsi ve epileptik ensefalopati, kromozomal anomaliler (en sık Frajil-X), tüberoskleroz, musküler

distrofi eşlik eden tıbbi sorunlar arasındadır. Ayrıca beslenme problemleri, idrar inkontinansı ve enürezis, fonksiyonel gastrointestinal sistem problemleri, uyku bozuklukları ile görme veya işitme yetersizliği de görülebilmektedir. Eşlik eden tıbbi bozuklukların değerlendirilmesi hastalık yönetimi açısından önem taşımaktadır [17].

2.6. OSB’de Etiyolojik Faktörler

OSB’nin etiyopatogenezi henüz aydınlatılmamış olmakla beraber genetik ve çevresel faktörlerin yaşamın ilk yıllarında beynin yapısal ve fonksiyonel gelişimini etkileyerek otizm semptomlarının gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir [21-23]. Genetik ve çevresel risk faktörleri ayrı başlıklar olarak ele alınacaktır.

2.6.1. Genetik Risk Faktörleri

OSB ile ilgili yapılan aile ve ikiz çalışmaları bozukluğun kalıtsal bir yönü olduğunu göstermektedir. Olguların %15 kadarında OSB bilinen genetik bir mutasyonla ilişkili bulunsa da olguların çoğunluğu birçok farklı genin etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. OSB ile ilişkilendirilen genetik durumlar arasında Frajil-X sendromu, tedavi edilmemiş fenilketonüri, tüberoskleroz ve nörofibromatozis bulunmaktadır [24].

İkiz çalışmalarında monozigotik ikizlerde konkordans dizigotik ikizlere göre daha yüksek bulunmuştur. Aile çalışmaları da otizmlili çocuğun kardeşlerinde artmış riski göstermektedir [22, 25].

Genom boyu ilişkilendirme çalışmalarında aday genler gösterilse de sonuçlar daha sonraki çalışmalarda tekrarlanamamıştır. Tespit edilen kromozomal anomaliler en çok kromozom 7q ve 15q’yu içermektedir. Bununla birlikte birçok farklı lokusta beyin gelişimi ile ilgili farklı genlere ait anomaliler de tespit edilmiştir. Sinaptik plastisite, nöronal gelişim ve kromatin yeniden şekillendirilmesi ile ilgili gen bölgelerine ait kopya sayısı değişikliklerinin OSB’li bireylerde normal popülasyondan daha fazla olduğu görülmüştür [18].

2.6.2. Çevresel Risk Faktörleri

OSB ile ilgili çevresel faktörlerin belirlenmesi bozukluğun nörobiyolojisinin, prevalansındaki artışın ve heterojen görünümünün anlaşılması açısından önem taşımaktadır [26]. OSB'nin etiyopatogenezi ile ilgili birçok çevresel faktör araştırılmakla beraber sistemik gözden geçirmelerde prenatal, perinatal ve postnatal obstetrik komplikasyonlar, toksinlere maruz kalma, göç ve ileri baba yaşı üzerinde durulmaktadır [27, 28].

2.7. OSB'de Nöroinflamasyon Hipotezi

Geleneksel olarak santral sinir sistemi (SSS) immünitinin dahil olmadığı bir bölge olarak düşünülmekte iken son yıllarda yapılan çalışmalarla bu bilgi değişmektedir. Her ne kadar Kan Beyin Bariyeri (KBB) gibi özel bariyerlerle korunsa da beyin periferik immün sistemden tamamen ayrı, immüniteden etkilenmeyen bir yapı olarak düşünülmemelidir. Sağlıklı bir beyinde nöronlar, glia hücreleri ve immün sistem biliş, sosyal davranış ve öğrenme gibi zihinsel işlevlerde birlikte rol almaktadır. Ayrıca immün sistem SSS homeostazisi, dayanıklılığı ve beyin rezervinin korunmasına katkıda bulunmaktadır [29].

Nöroinflamasyon SSS'de bir hasarı, enfeksiyonu ya da hastalığı takiben glial hücrelerin çoğalması ve aktivitesinin artması olarak tanımlanmaktadır. Mikroglialar ve astrositler bu durumlarda morfolojik değişikliğe uğramakta ve birçok proinflamatuvar mediyatör salgılamaktadır. Salgılanan bu mediyatörler fizyolojik durumlarda nöronal işlevleri ve bağlantıları düzenlemek için immün sistemi koordine etmektedir. Belirli düzeyde nöroimmünite optimal beyin fonksiyonları için gerekli olsa da anormal immün yanıt ve kronik nöroinflamasyon nöral ağları ve bilişsel işlevleri olumsuz etkileyebilmektedir. Birçok nörolojik ve psikiyatrik hastalığın patofizyolojisinde nöroinflamasyonun rolü olduğu düşünülmektedir [30].

İmmün sistem aktivasyonu ve inflamasyonun SSS üzerindeki etkisine bir diğer örnek de viral enfeksiyonlarda görülen duygudurum, sosyal davranış ve bilişsel yetilerin etkilendiği 'hastalık davranışı'dır. Geçici kısa süreli inflamasyona verilen

bu yanıt organizma için adaptifken kronik olarak devam eden düşük seviyede inflamasyon nörotoksisite ve nörodejenerasyona neden olmaktadır. Bu şekilde oluşan toksisitenin ve nörodejenerasyonun da nöropsikiyatrik hastalıklara yol açtığı öne sürülmektedir [30, 31].

2.7.1. Nöroinflamasyonda Astrositler ve Mikroglialar

Mikroglialar SSS'de patolojik değişikliklere ilk cevap veren glial hücrelerdir. Sitokin ve prostaglandinler salgılayarak astrositlerin birikmesini ve inflamasyonun alevlenmesini sağlar. Mikroglialar makrofajların periferde yaptığına benzer şekilde hücrel artıkları fagosite eder. Bu fonksiyonları ile fizyolojik koşullarda erken dönem beyin gelişimi, sinaptogenez, sinaptik budanma ve nöronal plastisitede rol oynar.

Astrositler SSS'de fazla eksitatör aminoasitlerin detoksifikasyonunda, KBB'nin integrasyonun sağlanmasında, nörotrofik faktörlerin üretiminde, glutamat metabolizmasında ve kalsiyum salınımının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Normal homeostatik koşullarda astrositler büyüme faktörleri üretimini ve glutamat gibi eksitotoksik nörotransmitterlerin eliminasyonunu sağlarlar. Astrositler ayrıca presinaptik ve postsinaptik işlevlerin düzenlenmesinde iki nöron dışında sinapsın üçüncü üyesi olarak görev almaktadır, bu nedenle astrositler nöronal fonksiyonun düzenlenmesinde merkezi bir öneme sahiptir [32].

SSS hasarı veya nöronal disfonksiyona ikincil olarak astroglial aktivasyon olduğunda astrositler ve glial hücreler TNF- α , IL-6, CCL2, IL-8 ve IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinler, kemokinler ve MMP-9 gibi metalloproteinazlar salgılayarak SSS'deki inflamasyonun artışına neden olurlar. Nöroglial değişikliklere periferal inflamasyon sonucu üretilen oksidatif ürünler, sitokinler, kemokinler ve diğer nöroaktif ürünler de aracılık etmektedir. Ayrıca inflamatuvar süreçlerde KBB'de geçirgenlik artışı olmakta, bu durum da periferde bulunan immün hücrelerin SSS'de birikimine neden olmaktadır. Söz konusu değişikliklerin dendritik dallanmayı, bağlantı yoğunluğunu etkileyerek OSB ile ilişkili beyin ağlarında artmış ya da azalmış bağlantı ile sonuçlandığı, ayrıca nöronal disfonksiyona neden olduğu; bu

durumun da OSB'nin etiopatogenezine katkıda bulunduğu öne sürülmektedir [33-39].

OSB'de nöroimmünite ve nöroinflamasyonun araştırıldığı Vargas ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada OSB'li bireylerin postmortem beyin dokuları incelenmiştir. OSB'li bireylerde tipik gelişenlere kıyasla kortikal bölgeler, beyaz cevher ve özellikle serebellumda mikroglial aktivitenin arttığı gösterilmiştir. Benzer şekilde serebellum, medial frontal girus ve anterior singulat girusta astrosit immunoreaktivitesinin arttığı tespit edilmiştir [40].

2.8. OSB'de Kan- Beyin Bariyerindeki Değişiklikler

İmmün sistem ve SSS'nin ilişkisinin düzenlenmesinde KBB'nin önemli işlevleri bulunmaktadır. KBB periferik dolaşım sistemi ve santral sinir sistemi arasında oldukça sıkı düzenlenmiş bir sistemdir. Beynin homeostazisinin sağlanmasında kritik bir öneme sahiptir. Kan ile SSS arasında iyonların, moleküllerin hücrelerin geçişini sıkı bir şekilde düzenler [41, 42]. İyonların, hormonların ve besin yapı taşlarının dengesini sağlarken nörotransmitterler ve diğer nöroaktif moleküllerin periferik dolaşım ve SSS'de uygun şekilde ayrışmasında rol alır. Ayrıca periferik dolaşımdaki immün hücrelerin, ksenobiyotiklerin SSS'ne geçişini ve intersitisiyel sıvının bileşimini düzenler [43, 44].

KBB'nin temel bileşeni nörovasküler ünite olarak tanımlanır. Nörovasküler ünite birbirine sıkı bağlantılarla bağlı beyin mikrovasküler endotel hücreleri, bazal lamina, onların etrafındaki perisitler, astrosit son uçları ve nöronlardan oluşur [45].

KBB'nin geçirgenliği nörovasküler ünitenin bileşenleri tarafından düzenlenmektedir. Travmatik beyin hasarı ve epilepsi gibi durumlarda bölgesel olarak KBB'nin geçirgenliğinde artış görülmektedir [46, 47]. Nörolojik hastalıklarda görülen bu artışa benzer şekilde KBB geçirgenliğinde daha diffüz bir değişimin şizofreni, OSB ve duygudurum bozukluklarında da olduğu düşünülmektedir [48].

Psikiyatrik hastalıklarda KBB'de çeşitli yapısal ve fonksiyonel değişiklikler görülmektedir. Endotel hücreleri arasında bulunan klaudin-5 gibi sıkı bağlantı proteinlerindeki polimorfizmler moleküllerin paraselüler geçişinde artışa neden olmaktadır. Hücre adezyon moleküllerindeki artış lökositlerin ve periferik sitokinlerin SSS'ne girişini artırarak nöroinflamasyonu tetiklemektedir. Nöroinflamasyon sonucu hasar gören astrositlerden salınan ve SSS'ne özgü olan S100B, GFAP, nöron spesifik enolaz (NSE), kreatin kinaz beyin izoenzimi (CK-BB) gibi proteinler yine geçirgen olan KBB'nden geçerek kanda tespit edilebilmektedir. Astrositler ve diğer glial hücrelerde oluşan disfonksiyon daha sonra nörovasküler ünitenin işlev bozukluğuna katkıda bulunmaktadır. Mikroglial aktivasyon sonucu oluşan reaktif oksijen ürünleri, sitokinler ve perisitlerden salgılanan MMP-9 gibi proteinler bazal membran ve bağlantı proteinlerinde değişikliklere neden olup KBB geçirgenliğini daha da artırmaktadır [48].

Araştırmalar OSB'de KBB'nin ve vasküler yapının etkilendiğini göstermektedir. Genetik çalışmalarda OSB ile ilişkili bulunan genlerin aynı zamanda anjiogeneziste de rol aldığı bulunmuştur [49]. OSB'li çocuklarla nörotipik kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada endotel hücrelerine karşı otoantikörlerin OSB'li çocukların %27'sinde; kontrol grubunun ise %2'sinde bulunduğu görülmüştür. Araştırmacılar bu durumun OSB'de KBB'de geçirgenlik artışından sorumlu olabileceğini öne sürmüştür [50]. Ayrıca astroglial ve nöronal hasarın göstergeleri olan GFAP, S100B, NSE, miyelin basic protein (MBP) ve CK-BB OSB'li hastaların serumunda daha fazla bulunmuştur. Normalde SSS'de kalması gereken bu proteinlerin periferik artışının KBB'deki geçirgenlik artışının da bir göstergesi olabileceği düşünülmüştür [51]. Fiorentino ve arkadaşlarının postmortem beyin dokularını incelediği bir çalışmada OSB'li bireylerde sıkı bağlantı proteinlerinde değişiklikler olduğu görülmüştür [52].

OSB'li bireylerde KBB geçirgenliğinin nöroimmün yanıtı aracılık ettiğini öne süren çalışmalar da bulunmaktadır. Bazı araştırmacılar OSB'de sistemik inflamasyonun artmış permeabilite nedeniyle SSS'ni etkilediği ve nöroinflamasyona

yol açtığını öne sürse de, KBB'deki geçirgenlik artışının sistemik inflamasyonun bir sonucu olduğunu iddia eden çalışmalar da bulunmaktadır [31].

2.9. OSB'de Nöroinflamasyonun ve Kan-Beyin Bariyerindeki Değişikliklerin Biyokimyasal Göstergeleri

OSB SSS'de birçok genetik ve çevresel etkenle beraber immün aktivasyon, KBB'deki değişiklikler ve nöroinflamasyonun katkıda bulunduğu nörokimyasal, nöroanatomik ve nörofizyolojik değişimler görülmektedir. Bu çalışmada nöronal ve astroglial hasarın göstergesi olabilecek S100B, GFAP, UCHL-1, NF-H ile nöroinflamasyonun göstergesi olabilecek MMP-9 düzeyleri incelenmiştir.

2.9.1. S100B

S100 kalsiyum bağlayıcı bir protein ailesidir. Nötral pH'da amonyum sülfat içerisinde %100 çözünebildiği için bu şekilde isimlendirilmiştir. S100B bu protein ailesinin 10 kDA molekül ağırlığına sahip bir üyesidir [5].

S100B'nin sinyal iletimi, protein fosforilasyonu, transkripsiyon faktörlerinin ve enzim aktivitesinin düzenlenmesi, kalsiyum homeostazisini, hücre büyüme ve farklılaşması, hücre iskeletinin organizasyonu, nöronal hasarı takiben hücrelerin korunması gibi birçok işlevi bulunmaktadır [5].

S100B esas olarak santral sinir sisteminde astrositlerde bulunur ancak oligodendrositlerde, ependimal hücrelerde, koroid pleksus epitelinde ve bazı nöronlarda da bulunmaktadır. Vücuttaki toplam S100B'nin %80-90'ı SSS'de bulunmaktadır. SSS dışında adipositler, kondrositler, lenfositler, kemik iliği hücreleri, dendritik hücreler, Langerhans hücreleri, dorsal kök gangliyonlarının satellit hücreleri ve periferik sinir dokusunun Schwann hücrelerinde bulunur. S100B'nin beyin dokusu üzerindeki etkisi nereden salındığına ve düzeyine göre değişmektedir. İntraselüler olarak bulunduğu proliferatif bir etkiye sahiptir. Ekstraselüler olarak salındığında ya da hücre hasarı sonucu açığa çıktığında

konsantrasyonuna göre trofik veya toksik etki gösterir. Nanomolar konsantrasyonlarda büyüme faktörü gibi işlev görür, astrositlerin ve nöronların farklılaşmasını indükler. Mikromolar konsantrasyonlarda ise apoptozisi indükleyerek hasar verici etki gösterebilir [53].

Fizyolojik koşullarda S100B KBB'ni geçemez; bu nedenle plazmadaki konsantrasyon artışları nöronal hasar ve KBB geçirgenliğindeki artışla ilişkilendirilmiştir. Periferik dolaşımdaki S100B seviyelerinin travmatik beyin hasarının yönetiminde klinik olarak kullanılmasını öneren kılavuzlar bulunmaktadır. Ayrıca serumda artmış S100B seviyeleri birçok nöropsikiyatrik hastalıkta olası bir biyobelirteç olarak çalışılmaktadır [54].

OSB'li bireylerde serum S100B seviyelerini araştıran çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmaların bir kısmı OSB'li bireylerde kontrollere göre S100B seviyelerinde artış gösterirken bir kısmında herhangi bir fark saptanmamıştır [55, 56]. OSB'deki S100B seviyelerinin klinik değişkenlerle ve regresyonla ilişkisini araştıran çalışmalara ise yazın alanda rastlanmamıştır.

2.9.2. Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP)

Astrosit hücre iskeletinin esas bileşeni hücre bütünlüğü ve dayanıklılığını sağlayan ara filament ağıdır. GFAP astrositlerin sitoplazmasında bulunan esas monomerik ara filament proteindir. Astrositler dışında miyelinsiz Schwann hücrelerinde ve enterik sinir sisteminin subepitelyal glial hücrelerinde de bulunmaktadır [57, 58].

GFAP astrosit motilite ve migrasyonunda, mitoz bölünmede, miyelinizasyonda, nörit uzamasında, vezikül taşınmasında, şaperon ilişkili otofajide, glutamat transportunda ve glutamin sentezinde görev almaktadır. Hipokampüste uzun süreli potansiyasyonda olduğu gibi astrositlerin sinaptik plastisiteyi modüle etmesine aracılık etmektedir. Ayrıca KBB'deki astrosit son uçlarında da bulunmakta ve bütünlüğün sağlanmasına katkı sağlamaktadır [59, 60].

Astrositler travma, iskemi, nörodejenerasyon, nöropsikiyatrik hastalıklar gibi birçok SSS patolojisine dahil olmaktadır. Bu durumlarda astrositler hücre sel uzantılarını çoğaltmak yoluyla morfolojik değişikliğe giderler. Bu durum astroglial aktivasyon olarak isimlendirilmektedir. GFAP astroglial aktivasyonda astrosit son uçlarının uzaması ve kalınlaşması sırasında mekanik dayanıklılığı sağlamaktadır. SSS hasarına, yaşlanma ve nörodejenerasyona ikincil olarak astroglial aktivasyon olduğunda GFAP ekspresyonu artmaktadır [59]. Nöropsikiyatrik hastalıklarda da astrogliazis rolü olduğu düşünülmektedir [61].

SSS'ne özgü bir protein olan GFAP SSS hasarını takiben serumda da tespit edilmekte ve travmatik beyin hasarında bir belirteç olarak çalışılmaktadır. Şizofreni hastalarında da nöronal hasarın göstergesi olarak beyin omurilik sıvısı (BOS) ve serumda GFAP düzeyleri araştırılmıştır [62] OSB'li bireylerin postmortem beyin dokularının incelendiği bir çalışmada superior frontal, parietal ve serebellar kortekste artmış GFAP düzeyleri tespit edilmiştir [58]. OSB'de GFAP serum düzeylerini araştıran bir diğer çalışmada çalışmada serum GFAP düzeyleri kontrollere göre daha yüksek ve hastalık şiddeti ile korele bulunmuştur [51]. GFAP düzeyinin regresyonla ilişkisini gösteren çalışmalara yazın alanda rastlanmamıştır.

