

T. C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNDA
EPİDERMAL GROWTH FAKTÖR,
EPİREGULİN VE FERREDOKSİN-1
DÜZEYLERİNİN HASTALIK ŞİDDETİYLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gülsüm Tuğba KORKMAZ ÜRÜK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Abdullah BOZKURT

ERZURUM-2025



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Gülsüm Tuğba KORKMAZ ÜRÜK	Sınav tarihi: 22 / 08 / 2025
Anabilim Dalı : Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Doç. Dr. Abdullah BOZKURT - 21.05.2024	
Tezin Konusu ve Başlığı : Otizm Spektrum Bozukluğunda Epidermal Growth Faktör, Epiregulin ve Ferredoksin-1 Düzeylerinin Hastalık Şiddetiyle İlişkisinin Değerlendirilmesi	
Belirlenme Tarihi : 21.05.2024	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi ☒ Klinik Çalışmalar ☐ Prospektif ☐ Retrospektif ☒ Kesitsel ☐ Laboratuvar Çalışmaları ☐ Invitro (Cansız) Çalışmaları ☐ Hayvan Çalışmaları	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR
Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçen tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak; ☒ Kabulüne
1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)
2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişkisinin kesilmesine)
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

IV. JURI UYELERİ				
	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Doç. Dr. Abdullah BOZKURT	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Uyesi	Doç. Dr. Esen YILDIRIM DEMİRDÖĞEN	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Uyesi	Doç. Dr. Mehmet Akif AKINCI	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLolar DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
TEŞEKKÜR	viii
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Otizm Spektrum Bozukluğu.....	5
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	5
2.1.2. DSM-V Otizm Spektrum Bozukluğu Tanı Ölçütleri.....	6
2.1.4. Etiyopatogenez	8
2.1.4.1. Genetik Faktörler.....	8
2.1.4.2.1. Nöroanatomik Faktörler.....	10
2.1.4.2.2. Nörofizyolojik Faktörler	11
2.1.4.2.3. Nörokimyasal Faktörler	11
2.1.4.2.4. Nöroendokrinolojik Faktörler	12
2.1.4.2.5. Nöroimmünolojik Faktörler.....	12
2.1.4.3. Epigenetik ve Çevresel Faktörler	13
2.1.5. Klinik Görünüm	15
2.1.6. Ayırıcı Tanı	17
2.1.7. Eşlik Eden Hastalıklar	19
2.1.8. Tedavi ve Klinik Seyir.....	20
2.2. OSB ve İnflamasyon	22
2.3. Epidermal Growth Faktör (EGF)	25
2.3.1. EGF Yapısı ve İşlevleri	25
2.3.2. EGF ve Dopamin İlişkisi.....	26
2.4. Epiregulin (EREG).....	33
2.4.1. Epiregulin Yapısı ve İşlevleri.....	33
2.5. Ferredoksin-1 (FDX-1)	37

2.5.1. FDX-1 Yapısı ve İşlevleri	37
2.5.2. FDX-1, Psikiyatrik Hastalıklar ve OSB	39
2.6. hsCRP ve IL-6.....	40
2.7. Çalışmanın Amacı	41
2.8. Çalışmanın Hipotezleri.....	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1. Araştırmanın Tipi	43
3.2. Örneklem Seçimi.....	43
3.3. Olgu ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması	43
3.4. Veri Toplama Araçları	46
3.4.1. Sosyodemografik Veri Formu	46
3.4.2. Otizm Davranış Değerlendirme Kontrol Listesi (ODKL).....	47
3.4.3. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ)	47
3.5. Biyokimyasal Analiz	48
3.6. İstatistiksel Analiz	50
4. BULGULAR	51
5. TARTIŞMA	59
5.1. Güçlü Yönler	67
5.2. Kısıtlılıklar	69
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	71
KAYNAKÇA	72
EKLER.....	87
EK-1. Sosyodemografik Veri Formu	87
EK-2. Otizm Davranış Değerlendirme Kontrol Listesi.....	89
EK-3. Çocukluk Otizm Derecelendirme Ölçeği	91

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. DSM-V-TR OSB Tanı Ölçütleri	6
Tablo 4.1. Olgu ve Kontrol Gruplarına Ait Demografik Özellikler.....	51
Tablo 4.2. Olgu ve Kontrol Gruplarına Ait Prenatal Özellikler	52
Tablo 4.3. Olgu ve Kontrol Gruplarına Ait Perinatal ve Postnatal Özellikler	53
Tablo 4.4. Anneye ait Tanımlayıcı Özellikler	54
Tablo 4.5. Babaya ait Tanımlayıcı Özellikler	55
Tablo 4.6. Aileye ait Tanımlayıcı Özellik	55
Tablo 4.7. Olgu ve Kontrol Gruplarının Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması	56
Tablo 4.8. Olgu ve Kontrol Gruplarının Log-EGF, Log-EREG, Log-FDX-1 Düzeyleri	57
Tablo 4.9. OSB Grubunda Kan Parametrelerinin Birbiriyle Olan Korelasyonu.....	57
Tablo 4.10. Olgu Grubunda Kan-Ölçek Parametrelerinin Birbiriyle Olan Korelasyonu	58

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Normal Gelişim ve EGF Modellerinin Dopamin Frekansı	27
Şekil 2.2. Bazal Dopamin Salınımının Davranışsal Düzenleme Üzerine Etkisi.....	28
Şekil 2.3. EGF ve Kronik İnflamasyon.....	29
Şekil 2.4. EGF Ailesinin Grupları, Üyeleri ve Reseptörleri	34
Şekil 2.5. Kuprotoz Mekanizması.....	39



KISALTMALAR DİZİNİ

ABA	: Uygulamalı Davranış Analizi
ADI-R	: Otizm Tanısal Görüşme
ADMM	: Otizm ve Gelişimsel Bozukluklar İzlem Ağı
ADOS	: Otizm Tanısal Gözlem Çizelgesi
AREG	: Amfiregulin
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BTC	: Betasellülin
CDC	: Hastalık Kontrol Merkezi
CMA	: Kromozom Mikrodizisi Analizi
CNV	: Kopya Sayısı Varyasyonları
COX	: Siklooksijenaz
CRP	: C-Reaktif Protein
ÇBŞ	: Çocukluk Başlangıçlı Şizofreni
ÇODÖ	: Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği
DDA	: Düşük Doğum Ağırlığı
DEHB	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DSM	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
DLAT	: Dihidrolipoamid S-asetiltransferaz
DM	: Diyabetes Mellitus
DOPAC	: 4-Dihidroksi Fenilasetik Asit
EEG	: Elektroensafalografi
EGF	: Epidermal Growth Faktör
EGFR	: Epidermal Growth Faktör Reseptörü
EREG	: Epiregulin
FDA	: Gıda ve İlaç Dairesi
FDX-1	: Ferredoksin-1
FDXR	: Ferredoksin Redüktaz
GABA	: Gama Amino Butirik Asit
GI	: Gastrointestinal
GM-CSF-1	: Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör-1
GPCR	: G Proteini Bağlı Reseptör

HB-EGF	: Heparin Bağlayıcı Epidermal Growth Faktör
Hs-CRP	: Yüksek Duyarlıklılı C-Reaktif Protein
HVA	: Homovanilik Asit
IL	: İnterlökin
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
MCP	: Monosit Kemotaktik Protein
MDB	: Majör Depresif Bozukluk
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NOX	: NADPH Oksidaz
ODKL	: Otizm Davranış Kontrol Listesi
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
OSB	: Otizm Spektrum Bozukluğu
PBMC	: Periferik Kan Mononükleer Hücre
PKC	: Protein Kinaz C
RA	: Romatoid Artrit
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
RSV	: Respiratuar Sinsityal Virüs
SM	: Selektif Mutizm
SPİB	: Sosyal Pragmatik İletişim Bozukluğu
SS	: Standart Sapma
SSGİ	:Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörleri
SVZ	: Subventriküler Bölge
TBB	: Tepkisel Bağlanma Bozukluğu
TCA	: Trikarboksilik Asit Döngüsü
TEACCH	: Treatment and Education of Autistic and Related Communication Handicapped
TGF-β1	: Transformasyon Büyüme Faktörü-β1
TLR	: Toll-like Reseptör
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktörü-α
TS	: Tourette Sendromu
TSSB	: Travma Sonrası Stres Bozukluğu

VKİ : Vücut Kitle İndeksi
VTA : Ventral Tegmental Alan
ZY : Zihinsel Yetersizlik



TEŞEKKÜR

Tez çalışmama olan katkılarının yanı sıra sabrı, anlayışı ve yardımları ile eğitim sürecime kattığı çok değerli bilgi ve tecrübeleriyle her zaman her konuda rehberlik yapan tez danışmanım Doç. Dr. Abdullah BOZKURT'a,

Eğitim hayatım boyunca bana yol gösteren, bilgi ve deneyimleriyle bakış açımı zenginleştiren, akademik gelişimime ve mesleki kimliğimin şekillenmesine çok değerli katkılar sağlayan Doç. Dr. Esen Yıldırım DEMİRDÖĞEN'e ve Doç. Dr. Mehmet Akif AKINCI'ya,

Uzmanlık eğitimimin bir döneminde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, bilgi ve desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. İbrahim Selçuk ESİN'e,

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları rotasyonu süresince Atatürk Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalına ve Çocuk Nöroloji rotasyonumda desteğini ve bilgilerini esirgemeyen Prof. Dr. Hüseyin TAN ve Uzm. Dr. Elif YILDIRIM'a,

Tez sürecimde her sorumu yanıtlayan, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, tezime değerli katkılar sunan canım kıdemlim Uzm. Dr. Halime DAĞCI'ya,

Tecrübeleriyle bana her zaman yol gösteren ve rehberlik yapan canım kıdemlilerim Uzm. Dr. Merve KARABAK ve Uzm. Dr. Müberra KOLAK ÇELİK'e,

Asistanlık süresince bir dönem birlikte çalışma fırsatı bulduğum çok değerli kıdemlilerim Uzm. Dr. Ali ÇAKIR, Uzm. Dr. Mehmet Ali DONBALOĞLU, Uzm. Dr. Hatice ALARSLAN, Uzm. Dr. Özgür ESMERAY, Uzm. Dr. Zeynep ERGİN'e,

Asistanlık hayatım boyunca her konuda yanımda olan, tez sürecimde verdikleri desteklerle katkı sağlayan ve bana değerli dostluklar kazandıran canım eşkıdemlilerim Dr. Büşra KAYA, Dr. Büşranur BAYRAKTUTAN VURAL, Dr. Kübra BAYINDIR ve Dr. Aisoun KADI TARCHAN'a; ayrıca tez sürecimde her zaman samimiyeti, desteği ve dostluğuyla yanımda olan Dr. Ceyda KORU ÇALIŞKAN'a,

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan zevk aldığım değerli arkadaşlarım Dr. Ayşe Rümeysa ERAT, Dr. Tuğba Nur SAYLAN YAVUZ, Dr. Halid Emin ÖZKARAALP, Dr. Maşide Elmas ERBEK, Dr. Mehmet Emin ÖZHAN, Dr. Sedef DİKEÇ AKSAKAL, Dr. Talha GÖKSU, Dr. Gülnur ALMAZKIZI, Dr. Adem Güven ÖZOĞUL, Dr. Filiz DAĞCI, Dr. Muhammed Enes PERKTAŞ, Dr. Seçil KAYIKÇI, Dr. Selen YAVUZLAR ve Dr. Asena Nazlı DUMLU SİBİRLİOĞLU'na,

Çalışma koşullarımıza yardımcı ve çalışma ortamımızı güzelleştiren değerli hemşiremize, çocuk gelişimcilerimize, bölüm sekreterlerimize, dil-konuşma terapistlerimize ve psikologlarımıza,

Tez çalışmama katılan bütün çocuklara ve ailelerine,

Emekleri ile bugünlere gelmemde büyük katkıları olan, her zaman bana olan destekleri ile gurur duyduğum ve hiçbir zaman sevgilerini benden esirgemeyen, varlıklarıyla bana güven aşılayan, iyi ki ailem dediğim ve her seçenekte ailem olarak onları seçeceğim canım annem, canım babam ve canım kardeşim Tolga'ya,

Hayatta stresimle baş etmemi öğreten, kaygılarımı alıp götüren, beni daha huzurlu bir insan yapan, tez sürecimin her aşamasında hem bir meslektaş hem bir sevgili hem bir eş olarak yanımda olan ve sonsuza kadar hep yanımda olmasını istediğim eşim Taylan'a sonsuz teşekkürler...

Dr. Gülsüm Tuğba KORKMAZ ÜRÜK

ÖZET

Otizm Spektrum Bozukluğunda Epidermal Growth Faktör, Epiregulin ve Ferredoksin-1 Düzeylerinin Hastalık Şiddetiyle İlişkisinin Değerlendirilmesi

Amaç: OSB'nin kesin nedeni henüz belirlenememiş olsa da, bu durumun çok faktörlü olduğu ve güncel çalışmalarda OSB etiyolojisinde inflamasyon ve yeni bir düzenlenmiş ölüm yolağı olan kuprotoz mekanizmasının rol oynadığına dair artan bilgiler vardır. Çalışmamızda inflamasyon ve kuprotoz mekanizmaları ile ilişkili olan EGF, EREG ve FDX-1 düzeylerinin OSB ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması ve bu biyobelirteçlerin periferik inflamatuvar belirteçler olan hs-CRP ve İnterlökin-6 (IL-6) düzeyleriyle ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca bu moleküllerin hastalık şiddetiyle olan ilişkisi incelenmiştir.

Yöntem: Kesitsel ve vaka-kontrol olarak tasarlanan bu araştırmaya 2-6 yaş aralığında klinik görüşme ile DSM-V'e göre OSB tanısı alan, OSB ve EYY dışında herhangi bir psikiyatrik veya tıbbi hastalığı olmayan 50 çocuk ile benzer yaş ve cinsiyette 45 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir. Tüm katılımcıların ebeveynlerine sosyodemografik veri formu ve Otizm Davranış Kontrol Listesi (ODKL) doldurtulmuştur. OSB tanısı alan çocukların hastalık şiddeti; Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) kullanılarak değerlendirilmiştir. Katılımcıların kan örneklerinden hemogram ve serum EGF, EREG, FDX-1 düzeyleri ölçülmüş olup bu parametrelerin hs-CRP ve IL-6 ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir.

Bulgular: Olgü grubunda kontrol grubuna kıyasla EREG ve FDX-1 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmış olup, EGF düzeyi gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. EGF, EREG ve FDX-1 ile hsCRP arasında zayıf negatif korelasyon saptanırken, IL-6 seviyeleri ile bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca EGF, EREG ve FDX-1 düzeyi ile OSB şiddetini değerlendirdiğimiz ÇODÖ arasında zayıf pozitif korelasyon bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışma inflamasyon ve kuprotoz mekanizmasında rol alan EREG ve FDX-1 düzeylerinin değişikliklerini bildirmektedir. Bulgularımız OSB

etiyojijisinde inflamasyon ve kuprotoz mekanizmasının etkili olabileceğini gösteren literatüre katkı sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Otizm, EGF, Epiregulin (EREG), Ferredoksin-1 (FDX-1), İnflamasyon, Kuprotoz



ABSTRACT

Evaluation of the Relationship Between Epidermal Growth Factor, Epiregulin, and Ferredoxin-1 Levels and Disease Severity in Autism Spectrum Disorder

Introduction: Although the exact cause of Autism spectrum disorder (ASD) has not yet been clearly determined, it is widely recognized as a multifactorial condition. Recent studies have provided growing evidence suggesting that both inflammation and a newly identified form of regulated cell death known as cuproptosis play roles in the etiology of ASD. In our study, we aimed to compare the levels of EGF (Epidermal Growth Factor), EREG (Epiregulin), and FDX-1 (Ferredoxin-1) molecules associated with inflammatory and cuproptosis mechanisms between individuals with ASD and control groups and to examine the relationships of these biomarkers with peripheral inflammatory markers such as high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and interleukin-6 (IL-6). In addition, the associations between these molecules and disease severity were evaluated.

Method: In our cross-sectional, case-control study included 50 children aged 2–6 years who were diagnosed with ASD according to DSM-5 criteria through clinical interviews, and who had no psychiatric or medical disorders other than ASD and developmental delay, as well as 45 age and gender matched control groups. Parents of all participants filled out the sociodemographic data form and the Autism Behavior Checklist (ABC). The severity of autism symptoms in children diagnosed with ASD was assessed using the Childhood Autism Rating Scale (CARS). Blood samples were collected from all participants to measure complete hemogram and serum levels of EGF, EREG, and FDX-1, and the relationships of these parameters with hs-CRP and IL-6 levels were analyzed.