2.9.3. Ubiquitin C-Terminal Hidrolaz-L1 (UCHL-1)

UCHL-1 esas olarak nöron gövdesi sitoplazmasında bulunan bir proteindir. Nöronların neredeyse tümünde bulunmakta ve total çözünebilir proteinin %1-5'ini oluşturmaktadır. 24 kDA molekül ağırlığına sahip küçük bir proteindir. Proteinlerin ATP bağımlı proteozom yolağında metabolize edilmelerine aracılık etmek için proteinlere ubiquitin eklenmesi veya çıkarılmasından sorumlu bir enzim olarak görev yapmaktadır. Fizyolojik koşullarda hatalı, fazla, okside proteinlerin degradasyonunu sağlamaktadır [63, 64]. Nöronal işlevlerde kritik rol oynayan bu enzim travmatik beyin hasarı gibi durumlarda biyobelirteç olarak çalışılmakta ve nöronal hasarın bir göstergesi olduğu düşünülmektedir. Hasarlı nöronlardan salınan bu enzim önce BOS'a geçmekte ardından periferik dolaşımında da tespit edilebilmektedir. Travmatik beyin hasarının yanında Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda ve şizofrenide de ubiquitin yolağında bozukluklar olduğunu gösteren

çalışmalar mevcuttur [64]. OSB'de serum UCHL-1 düzeyine bakılan bir çalışmada OSB'li bireylerde düşük serum UCHL-1 seviyeleri tespit edilmiştir. Bu bulgunun bozulmuş ubiquitinasyon sisteminin bir göstergesi olabileceği yorumu yapılmıştır [65]. Ancak bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

2.9.4. Nörofilament- Ağır Protein (NF-H)

Nörofilamentler (NF) ara filamentler ailesinin bir üyesidir, esas olarak nöronlarda bulunur. Hücre iskeletinin majör bileşenidir; birincil görevi aksona yapısal destek sağlamak ve akson çapını düzenlemektir. Farklı molekül ağırlıklarına sahip üç farklı polipeptitten oluşurlar: Nörofilament-hafif protein (NF-L), nörofilament medium protein (NF-M) ve nörofilament-ağır protein (NF-H) [66].

Aksonlar NF-H açısından zengindir. Bu nedenle aksonal hasar, aksonal kayıp ve nöron ölümünü takiben hücre iskeletinden sitoplazmaya, ardından ekstraselüler sıvıya ve beyin omurilik sıvısına ve nihayetinde periferik dolaşıma geçebilmekte ve potansiyel bir biyobelirteç olarak görülmektedir [63]. Travmatik beyin hasarı olan hastalarda serumda artmış NF-H düzeyleri gösterilmiştir [67]. Ayrıca travmatik beyin hasarı sonrası yüksek seyreden NF-H düzeylerinin devam eden aksonal hasar ve kognitif kayıpla ilişkili olabileceği düşünülmektedir [63]. Multiple skleroz ve amiyotrofik lateral skleroz gibi nörolojik hastalıklarda da serum NF-H düzeyinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur [68, 69], ancak psikiyatrik hastalıklarda ve özellikle OSB'de serum NF-H düzeylerine ilişkin bir çalışmaya yazın alanda rastlanmamıştır.

2.9.5. Matriks Metalloproteinaz-9 (MMP-9)

MMP-9 çinko ve kalsiyum bağımlı endopeptidazlar ailesinin bir üyesi, 92 kDA molekül ağırlığına sahip kompleks bir kollojenazdır. Jelatini parçalayabildiği için Gelatinase B olarak da bilinmektedir. MMP-9 ekstraselüler alana enzimatik aktif bölgesi bir propeptidle kaplanarak inaktif olarak salınır. MMP-9'un aktivasyonu diğer MMP'ler ve doku plazminojen aktivatörü tarafından sağlanır [4].

MMP-9 diğer matriksmetalloproteinazlarla beraber ekstraselüler matriksin düzenlenmesinden sorumludur, fizyolojik koşullarda sitokin salınımında, immün

sistem hücrelerinin gelişiminde, hücre göçünde, ligand reseptör etkileşimlerinde görev almaktadır. Erken postnatal dönemde sinaptogenezis, aksonal dallanma ve miyelinizasyonu kontrol ederek duyuyla ilişkili bölgesel ağların reorganizasyonunu düzenlemektedir. Ayrıca nörovasküler üitedeki sıkı bağlantı proteinlerinin ve bazal laminanın yıkılmasını sağlayarak KBB'nin geçirgenliğinin düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır [70].

MMP-9'un inme, travmatik beyin hasarı gibi durumlarda KBB geçirgenliğini artırarak hasarın büyümesine yol açtığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca SSS'de nöroinflamasyonda rol almaktadır. Nöroinflamatuvar yolları aktive ederek ve bu aktivasyonun artışı ile kendi aktivitesini artırarak, KBB bütünlüğünü etkileyip geçirgenlik artışına neden olur. Bu değişikliklerin nörotoksositeye neden olduğu düşünülmektedir [70].

MMP-9 tüm bu özellikleri nedeniyle nöropsikiyatrik hastalıklarda da araştırılmaktadır. Şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda MMP-9 serum düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur [71]. DEHB'de MMP-9 serum düzeylerinin araştırıldığı diğer bir çalışmada serum MMP-9 düzeylerinin semptom şiddeti ile korele olduğu gösterilmiştir [72].

OSB'nin erken dönem nöral gelişimde değişiklikler sonucu oluştuğu ve MMP-9'un erken dönem sinaptik organizasyondaki rolü göz önünde bulundurulduğunda MMP-9'un OSB ile ilişkisi araştırılmaya değer görünmektedir. Hayvan çalışmalarında gelişimin erken dönemlerinde valproik aside maruz kalmanın MMP-9 upregülasyonuna yol açtığı, bunun da OSB'de görülene benzer şekilde hiperkonektivite ve hipokonektivite ile ilişkili olduğu, MMP-9'un farmakolojik olarak inhibisyonunun ise bu etkileri azalttığı gösterilmiştir [73]. Diğer bir hayvan çalışmasında FMR geni susturulmuş farelerde MMP-9 da genetik olarak kaldırıldığında otistik özelliklerin ortadan kalktığı gösterilmiştir [74]. Prenatal dönemde amniyotik sıvıda MMP-9 düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada yüksek MMP-9 düzeyleri daha sonra OSB gelişimi ile ilişkili bulunmuştur [75]. Ancak OSB

hastalarında serum MMP-9 düzeylerini ve bunun regresyonla ilişkisini araştıran bir çalışmaya yazın alanda rastlanmamıştır.

2.10. OSB’de Regresyon

OSB başlangıç şekli ve klinik seyir açısından oldukça heterojen bir gruptur. Etkilenen bireylerin bir kısmında semptomlar hayatın ilk yılından itibaren görülmeye başlar. Bir bölümünde hayatın ilk yıllarında normal gelişmeyi takiben duraklama olmakta ve OSB semptomları görülmektedir. Yaklaşık üçte birinde ise normal gelişimi takiben daha önce kazanılan gelişim basamaklarında kayıp görülmektedir ve bu durum yazın alanda “otistik regresyon” olarak tanımlanmaktadır [14].

Bazı araştırmacılar regresyonun OSB’nin bir alt tipi olarak etiopatogenezin anlaşılmasında ve klinik gidişi tahmin etmede önemli olduğunu savunmaktadır [76]. Regresyonun etiolojisi, tanısal kullanımı ve klinik önemi halen araştırılmaktadır.

2.10.1. Regresyonun Tanımı ve Epidemiyolojisi

Regresyon birçok çalışmada hayatın ilk yılı veya ilk iki yılında belirgin bir normal gelişimi takiben kazanılan becerilerde ani veya aşamalı kayıp olarak tanımlanmaktadır [77, 78].

Kaybedilen beceriler birçok alanda olabilmektedir. Ancak regresyonla ilgili ilk çalışmalardan itibaren daha çok dil alanında kayıp araştırılmıştır. Sosyal gülümseme, jest ve mimik kullanımı gibi dil dışı sosyal alandaki değişiklikler, motor gelişim ve adaptif becerilerdeki değişiklikler ise son yıllarda araştırmalara dahil edilmiştir [79, 80].

Regresyonun görülme sıklığına ilişkin 85 çalışmanın dahil edildiği bir gözden geçirmede prevalans %32.1 olarak bulunmuştur. Regresyon tiplerine göre prevalansa bakıldığında dil alanında regresyon %24.9, dil/sosyal alandaki regresyon %38.1, diğer alanlardaki regresyon %32.5, operasyonel bir tanımı olmayan regresyon ise %39.1 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada regresyonun başlangıç yaşı ortalama 21.4 ay olarak hesaplanmıştır [77].

2.10.2. Regresyonun Etiyolojisi

OSB'nin olduğu gibi OSB'de görülen regresyonun etiyolojisi de henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Oldukça heterojen bir grup olan regresyonda birçok farklı mekanizmanın rol alabileceği düşünölmektedir.

Regresyonun etiyolojisi ile ilgili çalışmalara regresyonla giden ve altta yatan biyolojik mekanizmaları daha iyi bilinen mitokondriyal hastalıklar, Rett Sendromu, epileptik ensefalopati (Landau-Kleffner Sendromu) gibi hastalık modelleri temel oluşturmaktadır. Bu nedenle genetik nedenler, mitokondriyal bozukluklar, EEG anormalliklerinin etiyolojideki olası rolleri araştırılmıştır [2].

Bazı araştırmacılar regresyonun özel bir genetik alt grupta olabileceğini öne sürse de bu bulgular daha sonraki çalışmalarda tekrarlanamamıştır [81, 82]. Başka bir çalışmada ise SHANK3 genindeki parsiyel delesyon üç yaşında başlayan sosyal ve iletişimsel becerilerde regresyon ilişkili bulunmuştur [83]. Diğer bir çalışmada ise ebeveyn tarafından regresyon bildirilen olgularda postsinaptik yoğunlukla ilgili genlerde mutasyon tespit edilmiştir [84].

OSB'nin etiyolojisinde rol aldığı düşünölen nöronal ağlarda aşırı budanma hipotezi regresyonun nörobiyolojisini açıklamak için de öne sürölmüş ve regresyonun bazı beyin bağlantılarında agresif budanmanın bir sonucu olabileceği iddia edilmiştir [85].

Araştırmacıların bir kısmı gelişimsel açıdan kritik bir zamanda gerçekleşen bir biyolojik olayın beyin gelişimini değiştirdiği, bunun da nöbetlere veya anormal EEG bulgularına ve regresyona neden olduğunu öne sürmüştür [86].

Regresyonla ilişkili olabilecek çevresel faktörler arasında çalışmalarda psikososyal stresörler, prenatal, perinatal ve postnatal komplikasyonlar ve viral enfeksiyonlar, sosyoekonomik durum ve etnisite anlamlı olarak bulunmuştur [87].

Çalışmalarda anormal immün yanıt ve nöroinflamasyonun regresyonun etiopatogenezinde rolü olabileceği düşünölmektedir. Ancak bu konuda yapılan çalışmalar sınırlıdır. Regresyonla seyreden olgularda dolaşımda artmış sitokin

seviyeleri, B lenfosit aktivasyonu ve regresif otizm olan olguların annelerinde fetal beyin dokusuna karşı antikorlar tespit edilmiştir [88]. Ancak nöroinflamasyon ve nöronal/astroglial hasar belirteçlerini araştıran çalışmalara yazın alanda rastlanmamıştır.

2.11. Araştırmanın Amaçları ve Hipotezleri

Bu çalışmada;

- OSB ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikler, gelişimsel özellikler ve diğer klinik değişkenler açısından karşılaştırılması,
- OSB grubunda regresyon öyküsü olan olguların klinik özellikler açısından regresyon olmayan OSB hastalarından farklarının araştırılması, regresyona özgü klinik değişkenlerin incelenmesi,
- OSB ve kontrol grubunda nöronal hasar ve inflamasyonla ilişkili belirteçlerin OSB varlığıyla ilişkisinin incelenmesi,
- Regresyon varlığı, klinik özellikler ve belirti şiddeti ile bu belirteçler arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Nöroinflamasyonun ve KBB’de geçirgenlik artışının nöronal ve astroglial hasara neden olabileceği; bunun da OSB’nin etiyopatogenezinde rolü olduğu hipotezinden yola çıkılarak; MMP-9 ve nöronal hasar belirteci olan proteinlerin OSB

grubunda kontrol grubuna göre ve OSB grubu içinde regresyon gösterenlerde göstermeyenlere göre daha fazla olacağı öngörülmektedir.

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1. Araştırmanın Örnekleme

Bu araştırma kesitsel bir vaka- kontrol çalışmasıdır.

Vaka grubuna Ocak 2021- Eylül 2021 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran ya da izlenen OSB tanısı konmuş 4-10 yaş arasındaki hastalar, tedavileri hekimleri tarafından planlandıktan sonra çalışma ölçütlerine uygunluklarının değerlendirilmesi amacıyla sorumlu araştırmacı ile yardımcı araştırmacıya yönlendirilmiştir.

Kontrol grubuna çalışmaya katılmaya gönüllü olan herhangi bir kronik hastalığı olmayan 4-10 yaş arası sağlıklı çocuklar dahil edilmiştir.

Bu araştırma “Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu” tarafından 15 Aralık 2020 tarihinde, 2020/20-64 karar numarası ile onaylanmıştır.

Oluşturulan iki grubun dahil edilme ve dışlanma ölçütleri Tablo 3.1’de özetlenmiştir.

Tablo 3. 1. Çalışma Gruplarının Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri

<p>OSB grubunun dahil edilme ölçütleri:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 4-10 yaş arasında olmak, • DSM-5 tanı ölçütlerine göre OSB tanısı konmuş olması, • Bilinen nörolojik, genetik ya da kronik bir hastalığın olmaması, • Ebeveynlerin çocuklarının çalışmaya katılmasına gönüllü olmaları,
<p>OSB grubunun dışlanma ölçütleri:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 4 yaşından küçük, 10 yaşından büyük olmak • Eşlik eden psikotik bozukluk ya da bipolar bozukluk varlığı • Nörolojik, genetik ya da uzun süreli izlem gerektiren kronik bir hastalığın olması • Son 1 ay içerisinde aşı olmak, akut enfeksiyon geçiriyor olmak • İşitme/görme kaybı olması • Hipoksik doğum öyküsü ya da ciddi prematürite (≤ 28 hafta) öyküsü olması • Sistemik inflamatuvar hastalık, immün sistem hastalığı olması ya da immüsupresan ilaç kullanımı olması • Ebeveynlerin çocuklarının çalışmaya katılmasına gönüllü olmamaları
<p>Kontrol grubunun dahil edilme ölçütleri:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 4-10 yaş arası olmak • Bilinen psikiyatrik, nörolojik, genetik ya da uzun süreli izlem gerektiren kronik bir hastalığının olmaması • Ebeveynlerin çocuklarının çalışmaya katılmasına gönüllü olmaları
<p>Kontrol grubunun dışlanma ölçütleri:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bilinen nörolojik, genetik, tıbbi ya da psikiyatrik hastalık öyküsü olması • Birinci derece akrabada OSB öyküsü olması • Son 1 ay içerisinde aşı olmak, akut enfeksiyon geçiriyor olmak • İşitme/görme kaybı olması • Hipoksik doğum öyküsü ya da ciddi prematürite (≤ 28 hafta) öyküsü olması • Sistemik inflamatuvar hastalık, immün sistem hastalığı olması ya da immüsupresan ilaç kullanımı olması • Çalışmaya katılmaya gönüllü olmamak

3.2. Veri Toplama Araçları

3.2.1. Klinik Görüşmede Kullanılan Veri Toplama Araçları

3.2.1.1. Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu

Araştırmacılar tarafından geliştirilen bu form ile çocuk ve ailesinin sosyodemografik özellikleri, çocukların detaylı gelişimsel ve tıbbi öyküleri, özgeçmiş ve soygeçmişleri sorgulanmıştır. Ek-1’de sunulmuştur.

3.2.1.2. Regresyon Değerlendirme Formu

Regresyon Değerlendirme Formu otistik regresyonun değerlendirilmesi amacıyla yazın alandaki öncü çalışmalar temel alınarak araştırmacılar tarafından geliştirilmiştir. Bu formla belirtilerin başlangıç şekli açısından dil gelişiminde ve/veya sosyal gelişimde kazanılan becerilerin kaybının varlığı sorgulanmıştır. Dil alanında gerileme 36 aydan önce konuşma varsa anlamlı en az 5 kelime kullanılması, konuşma yoksa kendisini ifade etmek için kullanılan yüz ve vücut hareketlerinin varlığı ile ifade edilen kelime/cümle/yorumların anlaşılması becerilerinde kayıp olarak tanımlanmıştır. Sosyal alanda gerileme ise 36 aydan önce sosyal gülümseme, ismine dönme, göz teması kurma, bye-bye deme, işaret etme, ortak dikkat, diğer çocuklarla oynamaya ilgi duyma, hayali oyun oynayabilme ve nesnelerin amaca uygun kullanımı becerilerinin en az 1/3’ünde kayıp olarak tanımlanmıştır. Becerinin en az 3 ay boyunca devam etmesi ve becerinin kaybı üzerinden en az 3 ay geçmiş olması gerekmektedir. Yukarıdaki ölçütlere göre regresyon varlığı bildirilen olgularda regresyonun başlangıç şekli sorgulanmıştır. Olgular regresyonun başlangıç şekline göre normal sosyal iletişimsel alandaki gelişmeyi takiben regresyon (1.tip) ve daha önce var olan otistik özelliklerde kötüleşme (Çocukta regresyon öncesinde de sosyal iletişimsel alanda anormallikler vardır, 2. Tip) olmak üzere iki kategoride değerlendirilmiştir. Ayrıca regresyonun başlangıç zamanı 0-12 ay, 12-24 ay ve 24-36 ay olmak üzere 3 farklı zaman aralığı açısından sorgulanmıştır. Regresyon değerlendirme Formu Ek-2’de sunulmuştur.

3.2.1.3. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi–Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli–DSM–V Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG–ŞY–DSM–5–T)

Çocuk ve ergenlerin DSM-IV tanı ölçütlerine göre geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptamak amacıyla Kaufman ve arkadaşları (1997) [20] tarafından geliştirilmiş, 2016 yılında aynı araştırmacılar tarafından DSM-V' e göre uyarlanmış yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur [89]. 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. Formun geçerlik ve güvenilirlik çalışması Hacettepe Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalında çalışan bir ekip tarafından yapılmıştır [90].

3.2.1.4. Çocukluk Otizmi Değerlendirme Ölçeği (ÇODÖ)

Schopler ve arkadaşları tarafından 1971'de geliştirilen Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ), Türkçe çevirisinin geçerlilik ve güvenilirliği Sucuoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [91, 92]. ÇODÖ otizmin tanısında ve otistik çocukların diğer gelişimsel bozukluğu olan çocuklardan ayırt edilmesinde kullanılmaktadır. 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.

3.2.1.5. Otizm Davranış Kontrol Listesi (ODKL)

Krug ve arkadaşları tarafından 1980 yılında geliştirilen 57 maddelik bu ölçek duyusal, ilişki kurma, beden ve nesne kullanımı, dil becerileri, sosyal ve öz bakım becerileri olmak üzere toplam beş alt ölçekten oluşmaktadır. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan ise 159'dur. Türkçe çevirisinin geçerlilik ve

güvenilirliği Irmak ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Ölçeğin Türkçe formunun kesme puanı 39 olarak saptanmıştır [93, 94]. Ek 4'te sunulmuştur.

3.2.1.6. Sorun Davranış Kontrol Listesi

Aman ve arkadaşları tarafından 1985 yılında geliştirilen, otistik çocuklarda görülen davranış problemlerini belirlemeye yönelik bir testtir [95]. SDKL, 0'dan (hiç bir problem yok) 3'e kadar (problem en şiddetli) belirtilerin şiddetine göre dört farklı değer üzerinden puanlanır. Maddelerin puanlanmasında beş alt grup elde edilir. Bunlar huzursuzluk, sinirlilik; uyuşukluk (letarji); stereotipik davranışlar; aşırı hareketlilik, uyumsuzluk/karşı gelme; uygunsuz konuşma şeklinde alt sorun alanlarıdır. Türkçe uyarlaması ile geçerlik ve güvenilirlik çalışmasını Karabekiroğlu ve Aman yapmıştır [96]. Ek-5'te sunulmuştur.

3.2.1.7. 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 [97]. 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 [98]. Ek-6'da sunulmuştur.

3.2.1.8. Sosyal Cevaplılık Ölçeği (SCÖ)

Otizm benzeri belirti kümesini değerlendirmek amacıyla Constantino ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir ve geçerlilik çalışması yapılmıştır [99, 100]. Her madde, 0-4 arası Likert tipi puanlama ile değerlendirilmektedir. SCÖ'de elde edilen yüksek puanlar artmış sosyal bozulmayı göstermektedir. Ünal ve arkadaşları

tarafından yapılan büyük örneklemliler bir çalışmada iç tutarlılığı (Cronbach's alfa) 0,86 olarak hesaplanmıştır. Yapılan faktör analizi sonucunda ise testin bütün olarak değerlendirilmelere alınmasına karar verilmiştir. Sosyal Cevaplılık Ölçeğinin Türkçe şeklinin 6 ay arayla elde edilen verilere dayalı test-tekrar test güvenilirliği yüksek bulunmuştur ($r=0,53$, $p<0,001$) [101]. Ek-7'de sunulmuştur.

3.3. Verilerin Toplanması

1. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü'nde OSB tanısı koyulan, tedavi ve izlemleri bu araştırma dışında da devam eden hasta grubu ve anne ve/veya babaları ile onamları alındıktan sonra Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu dolduruldu ve ayrıca yarı yapılandırılmış standardize klinik psikiyatrik görüşme olan ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T ile tanı ve eşlik eden tanılar belirlendi.

2. Kontrol grubunu oluşturacak olan sağlıklı çocuklar ile anne ve/veya babaları ile onamları alındıktan sonra Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu dolduruldu ve ayrıca yarı yapılandırılmış standardize klinik psikiyatrik görüşme olan ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T ile Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) uygulandı.

3. Hem hasta hem kontrol grubunda ebeveynler Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDKL), Otizm Davranış Kontrol Listesi (ODKL), Yenilenmiş Connors Anababa Derecelendirme Ölçeği Kısa Türkçe Formu (CADÖ-YK) ve Sosyal Cevaplılık Ölçeği (SCÖ) ölçeklerini doldurdu.

4. Klinik değerlendirme ve ölçeklerin tamamlanmasının ardından çocuklardan 5 ml venöz kan örneği alındı.

5. Kan örnekleri incelenmek üzere Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları İmmünoloji Bilim Dalı'na götürülerek santrifüj edilip ayrıştırılan serum epandorf tüplerde analize kadar uygun koşullarda saklandı.

3.4. Verilerin Analizi

3.4.1. Serumda MMP-9 ve Nöronal Hasar Proteinlerinin Düzeyinin Ölçülmesi

Serum örneklerinde MMP-9 konsantrasyonu Human Matrix Metalloproteinase 9 (Hu MMP-9) kullanılarak ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) kullanılarak ölçülmüştür. Serum örneklerindeki nöronal/astroglial hasar proteinleri (S100B, GFAP, UCHL-1, NF-H) Human Brain Injury 4-Plex ProcartaPlex Panel ve Hacettepe Üniversitesi Pediatrik İmmünoloji Bölümünde mevcut olan Luminex® cihazı kullanılarak ölçülmüştür.

Multipleks boncuk array (Luminex®) teknolojisi: Multipleks boncuk array teknolojisi olarak bilinen Luminex® teknolojisi flowsitometri prensiplerine dayanan bir analizördür. Sistem, çok küçük miktarlarda örnekler kullanarak, 96 kuyucuklu bir mikrotitre plakasında, tek kuyucuk başına 100 analite kadar ölçümün aynı anda eş zamanlı olarak yapılmasını sağlar. Serum, plazma, gözyaşı, vitreus sıvısı gibi vücut sıvıları ve hücre süpernatantlarından alınan çok küçük miktarlardaki örneklerle (≥ 25 μ L) çalışabilmektedir. Luminex teknolojisi ile S100B, GFAP, UCHL-1, NF-H için ortalama floresan yoğunluğu (Mean Fluorescence Intensity, MFI) değerleri saptandı. Ardından bu değerlerin aynı ölçümdeki su dolu kontrol kuyucuklarının MFI değerlerine (MFI of Blank) göre düzeltilmesi ile hesaplanan MFI değeri kullanıldı (MFI/MFI of Blank*100).

3.4.2. Verilerin İstatistiksel Analizi

SPSS veritabanı kullanılarak veri tabanı oluşturulmuştur. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilks) incelenmiştir. Tanımlayıcı analizlerde normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayan ve ordinal değişkenler için ortanca ve en düşük-en yüksek değer kullanılmıştır. Dağılım özelliklerine göre; normal dağılım gösteren parametreler için gruplar arası karşılaştırmada T testi, normal dışı dağılım gösteren parametreler için Mann Whitney U testleri uygulanmıştır. P değerinin <0.05 olması anlamlılık sınırı olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

Araştırmaya 4-10 yaş aralığında yaş ortalaması 77 ± 17 ay olan 50 (%62.5) OSB tanılı çocuk ve yaş ortalaması 78 ± 16 ay olan 30 (%37.5) sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 80 çocuk katılmıştır.

Hasta grubunda alerji, astım, atopik dermatit tanıları olan ve son 1 ay içerisinde geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olan 5 çocuk ile kontrol grubunda klinik değerlendirme sonrası dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanısı alan 1 çocuk ile konuşma gecikmesi ve konuşma sesi bozukluğu olan 1 çocuk ilk değerlendirme sonrası çalışmaya dahil edilmemiştir.

4.1. OSB ve Kontrol Gruplarında Sosyodemografik Özellikler

OSB ve kontrol grubuna ait sosyodemografik bilgiler Tablo 4.1'de sunulmuştur. OSB ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, anne yaşı, baba yaşı, doğumda anne yaşı, doğumda baba yaşı, anne ve baba eğitim düzeyleri, aile yapısı ve kardeş sayısı, anne baba arasında akrabalık varlığı açısından anlamlı bir fark görülmemiştir.

Tablo 4. 1. OSB ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Verileri

		OSB (S=50)	Kontrol (S=30)	İstatistik	p değeri
Yaş Ortalaması, ay (SS)		77(17)	78(16)	t=0.423	0,674
Minimum Yaş		49	50		
Maksimum Yaş		117	117		
Cinsiyet S(%)	Kız	8 (16)	7 (23.3)	$\chi^2 = 0.268$	0.605
	Erkek	42 (84)	23 (76.7)		
Anne Yaşı Ortalama (SS)		34.98 (5.44)	35.06(6.26)	t=0.065	0,948
Baba Yaşı Ortanca (ED-EY)		37.0 (30-58)	37.5(25-48)	U=776.0	0,796
Doğumda Anne Yaşı Ortanca (ED-EY)		27.58 (20-46)	28.38(20-45)	U=760.5	0,917
Doğumda Baba Yaşı Ortanca (ED-EY)		30.92 (24-52)	30.58(20-42)	U=790.0	0,691
Anne Eğitim Yılı Ortanca (ED-EY)		12 (5-16)	12(5-16)	U=776.0	0,786
Baba Eğitim Yılı Ortanca (ED-EY)		14(5-16)	12(5-16)	U=788.0	0,684
Aile Yapısı S (%)	Çekirdek Aile	48 (96.0)	28 (93.3)		
	Geniş Aile	2 (4)	2 (6.7)		
	Ayrı/Boşanmış	-	-		0,628 ^a
	Ebeveyn Kaybı	-	-		
Kardeş Sayısı S(%)	0	11 (22)	3 (10)		
	1	32 (64)	19 (63.3)		
	2	6 (12)	5 (16.7)		
	>2	1 (2)	3 (10)		
Anne Baba Arasında Akrabalık S (%)	Var	9 (18)	3 (10)		0.520 ^a
	Yok	41 (82)	27 (10)		

U=Mann Whitney U testi, χ^2 = Pearson Ki-kare Testi, ^aFisher'in Kesin Testi

4.2. OSB ve Kontrol Gruplarında Ailelerin Fiziksel ve Ruhsal Sağlık Durumları

OSB ve kontrol gruplarında ailelerin fiziksel ve ruhsal sağlık durumlarına ilişkin bilgiler Tablo 4.2’de sunulmuştur. OSB ve kontrol grupları arasında anne ve babada kronik hastalık varlığı, ailede fiziksel ve ruhsal hastalık varlığı açısından anlamlı bir fark görülmemiştir.

Tablo 4. 2. OSB ve Kontrol Gruplarında Ailelerin Fiziksel ve Ruhsal Sağlık Durumları

		OSB (S=50)	Kontrol (S=30)	İstatistik	p değeri
Annede Kronik Hastalık S (%)	Var	10(20)	3(10)		0.351 ^a
	Yok	40(80)	27(90)		
Babada Kronik Hastalık S (%)	Var	9(18)	3(10)		0.520 ^a
	Yok	41(82)	27(90)		
Ailede Fiziksel Hastalık S (%)	Var	13(26)	6(20)	$\chi^2 = 0.115$	0.734
	Yok	37(74)	24(80)		
Ailede Ruhsal Hastalık S (%)	Var	18(36)	5(16.7)	$\chi^2 = 2.543$	0.111
	Yok	32(64)	25(83,3)		

χ^2 = Pearson Ki-kare Testi, ^aFisher’in Kesin Testi

4.3. OSB ve Kontrol Gruplarında Perinatal Özellikler

OSB ve kontrol grubu perinatal özellikler açısından karşılaştırılmıştır. Karşılaştırmaya ilişkin veriler Tablo 4.3’te sunulmuştur. OSB ve kontrol grubunda gebeliğin planlı olması açısından fark görülmemiştir. OSB grubunda 17 annenin gebelikte fiziksel bir hastalığı olduğu; bunlardan 7’sinin gestasyonel hipertansiyon, 6’sının gestasyonel diyabet, diğer 4 kişide de hipotiroidi, idrar yolu enfeksiyonu, kan uyuşmazlığı ve pıhtılaşma bozukluğu olduğu; kontrol grubunda ise 2 annede gestasyonel hipertansiyon, 1 annede gestasyonel diyabet, 1 annede idrar yolu enfeksiyonu olduğu görülmüştür. İki grup annede fiziksel hastalık varlığı açısından

karşılaştırıldığında OSB grubunda kontrollere göre anlamlı düzeyde daha fazla gebelikte annede fiziksel hastalık olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Tablo 4. 3. OSB ve Kontrol Gruplarında Perinatal Özellikler

		OSB (S=50) S (%)	Kontrol (S=30) S (%)	İstatistik	p değeri
Planlı Gebelik	Evet	39 (78)	22 (73.3)	$\chi^2 = 0.41$	0.839
	Hayır	11 (22)	8 (26.7)		
Düşük Riski	Var	9 (18)	4 (13.3)	$\chi^2 = 4.551$	0.757 ^a
	Yok	41 (82)	26 (86.7)		
Gebelikte Annede Fiziksel Hastalık	Var	17 (34)	3 (10)	$\chi^2 = 4.551$	0.033
	Yok	33 (66)	27 (90)		
Gebelikte Annede Fiziksel Hastalık Türü	Gestasyonel HT	7 (14)	2 (6.7)	$\chi^2 = 3.182$	0.471 ^a
	Gestasyonel DM	6 (12)	1 (3.3)		0.246 ^a
	Diğer	3 (6)	1 (2.2)		>0.05 ^a
Gebelikte Annede İlaç Kullanımı	Var	12 (24)	1 (3.3)	$\chi^2 = 4.37$	0.025^a
	Yok	38 (76)	29 (96.7)		
Doğum Zamanı	Preterm	10 (20)	2 (6.6)	$\chi^2 = 2.819$	0.147
	Term	39 (78)	28 (93.4)		
	Postterm	1 (2)	0		
Doğum Şekli	Normal Doğum	19 (38)	12 (40)	$\chi^2 = 0.00$	0.093
	Sezaryen	31 (62)	18 (60)		
Perinatal Komplikasyon	Var	9 (18)	1 (3.3)	$\chi^2 = 4.37$	0.036
	Yok	41 (82)	29 (96.6)		
Fizyolojik Sarılık S(%)	Var	12 (24)	7 (23.3)	$\chi^2 = 0.00$	>0.05
	Yok	38 (76)	23 (76.7)		

χ^2 = Pearson Ki-kare Testi, ^aFisher'in Kesin Testi

Düşük riski her iki grupta benzer oranda görülmüştür. OSB grubunda 12 anne gebelikte rutinde kullanılan folik asit ve demir replasmanı dışında ilaç kullanmıştır. 5 anne düşük riski için progesteron, 2 anne antikoagülan tedavi, 2 anne tiroit hormon replasmanı, 1 anne insülin, 1 anne idrar yolu enfeksiyonu için antibiyotik, 1 anne kan uyumsuzluğu için Rho Immunglobulin kullanmıştır. Kontrol grubunda ise 1 anne idrar yolu enfeksiyonu için antibiyotik kullanmıştır. Her iki grup gebelikte annenin ilaç kullanımını açısından karşılaştırıldığında OSB grubunda annelerin gebelikte anlamlı derecede daha fazla oranda ilaç kullanıldığı tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Doğum zamanı ve doğum şekli açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Doğum sırasındaki ve doğum sonrasındaki kordon dolanması, solunum yetmezliği, bradikardi, hipoglisemi, mekonyum aspirasyonu, nöbet, fototerapi gerektirecek düzeyde sarılık açısından her iki grup karşılaştırıldığında OSB grubunda perinatal komplikasyon oranının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha fazla olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Fizyolojik sarılık açısından her iki grup arasında anlamlı düzeyde bir fark saptanmamıştır.

4.4. OSB ve Kontrol Gruplarının Gelişim Özellikleri

OSB ve kontrol grupları kelime varlığı açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Cümle ve tuvalet eğitimi varlığı oranı OSB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p>0.05$). Kelimelerin başladığı ay, cümlelerin başladığı ay ve tuvalet eğitimi aldığı ay açısından her iki grup karşılaştırıldığında OSB grubunda istatistiksel açıdan anlamlı bir gecikme saptanmıştır ($p<0.05$).

Tablo 4. 4. OSB ve Kontrol Gruplarının Gelişim Özellikleri

		OSB (S=50)	Kontrol (S=30)	İstatistik	p değeri
Kelime Varlığı S (%)	Var	47 (94)	30 (100)	U=1141.0	0.288 ^a
	Yok	3 (6)	0 (0)		
Kelimelerin başladığı ay Ortanca (ED-EY)		14 (10-60)	12 (9-20)	U=1141.0	0.00
Cümle Varlığı S (%)	Var	37 (74)	30 (100)	U=1006.0	0.001^a
	Yok	13 (26)	0 (0)		
Cümlelerin başladığı ay Ortanca (ED-EY)		36 (14-112)	18 (12-30)	U=1006.0	0.00
Yürüme ay Ortanca (ED-EY)		13 (11-24)	12 (9-20)	U=944.0	0.49
Tuvalet Eğitimi Varlığı S (%)	Var	38 (76)	30 (100)	U=1075.0	0.03^a
	Yok	12 (24)	0 (0)		
Tuvalet eğitimi ayı Ortanca (ED-EY)		42 (36-84)	24 (12-36)	U=1075.0	0.00

U=Mann Whitney U testi, ^aFisher'in Kesin Testi

4.5. OSB ve Kontrol Gruplarının Genel Tıbbi Özellikleri

OSB ve kontrol grubu havale/nöbet öyküsü, kafa travması öyküsü ve fiziksel hastalık varlığı açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$). OSB grubunda 3 çocukta kabızlık olduğu, bunlardan 2'sinin laksatif kullandığı görülmüştür.

Tablo 4. 5. OSB ve Kontrol Gruplarının Genel Tıbbi Özellikleri

		OSB (S=50) S (%)	Kontrol (S=30) S (%)	p değeri
Havale/Nöbet Öyküsü	Var	2 (4)	2 (6.7)	0.628 ^a
	Yok	48 (96)	28 (93.3)	
Kafa Travması Öyküsü	Var	2 (4)	1 (3.3)	>0.05 ^a
	Yok	48 (96)	29 (96.7)	
Fiziksel Hastalık Varlığı	Var	3 (6)	0 (0)	0.288 ^a
	Yok	47 (94)	30 (100)	
Psikiyatrik Olmayan İlaç Kullanımı	Var	2 (4)	0 (0)	0.525 ^a
	Yok	48 (96)	30 (100)	

^aFisher'in Kesin Testi

4.6. OSB Grubunda Klinik Özellikler ve Eş Tanılar

OSB grubunda belirtilerin fark edilme ayı için ortanca değer 24 ay, tanı alma için ortanca değer 36 ay olarak saptanmıştır. Hastaların hepsinin tanı konulduktan sonra özel eğitime başladıkları ve değerlendirme sırasında devam etmekte oldukları görülmüştür. Belirtilerin fark edilmesi ile tanı alma arasında geçen süre ortalama 12 ay; belirtilerin fark edilmesi ile özel eğitime başlanması arasında geçen süre ortalama 13 ay olarak tespit edilmiştir.

Eş tanıların tespit edilebilmesi için katılımcılara Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-DSM-Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) uygulanmıştır. OSB grubunda genel psikiyatrik komorbidite oranı %80 olarak tespit edilmiştir. Eş tanıların ayrı ayrı görülme sıklıkları Tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4. 6. OSB Grubunda Eş Tanılar

Tanılar*	OSB (S=50)	
	Sayı	%
Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu	34	78
Entürezis	12	24
Enkoprezis	8	16
Entelektüel Yetiyitimi	8	16
Karşı Olma Karşıt Gelme Bozukluğu	4	8
Özgül Öğrenme Bozukluğu	2	4
Tik Bozukluğu	2	4
Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu	1	2
Özgül Fobi	1	2

*Depresyon, bipolar bozukluk, yıkıcı duygudurum düzenleyememe bozukluğu, psikotik bozukluklar, ayrılık anksiyetesi bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, panik bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu, selektif mutizm, davranım bozukluğu, alkol ve madde kullanım bozukluğu, yeme bozukluğu herhangi bir belirti/tanısı olan katılımcı olmadığından tabloya eklenmemiştir. ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T'ta yer almayan Özgül Öğrenme Bozukluğu ve Entelektüel Yetiyitimi tanıları klinik görüşmede DSM-5 kriterlerine göre tanılanmıştır.

OSB grubunda 9 hastanın risperidon, 6 hastanın aripiprazol, 2 hastanın metilfenidat, 2 hastanın metilfenidat ve aripiprazol kombine tedavisi, 2 hastanın metilfenidat ve risperidon kombine tedavisi, 1 hastanın atomoksetin ve risperidon kombine tedavisi olmak üzere toplamda 22 hastanın (%44) psikiyatrik ilaç kullanmakta olduğu tespit edilmiştir.