Results: Compared to the control group, EREG and FDX-1 levels were found to be significantly lower in the ASD group, while EGF levels did not show a significant difference between the groups. A weak negative correlation was observed between EGF, EREG, and FDX-1 levels and hs-CRP, whereas no significant relationship was found with IL-6 levels. In addition, a weak positive correlation was identified between

the levels of EGF, EREG, and FDX-1 and the CARS scores, which were used to assess the severity of ASD.

Conclusion: In our study reports alterations in EREG and FDX-1 levels, which play roles in inflammatory and cuproptosis mechanisms. Our findings contribute to the existing literature suggesting that inflammation and cuproptosis mechanisms may be involved in the etiopathogenesis of ASD.

Keywords: Autism, EGF, Epiregulin (EREG), Ferredoxin-1 (FDX-1), Inflammation, Cuproptosis



GİRİŞ VE AMAÇ

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), yaşamın erken dönemlerinde başlayan sosyal iletişim ve etkileşim alanlarında belirgin eksikliklere eşlik eden sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar ve ilgi alanları ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur (1). Geçmişte OSB'nin nadir görülen bir bozukluk olduğu düşünülmekteyken, güncel veriler OSB sıklığını 2020 yılı için 1/36 (erkek çocukların yaklaşık %4'ü ve kız çocukların yaklaşık %1'i) olarak güncellemiştir (2).

OSB'nin kesin nedeni henüz belirlenememiş olsa da, bu durumun çok faktörlü olduğu ve genetik, nöroanatmik, nörokimyasal, nörofizyolojik, nöroendokrinolojik, nöroimmünolojik ve çevresel faktörlerin OSB gelişiminde önemli olduğu kabul edilmektedir (3–9). Mevcut araştırmalar OSB'nin nedenleri arasında nöroinflamasyonun da etkili olduğunu göstermektedir (10–16).

Nöroinflamasyon merkezi sinir sistemi (MSS) içinde meydana gelen bağışıklık yanıtı olup genellikle mikroglia gibi glial hücrelerin aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ile karakterizedir (17). Psikiyatrik hastalıklarda otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların daha sık görülmesi, MSS'nin inflamatuvar süreçlerden etkilendiğine işaret etmektedir. Bu durum nöroinflamasyonun hem psikiyatrik hastalıkların hem de diğer tıbbi rahatsızlıkların gelişiminde ortak bir etiyolojik faktör olabileceğini düşündürmektedir (18). Nitekim nöropsikiyatrik bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde inflamasyonun rolünü inceleyen bir çalışmada; Majör Depresif Bozukluk (MDB), bipolar bozukluk, şizofreni ve OSB gibi birçok çocukluk çağı psikiyatrik hastalığının inflamatuvar süreçlerle güçlü bir ilişkisinin olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, proinflamatuvar belirteçlerdeki artışın en sık gözlemlendiği ve bu artışla en yakından ilişkili olan hastalıklardan birinin OSB olduğu vurgulanmıştır (10).

Nöroinflamasyon kapsamında incelenen moleküllerden biri olan Epidermal Growth Faktör (EGF); MSS'deki nöral progenitör hücrelerin proliferasyonu, büyümesi, farklılaşması, göçü ve rejenerasyonu ile yakından ilişkili olduğu anlaşılmış önemli bir nörotrofik faktördür (19). EGF'nin, orta beyindeki dopaminerjik nöronların büyümesi ve hayatta kalması üzerinde de etkili olduğu çalışmalarla desteklenmektedir

(20). Aynı zamanda araştırmalar kronik inflamasyonda temel rol oynayan moleküllerden birinin EGF olduğunu (21) ve Toll-like reseptör (TLR) aracılığı ile kronik inflamasyona katkıda bulunduğunu doğrulamaktadır (22).

OSB’li bireylerde yapılan çalışmalarda serum EGF düzeylerinin nörotipik kontrollere göre farklılaştığı rapor edilmiştir. Birçok alışma OSB vakalarında, serum EGF seviyelerinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı ölçüde daha düşük olduğunu bulmuştur (23–25). Ancak tüm bulgular tutarlı değildir. Bazı alışmalar ise OSB’li çocuklarda yüksek serum EGF düzeyleri de raporlamıştır (26–28). Bu çelişkili sonuçlar, OSB’de EGF sinyalinin karmaşık ve heterojen olabileceğini gösterir. EGF; OSB dışında şizofreni, bipolar bozukluk, MDB gibi psikiyatrik hastalıklarda da çalışılmış olup sonuçlar tutarlı değildir. Tüm bu araştırmalar neticesinde EGF’nin psikiyatrik hastalıklarda nöroinflamasyon ile çift yönlü bir ilişkisi olabileceği düşünülmektedir.

Nöroinflamasyon için incelenen diğer bir molek l Epiregulin (EREG), EGF ailesine ait 46 aminoasitli bir peptit büyüme faktörüdür (29). EREG hücre proliferasyonu, büyümesi, farklılaşması, göçü, invazyonu, yara iyileşmesi ve anjiyogenezi gibi süreçleri uyarır (30). EREG ayrıca immün ve inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde rol oynar. EREG, ErbB1 reseptörü aracılığıyla inflamasyonu tetiklemekte ve kronik inflamasyon gelişimine katkıda bulunmaktadır. Nitekim EREG/ErbB1 yolunun bloke edilmesinin çeşitli inflamatuvar hastalıkları baskıladığı, ayrıca inflamatuvar hastalığı bulunan bireylerde EREG’in serum düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (31). EREG, ERK/MAPK yolunu aktive ederek hücre proliferasyonu ile glioblastoma oluşumunu desteklemektedir (32). OSB  zerine gerçekleştirilen genetik çalışmalar da, ERK/MAPK sinyal yolunda yer alan birçok gende mutasyonlar ve kopya sayısı varyasyonları (CNV) tespit etmiştir (33,34). Bu nedenle EREG’in glioblastomada olduğu gibi ERK/MAPK sinyalizasyonundaki değişiklikler aracılığıyla OSB patogenezinde de rol oynayabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde bildiğimiz kadarıyla OSB’li ocuklarda EREG incelemesi yapan tek çalışmada; 6-15 yaş aralığında 91 OSB’li ocuk ve 30 sağlıklı kontrolden oluşan heterojen bir örneklem grubunda proteomik analiz yapılmıştır. Analiz sonucu EGF ve

EREG'in OSB'li çocuklarda arttığı, EREG düzeylerinin OSB semptom şiddeti ile pozitif yönde korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir. Bu bulgular EREG'in OSB patofizyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmekle birlikte, literatürde ilk kez EREG ve OSB arasında böyle bir ilişki kurulmuş olması dikkat çekicidir (35).

Son dönemde yapılan araştırmalar, EREG'in düzenlenmiş hücre ölümü olan kuproptozun önemli bir düzenleyici molekülü olduğunu ortaya koymuştur (32). Kuproptoz, bakır ile ilişkili yeni bir hücre ölüm yolu olup, Ferredoksin-1 (FDX-1), bu sürecin ana düzenleyicisidir (36). Yapılan bir çalışma EREG'in FDX-1'i düzenleyerek kuproptozda rol oynadığını göstermiştir. EREG düzeyi yüksek hücrelerde, kuproptozla ilişkili FDX-1'in azalmış olduğu gösterilmiştir (32). FDX-1'in baskılanması ise, mitokondriyal solunumun azalmasına yol açmaktadır (32).

FDX-1'in psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi yakın zamanda OSB üzerine yapılan bir çalışmada ortaya konmuştur. 2022 yılında gerçekleştirilen bu çalışmada, kuproptoz adı verilen bakır kaynaklı hücre ölümü yolunun OSB ile ilişkisi incelenmiş ve bu yolda yer alan FDX-1'in OSB erken tanısında kullanılabilirliği araştırılmıştır. Makalenin bulgularına göre FDX-1 ekspresyonu, OSB'li insan ve hayvan örneklerinde sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde azalmıştır. Yani OSB'de FDX-1'in baskılandığı rapor edilmiştir (37).