4.7. OSB ve Kontrol Grubunda Ölçek Puanları

OSB ve kontrol grubuna klinisyen tarafından doldurulan Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) ile ebeveynler tarafından doldurulan Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDKL), Otizm Davranış Kontrol Listesi (ODKL) ve Sosyal Cevaplılık Ölçeği (SCÖ) uygulanmıştır. Ölçeklerden alınan yüksek puanlar daha fazla psikopatoloji ve davranış sorunları ile ilişkilendirilmiştir. OSB grubunda kontrol grubuna göre tüm ölçek puanları daha yüksek tespit edilmiştir.

Tablo 4. 7. OSB ve Kontrol Grubunda ÇODÖ, SDKL, ODKL, CADÖ-YK, SCÖ Puanları

Ölçekler	Alt Ölçek Puanları	OSB (S=50)	Kontrol (S=30)	İstatistik	p Değeri
ÇODÖ		37(20-57)	15(15-16)	U=48.000	0.00
SDKL	Huzursuzluk / Sinirlilik-Ortanca (ED-EY)	8 (0-26)	4(0-10)	U=1130.5	0.00
	Uyuşukluk (Letarji) -Ortanca (ED-EY)	8 (0-23)	1(0-13)	U=1392.0	0.00
	Stereotipik Davranışlar-Ortanca (ED-EY)	3 (0-12)	0(0-2)	U=1237.0	0.00
	Aşırı Hareketlilik-Ortanca (ED-EY)	13 (0-39)	3(0-13)	U=1343.5	0.00
	Uygunsuz Konuşma-Ortanca (ED-EY)	3 (0-7)	1(0-3)	U=1117.0	0.00
ODKL	Duyusal-Ortanca (ED-EY)	3 (0-18)	0 (0-0)	U=1275.0	0.00
	İlişki Kurma-Ortanca (ED-EY)	7 (0-26)	0 (0-4)	U=1322.0	0.00
	Beden-Nesne Kullanımı-Ortanca (ED-EY)	8 (0-24)	0 (0-6)	U=1338.0	0.00
	Dil Becerileri-Ortanca (ED-EY)	10 (0-25)	0 (0-6)	U=1370.0	0.00
	Sosyal-Öz bakım Becerileri-Ortanca (ED-EY)	9 (0-21)	0 (0-5)	U=1381.0	0.00
CADÖ-YK	Karşı Gelme-Ortanca (ED-EY)	5 (0-17)	1 (0-9)	U=1217.5	0.00
	Bilişsel Problemler / Dikkatsizlik-Ortanca (ED-EY)	5 (0-16)	2 (0-6)	U=1151.0	0.00
	Hiperaktivite-Ortanca (ED-EY)	8 (0-17)	1 (0-8)	U=1356.5	0.00
	DEHB indeksi-Ortanca (ED-EY)	16 (0-67)	3 (0-11)	U=1377.0	0.00
	Toplam Puan- Ortalama (SS)	32 (16)	8 (7)	t=-8.784	0.00
SCÖ	Sosyal Farkındalık-Ortanca (ED-EY)	17 (0-27)	3 (0-10)	U=1206.0	0.00
	Sosyal Biliş- Ortalama (SS)	11 (4)	3 (2)	t=-10.635	0.00
	Sosyal İletişim- Ortalama (SS)	23 (9)	6 (3)	t=-11.272	0.00
	Sosyal Motivasyon-Ortanca (ED-EY)	14 (4)	6 (3)	t=-7.18	0.00
	Otistik Manyerizm-Ortanca (ED-EY)	13 (5-30)	6 (1-14)	U=1117.5	0.00
	Toplam Puan- Ortalama (SS)	80 (25)	27 (11)	t=-12.565	0.00

U=Mann Whitney U testi, t= Bağımsız Gruplarda t testi

4.8. OSB ve Kontrol Grubunda Biyokimyasal Değişkenlerin Karşılaştırılması

Serum S100B, GFAP, UCHL-1 ve NF-H düzeyleri Luminex cihazı ile ölçülmüştür. Su ile doldurulmuş kuyucuklardaki ışımaya göre düzeltilmiş ortalama ışıma yoğunluğu (Mean Flourescence Intensity-MFI) değerleri hesaplanmıştır.

OSB ve kontrol grupları arasında Serum S100B, GFAP, UCHL-1 ve NF-H MFI düzeyleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. OSB ve kontrol gruplarında serum MMP-9 düzeyleri karşılaştırılmış; iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Tablo 4. 8. OSB ve Kontrol Grubunda Serum S100B, GFAP, UCHL-1 ve NF-H ve MMP-9 Düzeylerinin Karşılaştırılması

	OSB (S=50)	Kontrol (S=30)	İstatistik	p Değeri
S100B Ortanca* (ED-EY)	16.22 (8.11-64.89)	16.22 (10.81-32.43)	U=1.231	0.388
GFAP Ortanca* (ED-EY)	38.1 (19.05-107.94)	44.44 (15.87-168.25)	U=2.095	0.224
UCHL-1 Ortanca* (ED-EY)	59.26 (37.04-437.04)	59.26 (44.44-319.11)	U=2.690	0.168
NF-H Ortanca* (ED-EY)	50.0 (40-230)	50 (35-80)	U=0.341	0.726
MMP-9 (pg/mL) Ortanca* (ED-EY)	719.89 (187.88-4768.41)	651.84 (387.07-6396.30)	U=300	0.839

U=Mann Whitney U testi, *Mean Flourescence Intensity (MFI)

4.9. OSB Grubunda Regresyon Gösteren ve Göstermeyenlerde Sosyodemografik ve Gelişimsel Özellikler

OSB grubu (S=50) ebeveynlerle yapılan yarı yapılandırılmış regresyon değerlendirme formu ile değerlendirilmiştir. Belirtilerin başlangıç şekli açısından dil gelişiminde ve/veya sosyal gelişimde kazanılan becerilerin kaybı sorgulanmıştır. Dil

alanında gerileme 36 aydan önce konuşma varsa anlamlı en az 5 kelime kullanılması, konuşma yoksa kendisini ifade etmek için kullanılan yüz ve vücut hareketlerinin varlığı ile ifade edilen kelime/cümle/yorumların anlaşılması becerilerinde kayıp olarak tanımlanmıştır. Becerinin en az 3 ay boyunca devam etmesi ve becerinin kaybı üzerinden en az 3 ay geçmiş olması gerekmektedir. Sosyal alanda gerileme ise 36 aydan önce sosyal gülümseme, ismine dönme, göz teması kurma, bye-bye deme, işaret etme, ortak dikkat, diğer çocuklarla oynamaya ilgi duyma, hayali oyun oynayabilme ve nesnelere amaca uygun kullanımı becerilerinin en az 1/3'ünde kayıp olarak tanımlanmıştır.

Dil ve/veya sosyal alanda kazanılan becerilerin kaybı ile giden gerileme dönemi tariflenen olgular regresyon grubuna dahil edilmiştir. 50 OSB tanılı çocuktan 23'ünde (%46) regresyon bildirilmiştir.

Regresyonun başlangıç zamanı açısından üç farklı döneme ayrılmıştır: 0-12 ay, 12-24 ay, 24-36 ay. Regresyon gösteren 23 katılımcının 12'sinde (%52.2) 12-24 ay aralığında, 11'inde (%47.8) 24-36 ay aralığında regresyonun başladığı bildirilmiştir. 12 ay öncesi regresyon başlangıcı bildiren ebeveyn olmamıştır.

Regresyon gösteren ve göstermeyen grubun yaş ortalamaları ve cinsiyet oranlarına ait bilgiler Tablo 4.9'da sunulmuştur. Regresyon gösteren ve göstermeyen grupta yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark görülmemiştir.

Tablo 4. 9. OSB Grubunda Regresyonun Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı

		Regresyon Var (S=23)	Regresyon Yok (S=27)	İstatistik	p değeri
Yaş Ortalaması, ay (SS)		72.21 (16)	81.14 (17)	t=1.822	0,075
Cinsiyet S (%)	Kız	5 (21.37)	3 (11.1)	$\chi^2 = 1.044$	0.307
	Erkek	18 (78.3)	24 (88.9)		

t= Bağımsız Gruplarda t testi, χ^2 = Pearson Ki-kare Testi

Regresyon gösteren ve göstermeyen grupta diğer sosyodemografik özellikler karşılaştırıldığında anne yaşı (U=226.0, p=0.099), baba yaşı (U =249.5, p=0.233), doğumda anne yaşı (U=260.0, p=0.326), doğumda baba yaşı (U =279.5, p=0.546),

anne eğitim düzeyi ($U=314.0$, $p=0.943$), baba eğitim düzeyi ($U =324.5$, $p=0.767$), aile yapısı ($p=0,493$), kardeş sayısı ($U=265.5$, $p=0.304$) ve anne ve baba arasında akrabalık varlığı ($p>0.05$) açısından anlamlı bir fark görülmemiştir.

Regresyon gösteren ve göstermeyen grupta annede kronik hastalık varlığı ($p=0.480$), babada kronik hastalık varlığı ($p=0.152$), ailede fiziksel hastalık varlığı ($p=0.062$) ve ailede ruhsal hastalık varlığı ($p>0.05$) açısından anlamlı bir fark görülmemiştir.

Regresyon gösteren ve göstermeyen gruplarda perinatal özellikler karşılaştırıldığında planlı gebelik olması ($\chi^2=0.002$, $p=0.967$), düşük riski ($p=0.062$), gebelikte annede fiziksel hastalık varlığı ($\chi^2=0.166$, $p=0.684$), ilaç kullanımı ($\chi^2=0.0$, $p >0,05$), doğum zamanı ($\chi^2=0.082$, $p = 0.774$), doğum şekli ($\chi^2=1.715$, $p = 0.190$), perinatal komplikasyonlar ($p =0.479$) ve fizyolojik sarılık ($\chi^2=0.0$, $p>0.05$) açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Regresyon gösteren ve göstermeyen gruplar kelime varlığı ($p>0.05$), cümle varlığı ($\chi^2=0.113$, $p=0.737$), kelimelerin başladığı ay ($U=211.5$, $p=0.172$), cümlelerin başladığı ay ($t=1.629$, $p=0.112$), yürüme zamanı ($U=320.5$, $p=0.844$) tuvalet eğitimi varlığı ($p=0.183$), tuvalet eğitiminin başladığı ay ($U=111.0$, $p=0.062$) açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Regresyon gösteren ve göstermeyen grup havale/nöbet öyküsü ($p >0.05$), kafa travması öyküsü ($p>0.05$) ve fiziksel hastalık varlığı ($p>0.05$) açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

4.10. OSB Grubunda Regresyon Gösteren ve Göstermeyenlerde Bozukluğun Başlangıç ve Seyrine İlişkin Değişkenler

OSB grubunda regresyon gösteren ve göstermeyenler hastalığın başlangıç ve seyrine ilişkin değişkenler açısından karşılaştırılmıştır. Belirtilerin fark edilme yaşı, tanı alma yaşı ve belirti fark edilmesi ile tanı alma arasında geçen süre ile belirti fark edilmesi ile özel eğitime başlanması arasında geçen süre açısından her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır. Regresyon gösteren ve göstermeyenlerde hastalık başlangıç ve seyrine ilişkin değişkenler Tablo 4.10'da sunulmuştur.

Tablo 4.10. OSB Grubunda Regresyon Gösteren ve Göstermeyenlerde Hastalık Başlangıç ve Seyrine İlişkin Değişkenler

	Regresyon Var (S=23) Ortanca (ED-EY)	Regresyon Yok (S=27) Ortanca (ED-EY)	İstatistik	p Değeri
Belirtilerin Fark edilme Yaşı(ay)	20 (12-36)	24 (5-72)	U=281.500	0.569
Tanı Alma Yaşı(ay)	32 (18-64)	36 (18-84)	U=249.000	0.228
Özel Eğitime Başlama Yaşı(ay)	36 (18-65)	36 (18-84)	U=256.500	0.289
Belirtilerin Başlamasından Tanı Alınmasına Kadar Geçen Süre(ay)	6 (0-52)	11 (0-72)	U=294.000	0.746
Belirtilerin Başlamasından Özel Eğitime Başlanmasına Kadar Geçen Süre(ay)	10 (0-53)	9 (0-72)	U=310.000	0.992

U=Mann Whitney U testi

Regresyon gösteren ve göstermeyenler psikiyatrik eş tanılar açısından incelendiğinde regresyon gösterenlerde 17 hastada DEHB (%73.9), 5 hastada (%21.7) enürezis, 6 hastada (%26.1) enkoprezis, 3 hastada entelektüel yetiyitimi (%13), 2 hastada (%8.7) tik bozukluğu, 1 hastada (%4.3) ayrılık anksiyetesi olduğu görülmüştür. Regresyon göstermeyenlerde ise 17 hastada (%63) DEHB, 5 hastada entelektüel yetiyitimi (%18.5), 4 hastada (%14.8) KOKGB, 6 hastada (%22.2) enürezis, 2 hastada (%7.4) enkoprezis, 2 hastada özgül öğrenme bozukluğu (%7.4) tespit edilmiştir. Regresyon gösteren grupta 10 hasta (%43.5), regresyon göstermeyen grupta 13 hasta (%48.1) psikiyatrik ilaç kullanmaktadır.

4.11. OSB Grubunda Regresyon Gösteren ve Göstermeyenlerde Ölçek Puanları

Tablo 4. 11. OSB Grubunda Regresyon Gösteren ve Göstermeyenlerde ÇODÖ, SDKL, ODKL, CADÖ-YK, SCÖ Puanları

Ölçekler	Alt Ölçek Puanları	Regresyon		İstatistik	P Değeri
		Var (S=23)	Yok (S=27)		
ÇODÖ					
SDKL	Huzursuzluk /Sinirlilik-Ortanca (ED-EY)	9 (0-26)	7 (0-25)	U=372.000	0.230
	Uyuşukluk (Letarji) -Ortanca (ED-EY)	9 (0-23)	7 (1-23)	U=349.500	0.447
	Stereotipik Davranışlar-Ortanca (ED-EY)	3 (0-12)	3 (0-12)	U=371.000	0.235
	Aşırı Hareketlilik-Ortalama (SS)	14 (9)	12 (7)	t=-1.341	0.386
	Uygunsuz Konuşma-Ortanca (ED-EY)	3 (0-7)	2 (0-7)	U=316.500	0.906
ODKL	Duyusal-Ortanca (ED-EY)	4 (0-18)	3 (0-11)	U=368.500	0.251
	İlişki Kurma-Ortanca (ED-EY)	7 (0-23)	7 (0-26)	U=311.500	0.984
	Beden-Nesne Kullanımı-Ortanca (ED-EY)	9 (0-21)	6 (0-24)	U=346.500	0.482
	Dil Becerileri- Ortalama (SS)	10 (7)	7 (5)	t=-1.751	0.086
	Sosyal-Öz bakım Becerileri-Ortalama (SS)	10 (6)	8 (5)	t=-1.289	0.204
CADÖ-YK	Karşı Gelme-Ortanca (ED-EY)	7 (0-17)	5 (0-15)	U=370.500	0.241
	Bilişsel Problemler / Dikkatsizlik-Ortanca (ED-EY)	8 (0-16)	5 (0-16)	U=394.000	0.103
	Hiperaktivite-Ortanca (ED-EY)	11 (1-15)	7 (0-17)	U=323.500	0.800
	DEHB indeksi-Ortanca (ED-EY)	19 (2-67)	14 (0-54)	U=332.000	0.675
	Toplam Puan- Ortalama (SS)	35 (16)	30 (16)	t=-0.899	0.373
SCÖ	Sosyal Farkındalık- Ortalama (SS)	17 (4)	15 (6)	t=-1.240	0.221
	Sosyal Biliş- Ortalama (SS)	11 (3)	12 (4)	t=0.747	0.459
	Sosyal İletişim- Ortalama (SS)	24 (8)	22 (9)	t=-0.890	0.378
	Sosyal Motivasyon- Ortalama (SS)	15 (5)	14 (4)	t=-0.569	0.572
	Otistik Manyerizm- Ortalama (SS)	15 (6)	13 (4)	t=-1.297	0.203
	Toplam Puan- Ortalama (SS)	84 (25)	77 (25)	t=-0.888	0.379

U=Mann Whitney U testi, t= Bağımsız Gruplarda t testi

Regresyon gösteren ve göstermeyenler ÇODÖ, SDKL, ODKL ve SCÖ alt ölçekleri ve toplam puanları açısından karşılaştırılmış, iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Regresyon gösteren ve göstermeyenlerde ÇODÖ, SDKL, ODKL, SCÖ puanlarına ilişkin veriler Tablo 4.11’de sunulmuştur.

4.12. OSB Grubunda Regresyon Gösteren ve Göstermeyenlerde Serum S100B, GFAP, UCHL-1 ve NF-H Düzeylerinin Karşılaştırılması

Regresyon gösteren ve göstermeyenler arasında serum S100B, GFAP, UCHL-1 ve NF-H düzeyleri karşılaştırılmıştır. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu karşılaştırmaya ilişkin veriler Tablo 4.12’de sunulmuştur.

Tablo 4. 12. OSB Grubunda Regresyon Gösteren ve Göstermeyenlerde Serum S100B, GFAP, UCHL-1 ve NF-H Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Regresyon Var (S=23) Ortanca* (ED-EY)	Regresyon Yok (S=27) Ortanca* (ED-EY)	İstatistik	p Değeri
S100B	16.22(8.11-27.03)	16.22(10.81-64.89)	U=0.125	0.970
GFAP	31.75(19.05-88.89)	38.1(19.05-107.94)	U=0.483	0.685
UCHL-1	59.26(44.44-88.89)	59.26(37.04-437.04)	U=3.402	0.136
NF-H	50(40-230)	50(40-220)	U=1.624	0.325

U=Mann Whitney U testi, *Mean Flourescence Intensity (MFI)

4.13. OSB Grubunda Regresyon Gösteren ve Göstermeyenlerde Serum MMP-9 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Regresyon gösteren ve göstermeyenler arasında serum MMP-9 düzeyleri karşılaştırılmıştır. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu karşılaştırmaya ilişkin veriler Tablo 4.13’de sunulmuştur.

Tablo 4. 13. OSB Grubunda Regresyon Gösteren ve Göstermeyenlerde Serum MMP-9 Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Regresyon Var (S=23) Ortanca* (ED-EY)	Regresyon Yok (S=27) Ortanca* (ED-EY)	İstatistik	p Değeri
MMP-9 (pg/mL)	674.42(386.46-4729.75)	734.74(187.88-4768.41)	U=0.725	0.570

U=Mann Whitney U testi

4.14. Regresyon Tipine Göre Sosyodemografik, Klinik ve Biyokimyasal Değişkenler

Regresyon gösteren grup regresyonun başlangıç şeklinde göre 2 tipe ayrılmıştır:

- 1.Tip: Normal sosyal iletişimsel alandaki gelişmeyi takiben regresyon
- 2.Tip: Daha önce var olan otistik özelliklerde kötüleşme (Çocukta regresyon öncesinde de sosyal iletişimsel alanda anormallikler vardır)

Regresyon gösteren 23 çocuktan 11'i (%47) 1. Tip regresyon, 12'si (%53) 2. Tip regresyon göstermiştir.

1.Tip ve 2.Tip regresyon gösterenler sosyodemografik özellikler bakımından karşılaştırılmış ve her iki grup arasında yaş (U=47.0, p=0.260), cinsiyet (p=0.640), anne yaşı (U=72.5, p=0.695), baba yaşı (U=76.5, p=0.525), doğumda anne yaşı (U=77.5, p=0.487) , doğumda baba yaşı (U=81.0, p=0.389), anne baba arasında akrabalık varlığı (p>0.05) açısından istatistiksel anlamlı bir fark görülmemiştir.

1.Tip ve 2.Tip regresyon gösterenler perinatal özellikler açısından karşılaştırıldığında planlı gebelik olması (p=0.640), düşük riski (p=0.371), gebelikte annede fiziksel hastalık varlığı (p>0.05), gebelikte annede ilaç kullanımı (p=0.371), doğum zamanı (p>0.05), doğum şekli (p>0.05), perinatal komplikasyonlar (p=0.093) açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark görülmemiştir.

1.Tip ve 2.Tip regresyon gösterenler gruplar kelime varlığı ($p>0.05$), cümle varlığı ($p>0.05$), yürüme zamanı ($U=84.5$, $p=0.260$), kelimelerin başladığı ay ($U=89.5$, $p=0.056$), tuvalet eğitimi varlığı ($p>0.05$), tuvalet eğitiminin başlangıç zamanı ($U=17.5$, $p=0.236$), açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark görülmemiştir.

Cümlelerin başladığı ay açısından karşılaştırıldığında 1. Tip regresyon gösterenlerin ortanca değeri 24 ay (14-60), 2. Tip regresyon gösterenlerin ortanca değeri 39 ay (24-72) olarak saptanmıştır. 2. Tip regresyon gösterenlerde 1. Tip regresyon gösterenlere göre cümlelerin başladığı ayın anlamlı olarak daha geç olduğu tespit edilmiştir ($U= 53.5$, $p=0.021$).

1.Tip ve 2.Tip regresyon gösterenler havale/nöbet öyküsü ($p=0.478$), kafa travması öyküsü ($p>0.05$) ve fiziksel hastalık varlığı ($p=0.478$) açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

1.Tip ve 2.Tip regresyon gösterenler arasında ÇODÖ, SDKL, ODKL, SCÖ toplam puanları karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmaya ilişkin veriler Tablo 4.14'de sunulmuştur. 2.Tip regresyon gösterenlerde ODKL uygunsuz konuşma ölçeği puanları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,016$). Diğer ölçek puanları arasında her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Tablo 4. 14. Regresyon Tipine Göre ÇODÖ, SDKL, ODKL, CADÖ-YK, SCÖ Puanları

Ölçekler	Alt Ölçek Puanları	1.Tip (S=11)	2.Tip (S=12)	İstatistik	p Değeri
ÇODÖ		39.5 (10.3)	40.12 (9.12)	t=-0.141	0.889
SDKL	Huzursuzluk / Sinirlilik-Ortanca (ED-EY)	9 (0-20)	9 (0-26)	U=71.0	0.786
	Uyuşukluk Ortalama(SS) (Letarji)-	8.09 (6.80)	10.66 (6.65)	t=-0.917	0.370
	Stereotipik Davranışlar-Ortanca (ED-EY)	4 (0-12)	3 (1-12)	U=67.0	>0.05
	Aşırı Hareketlilik-Ortalama(SS)	12.72 (7.86)	17.91 (10.79)	t=-1.325	0.200
	Uygunsuz Konuşma-Ortanca (ED-EY)	1 (0-5)	3 (1-7)	U=104.5	0.016
ODKL	Duyusal- Ortalama(SS)	5 (4.89)	6.33 (6.31)	t=-0.568	0.576
	İlişki Kurma- Ortanca (ED-EY)	7 (0-23)	7 (0-26)	U=72.5	0.695
	Beden-Nesne Kullanımı-Ortalama(SS)	9.45 (6.78)	10.58 (8.55)	t=-0.352	0.728
	Dil Becerileri- Ortalama(SS)	9.81 (6.91)	12 (8.15)	t=-0.694	0.495
	Sosyal-Öz bakım Becerileri-Ortalama(SS)	8.90 (5.97)	11.41 (6.22)	t=-0.985	0.334
CADÖ-YK	Karşı Gelme- Ortalama(SS)	6.72 (3.06)	6.58 (5.16)	t=0.082	0.935
	Bilişsel Problemler /Dikkatsizlik- Ortalama(SS)	6.90 (4.54)	8.16 (4.91)	t=-0.637	0.531
	Hiperaktivite- Ortalama(SS)	9.81 (4.93)	8.25 (4.37)	t=0.804	0.431
	DEHB indeksi- Ortalama(SS)	16.63 (8.58)	21.5 (16.61)	t=-0.566	0.577
	Toplam Puan- Ortalama(SS)	35.63 (15.79)	34.41 (16.88)	t=0.179	0.860
SCÖ	Sosyal Farkındalık-Ortalama(SS)	17.18 (4.53)	18.33 (5.21)	t=-0.566	0.577
	Sosyal Biliş- Ortalama(SS)	11.81 (4.60)	10.91 (2.90)	t=0.556	0.586
	Sosyal İletişim- Ortalama(SS)	25.72 (11.50)	24 (5.92)	t=0.447	0.662
	Sosyal Motivasyon-Ortalama(SS)	14.18 (6.53)	16.08 (4.05)	t=-0.829	0.419
	Otistik Manyerizm-Ortanca(ED-EY)	13 (5-30)	12 (8-25)	U=58.5	0.651
	Toplam Puan- Ortalama(SS)	84.45 (32.21)	83.91 (17.99)	t=0.049	0.962

U=Mann Whitney U testi, t= Bağımsız Gruplarda t testi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada 50 OSB tanılı çocuk ve 30 sağlıklı çocuk incelenmiş ve OSB grubundaki çocuklar ebeveynler tarafından bildirilen regresyon öyküsüne göre ayrıca sınıflandırılmıştır. Çalışmaya katılan çocuklar sosyodemografik özellikler, gelişim öyküsü, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri, psikiyatrik öykü, eş tanılar, belirti şiddeti ve klinik seyir açısından değerlendirilmiş, ayrıca nöronal/astroglial hasar proteinleri (S100B, GFAP, UCHL-1 ve NF-H) ve kan-beyin bariyerinin düzenlenmesinden sorumlu MMP-9 serum düzeyleri karşılaştırılmış, bu değişkenlerin OSB varlığı, OSB grubunda regresyon varlığı ve belirti şiddeti ile ilişkisi incelenmiştir.

Bu çalışmada OSB ve kontrol grupları arasında serum S100B düzeyleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. OSB’de serum S100B seviyeleri ile ilgili yapılan çalışmaların bir kısmında OSB hastalarında daha yüksek serum S100B seviyeleri tespit edilirken [56, 102], kontrollere göre anlamlı bir fark görülmeyen çalışmalar da mevcuttur [6, 56, 102]. Bu çalışmada, S100B gibi bir diğer astroglial hasar belirteci olarak düşünülen GFAP serum düzeyi de bakılmıştır. OSB ve kontrol grupları arasında serum GFAP düzeyleri açısından da anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Yazın alanda OSB’de serum GFAP düzeyleri ile ilgili bulgular tutarsızdır. Serum GFAP düzeyleri ile ilgili yapılan bir çalışmada OSB grubunda kontrollere göre daha yüksek serum düzeyi görülürken [51] diğer bir çalışmada ise OSB grubunda daha düşük GFAP serum düzeyleri saptanmıştır [65]. Bu çalışmada astroglial hasar ile ilişkili düşünülen belirteçler açısından anlamlı bir fark bulunmamasının, periferik dolaşımın SSS’ni temsil edebilirliğindeki kısıtlılıklarla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Yazın alanda bu görüşü destekleyen postmortem çalışma bulguları olduğu görülmüştür [103]. OSB’de postmortem beyin dokularının incelendiği bir çalışmada frontal, parietal ve serebellar kortekste artmış GFAP ekspresyonu olduğu gösterilmiştir [58].

Bu çalışmada nörolojik hastalıklar ve travmatik beyin hasarında incelenip bir nöronal hasar belirteci olarak düşünülen NF-H ve UCHL-1 serum düzeyleri de araştırılmıştır [63]. OSB’de UCHL-1 düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada OSB’li

bireylerde düşük serum UCHL-1 seviyeleri tespit edilmiştir. Araştırmacılar tarafından bu bulgunun bozulmuş ubiquitinasyon sisteminin bir göstergesi olabileceği yorumu yapılmıştır [65]. Yazın alanda, bizim ulaşabildiğimiz kadarı ile, NF-H'nin OSB dahil nöroinflamasyon ilişkili psikiyatrik hastalıklarda incelenmemiş olduğu anlaşılmıştır. Bu çalışmada yapılan değerlendirme sonucunda OSB ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında iki grup arasında NF-H ve UCHL-1 serum düzeyleri açısından anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Nöroinflamasyon ve kan beyin bariyerindeki değişikliklerle ilişkilendirilen proteinlerden birisi de MMP-9'dur. MMP-9'un proinflamatuvar ve kan- beyin bariyerini düzenleyici rolü olduğu bilinmektedir [4]. MMP-9 serum düzeyleri şizofreni ve DEHB'de araştırılmış; şizofreni grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde, DEHB grubunda ise hastalık şiddeti ile korele bulunmuştur [71, 72]. OSB'de amniyotik sıvıda MMP-9 düzeylerinde artış gösteren bir çalışma olsa da serum MMP-9 düzeylerini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır [75]. Bu çalışmada OSB ve kontrol grupları arasında serum MMP-9 düzeyleri açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Sonuç olarak, nöronal/astroglial hasar belirteçleri için bu çalışmanın ana hipotezlerinde beklenen sonuçların saptanmamasının, periferik dolaşımın SSS'ni temsil edebilirliğindeki kısıtlılıklarla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Psikiyatrik hastalıklarda olası biyobelirteçler ile ilgili birçok çalışma yapılmaktadır [104]. Belirtilerin heterojenitesi ve etiyopatogenezin tam olarak aydınlatılmamış olması psikiyatrik hastalıklarda çeşitli alt gruplara ve bunlarla ilişkili olabilecek biyokimyasal değişikliklerin anlaşılmasına olan ilgiyi artırmaktadır. Periferik dolaşımın SSS'deki değişikliklere bir pencere olabileceği düşünülerek, serumda SSS'ne özgü proteinler ve inflamatuvar belirteçler birçok psikiyatrik bozuklukta araştırılmaktadır. Ancak kan beyin bariyerinin varlığının, her ne kadar psikiyatrik hastalıklarda yapısının bozulduğu ve geçirgenliğinin arttığı düşünülse de, periferik dolaşımın SSS'ni temsil edebilirliğinin kısıtlanmasına yol açtığı kabul edilmektedir [105]. Bu durumun mevcut çalışmada OSB ve kontrol grupları arasında nöronal/astroglial hasar proteinlerinin serum düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamasının bir nedeni olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmanın bir diğer hipotezinde ise OSB grubunda regresyon gösterenlerin belirti şiddetinin daha fazla olacağı, nöroinflamasyonun regresyonun da

etiopatogenezinde rol alabildiği bu nedenle nöronal/astroglial hasar belirteci proteinlerin ve MMP-9 serum düzeyinin regresyon gösterenlerde daha yüksek olacağı öngörülmüştür. Ancak OSB grubu içerisinde regresyon gösteren ve göstermeyen olgular arasında sosyodemografik ve klinik değişkenler, ebeveyn tarafından doldurulan ölçek sonuçları ile MMP-9 ve nöronal/astroglial hasar belirteci olan proteinlerin serum düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Ayrıca regresyon gösterenler regresyonun başlangıç şekline göre de iki gruba ayrılarak incelenmiş ve her iki grup arasında sosyodemografik ve klinik değişkenler ile MMP-9 ve nöronal/astroglial hasar belirteci olan proteinlerin serum düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Ebeveynler tarafından doldurulan ölçeklerden SDKL uygunsuz konuşma alt ölçek puanları 2. Tip regresyon gösterenlerde istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca 2. Tip regresyon gösterenlerde cümlelerin başladığı ayın 1. Tip regresyon gösterenlere göre anlamlı olarak daha geç olduğu görülmüştür. 2. Tip regresyon gösterenlerin gelişimsel gecikmelerinin erken yaşta başlaması nedeniyle erken başlayan global bir gelişimsel gecikmelerinin olabileceği düşünülmüştür. Konuşma gelişiminin daha geriden gelmesinin SDKL uygunsuz konuşma alt ölçeğindeki daha yüksek puanlarla ilişkili olabileceği varsayımında bulunulmuştur. Bununla birlikte 2. Tip regresyon gösterenlerde gelişim geriliği olabileceği varsayımını test edebileceğimiz psikometrik ya da gelişimsel değerlendirme araçları ile değerlendirmeler yapılmamıştır. Bu çalışma sonucu araştırmacılara regresyon tanımının özellikle gelişimsel geriliği olan çocuklarda kolay olmayabileceğini, yanlış pozitif sınıflamaların olası olabileceğini regresyon açısından gelişim geriliğinin önemli bir karıştırıcı değişken olabileceğini düşündürmüştür.

Bu çalışmada ebeveynler tarafından 50 OSB'li çocuktan 23'ünde (%46) sosyal iletişimsel alanda kazanılan becerilerin kaybı ile karakterize regresyon öyküsü bildirilmiştir. Regresyon ile ilgili yapılan çalışmaların büyük kısmı retrospektif olarak ebeveynlerden alınan bilgiye dayanmaktadır. Retrospektif çalışmaların dahil edildiği bir gözden geçirmede regresyonun OSB vakalarının %32.1'inde görüldüğü tespit edilmiştir [77]. Bu çalışmada daha önce yapılan gözden geçirmelere göre regresyon prevalansı yüksek bulunmuştur. Bu bulgunun birkaç farklı nedeninin

olabileceği düşünülmüştür. Birincisi retrospektif çalışmaların birçoğunda regresyon sadece dil alanında regresyon olarak tanımlanırken bu çalışmada dil ve/veya sosyal becerilerde regresyon olarak tanımlanmıştır. Ayrıca yazın alanda bakıldığında regresyon prevalansı örneklemin seçilme şekline göre de değişkenlik göstermektedir. Toplum temelli çalışmalarda %21.8, klinik örnekleme %33.6, ebeveyn taramalarında %40.8 olarak bulunmuştur [77]. Örneklem büyüklüğünün de prevalansı etkileyen faktörler arasında olduğu düşünülmektedir. Kliniklerde yapılan küçük örneklemlerli çalışmalarda regresyon oranları %50'lere yaklaşırken toplum temelli büyük örneklemlerli çalışmalarda bu oran %25 civarında görülmektedir [106, 107]. Bu bulgulara dayanılarak, bu çalışmada regresyonun prevalansının daha önceki çalışmalara göre daha yüksek saptanmasının, çalışma grubunun küçük bir klinik örneklem olması ve regresyonun dil ve/veya sosyal becerileri de içeren daha geniş bir tanımının yapılması ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Regresyonun başlangıç zamanı belirlenirken hatırlama etkisini en aza indirmek için başlangıç zamanı 0-12, 12-24, 24-36 ay aralıkları şeklinde sınıflandırılmıştır. Regresyon gösteren 23 katılımcının 12'sinde (%52.2) 12-24 ay aralığında, 11'inde (%47.8) 24-36 ay aralığında regresyonun başladığı bildirilmiştir. Yapılan bir metaanalizde regresyon başlangıç yaşı ortalama 21.4 ay olarak bildirilmiştir [77]. Çalışmalardaki geniş yaş aralığı çalışmaların retrospektif olması ile ilişkilendirilmektedir. Yazın alanda çocuğun değerlendirme sırasındaki yaşı ile ailelerin regresyon yaşını daha geç olarak bildirmeleri arasında pozitif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir [77]. Bu çalışmada hiçbir çocukta 12 aydan önce regresyon bildirilmemesinin ve %47'sinde regresyonun 24-36 ayda bildirilmesinin, bilişsel psikolojide 'teleskop etkisi' olarak isimlendirilen [108] kişilerin uzak geçmişte yaşadıkları olayları daha yakın gibi hatırlamaları fenomeni ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

OSB'de regresyon araştırmacılar tarafından OSB'nin ilk tanımlandığı yıllardan itibaren fark edilen bir durum olmakla birlikte tanımlanmasında ve hangi yöntemle belirleneceği konusunda halen bir fikir birliğine varılamamıştır. OSB'nin başlangıç şeklini regresyon gösterenler ve göstermeyenler şeklinde iki gruba ayıran araştırmacıların yanında erken atipik gelişimle birlikte regresyonun görüldüğü ya da gelişimsel sürecin plato çizdiği farklı gelişimsel süreçlere sahip olguların olduğunu

öne süren araştırmacılar da bulunmaktadır [109, 110]. Regresyonla ilgili birçok çalışma retrospektif ebeveyn bildirimlerine dayanırken özellikle son yıllarda yüksek riskli bebeklerin takip edildiği prospektif izlem çalışmalarında OSB’de regresyonun %80’e varan oranlarda gözlemlendiği bildirilmiştir [79, 111]. Bu çalışmalarda riskli bebekler uzman kişiler tarafından düzenli aralıklarla video kamera kayıtları ile incelenmektedir. Bu şekilde değerlendirildiğinde OSB gelişen bebeklerin büyük kısmının değişen düzeylerde regresyon gösterdiği anlaşılmaktadır. Birçok prospektif çalışmanın incelendiği bir gözden geçirmede katılımcıların %86’sında sosyal etkileşime katılma, yüze bakma gibi sosyal iletişimsel alanlarda gerileme olduğu görülmüştür [78]. Araştırmacılar bu durumu regresyonun OSB’de ayrı bir alt grup olmak yerine farklı düzeylerde vakaların çoğunda görülen, bozukluğun genelinde ait bir özellik olabileceği şeklinde açıklamaktadır. Ayrıca OSB başlangıç şeklinin erken başlangıçlı ve regresif şeklinde dikotomik olarak ayrılması yerine regresyonun OSB’de boyutsal ve devamlılık gösteren bir fenomen olduğu öne sürülmektedir [112, 113]. Bu araştırmacılara göre OSB’li çocukların hemen hepsinde sosyal ve iletişimsel becerilerde kayıp görülmektedir ancak bu kaybın zamanı ve düzeyi vakadan vakaya değişkenlik göstermektedir. Bir uğta yaşamın çok erken dönemlerinde ebeveynler tarafından fark edilmesi güç olabilecek minör kayıplar görölürken diğer uğta daha ileri yaşlarda kazanılmış becerilerin kaybının belirgin ve dramatik olduğu, aileler tarafından fark edilen kayıplar bulunmaktadır. Bu bakış açısı ile regresyonun OSB’de bir istisna değil kural olduğu iddia edilmektedir

Bu çalışmada OSB’de regresyon gösteren ve göstermeyenlerin birbirinden sosyodemografik, klinik ve biyokimyasal değişkenler açısından ayrışmamasının OSB’de regresyonun ayrı bir antite olmak yerine bozukluğa iğkin, her hastada farklı düzeylerde görülebilen bir fenomen olduğunu savunan görüşleri destekleyici olduğu düşünölmüştür. Nasıl ki her OSB’li birey birbirinden gelişimsel olarak farklılık göstermekte ve bu durum spektrum kavramı ile açıklanmakta ise; başlangıç şeklinin her bireyde kendine özgü olması da yazın alanda savunulduğu gibi bozukluğun doğası gereği beklendik bir durum olarak değerlendirilmiştir [113].