EGF ailesinden olan EREG, hücre proliferasyonu ve farklılaşmasında etkili olan ERK/MAPK sinyal yolunda görev alır. OSB etiyolojisinde de ERK/MAPK sinyal yolunun rol aldığı bilinmesine rağmen, bu yolda görevli EREG ile ilgili literatürde yeterli OSB çalışması yoktur. Ayrıca EREG ve FDX-1 yeni bir düzenlenmiş ölüm yolağı olan kuproptozda görev alan önemli moleküllerdir. Kuproptoz mekanizmasının ise OSB ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Tüm bu bilgilerden yola çıkarak literatürde olan çalışmalarda EGF molekülünün tutarsız sonuçları, EREG ve FDX-1 moleküllerinin OSB'de mevcut çalışma azlığı göz önüne alındığında; EGF, EREG ve FDX-1' i beraber çalışarak inflamasyon-kuproptoz mekanizmalarının OSB ile olan ilişkisini incelemeyi amaçladık. Çalışmamızda EGF, EREG ve FDX-1 düzeylerinin OSB ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması ve bu biyobelirteçlerin periferik inflamatuvar belirteçler olan hs-CRP ve İnterlökin-6 (IL-6) düzeyleriyle ilişkilerinin

değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca bu moleküllerin hastalık şiddetiyle olan ilişkisi de incelenmiştir. Bu çalışma sıklığı giderek artan bu nörogelişimsel bozukluğun etiyolojisini araştırmak ve elde edilen bulgularla tedavi için daha kalıcı çözümler bulmak amacıyla önemlidir. Gelecek biyobelirteç araştırmaları için literatüre katkı sağlayacağı düşünülmüştür.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Otizm Spektrum Bozukluğu

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB), yaşamın erken dönemlerinde başlayan sosyal iletişim ve etkileşim alanlarında belirgin eksikliklere eşlik eden sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar ve ilgi alanları ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur (1).

Otizm terimi Yunanca “ben” anlamına gelen “autos” kelimesinden köken alır ve İsviçreli Psikiyatrist Eugen Bleuler bu terimi ilk kez 1908 yılında şizofreni hastalarında sosyal içe çekilmeyi tanımlamak için kullanmıştır. Leo Kanner 1943 yılında yaşları iki ila sekiz arasında değişen 11 çocuğun davranışlarını ayrıntılı bir şekilde incelemiş ve benzer davranış örüntülerine (insanlarla ilişki kuramama, yüksek seslere ve hareket eden nesnelere aşırı tepki verme, tekrarlayıcı davranışlar) sahip bu olguları “İnfantil Otizm” şeklinde tanımlamıştır (38). Hans Asperger 1944 yılında yayınladığı raporunda ise görünürde iyi sözel yeteneklere sahip fakat belirgin sosyal güçlükleri, motor becerilerde problem ve sınırlı ilgi alanları olan erkek çocuklarını tanımlamış ve bu tabloya “Otistik Psikopati” adını vermiştir. Asperger’in çalışması olguların babalarında da benzer özelliklerin olduğunu söyleyerek geniş otizm fenotipine vurgu yapmasıyla dönüm noktası olmuştur (39). Wing ve Gould 1979’da ilk kez OSB’nin tanımını yapmış; semptomları farklı gruplarda kategorize ederek Wing triadını oluşturmuşlardır:

1. Sosyal etkileşimin kalitesinde bozulma
2. Karşılıklı iletişimde bozulma
3. Kısıtlı ve tekrarlayıcı stereotipler ve ilgi alanları (40)

Sonraki yıllarda birçok araştırmacı benzer özelliklere sahip hastaları tanımlamış olmasına rağmen; olguların hangi psikiyatrik kategoriye ait olduğuna dair önemli tartışmalar yaşanmıştır. Bu nedenle otizm, DSM-II’de (Ruhsal Bozuklukların

Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-1968) “Çocukluk Çağı Şizofrenisi” başlığı altında sınıflandırılmıştır. Kolvin’in 1971’deki öncü çalışması ile (41), otizm ve şizofreni arasındaki temel ayrımlar netleşmiş ve DSM-III’te (1980) otizm “Yaygın Gelişimsel Bozukluk” başlığı altında “İnfanıl Otizm” olarak ayrı bir kategoride sınıflandırılmıştır. DSM-III’te “İnfanıl Otizm” tanısı belirtilerin 30 aydan önce başlaması, sosyal yanıtlara karşılık vermede ve dil gelişiminde yetersizlik, çevresel uyaranlara alışılmadık tepkiler kriterlerinden oluşuyordu. Ancak bu kriterler daha çok küçük yaşta tanı alan ve ağır belirtileri olan çocuklar için uygun olduğundan, 1987’de DSM-III-R ile kriterler genişletilmiş tanının sadece erken çocukluk dönemine özgü olmayıp gelişimsel bir süreç olarak ele alınması gerektiği vurgulanmış ve tanının adı “Otistik Bozukluk” olarak değiştirilmiştir (42). DSM-III-R’de ise otizmlili vakaların belirlenmesinde hatalı pozitif sonuçlar yüksek olduğu için DSM-IV geliştirilirken tanı kriterlerinin duyarlılık ve özgüllük açısından dengeli olması hedeflendi. DSM-IV’te Otizm, Asperger Bozukluğu, Rett Bozukluğu ve Çocukluk Çağı Dezintegratif Bozukluğu; “Yaygın Gelişimsel Bozukluklar” başlığı altında ele alındı. Mayıs 2013’te DSM-V’in yayınlanmasıyla birlikte Yaygın Gelişimsel Bozukluklar sınıfı tek bir tanı kategorisi olan ve Nörogelişimsel Bozukluklar başlığı altında yer alan OSB şemsiye teriminde birleştirilmiş ve OSB; Otistik Bozukluk, Asperger Bozukluğu ve Başka Türli Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk tanımlarını kapsayan genel bir kategori haline gelmiştir. Rett Sendromu ise genetik etiolojisinin tespit edilmesinden dolayı OSB tanı kategorisinden çıkarılmıştır (43).

2.1.2. DSM-V Otizm Spektrum Bozukluğu Tanı Ölçütleri

Tablo 2.1. DSM-V-TR OSB Tanı Ölçütleri

A. Aşağıdaki tüm maddelere uyacak şekilde, şimdi veya geçmişte farklı şekillerde görülen toplumsal iletişim ve toplumsal etkileşimde yetersizlik:
1) Sosyal ve duygusal karşılık vermede yetersizlik (ör. Olağandışı sosyal yaklaşımdan karşılıklı sohbet etmekte yaşanan güçlüğü, duygularını ve duygulanımını paylaşmadaki yetersizlikten, sosyal etkileşime yanıt verememeye kadar değişen yetersizlikler)
2) Sosyal etkileşim için kullanılan sözel olmayan iletişimsel davranışlarda yetersizlik (ör. Anormal sözel ve sözel olmayan iletişim, anormal göz teması ve beden dili, jestleri anlamakta ve kullanmakta eksiklik)
3) İlişkileri geliştirmekte, devam ettirmekte ve anlamakta güçlük (ör. Sosyal ortamlarda uygun davranmamak, hayali oyun paylaşmamak ve arkadaşlık kuramamak, arkadaşlık kurmaya ilgisiz olmak)

Tablo 2.1. (Devamı)

B. En az iki tanesinin var olmasını gerektiren, şimdi veya geçmişte kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlar, ilgiler ya da etkinlikler
1) Basmakalıp veya tekrarlayıcı motor hareketler, nesne kullanımı veya konuşma (ör. Basit motor stereotipiler, oyuncakları dizme veya çevirme, ekolali, idiyosentrik cümleler)
2) Aynı olmakta ısrar etme, rutine sıkı sıkıya bağlı olma veya ritüelleşmiş sözel ve sözel olmayan davranışlar (ör. küçük değişimlerde aşırı kaygı, geçişlerde zorluk, katı düşünce tarzı, selamlaşma ritüelleri, her gün aynı yolu veya aynı yemeği tercih etme)
3) Konu veya yoğunluk açısından sıradışı olan kısıtlı, sabitlenmiş ilgiler (ör. yaygın olmayan objelere sıradışı aşırı bağlılık, aşırı tekrarlayıcı veya kısıtlı ilgiler)
4) Duyusal olarak fazla ya da az duyarlılık veya çevrenin duyusal boyutuna aşırı ilgi (ör. acıya/sıcağa aşırı duyarsızlık, belirli ses veya dokunuşlara karşı beklenmedik tepki, objeleri aşırı koklama veya objelere aşırı dokunma, ışık veya hareketle görsel olarak çok meşgul olma)
C. Belirtiler gelişimin erken evrelerinde var olmalı (sosyal beklentiler sınırları aşındırmaya kadar fark edilmemiş veya daha sonra öğrendiği tekniklerle maskelenmiş olabilir.)
D. Belirtiler sosyal, mesleki ve başka önemli alanlarda klinik olarak anlamlı düzeyde işlev kaybına yol açmalıdır.
E. Bu bozukluk zihinsel yetersizlik veya genel gelişimsel gecikme sebebi ile olmamalıdır. Zihinsel yetersizlik ve OSB sıklıkla bir arada görülür ancak OSB ve zihinsel engellilik tanısının birarada konması için sosyal iletişimsel düzeyin genel gelişimin altında olması gerekir.
Not: DSM-IV'e göre Otistik Bozukluk, Asperger Bozukluğu ve YGB-BTA tanısı almış hastalara OSB tanısı verilmelidir. Sosyal iletişimsel alanda problem olan ancak OSB tanısı almayanlar sosyal (pragmatik) iletişimsel bozukluk açısından değerlendirilmelidirler.
Ayrıca: Zihinsel yetersizliğin eşlik edip etmediğini, Dil yetersizliğin eşlik edip etmediğini, Bilinen bir tıbbi, genetik veya çevresel faktörün eşlik edip etmediğini, Başka nörogelişimsel, psikiyatrik veya davranışsal durumları olup olmadığını, Katatoninin eşlik edip etmediğini belirtin.
Şiddet: Sosyal iletişimsel yetersizlikler ve kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlara göre belirlenir: Çok ciddi düzeyde desteğe gereksinimi var. Ciddi desteğe gereksinimi var. Destek gereksinimi var.