Bu çalışmada, OSB grubunun yaş ortalaması 77 ay, E:K oranı 5,25:1 olarak saptanmıştır. Yazın alanda OSB’nin erkek cinsiyette kız cinsiyete oranla 4 kat daha fazla görüldüğu ve normal zeka düzeyine sahip olgularda E:K oranının 5,75:1 olduğu

bildirilmiştir [12]. Yapılan çalışmalarda OSB grubunda entelektüel yetiyitimi %11-65 oranında eşlik etmektedir. Bu çalışmada OSB grubunda klinik olarak entelektüel yetiyitimi belirlenen çocuk oranı %16 olup çalışmanın OSB grubunun cinsiyet dağılımının yazın alanda bildirilenle uyumlu olduğu düşünülmüştür. Demografik özellikler açısından, bu çalışmada OSB grubunun beklenen özellikleri taşıdığı ve OSB'yi temsil edebileceği düşünülmüştür.

Nörotipik gelişim gösteren kontrol grubu ile OSB grubu, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş olup, anne-baba yaşı, anne-baba eğitim düzeyi, aile yapısı, kardeş sayısı, anne-baba arasında akrabalık varlığı gibi özellikler açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemektedir. Anne baba yaşı açısından yazın alanda, OSB tanılı çocukların ebeveynlerinin doğum sırasında daha ileri yaşta olduğu bildirilmektedir [28, 114]. Bu nedenle bu çalışmada kontrol grubuna göre OSB grubunda doğumda daha ileri ebeveyn yaşı beklenmiştir; ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu farkın görülememesinin örneklem sayısının küçüklüğü ya da kültürel nedenlerle ilişkili olabileceği düşünülmüştür, sosyodemografik ve çevresel risk faktörlerinin tespit edilebilmesi için toplum temelli, geniş örneklemlili ve diğer karıştırıcı değişkenlerin kontrol edilebildiği epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

OSB ve kontrol grupları arasında anne ve babada kronik hastalık varlığı, ailede fiziksel ve ruhsal hastalık varlığı açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Yazın alanda OSB'li çocukların ailelerinde psikiyatrik hastalık oranının daha fazla olduğu belirtilmiştir [115]. Bu çalışmada böyle bir farkın gösterilememesinin nedeni kesin olarak bilinmemekle beraber ülkemizde psikiyatrik hastalıkların varlığının ve bildirilmesinin üzerindeki toplumsal damgalanma korkusunun ve OSB grubunda ailelerin hastalıkla ilgili suçlanmaktan endişe etmelerinin etkili olabileceği düşünülmüştür [116].

OSB ve kontrol grupları arasında planlı gebelik, düşük riski, doğum şekli, doğum zamanı ve fizyolojik sarılık açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken OSB grubunda gebelikte annede daha fazla fiziksel hastalık, ilaç kullanımı ve perinatal komplikasyon görülmüştür. Yapılan sistematik gözden geçirmelerde de OSB'li bebeklerde daha fazla doğumsal komplikasyon görüldüğü

saptanmıştır; ancak bu durumun gerçek bir risk faktörü, fetüsteki primer anomaliye ikincil gelişen bir sonuç veya metodolojik bir hata olup olmadığı bilinmemektedir [27]. NICE kılavuzu aşırı prematürite, doğumda hipoksi, gebelik sırasında kanama, sezaryen doğum, maternal gestasyonel diyabet, valproat kullanımı, makat geliş ve neonatal ensefalopatiji OSB ile ilişkili risk faktörü olarak belirtmiştir [17]. Bu çalışmaya aşırı prematüritesi olan ve ek bir kronik nörolojik hastalığı olan olgular dahil edilmemiştir. Kanaması olan olgular düşük riski olarak sınıflandırılmış, düşük riski açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Maternal gestasyonel diyabet OSB grubunda 6 annede, kontrol grubunda 1 annede görülmüştür, istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasının örneklem küçüklüğü nedeniyle olabileceği düşünülmüştür. Çalışmada hipoksik bebek ve valproat kullanan anne tespit edilmemiştir, bebeğin doğumdaki prezentasyonu çalışma kapsamında değerlendirilmemiştir.

OSB ve kontrol grubunda gelişim özellikleri karşılaştırıldığında cümle kurmanın varlığı OSB grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha az görülmüştür. İki grup kelime ve cümlelerin başladığı zaman açısından karşılaştırıldığında ise OSB grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir gecikme saptanmıştır. Bozukluğun çekirdek özelliklerinden olan sosyal/iletişimsel alanda zorluk erken gelişim dönemlerinde konuşmanın olmaması veya konuşmada gecikme, dilin amaca uygun kullanımında sorunlar olarak karşımıza çıkmaktadır [1].

OSB grubunda kontrol grubuna göre tuvalet eğitiminin varlığı daha az oranda görülmüş; başlama zamanı açısından OSB grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir gecikme saptanmıştır. OSB’de sosyal/iletişimsel gecikmenin yanında diğer gelişim basamaklarında da gecikmeler görülmektedir. Tuvalet eğitimi becerisinin kazanılmasında sfinkter kaslarının gelişimi ile birlikte bilişsel ve psikososyal gelişimin de yeterli olması gerekmektedir. OSB’li çocukların bir kısmı yaşam boyu bu beceriyi kazanamamakta, bir kısmı da tipik gelişenlere göre daha ileri yaşta kazanmaktadır.

Yürüme zamanı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yazın alanda diğer nörogelişimsel bozukluklarda olduğu gibi OSB’de de denge, ince ve kaba motor beceriler, koordinasyon gibi alanlarda motor anormallikler

bildirilmekle beraber yürüme zamanı açısından gecikme olduğunu gösteren çalışmalarla [117] beraber herhangi bir gecikmenin saptanmadığı çalışmalar da mevcuttur [118-120].

OSB ve kontrol grubu havale/nöbet öyküsü, kafa travması öyküsü ve fiziksel hastalık varlığı açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Çalışmaya kronik hastalığı olan, akut enfeksiyonu olan çocuklar dahil edilmemiştir. Fiziksel hastalık olarak OSB grubunda 3 çocukta kabızlık bildirilmiştir, bunlardan 2'sinin laksatif kullandığı tespit edilmiştir. Kontrol grubunda herhangi bir hastalık bildirilmemiştir. İstatistiksel açıdan anlamlı olmasa da bu durum yazın alandaki bulgularla benzerlik göstermektedir. OSB'li çocuklarda fonksiyonel gastrointestinal sistem problemlerinin tipik gelişenlere göre daha fazla olduğu bilinmektedir [121, 122].

OSB grubu klinik özellikler açısından incelendiğinde belirtilerin fark edilmesi ortalama 24 ay, tanı alma yaşı ortalama 36 ay olarak tespit edilmiştir. Retrospektif çalışmalarda ebeveynlerin OSB belirtilerini ortalama 18 aydan sonra fark edebildikleri görülmüştür [123]. OSB için yüksek riskli bebeklerle yapılan prospektif çalışmalarda ise ilk belirtilerin yaşamın ilk yılından itibaren görülmeye başlandığı belirtilmiştir [124]. Tanı alma yaşı ile ilgili veriler yıllar içerisinde ve ülkeden ülkeye değişmektedir. 40 farklı ülkeden 56 çalışmanın incelendiği bir gözden geçirmede ortalama tanı yaşı 60 ay olarak tespit edilmiştir [125]. ABD'de yapılan güncel bir toplum temelli çalışmada OSB tanısı alanlar retrospektif olarak değerlendirilmiş ve %46'sının 36 aya kadar tanı aldıkları belirtilmiştir [12].

Belirtilerin fark edilmesi ile tanı alma arasında geçen süre ortalama 12 ay; belirtilerin fark edilmesi ile özel eğitime başlanması arasında geçen süre ortalama 13 ay olarak tespit edilmiştir. Katılımcıların ortalama olarak tanı aldıktan sonraki ay içerisinde özel eğitime başladıkları görülmektedir. Bu kliniğin üçüncü basamak bir merkez olması ve tanının güvenilirliğinin ebeveynler nezdinde yüksek olması ile açıklanabilir.

OSB grubunda bozukluğu derecelendirilmesi için klinisyen tarafından uygulanan Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) kullanılmıştır. Bu ölçeğe göre olguların ortalama ölçek puanının ağır OSB ile uyumlu olduğu

görülmüştür. Bu durumun çalışmanın yapıldığı hastanenin üçüncü basamak bir sağlık kuruluşu olması nedeniyle klinik olarak daha ağır vakaların başvurusu ile açıklanabileceği düşünülmüştür.

OSB grubu eşlik eden tanılar açısından 34 çocukta (%78) DEHB eş tanısının olduğu görülmüştür. Görülme sıklığı açısından DEHB'yi enürezisin (%24) ve enkoprezisin (%16) izlediği, 8 çocukta (%16) entelektüel yetiyitimi, 4 çocukta (%8) karşıt olma karşı gelme bozukluğu görüldüğü, tik bozukluğu (%4) ve özgül öğrenme bozukluğunun (%4) da eşlik eden nörogelişimsel bozukluklar arasında olduğu tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda nörogelişimsel bozuklukların OSB ile sık birliktelik gösterdiği, DEHB'nin OSB'ye yüksek oranda eşlik ettiği görülmektedir [20]. Bu birlikteliğin olası bir ortak nörobiyolojik kökenin sonucu olabileceği öne sürülmektedir [126]. Çalışma grubunda yüksek komorbiditenin görülmesi elde edilecek bulguların OSB'ye özgü olup olmadığının sorgulanmasına yol açsa da çalışmada bozukluğun doğal görünümünün temsil edilmesinin önemli olduğu düşünülmüştür.

OSB ile ilgili komorbidite çalışmalarında anksiyete bozukluklarının da OSB'ye sıklıkla eşlik ettiği görülmektedir [127]. Ancak bu çalışmada 1 çocukta (%2) ayrılık anksiyetesi, 1 çocukta (%2) özgül fobi tespit edilmiştir. Bu durum örneklemin adolesan grubu içermemesi, OSB belirtilerinin yoğun ve ağır olduğu bir grup olması, içe dönük semptomların aile tarafından fark edilememesi ve görüşme sırasında çocuğun verbal becerilerinin zayıf olması nedeniyle anksiyete belirtilerinin klinisyen tarafından tanınamaması ile açıklanabilir.

OSB grubunda 9 hastanın risperidon, 6 hastanın aripiprazol, 2 hastanın metilfenidat, 2 hastanın metilfenidat ve aripiprazol kombine tedavisi, 2 hastanın metilfenidat ve risperidon kombine tedavisi, 1 hastanın atomoksetin ve risperidon kombine tedavisi olmak üzere toplamda 22 hastanın (%44) psikiyatrik ilaç kullanmakta olduğu tespit edilmiştir. DEHB komorbiditesi daha fazla olmasına rağmen antipsikotik kullanımının metilfenidat kullanımından fazla olması katılımcıların bir kısmının 6 yaşından küçük olması nedeniyle metilfenidat tedavisine uygun olmaması ve metilfenidat tedavisinin OSB'li çocuklarda daha fazla yan etki göstermesi nedeniyle hastaların tedaviye uyum gösterememesi ile ilişkili olabilir.

Antipsikotik kullanımının fazla olması OSB grubunda ölçeklerle de saptanan yüksek düzeyde sorun davranışla ilişkili olabilir.

OSB ve kontrol grupları ebeveynler tarafından SDKL, ODKL, CADÖ-YK ve SCÖ ölçekleri ile değerlendirilmiştir. Ölçek alt puanları ve toplam ölçek puanları OSB grubunda beklendiği üzere daha yüksek çıkmıştır. Bu ölçeklerden alınan yüksek puanlar daha fazla sorun davranış ile ilişkilendirilmiştir.

Sosyodemografik özellikler, perinatal özellikler, gelişim özellikleri, genel tıbbi özellikler, klinik özellikler, eşlik eden tanılar ve ilaç kullanımı açısından bakıldığında bu çalışmanın OSB grubunun beklenen özellikleri gösterdiği, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında da karıştırıcı değişkenler açısından OSB grubunda daha fazla oranda görülmesi beklenen ve saptanan gebelikte annede fiziksel hastalık ve ilaç kullanımı ile perinatal komplikasyonlar dışında her iki grubun benzer olduğu bulunmuştur. Bu nedenle bu çalışmanın OSB grubunun genel olarak OSB'yi temsil edebileceği, karıştırıcı değişkenler açısından incelendiğinde karıştırıcı öğelerin sınırlı düzeyde kaldığı ve bunların bu çalışmanın güçlü özellikleri olduğu düşünülmüştür.

Kontrol grubunun da yaş ve cinsiyet açısından OSB grubu ile eşleştirilmiş olması, anne baba eğitim düzeyi, aile yapısı, kardeş sayısı gibi diğer sosyodemografik özellikler açısından OSB grubu ile benzer olması, yapılandırılmış bir psikiyatrik görüşme ile eşik altı düzeyde de olsa psikiyatrik belirtileri olan vakaların dahil edilmemesi, yakın zamanda aşı olunması ya da akut enfeksiyon gibi inflamatuvar belirteçleri etkileyebilecek durumların dışlanması nedeniyle iyi bir karşılaştırmaya olanak sağladığı düşünülmüştür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada 4-10 yaş arası 50 OSB tanısı alan çocukla 30 sağlıklı çocuk değerlendirildi. OSB ve kontrol grubu ile OSB grubunda regresyon gösteren ve göstermeyenler arasında sosyodemografik ve klinik değişkenlerin karşılaştırılması; OSB'nin etiopatogenezinde rolü olduğu öne sürülen nöroinflamasyonun belirteçlerinden S100B, GFAP, UCHL-1 ve NF-H serum düzeyleri ile MMP-9 serum düzeylerinin incelenmesi amaçlandı.

OSB ve kontrollerin sosyodemografik özellikleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı. OSB grubunda annelerin gebelikte daha fazla fiziksel hastalığı olduğu, daha fazla ilaç kullandığı tespit edildi. OSB grubunda beklendiği üzere ebeveynler tarafından doldurulan SDKL, ODKL, CADÖ-YK ve SCÖ puanları daha yüksek bulundu. Her iki grup arasında S100B, GFAP, UCHL-1 ve MMP-9 düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

OSB grubunda 50 çocuktan 23 çocukta (%46) ebeveynler tarafından regresyon bildirildi. Regresyon gösteren ve göstermeyenler sosyodemografik, klinik ve biyokimyasal değişkenler açısından karşılaştırıldı. İstatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı.

Regresyon gösteren 23 çocuk regresyonun başlangıç şekline göre daha önce normal gelişimi takiben regresyon ve daha önce var olan otistik özelliklerde kötüleşme şeklinde iki gruba ayrıldı. 11 çocukta (%47) 1.Tip, 12 çocukta (%53) 2.Tip regresyon bildirildi. İki grup arasında cümlelerin başladığı ay ve SDKL uygunsuz konuşma alt ölçeği dışında sosyodemografik özellikler, klinik ve biyokimyasal değişkenler açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı.

Bu çalışmada OSB etiopatogenezinde rolü olduğu düşünülen nöroinflamasyonun araştırılmasında girişimsel yöntemlerin kullanılmasındaki zorluklar nedeniyle periferik kan örnekleri kullanılmakla beraber bu durum aynı zamanda çalışmanın en önemli kısıtlılığı olarak da düşünülmektedir. Periferik dolaşımın SSS'deki biyokimyasal değişkenleri göstermekteki kısıtlılığı nedeniyle daha sonraki çalışmalarda SSS'ni daha iyi temsil edebilecek BOS örneği ya da

nörogörüntüleme ve MR spektroskopisi gibi beyindeki bölgesel değişiklikleri de gösterebilecek yöntemler uygulanabilir.

Bu çalışmada OSB’de regresyonun tespitinde ebeveynlerin bildirimleri esas alındı. Her ne kadar yarı yapılandırılmış görüşme formu kullanılarak daha objektif bir veri elde edilmeye çalışılsa da ebeveynlerin hatırlamasına güvenilmesi çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Ayrıca örneklemin 4-10 yaş gibi yaşça büyük denilebilecek bir grubu içermesi bildirimlerin hatırlama faktöründen etkilenme olasılığını artırmaktadır. Bu nedenle gelecekteki çalışmalarda regresyonun daha objektif ve doğru tespiti için prospektif izlem çalışmalarının yapılması önerilmektedir.

Mevcut çalışma OSB’de regresyonun klinik özelliklerinin anlaşılmasında, OSB’nin ve regresyonun etiyopatogenezinde nöroinflamasyonun rolünün aydınlatılmasında önem taşımaktadır. Ancak bu konuda yapılacak geniş örneklemliler ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. and American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force., Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5. 5th ed. 2013, Washington, D.C.: American Psychiatric Publishing. xliv, 947 p.
2. Boterberg, S., et al., Regression in autism spectrum disorder: A critical overview of retrospective findings and recommendations for future research. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019. 102: p. 24-55.
3. Scott, O., et al., Clinical clues for autoimmunity and neuroinflammation in patients with autistic regression. *Dev Med Child Neurol*, 2017. 59(9): p. 947-951.
4. Vafadari, B., A. Salamian, and L. Kaczmarek, MMP-9 in translation: from molecule to brain physiology, pathology, and therapy. *J Neurochem*, 2016. 139 Suppl 2: p. 91-114.
5. Sen, J. and A. Belli, S100B in neuropathologic states: the CRP of the brain? *J Neurosci Res*, 2007. 85(7): p. 1373-80.
6. Esnafoglu, E., et al., Evaluation of serum Neuron-specific enolase, S100B, myelin basic protein and glial fibrillary acidic protein as brain specific proteins in children with autism spectrum disorder. *Int J Dev Neurosci*, 2017. 61: p. 86-91.
7. Yokobori, S., et al., Biomarkers for the clinical differential diagnosis in traumatic brain injury--a systematic review. *CNS Neurosci Ther*, 2013. 19(8): p. 556-65.
8. Kanner, L., Autistic disturbances of affective contact. *Acta Paedopsychiatr*, 1968. 35(4): p. 100-36.
9. Frith, U. and U. Frith, *Autism and Asperger syndrome*. 1991, Cambridge: Cambridge University Press.

10. Wing, L. and J. Gould, Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. *J Autism Dev Disord*, 1979. 9(1): p. 11-29.
11. American Psychiatric Association. and American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV-TR*. 2000, American Psychiatric Association,.; Washington, DC. p. 1 electronic resource (xxxvii, 943 p.).
12. Maenner, M.J., et al., Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2018. *MMWR Surveill Summ*, 2021. 70(11): p. 1-16.
13. Hill, A., K. Zuckerman, and E. Fombonne, *Epidemiology of Autism Spectrum Disorders*. 2014.
14. Thomas, M.S., V.C. Knowland, and A. Karmiloff-Smith, Mechanisms of developmental regression in autism and the broader phenotype: a neural network modeling approach. *Psychol Rev*, 2011. 118(4): p. 637-54.
15. JM Rey's IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health, ed. R.J.M. A. 2020, Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions
16. Mukaddes, N., *Otizm Spektrum Bozuklukları: Tanı ve Takip*. 2017, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
17. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines, in *Autism spectrum disorder in under 19s: recognition, referral and diagnosis*. 2017, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2019.: London.
18. Thapar, A., et al., *Rutter's child and adolescent psychiatry*. Sixth edition. ed. 2015, Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons, Ltd Wiley Online Library.
19. Romero, M., et al., Psychiatric comorbidities in autism spectrum disorder: A comparative study between DSM-IV-TR and DSM-5 diagnosis. *Int J Clin Health Psychol*, 2016. 16(3): p. 266-275.

20. Simonoff, E., et al., Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2008. 47(8): p. 921-9.
21. Bai, D., et al., Association of Genetic and Environmental Factors With Autism in a 5-Country Cohort. *JAMA Psychiatry*, 2019. 76(10): p. 1035-1043.
22. Bailey, A., et al., Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med*, 1995. 25(1): p. 63-77.
23. Piven, J., J.T. Elison, and M.J. Zylka, Toward a conceptual framework for early brain and behavior development in autism. *Mol Psychiatry*, 2017. 22(10): p. 1385-1394.
24. Cicchetti, *Developmental Psychopathology*. 2016: John Wiley & Sons, Inc.
25. Folstein, S. and M. Rutter, Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. *J Child Psychol Psychiatry*, 1977. 18(4): p. 297-321.
26. Rodier, P.M. and S.L. Hyman, Early environmental factors in autism. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 1998. 4: p. 121-128.
27. Gardener, H., D. Spiegelman, and S.L. Buka, Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 2009. 195(1): p. 7-14.
28. Modabbernia, A., E. Velthorst, and A. Reichenberg, Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Mol Autism*, 2017. 8: p. 13.
29. Pape, K., et al., Immunoneuropsychiatry — novel perspectives on brain disorders. *Nature Reviews Neurology*, 2019. 15(6): p. 317-328.
30. Najjar, S., et al., Neuroinflammation and psychiatric illness. *Journal of Neuroinflammation*, 2013. 10(1): p. 816.
31. Nakagawa, Y. and K. Chiba, Involvement of Neuroinflammation during Brain Development in Social Cognitive Deficits in Autism Spectrum Disorder and Schizophrenia. *J Pharmacol Exp Ther*, 2016. 358(3): p. 504-15.
32. Perea, G., M. Navarrete, and A. Araque, Tripartite synapses: astrocytes process and control synaptic information. *Trends in Neurosciences*, 2009. 32(8): p. 421-431.

33. Hanisch, U.-K. and H. Kettenmann, Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. *Nature Neuroscience*, 2007. 10(11): p. 1387-1394.
34. Kettenmann, H., F. Kirchhoff, and A. Verkhratsky, Microglia: New Roles for the Synaptic Stripper. *Neuron*, 2013. 77(1): p. 10-18.
35. Kierdorf, K. and M. Prinz, Factors regulating microglia activation. *Front Cell Neurosci*, 2013. 7: p. 44.
36. Bessis, A., et al., Microglial control of neuronal death and synaptic properties. *Glia*, 2007. 55(3): p. 233-8.
37. Clarke, L.E. and B.A. Barres, Emerging roles of astrocytes in neural circuit development. *Nat Rev Neurosci*, 2013. 14(5): p. 311-21.
38. Careaga, M., J. Van de Water, and P. Ashwood, Immune dysfunction in autism: a pathway to treatment. *Neurotherapeutics*, 2010. 7(3): p. 283-92.
39. Pardo, C.A., D.L. Vargas, and A.W. Zimmerman, Immunity, neuroglia and neuroinflammation in autism. *International Review of Psychiatry*, 2005. 17(6): p. 485-495.
40. Vargas, D.L., et al., Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol*, 2005. 57(1): p. 67-81.
41. Abbott, N.J., et al., Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis*, 2010. 37(1): p. 13-25.
42. Hawkins, B.T. and T.P. Davis, The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol Rev*, 2005. 57(2): p. 173-85.
43. Abbott, N.J., L. Rönnbäck, and E. Hansson, Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci*, 2006. 7(1): p. 41-53.
44. Luissint, A.C., et al., Tight junctions at the blood brain barrier: physiological architecture and disease-associated dysregulation. *Fluids Barriers CNS*, 2012. 9(1): p. 23.
45. Morris, G., et al., Leaky brain in neurological and psychiatric disorders: Drivers and consequences. *Aust N Z J Psychiatry*, 2018. 52(10): p. 924-948.
46. Alves, J.L., Blood-brain barrier and traumatic brain injury. *J Neurosci Res*, 2014. 92(2): p. 141-7.

47. Becker, A.J., Review: Animal models of acquired epilepsy: insights into mechanisms of human epileptogenesis. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2018. 44(1): p. 112-129.
48. Kealy, J., C. Greene, and M. Campbell, Blood-brain barrier regulation in psychiatric disorders. *Neurosci Lett*, 2020. 726: p. 133664.
49. Carter, C.J., The barrier, airway particle clearance, placental and detoxification functions of autism susceptibility genes. *Neurochemistry International*, 2016. 99: p. 42-51.
50. Connolly, A.M., et al., Serum autoantibodies to brain in Landau-Kleffner variant, autism, and other neurologic disorders. *The Journal of Pediatrics*, 1999. 134(5): p. 607-613.
51. Esnafoglu, E., et al., Evaluation of serum Neuron-specific enolase, S100B, myelin basic protein and glial fibrillary acidic protein as brain specific proteins in children with autism spectrum disorder. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 2017. 61: p. 86-91.
52. Fiorentino, M., et al., Blood-brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in autism spectrum disorders. *Mol Autism*, 2016. 7: p. 49.
53. Sorci, G., et al., S100B protein in tissue development, repair and regeneration. *World J Biol Chem*, 2013. 4(1): p. 1-12.
54. Kleindienst, A., et al., The neurotrophic protein S100B: value as a marker of brain damage and possible therapeutic implications. *Prog Brain Res*, 2007. 161: p. 317-25.
55. Al-Ayadhi, L.Y. and G.A. Mostafa, A lack of association between elevated serum levels of S100B protein and autoimmunity in autistic children. *J Neuroinflammation*, 2012. 9: p. 54.
56. Guloksuz, S.A., et al., Elevated plasma concentrations of S100 calcium-binding protein B and tumor necrosis factor alpha in children with autism spectrum disorders. *Braz J Psychiatry*, 2017. 39(3): p. 195-200.
57. Heimfarth, L., et al., Serum glial fibrillary acidic protein is a body fluid biomarker: A valuable prognostic for neurological disease - A systematic review. *Int Immunopharmacol*, 2022. 107: p. 108624.

58. Laurence, J.A. and S.H. Fatemi, Glial fibrillary acidic protein is elevated in superior frontal, parietal and cerebellar cortices of autistic subjects. *The Cerebellum*, 2005. 4(3): p. 206-210.
59. McKeon, A. and E.E. Benarroch, Glial fibrillary acid protein. Functions and involvement in disease, 2018. 90(20): p. 925-930.
60. Middeldorp, J. and E.M. Hol, GFAP in health and disease. *Prog Neurobiol*, 2011. 93(3): p. 421-43.
61. Kim, R., et al., Astroglial correlates of neuropsychiatric disease: From astrocytopathy to astrogliosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018. 87(Pt A): p. 126-146.
62. Steiner, J., et al., Increased cerebrospinal fluid and serum levels of S100B in first-onset schizophrenia are not related to a degenerative release of glial fibrillar acidic protein, myelin basic protein and neurone-specific enolase from glia or neurones. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006. 77(11): p. 1284-7.
63. Wang, K.K., et al., An update on diagnostic and prognostic biomarkers for traumatic brain injury. *Expert Rev Mol Diagn*, 2018. 18(2): p. 165-180.
64. Andrews, J.L., et al., Alterations of ubiquitin related proteins in the pathology and development of schizophrenia: Evidence from human and animal studies. *J Psychiatr Res*, 2017. 90: p. 31-39.
65. Çetin, İ., et al., Do Low Serum UCH-L1 and TDP-43 Levels Indicate Disturbed Ubiquitin-Proteasome System in Autism Spectrum Disorder? *Noro Psikiyatrs Ars*, 2017. 54(3): p. 267-271.
66. Yuan, A., et al., Neurofilaments and Neurofilament Proteins in Health and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017. 9(4).
67. Zurek, J., L. Bartlová, and M. Fedora, Hyperphosphorylated neurofilament NF-H as a predictor of mortality after brain injury in children. *Brain Inj*, 2011. 25(2): p. 221-6.
68. Gendron, T.F., et al., Phosphorylated neurofilament heavy chain: A biomarker of survival for C9ORF72-associated amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*, 2017. 82(1): p. 139-146.

69. Kuhle, J., et al., Serum neurofilament is associated with progression of brain atrophy and disability in early MS. *Neurology*, 2017. 88(9): p. 826-831.
70. Rempe, R.G., A.M.S. Hartz, and B. Bauer, Matrix metalloproteinases in the brain and blood-brain barrier: Versatile breakers and makers. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016. 36(9): p. 1481-507.
71. Schoretsanitis, G., et al., Matrix Metalloproteinase 9 Blood Alterations in Patients With Schizophrenia Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophr Bull*, 2021. 47(4): p. 986-996.
72. Kadziela-Olech, H., et al., Serum matrix metalloproteinase-9 levels and severity of symptoms in boys with attention deficit hyperactivity disorder ADHD/hyperkinetic disorder HKD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2015. 24(1): p. 55-63.
73. Gore, S.V., et al., Role of matrix metalloproteinase-9 in neurodevelopmental deficits and experience-dependent plasticity in *Xenopus laevis*. *Elife*, 2021. 10.
74. Sidhu, H., et al., Genetic removal of matrix metalloproteinase 9 rescues the symptoms of fragile X syndrome in a mouse model. *J Neurosci*, 2014. 34(30): p. 9867-79.
75. Abdallah, M.W., et al., Amniotic fluid MMP-9 and neurotrophins in autism spectrum disorders: an exploratory study. *Autism Res*, 2012. 5(6): p. 428-33.
76. Stefanatos, G.A., Regression in autistic spectrum disorders. *Neuropsychol Rev*, 2008. 18(4): p. 305-19.
77. Barger, B.D., J.M. Campbell, and J.D. McDonough, Prevalence and onset of regression within autism spectrum disorders: a meta-analytic review. *J Autism Dev Disord*, 2013. 43(4): p. 817-28.
78. Pearson, N., et al., Regression in autism spectrum disorder: Reconciling findings from retrospective and prospective research. *Autism Res*, 2018. 11(12): p. 1602-1620.
79. Ozonoff, S., et al., Recurrence risk for autism spectrum disorders: a Baby Siblings Research Consortium study. *Pediatrics*, 2011. 128(3): p. e488-95.

80. Siperstein, R. and F. Volkmar, Brief report: parental reporting of regression in children with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*, 2004. 34(6): p. 731-4.
81. Gregg, J.P., et al., Gene expression changes in children with autism. *Genomics*, 2008. 91(1): p. 22-9.
82. Molloy, C.A., M. Keddache, and L.J. Martin, Evidence for linkage on 21q and 7q in a subset of autism characterized by developmental regression. *Mol Psychiatry*, 2005. 10(8): p. 741-6.
83. De Rubeis, S., et al., Delineation of the genetic and clinical spectrum of Phelan-McDermid syndrome caused by SHANK3 point mutations. *Mol Autism*, 2018. 9: p. 31.
84. Goin-Kochel, R.P., et al., Gene Disrupting Mutations Associated with Regression in Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*, 2017. 47(11): p. 3600-3607.
85. Thomas, M.S., et al., The over-pruning hypothesis of autism. *Dev Sci*, 2016. 19(2): p. 284-305.
86. Barger, B.D., J. Campbell, and C. Simmons, The relationship between regression in autism spectrum disorder, epilepsy, and atypical epileptiform EEGs: A meta-analytic review. *Journal of Intellectual & Developmental Disability*, 2017. 42(1): p. 45-60.
87. Christopher, J.A., et al., Familial, Medical and Developmental Patterns of Children with Autism and a History of Language Regression. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, 2004. 16: p. 163-170.
88. Tamouza, R., et al., HLA Polymorphism in Regressive and Non-Regressive Autism: A Preliminary Study. *Autism Res*, 2020. 13(2): p. 182-186.
89. Kaufman, J., et al., Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1997. 36(7): p. 980-8.
90. Ünal, F., 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)]. *Turk Psikiyatri Derg*, 2019. 30(1): p. 42-50.
91. Schopler, E., et al., Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 1980. 10(1): p. 91-103.
 92. Sucuoglu, B., Öktem,F., Akkök,F., Gökler,B., Otistik çocukların değerlendirilmesinde kullanılan ölçeklere ilişkin bir çalışma. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 1996. 4(2): p. 116-121.
 93. Irmak, T.Y., et al., Otizm Davranış Kontrol Listesinin (ABC) Geçerlik Ve Güvenirliğinin İncelenmesi. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 2007. 14(1), 13-23.
 94. Krug, D.A., J. Arick, and P. Almond, Behavior checklist for identifying severely handicapped individuals with high levels of autistic behavior. *J Child Psychol Psychiatry*, 1980. 21(3): p. 221-9.
 95. Aman, M.G., et al., The aberrant behavior checklist: a behavior rating scale for the assessment of treatment effects. *Am J Ment Defic*, 1985. 89(5): p. 485-91.
 96. Karabekiroglu, K. and M.G. Aman, Validity of the aberrant behavior checklist in a clinical sample of toddlers. *Child Psychiatry Hum Dev*, 2009. 40(1): p. 99-110.
 97. Conners, C.K., et al., The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. *J Abnorm Child Psychol*, 1998. 26(4): p. 257-68.
 98. Kaner, S., Büyüköztürk, Ş., İşeri, E., Conners Anababa Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş Kısa: Türkiye Standardizasyon Çalışması. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 2013. 2(50): p. 100-109.
 99. Constantino, J.N., et al., Validation of a brief quantitative measure of autistic traits: comparison of the social responsiveness scale with the autism diagnostic interview-revised. *J Autism Dev Disord*, 2003. 33(4): p. 427-33.
 100. Constantino, J.N., et al., Reciprocal social behavior in children with and without pervasive developmental disorders. *J Dev Behav Pediatr*, 2000. 21(1): p. 2-11.

101. Ünal, S., et al., Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tanısı olan klinik örneklemede sosyal karşılıklılık: Okul örnekleminde elde edilen kontrol grubu ile karşılaştırma. Poster bildirisi, 2009. 19.
102. Ayaydın, H., et al., High Serum Levels of Serum 100 Beta Protein, Neuron-specific Enolase, Tau, Active Caspase-3, M30 and M65 in Children with Autism Spectrum Disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2020. 18(2): p. 270-278.
103. Liao, X., et al., Postmortem Studies of Neuroinflammation in Autism Spectrum Disorder: a Systematic Review. *Mol Neurobiol*, 2020. 57(8): p. 3424-3438.
104. Carvalho, A.F., et al., Evidence-based umbrella review of 162 peripheral biomarkers for major mental disorders. *Translational Psychiatry*, 2020. 10(1): p. 152.
105. García-Gutiérrez, M.S., et al., Biomarkers in Psychiatry: Concept, Definition, Types and Relevance to the Clinical Reality. *Front Psychiatry*, 2020. 11: p. 432.
106. Davidovitch, M., et al., Developmental Regression in Autism: Maternal Perception. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2000. 30(2): p. 113-119.
107. Taylor, B., et al., Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study. *Bmj*, 2002. 324(7334): p. 393-6.
108. Prohaska, V., N.R. Brown, and R.F. Belli, Forward telescoping: the question matters. *Memory*, 1998. 6(4): p. 455-65.
109. Kalb, L.G., et al., Onset Patterns Prior to 36 Months in Autism Spectrum Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2010. 40(11): p. 1389-1402.
110. Shumway, S., et al., Brief report: symptom onset patterns and functional outcomes in young children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*, 2011. 41(12): p. 1727-32.

111. Ozonoff, S., et al., A prospective study of the emergence of early behavioral signs of autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2010. 49(3): p. 256-66.e1-2.
112. Ozonoff, S., et al., The onset of autism: patterns of symptom emergence in the first years of life. *Autism Res*, 2008. 1(6): p. 320-8.
113. Ozonoff, S. and A.M. Iosif, Changing conceptualizations of regression: What prospective studies reveal about the onset of autism spectrum disorder. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019. 100: p. 296-304.
114. Sandin, S., et al., Advancing maternal age is associated with increasing risk for autism: a review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2012. 51(5): p. 477-486.e1.
115. Sipsock, D., et al., Autism severity aggregates with family psychiatric history in a community-based autism sample. *Autism Res*, 2021. 14(12): p. 2524-2532.
116. Şengün İnan, F., Çetinkaya Duman, Z., Kronik Ruhsal Hastalıklar ve Ailenin Damgalanması. *Türkiye Klinikleri Psikiyatri Hemşireliği*, 2018. 4(1): p. 60-66.
117. West, K.L., Infant Motor Development in Autism Spectrum Disorder: A Synthesis and Meta-analysis. *Child Dev*, 2019. 90(6): p. 2053-2070.
118. Matson, J., et al., Motor skill abilities in toddlers with autistic disorder, pervasive developmental disorder-not otherwise specified, and atypical development. *Research in Autism Spectrum Disorders - RES AUTISM SPECTR DISORD*, 2010. 4: p. 444-449.
119. Matson, J.L., et al., Developmental milestones in toddlers with autistic disorder, pervasive developmental disorder--not otherwise specified and atypical development. *Dev Neurorehabil*, 2010. 13(4): p. 239-47.
120. Provost, B., B.R. Lopez, and S. Heimerl, A comparison of motor delays in young children: autism spectrum disorder, developmental delay, and developmental concerns. *J Autism Dev Disord*, 2007. 37(2): p. 321-8.
121. Madra, M., R. Ringel, and K.G. Margolis, Gastrointestinal Issues and Autism Spectrum Disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 2020. 29(3): p. 501-513.

122. Srikantha, P. and M.H. Mohajeri, The Possible Role of the Microbiota-Gut-Brain-Axis in Autism Spectrum Disorder. *Int J Mol Sci*, 2019. 20(9).
123. Coonrod, E. and W. Stone, Early Concerns of Parents of Children With Autistic and Nonautistic Disorders. *Infants & Young Children*, 2004. 17: p. 258-268.
124. Zwaigenbaum, L., et al., Clinical assessment and management of toddlers with suspected autism spectrum disorder: insights from studies of high-risk infants. *Pediatrics*, 2009. 123(5): p. 1383-91.
125. van 't Hof, M., et al., Age at autism spectrum disorder diagnosis: A systematic review and meta-analysis from 2012 to 2019. *Autism*, 2021. 25(4): p. 862-873.
126. Gillberg, C., The ESSENCE in child psychiatry: Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations. *Research in developmental disabilities*, 2010. 31: p. 1543-51.
127. Zaloski, B.A. and E.A. Storch, Comorbid autism spectrum disorder and anxiety disorders: a brief review. *Future Neurol*, 2018. 13(1): p. 31-37.