2.1.3. Epidemiyoloji

Geçmişte OSB'nin nadir görülen bir bozukluk olduğu düşünülmektedirken, son araştırmalar OSB prevalansının arttığını ortaya koymaktadır. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol Merkezi'nin (CDC) Otizm ve Gelişimsel Bozukluklar

İzlem Ağı (ADMM) verilerine göre 2000 yılında OSB sıklığı 1/150, 2008 yılında 1/88 iken 2018 yılında bu oran 1/44'e kadar yükselmiştir. 2023'te yayınlanan güncel verilerde ise OSB sıklığı 2020 yılı için 1/36 (erkek çocuklarının yaklaşık %4'ü ve kız çocuklarının yaklaşık %1'i) olarak güncellenmiştir (2). Ülkemizde yapılan 16-36 aylık çocukların incelendiği bir çalışmada ise OSB sıklığı 1/117 olarak tespit edilmiştir (44). OSB prevalansındaki artışa katkıda bulunan faktörler arasında toplumda farkındalığın ve halk sağlığı müdahalelerinin artması, tanı kriterlerindeki değişikliklerle birlikte tanısal sınırların genişlemesi, daha hafif formların daha sık teşhis edilmesi ve daha önce yeterince tanı konmamış cinsiyet, coğrafya, etnik köken veya sosyoekonomik düzey gibi gruplarda OSB tanısının artması yer almaktadır (45).

Epidemiyolojik çalışmalar OSB'nin erkeklerde kızlara kıyasla daha yaygın olduğunu öne sürmektedir. Bu çalışmalarda bildirilen erkek/kız oranları 2:1 ile 5:1 arasında değişmekte olup, Küresel Hastalık Yüğü çalışmasında bu oran 4:1 olarak saptanmıştır (1). Fombonne yaptığı çalışmada ise erkek/kız cinsiyet oranının normal bilişsel gelişim gösterenlerde 5.75, bilişsel gelişim geriliği olanlarda ise erkek/kız oranının 1.9 olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada ayrıca OSB'nin kız çocuklarında daha ağır klinik seyrirde seyrettiği ve daha sık bilişsel gelişim geriliğinin eşlik ettiği saptanmıştır (46).

2.1.4. Etiyopatogenez

OSB'nin kesin nedeni henüz belirlenememiş olsa da, bu durumun çok faktörlü ve poligenik bir beyin hastalığı olduğu bilinmektedir.

2.1.4.1. Genetik Faktörler

Folstein ve Rutter tarafından 1977'de gerçekleştirilen OSB'de ikiz çalışması, OSB'nin genetik bir temele sahip olduğunu açıkça ortaya koyan ilk çalışma olmuştur (47). 2016'da yayınlanan Tick ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanaliz çalışmasında OSB'nin kalıtsallık oranının %64-91 arasında olduğu bildirilmiştir (48). OSB'li çocukların kardeşlerinde otizm görülme riskinin yaklaşık 22 kat arttığı bulunmuştur.

Bu durum OSB'nin etiyolojisinde genetik faktörlerin rol oynadığı yönündeki bilgiyi desteklemektedir (3).

OSB olan hastaların yaklaşık %25–35'inde genetik etiyoloji tanımlanabilmektedir (49). OSB'nin tanımlanabilen genetik nedenleri, yaklaşık %5 oranında gözlemlenebilen kromozomal anormallikler, %10–20 oranında kopya sayısı varyasyonları (CNV), yani submikroskopik delesyonlar ve duplikasyonlar ve yaklaşık %5 oranında tek gen bozuklukları olmak üzere üç gruba ayrılabilir (50). Kromozom çalışmaları 2, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 11, 15, 17, 22, X kromozomlarını OSB ile ilişkilendirmiştir (51).

Klinik uygulamada, CNV'leri tespit etmek için çoğunlukla kromozom mikrodizisi analizi (CMA) kullanılır ve CNV'ler yani delesyonlar veya duplikasyonlar (gen dizisindeki silinmeler ve çoğalmalar), insan genomunda nispeten yaygın olup biyolojik çeşitlilik açısından önemli bir rol oynar. CNV'lerin %95'i genel popülasyonda %5'ten daha yüksek bir sıklıkta görülen “yaygın varyantlar”dır. CNV'lerin %4'ü popülasyonun %1–4'ünde bulunurken, kalan %1'i “nadir/özel varyantlar” olarak tanımlanır ve genellikle sadece tek bir bireyde veya ailede ortaya çıkar. Bu “nadir varyantlar,” de novo veya kalıtsal yolla meydana gelebilir (52). Nadir CNV'lerin, duplikasyon ve delesyon ile gen ekspresyonunu bozarak; zihinsel yetersizlik (ZY), OSB, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), epilepsi, şizofreni ve bipolar bozukluk gibi nörogelişimsel ve psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (53). Nörotipik popülasyonlarla OSB tanılı bireylerin karşılaştırıldığı büyük ölçekli çalışmalarda, OSB hastalarında CNV oranlarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalar, CNV'lerin genel sıklığını %8 ile %21 arasında bildirmiş ve tespit edilen CNV'lerin %10'unun klinik olarak anlamlı olduğu değerlendirilmiştir (52). Güncel çalışmalarda 15q11-q13 maternal duplikasyonun OSB'nin en sık görülen nedeni olduğu, 16p11.2 mikroduplikasyonu veya mikrolelesyonun ise OSB ve şizofreni ile ilişkili olduğu, 7q11.23 delesyonunun Williams sendromundan sorumlu olduğu, duplikasyonunun ise OSB ve konuşma gecikmesiyle ilişkili olduğu belirtilmektedir. 22q11.2 delesyonu DiGeorge sendromu; OSB, şizofreni ve DEHB ile ilişkilidir.

Duplikasyonun semptomları ise çok heterojendir ancak çoğunlukla ZY ve OSB'ye yol açar (54).

Tek bir gen mutasyonundan kaynaklanan birçok sendrom da OSB riskini arttırmaktadır. OSB ile en sık ilişkilendirilen sendromlar arasında FMR1 genindeki mutasyonla ortaya çıkan Frajil X Sendromu, MECP2 genindeki mutasyonla ilişkili Rett Sendromu, TSC1 veya TSC2 gen mutasyonlarının yol açtığı Tüberoskleroz Sendromu, NF1 genindeki mutasyonla bağlantılı Nörofibromatozis Tip 1 ve CACNA1C genindeki mutasyonun neden olduğu Timothy Sendromu bulunmaktadır (55).

2.1.4.2. Nörobiyolojik Faktörler

2.1.4.2.1. Nöroanatomik Faktörler

OSB, karmaşık bir nörogelişimsel bozukluk olup, etiyolojisinde nöroanatomik değişiklikler önemli bir yer tutmaktadır. Son yıllarda yapılan nöroanatomik çalışmalar, OSB'de beynin yapısal ve işlevsel özelliklerine dair önemli ipuçları sağlamıştır. OSB’de beyin gelişimi üzerine yapılan araştırmalar, erken çocukluk döneminde 2-4 yaş arasında beyinde anormal bir büyüme olduğunu ancak ergenlik dönemine (12-16 yaş) gelindiğinde beyin hacminde hafif bir küçülme gözlemlendiğini ortaya koymaktadır (4). Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) çalışmalarının yanı sıra meta-analizler ve ölüm sonrası beyin incelemeleri de bu erken dönem (2-6 yaş) beyin büyümesini desteklemektedir (56). Baş çevresi analizlerine dayanarak yapılan çalışmalarda, beyin büyümesinin çoğu vakada doğum esnasında mevcut olmadığını ancak doğum sonrası ilk iki yıl içinde büyümenin başladığı keşfedilmiştir (57). Birçok MRG çalışması sosyal, duygusal, dil ve iletişim becerilerinin gelişimini sağlayan temel bölgelerde; özellikle frontal korteks, temporal korteks ve amigdalada, erken dönemlerde anormal bir büyüme olduğunu ortaya koymuştur (58). Son dönem araştırmalar ise OSB’de yaşa özgü anatomik değişikliklerin olduğunu öne sürmüştür; Courchesne ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile erken yaşlarda beynin anormal bir şekilde aşırı büyüme gösterdiği ancak ergenlik ve erken yetişkinlik döneminde ise anormal bir küçülme ve muhtemel dejenerasyon yaşandığı bildirilmiştir (59).

Kortikal Bağlantı Eksikliği Teorisi; OSB'de karmaşık bilişsel süreçlerin, kortikal alanlar arasındaki koordinasyon ve iletişim yoluyla gerçekleştirildiğini ve bu iletişimin OSB'li bireylerdeki yetersizliğini ele almaktadır. Bu teoriye göre başta frontal ve parietal bölgeler arasında olmak üzere birçok beyin bölgesinde bağlantı yetersizliği bulunmaktadır. Bu bağlantı yetersizliğini telafi etmek için oksipital bölge gibi beynin arka bölümleri daha çok çalışmaktadır. Bu durum da OSB'li bireylerin bilgi edinme ve işleme, bilişsel esneklik, yürütücü işlevler ve zihin kuramı gibi karmaşık bilişsel işlevlerdeki yetersizliğini ve görsel-mekansal becerileri alanında ise daha iyi olmasını açıklamaya çalışmaktadır (60).

2.1.4.2.2. Nörofizyolojik Faktörler

Elektroensefalografi (EEG); OSB etiyolojisinde yer alan nörofizyolojiyi daha iyi anlamamıza katkıda bulunur. Epilepsi ve OSB komorbiditesi %5 ile %46 arasında değişkenlik göstermektedir. OSB'de klinik olarak nöbet olsun ya da olmasın epileptiform aktivitelerin görülme oranı %60'a kadar çıkabilmektedir ve bu durum altta yatan patolojinin de ötesinde bilişsel ve davranışsal bozulmalara yol açabilir (5). OSB ve ZY komorbiditesi olan hastalarda epilepsi görülme oranı %21,5 iken, ZY olmayan OSB'li hastalarda epilepsi görülme oranı %8 olarak bildirilmiştir (61). Viscidi ve arkadaşları, IQ ile epilepsi arasında negatif korelasyon olduğunu tespit etmiş ve IQ'da her bir standart sapmalık artışın, 10 yaşından büyük çocuklarda epilepsi riskini %47 oranında azalttığını bulmuşlardır (62). Bu sonuçlar epilepsi ve epileptiform aktivitelerin regresyon yaşayan çocuklarda daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalarla tutarlıdır. OSB ve epilepsinin ortak etiyolojisi olarak ise GABAerjik internöronların olgunlaşmasındaki kusurlar veya GABA reseptör fonksiyonlarındaki bozuklukların neden olduğu eksitator/inhibitör dengesizliği gibi nörolojik süreçlerin sonucu olduğu düşünülmektedir (63).

2.1.4.2.3. Nörokimyasal Faktörler

OSB'nin etiyolojisinde en çok araştırılan nörotransmitterler serotonin, dopamin, glutamat ve GABA (Gama Amino Butirik Asit) olmuştur. OSB'de nörokimyasal araştırmalar arasında en tutarlı bulgu ise, çocukların yaklaşık üçte

birinde yüksek periferik serotonin seviyelerinin saptanmasıdır (6). Ayrıca bu bulgu anne karnında kokain ve alkol gibi kan serotonin seviyelerini yükselten maddelere maruz kalmanın, çocuklarda OSB oranlarını arttırdığı bilgisi ile de tutarlıdır (64).

OSB'nin altta yatan sebeplerinden biri olarak da dopaminerjik sistemdeki işlev bozukluğu düşünülmekte olup, bunun sebeplerinden birisi olarak kronik amfetamin kullanıcılarının ve Parkinsonlu hastaların dopamin replasman tedavisi sonrası ‘‘punding’’ denilen mekanik nesnelerle tekrarlayıcı bir şekilde uğraşma, sıradan nesneleri ele alıp inceleme, aşırı düzeyde bakım yapma gibi bir dizi stereotipik davranışın; OSB'lilerde gözlemlenen tekrarlayıcı davranışları, sınırlı ilgi alanlarını ve sıkı rutinlere bağlılığı anımsatmasıdır. OSB'de dopamin disfonksiyonunu düşündüren bir diğer sebep ise OSB'de görülen hiperaktivite ve stereotipilerin dopaminerjik aktivitede artış ile ilişkili olması ve beyin omurilik sıvısında dopaminin metaboliti olan homovanilik asit (HVA) düzeyinin yüksek saptanmasıdır (65).

OSB'de uyarılma ve inhibisyon arasında bir dengesizlik olduğu, bu dengesizliğin sebebi olarak beynin temel eksitator nörotransmitteri olan glutamaterjik sinyal iletimindeki artış veya beynin temel inhibitör nörotransmitteri olan GABAerjik sinyal iletimindeki azalmaya bağlı olarak inhibisyondaki düşüşten kaynaklanabileceği bildirilmiştir (66).

2.1.4.2.4. Nöroendokrinolojik Faktörler

OSB'nin erkeklerde daha sık görülmesi, ‘‘aşırı erkek beyni’’ teorisi ile OSB tanısı alan erkek olgulara ait amniyon sıvısında fetal androjen düzeyinin tipik gelişen bireylerden daha yüksek olması ile açıklanmaya çalışılmıştır. Strese maruz kalmış aşırı uyarılmış amigdalanın fetal androjenlere maruz kalması ile sosyal çekilme bulgularına yol açtığı öne sürülmüştür (7).

2.1.4.2.5. Nöroimmünolojik Faktörler

Araştırmalar, bağışıklık sistemi bozuklukları ile OSB arasında bir ilişki olduğunu ilk olarak 40 yıl önce vurgulamıştır. Sıklıkla çalışmalarda OSB'li bireylerde

artmış proinflatuar sitokin ve azalmış antiinflatuar sitokin konsantrasyonları bulunmuştur. Çalışmalar, özellikle OSB’de proinflatuar sitokin profili olduğunu; otoimmüniteyle ilişkili olan IL-5 ve IL-17 düzeylerinin yükseldiğini, ayrıca IL-1 β , IL-6, IL-10, monosit kemotaktik protein (MCP), IL-23, transformasyon büyüme faktörü- β 1 (TGF- β 1), tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör-1 (GM-CSF-1)’in konsantrasyon artışı ise sosyal işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir (8).

Bağışıklık konusunda araştırma alanlarından biri de doğum öncesi döneme odaklanmaktır. Gebeliğin ilk trimesterinde annede viral enfeksiyon nedeniyle ortaya çıkan akut bağışıklık aktivasyonunun çocukta OSB gelişme riskini arttırdığı bildirilmiştir. 40.000’den fazla OSB vakasının dahil edildiği güncel bir meta-analiz, gebelik sırasında geçirilen enfeksiyonun OSB riskini artırdığını ve enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatışın bu riski daha da yükselttiğini, enfeksiyonun proinflatuar sitokinlerin salınımına ve annenin kan dolaşımında Th17 hücrelerinin aktivasyonuna neden olduğunu ve bu sürecin hastalık gelişimi için bir tetikleyici olarak görüldüğü belirtilmektedir (67). Bunun yanı sıra, ailede otoimmün hastalık öyküsü de OSB patogenezinde rol oynayabilir. Romatoid artrit (RA), Çölyak hastalığı ve tip-1 Diyabetes Mellitus (DM) öyküsü olan annelerin çocuklarında OSB riskinin arttığı bildirilmiştir (68).