8. EKLER

EK-1. Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu

SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK BİLGİ FORMU

Olgu NO __ Kontrol NO __

1. Demografik Bilgi

Cinsiyet:

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:

2. Özgeçmiş Bilgileri

Planlı bir gebelik mi?:

Akrabalık:

Gebelik/Doğum öncesi (döküntülü hastalık, ateşli hastalık, tansiyon, şeker, kalp, röntgen, ilaç, kanama...):

Doğum: NSVD __ C/S __ Manipülasyon __ Prematur __ Postmatur __

Doğum sonrası (morarma, ağlama, sarılık...): _____

Havale- Nöbet öyküsü: _____

Yürüme: _____

Konuşma (Kelime __ Cümle __)

Tuvalet Eğitimi: _____

Anaokulu/Kreş:

Okula başlama yaşı:

Okumayı sökme _____ (zamanı)

Sene kaybı _____ (kaç yıl)

Kaçıncı sınıf:

Okul Başarısı (okuma/matematik/yazılı anlatım): _____

Medikal Öykü

Hastalık:

Hastaneye yatış: _____ Nedeni:

Travma öyküsü:

Sürekli tedavi:

Psikiyatrik öykü:

Hastalık Belirtilerinin Fark edilme Yaşı

Tanı alma yaşı:

Özel eğitime ne zaman başlandı:

Psikiyatrik ilaç öyküsü:

3. Soygeçmiş Bilgileri

Ailede fiziksel hastalığı olan var mı? var __ yok __ Varsa belirtiniz:

Ailede ruhsal hastalığı olan var mı? Var __ yok __ Varsa belirtiniz:

EK-2. Regresyon Değerlendirme Formu

1. Otistik regresyonun varlığı:

A ve B maddelerinin herhangi birinin varlığı:

(En az 3 ay boyunca beceri devam etmiş olmalı, becerinin kaybı üzerinden en az 3 ay geçmiş olmalı)

(A) İletişimde 36 aydan önce aşağıda belirtilen alanlarda belirgin kayıp

- Konuşma varsa en az 5 anlamlı kelime kullanımı
- Konuşma yoksa:

-Kendisini ifade etmek için kullanılan yüz ve vücut hareketlerinin varlığı

-İfade edilen kelime/ cümle/ yorumların anlaşılması

(B) Sosyal ilgi ve beceri /Davranışsal beceride 36 aydan önce aşağıda belirtilen alanların en az 1/3 ünde belirgin kayıp

- Sosyal gülümseme
- Göz teması
- İsmine dönme
- Bye-bye deme
- İşaret etme
- Ortak dikkat
- Diğer çocuklarla oynamaya ilgi duyma
- Hayali oyun
- Oyuncak ve nesnelerin anlamlı kullanımı

2. Otistik Regresyonun Tipi:

1. Tip: Normal sosyal iletişimsel alandaki gelişmeyi takiben gerileme

2. Tip: Daha önce var olan otistik özelliklerde kötüleşme (Çocukta gerileme öncesinde de A ve B alanlarında anormallikler vardır)

3. Otistik Regresyonun Başlama Yaşı

Kaybın yaşı (<12 ay, 12-24 ay, 24-36 ay)

EK-3. Çocukluk Otizmi Değerlendirme Ölçeği

I. İNSANLARLA İLİŞKİ

1 İnsanlarla ilişkisinde güçlük veya anormallik kanıtı yok-Çocuğun davranışları yaşına uygun. Yapacağı şeyler anlatıldığında biraz utanma, mızızlık 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 mızızlık 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 gözüktür) 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.

II. TAKLİT

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

III. 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 durumla ilişkisiz olabilir; grimas, gülme olabilir veya belirgin duygusal tepki oluşturan nesne veya olaylar olmasa bile katı olabilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Aşırı derecede anormal duygusal tepkiler-tepkiler nadiren duruma

uygundur. Çocuk belirli duygu duruma geldiğinde, duygu durumunu değiştirmek çok zordur. Ters olarak hiçbir değişiklik olmadığı zaman çok farklı duygulanımlar gösterebilir.

IV. 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 yürütme.

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.

V. NESNE KULLANIMI

1 Oyuncak ve diğer nesnelere İlgilenme 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 oyuncağa atipik ilgi gösterebilir veya uygunsuz çocuksu tarzda oynayabilir (örneğin, oyuncağı etrafa çarpma veya emme)

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

VI. 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 çalıştığında, 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.

VII. GÖRSEL TEPKİ

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

VIII. DİNLEME TEPKİSİ

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 İleri derecede anormal dinleme tepkisi-çocuk seslere karşı, sesin tipine

bakmaksızın, aşırı tepki gösterir ve/veya hiç tepki göstermez.

IX. 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 ağızına 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.

X. 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.

XI. SÖZEL İLETİŞİM

1 Yaş ve duruma uygun normal sözel iletişim

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal sözel iletişim-konuşma olmayabilir. Var olduğunda, sözel iletişimde bazı anlamlı konuşma içinde jargon, ekolali veya zamirin ters kullanımı gibi tuhaf konuşması olabilir. Anlamlı konuşmadaki 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.

XXII. SÖZEL OLMAYAN İLETİŞİM

1 Yaş ve duruma uygun normal sözel olmayan iletişim

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

XIII. ETKİNLİK DÜZEYİ

1 Yaşam ve şartlara uygun normal etkinlik düzeyi-çocuk benzer

durumdaki aynı yaş normal çocuğa göre çok veya az etkin değildir.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal etkinlik düzeyi-çocuk hafif derecede hareketli veya biraz tembelle 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 kısıtlanmasız güç olabilir. Sınırsız bir enerjiye sahip olabilir ve gece kolayca uyumaya gitmeyebilir. Ters olarak çocuk oldukça uyuşuk olabilir ve onu hareket ettirmek için sürekli çaba gerekir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

XIV. ENTELLEKTÜEL YANITIN DÜZEYİ VE UYGUNLUĞU

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

XV. GENEL İZLENİMLER

1 Otizm yok: Çocuk otizme ait belirtilerin hiçbirini göstermez.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

15-29 Otizm yok

30-37 Hafif-Orta Derecede Otizm

38-60 Ağır Derecede Otizm

EK-4. Otizm Davranış Kontrol Listesi

ABC KAYIT FORMU

YÖNERGE: Çocuğu en iyi tanımlayan ifadenin karşısındaki sayıyı daire içine alınız. İfade çocuğu tanımlamıyorsa boş bırakınız.

	Duyusal	İlişki kurma	Beden ve nesne kullanımı	Dil becerileri	Sosyal ve öz bakım
Kendi etrafında uzun süre döner			4		
Basit bir işi öğrenir fakat çabucak unuttur					2
Sosyal/çevresel 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 uzanıldığında kollarını uzatmaz (ya da bebekken uzatmazdı)		2			
Günlük programındaki/çevredeki değişikliklere aşırı tepkiler verir					3
Başka insanların arasındayken çağırıldığında kendi ismine tepki vermez (Ayşe, Can, Zeynep)				2	
Kendi etrafında dönme, parmak ucunda yürüme, el çırpma gibi davranışları keserek birden bağırır ve ani hareketler yapar			4		
Başka insanların yüz ifadelerine ve duygularına tepkisizdir		3			
“Evet” veya “ben” sözcüklerini nadiren kullanır				2	
Gelişimin bir alanındaki özel yetenekleri zeka geriliği kuşkusunu dışlar niteliktedir					4
Yer bildiren sözcükleri içeren basit emirleri yerine getirmez (“topu kutunun üstüne koy” ya da “topu kutunun içine koy” gibi)				1	
Bazen yüksek bir sese sağır olduğunu düşündürüresine “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 kaçırır		4			
Dokunulmaya ya da tutulmaya karşı koyar		4			
Bazen, çürükler, kesikler ve iğne yapılma gibi acı verici uyaranlara hiç tepki vermez	3				
Gergin ve kucaklanılması güçtür (şimdi ya da bebekken)		3			
Kucaklandığında pelte gibidir (sarılmaz, tutunmaz)		2			
İsteddiği şeyleri göstererek elde eder				2	
Parmak uçlarında yürür			2		

EK- 5. Sorun Davranış Kontrol Listesi

Anormal/Sorun Davranış Kontrol Listesi

Çocuğun adı/soyadı: _____ Formun doldurulduğu

tarih: ___ / ___ / ___

Formu dolduran/yakınlığı: _____

Aşağıda, çocuğunuzda gözlenebilecek çeşitli davranışlar listelenmektedir. Çocuğunuz, sözü geçen davranışı göstermiyorsa “böyle bir sorun yok (0)” seçeneğini işaretleyiniz. Okuduğunuz cümlede bahsedilen davranış çocuğunuzda gözlemediğiniz 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 saldırgan (sözel ya da fiziksel olarak).				
5. Başkalarından uzak durmaya/yalnız kalmaya çalışır.				
6. Amaca yönelik olmayan, tekrarlayıcı vücut hareketleri vardır.				
7. Gürültülü sesler çıkarır (uygunsuz bir şekilde yüksek sesli ve inişli-çıkışlı).				

8. Uygunsuz bir şekilde çılglık atar.				
9. Çok fazla konuşur.				
10. Öfke patlamaları olur.				
11. Basmakalıp davranışları; anormal, tekrarlayıcı hareketleri vardır.				
12. Zihni aşırı meşguldür; boşluğa uzun uzun bakar/dalar.				
13. Dürtüseldir (düşünmeden hareket eder).				
14. Çabucak öfkelenir ve mızımsızdır.				
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 /bağırmaları olur.				
20. Sabit/ değişmez bir yüz ifadesi vardır; duygusal anlamlılık içermez.				
21. Başkalarını rahatsız eder.				
22. Tekrarlayıcı konuşmaları vardır.				
23. Hiçbir şey yapmadan oturup başkalarını izler				
24. İşbirliğinde bulunmaz.				
	0 Böyle bir sorun yok	1 Var, ama rahatsız edici düzeyde değil	2 Rahatsız edici	3 Çok rahatsız edici
25. Keyfi bozuktur; moralsizdir.				
26. Herhangi bir fiziksel temasa karşı direnç gösterir.				
27. Tekrar tekrar başını ileri geri hareket ettirir.				
28. Komutlara dikkat etmez / komutları				

umursamaz.				
29. İhtiyaçları hemen yerine getirilmelidir.				
30. Kendini diğer çocuklardan ya da erişkinlerden izole eder.				
31. Grup etkinliklerini bozar.				
32. Belli bir pozisyonda uzun bir süre durur ya da oturur.				
33. Kendi kendine yüksek sesle konuşur.				
34. Küçük bir sıkıntıda hemen incinir ve ağlar.				
35. Tekrarlayıcı el, vücut ve kafa hareketleri vardır.				
36. Keyfi/ morali çabucak değişir.				
37. Kuralları olan etkinliklerde ilgisizdir (tepki vermez).				
38. Yerinde duramaz (örn: ders sırasında ya da eğitimde, yemek esnasında)				
39. Belli bir süre dahi hareketsiz 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.				

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

EK-6. Yenilenmiş Conners Anababa Derecelendirme Ölçeği- Kısa (3-17

yaş)

Yönerge: Aşağıda çocukların yaşadıkları yaygın pek çok sorunu 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 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 durmanır.	0	1	2	3
15	Dikkatinin dağınıklığı ya da dikkatinin süresi sorunu 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 sıranın 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

EK-7. Sosyal Cevaplılık Ölçeği (SCÖ)

Her cümle için, çocuğunuzun **son altı aydaki davranışlarını** en iyi tarif eden seçeneği işaretleyiniz.

* **Uygun değil seçeneği:** İlgili maddede anlatılan durumun çocuğunuz için gözlenmesi mümkün değil ise işaretleyiniz. Örneğin, yaşı gereği anlatılan durumu gözlemeniz mümkün değilse..Davranışın gözlenmesinin mümkün olduğu ancak çocuğunuzda gözlemediğiniz durumlarda ise “**doğru değil**” seçeneğini işaretleyiniz.

	A	Doğru değil	Bazen doğru	Genellikle doğru	Nerdeyse her zaman doğru	Uygun değil
1	Başkalarıyla birlikte olduğunda yalnız olduğu ortamlara oranla daha kıpır kıpır, huzursuz görünür.					
2	Yüz ifadesi sözleriyle pek uyuşmaz					
3	Başkalarıyla ilişkilerinde kendine güveni var gibi görünür.					
4	Stres altındayken otomatik pilota bağlanmış gibi davranır; yapacakları konusunda değişkenlik göstermeye ikna olmaz; kafasına koyduğunu yapar.					
5	Birileri bir zaafından yararlanmak istediğinde pek farkına varmaz.					
6	Yalnız kalmayı başkalarıyla oynamaya tercih eder.					
7	Başkalarının ne düşündüğünün ya da ne hissettiğinin farkındadır.					
8	Başkaları tarafından ilginç ya da tuhaf olarak karşılanabilecek hareketleri vardır.					
9	Erişkinlere yapışır, onlara bağımlı gibi görünür.					
10	Konuşmalarda kelimelerin altında yatabilecek farklı manaları anlamakta güçlük çeker; fazla mecazi konuşmalardan anlamaz.					
11	Kendine güveni tamdır.					
12	Başkalarıyla hislerini paylaşabilir.					

	B	Doğru değil	Bazen doğru	Genellikle doğru	Nerdeyse her zaman doğru	Uygun değil
13	Birileriyle beraberce bir şeyler yaparken (konuşurken, bir oyun oynarken) kendi sırasının ne zaman olduğunu kestirmekte zorlanır. (örneğin, konuşma esnasında karşıdakinin bir yanıt beklediğini anlayamaz.)					
14	Fiziksel aktivitelerde pek başarılı değildir; ellerini, ayaklarını düzgün ve uyumlu bir şekilde kullanamaz.					
15	İnsanların ses tonlarından ve yüz ifadelerinden ne ifade etmeye çalıştıklarını anlar.					
16	İnsanlarla göz göze gelmekten kaçınır ya da alışılmadık bir şekilde göz göze iletişim kurar.					
17	Bir konuda haksızlık yapıldığını hemen fark eder.					
18	Çok çabalasa da arkadaşlık kurmada zorlanır.					
19	Karşılıklı konuşmalarda oluşan fikirleri almakta güçlük yaşar.					
20	Oyuncaklarla oynayıp tarzı alışlagelmişin dışındadır.					
21	Taklit yeteneği kuvvetlidir.					

	C	Doğru değil	Bazen doğru	Genellikle doğru	Nerdeyse her zaman doğru	Uygun değil
22	Yaşlılarıyla uygun oyunlar oynar.					
23	Zorunlu olmadıkça, grup aktivitelerine katılmaz.					
24	Alışkın olduğu düzende değişiklik olduğunda diğer çocuklara göre daha çok zorlanır.					
25	Başkalarıyla aynı frekansta (paralel düşünmek, hissetmek, davranmak gibi..) olmaktan rahatsızlık duymaz.					
26	Üzüntülü olanları rahatlatmaya çalışır.					
27	Yeni biriyle sosyal bir ilişkiyi					

	başlatan taraf olmaktan kaçınır.					
28	Dönüp dolaşıp aynı şey üstüne konuştuğu ya da düşündüğü olur.					
29	Başka çocuklar tarafından tuhaf/garip bulunur.					
30	Birçok şeyin aynı anda olduğu ortamlarda rahatsız olur.					

	D	Doğru değil	Bazen doğru	Genellikle doğru	Nerdeyse her zaman doğru	Uygun değil
31	Bir şey hakkında düşünmeye başladığı zaman kendini onu düşünmekten alı koyamaz.					
32	Kişisel bakımı iyidir.					
33	Nazik olmaya çalışsa bile sosyal ortamlarda garip kaçan davranışları olur.					
34	Yakın arkadaş olmak isteyen kişilerden kaçınır.					
35	Karşılıklı konuşmalarda konunun akışını takip etmekte zorlanır.					
36	Kendinden büyük olanlarla ilişki kurmakta zorlanır.					
37	Yaşlılarıyla ilişki kurmakta zorlanır.					
38	Karşısındaki kişinin duygusal durumundaki değişikliği anlayışla karşılayarak ona uygun şekilde davranır. (örneğin; oyun arkadaşının mutlu bir anda hüzünlendiğini hisse derse)					
39	Sadece belirli alanlara ilgi duyar. Bunların sayısı etrafındakilerle kıyaslandığında azdır.					

	E	Doğru değil	Bazen doğru	Genellikle doğru	Nerdeyse her zaman doğru	Uygun değil
40	Hayal gücü kuvvetlidir; iyi rol yapar. (gerçeklikten kopmadan)					
41	Bir aktiviteden diğerine amaçsızca geçtiği olur.					
42	Ses, dokunma veya kokuya karşı aşırı hassasiyeti vardır					
43	Ailesinden ya da bakıcısından					

	ayrılmakta zorluk çekmez.					
44	Olayların birbirlerine nasıl ve ne şekilde bağlı olduğunu anlamakta yaşlılarına oranla daha fazla güçlük çeker.					
45	Başkalarının nereye baktığı ya da neyi dinlediğine dikkatini verebilir.					
46	Çok ciddi bir yüz ifadesi vardır.					
47	Uygun olmayan yerlerde gülmekten kendini alamadığı olur.					
48	İyi bir espri anlayışı vardır					
49	Çok iyi olduğu birkaç konu vardır ama geri kalan işlerde pek becerikli değildir.					

	F	Doğru değil	Bazen doğru	Genellikle doğru	Nerdeyse her zaman doğru	Uygun değil
50	Sık sık tekrar ettiği garip hareketleri vardır. (El çırpma ya da sallanma gibi) Evet ise belirtiniz:					
51	Soruları doğrudan cevaplamada güçlük çeker; konunun etrafında dönüp durduğu olur.					
52	Gereksiz yere çok yüksek sesli konuştuğunun ya da çok ses çıkardığının farkına varır.					
53	Ses tonu gariptir (robot gibi ya da ders verir gibi konuştuğu söylenebilir)					
54	İnsanlara değersiz nesnelermiş gibi davranır.					
55	Bir kişiye çok yakınlaştığı, kişisel sınırlarını zorladığı anı hemen fark eder.					
56	Konuşan iki kişinin arasına girer.					
57	Çevresindekiler tarafından sık sık kızdırılır.					
58	Bir konunun belirli noktaları üzerine çok yoğun eğildiği için bütünü görmekte zorlanır. (örneğin, bir hikayede neler olduğunu anlatması istendiğinde,					

	sadece kahramanların kıyafetlerini anlatır.)					
59	Çok şüphelidir.					

	G	Doğru değil	Bazen doğru	Genellikle doğru	Nerdeyse her zaman doğru	Uygun değil
60	Duygularını belli etmez, duygusal olarak uzaktır.					
61	Sabit fikirlidir; düşüncesini değiştirmek zordur.					
62	Yaptığı bazı şeyler için açıklamaları karşısındaki insana mantıksız gelebilir					
63	Alışılmamış şekilde insanlara dokunur (örneğin, sadece temas etmek için birine dokunur ve bir şey söylemeden yanından uzaklaşır..)					
64	Sosyal ortamlarda çok gergin olur.					
65	Zaman zaman boş bakar.					