2.1.4.3. Epigenetik ve Çevresel Faktörler

Gelişmekte olan beynin çevresel faktörlere karşı hassasiyeti göz önüne alındığında, çevresel etkenler ile OSB arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Ancak çevresel faktörlerin tek başına OSB’e neden olmaktan ziyade, genetik yatkınlıkla birleştiğinde OSB gelişme riskini arttırdığı düşünülmektedir. Çevresel etkenlerin OSB üzerindeki etkisini açıklayan mekanizmalar arasında gen-çevre etkileşimi, oksidatif stres, inflamasyon, hipoksi/iskemi, endokrin sistemdeki bozulmalar, nörotransmitter dengesizlikler ve sinyal yollarındaki düzensizlikler yer almaktadır (9).

Epigenetik mekanizmalar, DNA dizisini değiştirmeden gen ekspresyonunu etkileyen değişikliklerdir ve sinir sisteminin normal gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünölmektedir. Bazı çevresel risk faktörlerinin, epigenetik mekanizmalar yoluyla nörogelişimi etkileyerek OSB gelişimine katkıda bulunabileceği öne sürölmektedir. Örneğin, OSB için güçlü bir risk faktörü olarak kabul edilen valproat, histon deasetilazı inhibe ederek folik asit metabolizmasını bozmakta ve her iki mekanizma da epigenetik modifikasyonlarda belirgin değişikliklere yol açmaktadır (69). Yardımcı üreme teknikleri ve annedeki göç kaynaklı stresin de epigenetik değişikliklerle ilişkili olduğu gösterilmiş olmakla birlikte, bu ilişkinin OSB açısından klinik öneminin net olmadığı belirtilmektedir (70).

OSB’de çevresel risk faktörleri ile ilgili yapılan çalışmalarda kanıt düzeyi en yüksek ve en tutarlı bulgu ileri ebeveyn yaşıdır. Wu ve arkadaşlarının yaptığı meta-analize göre ileri ebeveyn yaşı OSB riskinde artış ile ilişkilendirilmiş; babanın yaşındaki 10 yıllık bir azalma OSB riskini %26 oranında azaltırken, anne ve baba yaşındaki 10 yıllık bir artış sırasıyla %18 ve %21 oranında daha yüksek OSB riski ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular hem anne hem de baba yaşının artmasının ocuklarda OSB riskini arttırabileceğini göstermektedir (71). Ebeveyn yaşı ile OSB gelişme riski arasındaki ilişkiye dair çeşitli mekanizmalar öne sürölmüştür. Baba yaşına bağlı risk artışının en sık önerilen mekanizmaları, yaşla birlikte artan de novo mutasyon oranları ve epigenetik değişiklikler olarak belirtilirken; anne yaşının etkisini açıklayan mekanizmalar arasında, yaşla birlikte artan genomik değişiklikler, hava kirliliği veya ilaç kullanımı gibi çevresel faktörlere uzun süreli maruziyet, ileri yaş gebeliklerde daha sık gözlenen perinatal ve obstetrik komplikasyonlar, anne yaşının ilerlemesiyle birlikte otoimmün hastalıklar, metabolik bozukluklar ve beslenme eksiklikleri gibi OSB ile ilişkili durumlara daha fazla maruz kalınması olarak belirtilmiştir (72). Ayrıca ebeveynler arasındaki yaş farkının 10 yıl ve daha fazla olması durumunda da OSB riskinin arttığı bildirilmiştir (73). Yapılan bir çalışmada ise baba veya anne yaşından bağımsız olarak ileri dede yaşı ile OSB riski arasında da anlamlı bir ilişki saptanmıştır (74).

Prenatal dönemde valproat maruziyeti, annenin Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSGI) kullanımı, özellikle ilk trimestırda maruz kalınan kurşun, cıva,

arsenik gibi ağır metal, pestisit ve hava kirliliği maruziyeti, annede obezite, DM, hipertansiyon olması, maternal enfeksiyon öyküsü, alkol/madde ve tütün kullanımı başlıca OSB gelişimi için çevresel risk faktörleri arasındadır (75). Perinatal ve postnatal dönem çevresel risk faktörleri arasında ise sezaryen doğum, gebelik haftasının ≤ 36 hafta olması, indüklenmiş doğum ve doğum eyleminin olmaması, makat geliş, preeklampsi, düşük doğum ağırlığı, doğum sonrası kanama ve erkek cinsiyet yer almaktadır (76). Gebelikten önce 4 hafta ile gebelikten sonraki 8 hafta arası folik asit takviyesi kullanımı, paritenin ≥ 4 olması ve kız cinsiyetin ise OSB açısından koruyucu faktörler olduğu belirtilmiştir (75,76). Yapılan çalışmalarda aşılarla OSB arasında hiçbir ilişki saptanmamış, hatta bu nedenle aşılarla ara verilen ülkelerde OSB sıklığında artış olduğu bildirilmiştir (77).

2.1.5. Klinik Görünüm

OSB semptomları cinsiyet, yaş, bilişsel düzey ve eşlik eden psikiyatrik hastalıklar gibi bireysel özelliklere bağlı olarak geniş bir yelpazede farklılık göstermektedir (78). OSB belirtileri genellikle bebeklik döneminde ortaya çıkmakta olup tanı süreci çoğunlukla erken çocukluk döneminde tamamlanmaktadır. Sistematik incelemeler, OSB'li çocukların %85'inde gelişimsel problemlerin 3 yaşından önce fark edildiğini ancak yalnızca %40 ila %45'inin bu yaşa kadar kesin bir tanı alabildiğini ortaya koymakta ve OSB tanısının ortalama olarak 4 ila 5 yaş civarında konulduğunu bildirmektedir (79).

OSB'nin belirti yelpazesindeki geniş bireysel farklılıklar göz önüne alındığında, yaşamın erken dönemlerinde OSB'nin en iyi öngörücüsü, tipik sosyal davranışların yokluğu veya gecikmesidir. Ancak bu durum tanıyı daha da karmaşık hale getirebilir çünkü OSB tanısı koyarken var olan belirti ve davranışları değil, gelişimsel olarak beklenen ancak görülmeyen davranışları belirlemek gerekmektedir. Örneğin ilgi çekici bir nesneye işaret etmeme, adıyla çağrıldığında tepki vermeme, sosyal etkileşimde bulunmama ve olağan göz teması kurmama gibi eksiklikler OSB için daha ayırt edici olabilir. Buna karşılık, nesnelerle tekrarlayıcı hareketler yapma, motor stereotipler ve duyuşsal ilgi gibi daha belirgin belirtiler de gözlenebilir (80).

Ebeveynlerin ilk fark ettiği belirtiler arasında genellikle dil gelişiminde gecikme, göz temasının olmaması veya isme tepki vermeme gibi iletişim ve sosyal alanlardaki eksiklikler ve oyun becerilerindeki yetersizlikler yer almaktadır (81). Özellikle OSB’li küçük çocuklar daha az sembolik (örneğin bebekle oynama) ve daha fazla neden-sonuç ilişkisine dayalı oyunlar sergileme eğilimindedir. Ayrıca hayali oyun oynama becerisinde gecikmeler görülebilir. OSB’li çocuklar, taklit içeren hayali oyunlara (örneğin ebeveyn rolü yapma, yemek pişirme ya da temizlik yapma gibi temsili oyunlar) daha az ilgi gösterebilir ya da bu tür oyunları sınırlı bir şekilde oynayabilirler. Sosyal iletişimde görülen temel eksiklikler arasında, ortak dikkat becerilerinde gerilik (bir nesneye veya aktiviteye başkalarının ilgisini çekme yetisinin zayıf olması), fiziksel sosyal oyunları başlatma ve sürdürmede güçlük (örneğin ce-e oyunu veya motor taklit içeren oyunlar) yer almaktadır. Bu çocuklar tipik gelişimde görülen çeşitli jestleri kullanmaz ve sözel dil gecikmesini telafi etmek için bu jestleri devreye sokmazlar (82). Akran etkileşimleri açısından değerlendirildiğinde, bazı çocuklar diğer çocukları izleme ve onlara yaklaşma konusunda ilgi göstermeyebilir veya sadece uzaktan izleyip onlarla etkileşime girme girişiminde bulunmayabilir. Akranların sosyal girişimlerine verdikleri tepkiler tutarsız ya da seyrek olabilir.

OSB belirtilerinin bazıları da, nesnelerin tekrarlayıcı kullanımıyla ilgilidir. Örneğin nesneleri döndürme, tekrar tekrar yere bırakma veya sıraya dizme gibi davranışlar erken dönemde sıkça gözlenebilir (83). Erken çocukluk döneminde tekrarlayıcı motor hareketler yaygın olarak görülse de, özellikle el ve parmakları içeren hareketlerin (örneğin parmak açma-kapama veya el duruşları) tüm vücut hareketlerinden daha belirgin bir OSB göstergesi olduğu bulunmuştur (84).

Konuşma becerisi gelişmeye başlamış çocuklarda, tekrarlayıcı veya basmakalıp konuşma örüntüleri gözlemlenebilir. Bunlar arasında hemen veya gecikmiş ekolali (başkalarının söylediklerini tekrar etme), zamirlerin ters kullanımı (örneğin, “sen” yerine “ben” demek) ve alışılmadık dil kullanımı yer alır. Konuşma becerisi gelişmemiş çocuklar ise bazen tekrarlayıcı anlamsız sesler, alışılmadık mırıldanmalar veya kendini uyarıcı amaçlı açık ünlü sesleri çıkarabilirler. Bununla birlikte bazı OSB’li çocuklar çamaşır makineleri veya elbise askıları gibi alışılmadık nesnelere yönelik aşırı ilgi veya bağlanma gösterebilirler.

Aynılıkta ısrar etme veya küçük değişikliklere karşı aşırı tepki verme davranışları, erken dönemde tekrarlayıcı motor hareketler ve nesnelerin tekrarlayıcı kullanımı kadar yaygın olmasa da, tipik gelişim gösteren veya OSB dışındaki gelişimsel bozuklukları olan çocuklara kıyasla daha sık görülür. Ayrıca OSB’li çocuklarda işitsel, görsel, dokunsal, tat ve koku duyularına karşı aşırı duyarlılık yaygın görülen bir durumdur (78).

2.1.6. Ayırıcı Tanı

OSB tanısı, yalnızca DSM-V tanı kriterlerinin karşılandığı ve diğer bozuklukların yeterince dışlandığı durumlarda konulmalı, ayırıcı tanıda dikkatli olunmalıdır. Gelişimsel dil bozuklukları, sosyal becerileri etkileyerek OSB ile karışabilir. Bu ayrımı yapmak özellikle okul öncesi dönemde zor olsa da dil bozukluklarını OSB’den ayıran özellikler sosyal becerilerin OSB’li gruba göre daha iyi olması ve sözel olmayan becerilere sahip olmasıdır (85).

Sosyal Pragmatik İletişim Bozukluğu (SPİB), pragmatik dil becerilerindeki eksiklikler ile karakterizedir. Bu bozukluğa sahip bireyler konuşma sırasında sıra alma, mecaz ve deyimleri anlama, selamlaşma gibi sosyal dil kurallarına uygun davranma gibi alanlarda güçlük çekerler. SPİB’nin belirtileri, OSB’nin sosyal-iletişim alanındaki belirtileriyle örtüşebilir. Ancak SPİB’de tekrarlayıcı ve kısıtlı davranışlar gözlenmez, OSB’de sosyal iletişim becerilerinin yanı sıra tekrarlayıcı davranışlar ve özel ilgi alanları vardır (86).

ZY, bilişsel ve uyumsal işlevlerdeki yetersizliklerle karakterizedir ve hafiften ağıra değişen derecelerde görülebilir. ZY, OSB ile sıkça bir arada görülmektedir. ZY ve OSB arasındaki tanıyı netleştirmek için bireyde “sosyal iletişim zorlukları, bireyin genel gelişim düzeyine göre beklenenden daha belirgin mi?” ve “kısıtlı/tekrarlayıcı davranışlar ve özel ilgi alanları mevcut mu” gibi sorulara dikkat edilmelidir. ZY bireylerde OSB’li bireylere göre göz teması, ortak dikkat ve çevreye ilgi daha iyi durumdadır. Ayrıca OSB’li çocukların çoğu erken motor becerileri zamanında kazanırken, ZY’de motor becerilerde gecikmeler yaygındır. ZY ve OSB ayrımını doğru yapabilmek için, bireyin genel bilişsel düzeyi ile sosyal iletişim becerileri

arasındaki farklar değerlendirilmelidir. Eğer sosyal etkileşim ve iletişim becerileri bireyin genel zihinsel seviyesine kıyasla belirgin şekilde daha düşükse, ek olarak OSB tanısı düşünülmelidir (86).

Tepkisel Bağlanma Bozukluğu (TBB) olan çocuklar, yetersiz ve patojenik bakım sonrası bağlanma eksiklikleri ve uygunsuz sosyal tepkiler gösterebilir ve bu durum OSB ile karışabilir. Ancak TBB’da çocuğa yeterli bakım sağlandığında semptomlar önemli ölçüde düzelir, OSB’de ise sosyal etkileşimdeki bozukluklar bakım koşullarından bağımsız ve kalıcıdır (85).

Obsesif Kompulsif Bozuklukta (OKB) görülen tekrarlayıcı davranışlar OSB ile ayırıcı tanı yapmayı gerektirir ve OKB, OSB’ye kıyasla daha geç başlangıç gösterir. Aynı zamanda OKB’de sosyal ve iletişimsel bozukluklar tipik değildir. OKB’deki tekrarlayıcı davranışlar ego-distoniktir (kişinin bunları rahatsız edici bulması), OSB’de ise bu davranışlar genellikle ego-sintoniktir yani çocuk için rahatsız edici değildir, aksine hoşnutluk verir (85).

Selektif Mutizm (SM) ve OSB, bazı iletişim zorluklarını paylaştıkları için ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken durumlar arasındadır. SM, belirli ortamlarda konuşmama (örneğin okulda) ancak diğer ortamlarda (örneğin evde) konuşabilme ile karakterizedir. OSB’de iletişim güçlükleri her ortamda ve erken dönemde başlarken, SM’de iletişim kaygıya bağlı olarak belirli ortamlarda ortaya çıkar ve genellikle ilerleyen yaşlarda fark edilir. Bu nedenle ayrıntılı gelişimsel öykü almak ve semptomların hangi ortamlarda, nasıl ortaya çıktığını değerlendirmek tanısal ayrımı sağlamak açısından kritik öneme sahiptir (86).

Çocukluk Başlangıçlı Şizofreni (ÇBŞ) ve OSB, sosyal bozukluklar ve sıra dışı düşünce biçimleri nedeniyle karışabilir, ayırıcı tanısını yapmak için detaylı bir gelişimsel öykü alınması gereklidir, OSB’de var olan sorunların erken gelişimsel dönemde başlaması, ÇBŞ’de ise sorunların daha sonra gelişmesi önemlidir. Ayrıca OSB’de sanrılar ve halüsinasyonlar nadirdir, ÇBŞ’de ise belirgin psikotik belirtiler görülür (85). Bu farklılıklar göz önüne alınarak, OSB ile benzer özellikler taşıyan psikiyatrik bozuklukların ayırıcı tanısı dikkatle yapılmalıdır.

2.1.7. Eşlik Eden Hastalıklar

OSB tanısı almış bireylerde eşlik eden psikiyatrik ve tıbbi bozukluklar yaygın olarak görülmektedir. OSB'li bireylerin %70'inde eşlik eden bir psikiyatrik bozukluk olduğu, %41'inde eşlik eden iki psikiyatrik bozukluğun bulunduğu, %24'ünde ise üç veya daha fazla eşlik eden psikiyatrik bozukluğa sahip olduğu gösterilmiştir (87). Çok sayıda çalışma, komorbiditelerin hem OSB'li bireylere hem de onların çevresindeki kişilere yaşam kalitesi ve ekonomik yük açısından olumsuz etkileri olduğunu ortaya koymuştur, bu nedenle erken tanı ve müdahale ile yaşam kalitesini arttırmak başlıca hedef olmalıdır (88). OSB'li bireylerde yapılan 96 çalışmanın meta-analizine göre OSB'e %28 DEHB, %20 anksiyete bozuklukları, %13 uyku bozuklukları, %12 dürtü kontrol ve yıkıcı davranış bozuklukları, %11 depresif bozukluklar, %9 OKB, %5 bipolar bozukluk, %4 şizofreni (89), %45 ZY ve %6,5 Tourette Sendromu (TS) eşlik ettiği bildirilmiştir (90).

OSB'li bireylerde intihar riski genel popülasyona göre en az 3 kat daha fazladır. Yetişkin OSB'li bireylerde intihar düşüncelerinin yaygınlığı %66 olarak bildirilmektedir. İntihar girişimleri ve kendine zarar verme davranışları, özellikle ergenlik ve yetişkinlik döneminde ciddi bir risk oluşturmaktadır. Bu nedenle özellikle ergenler ve yetişkinler düzenli olarak anksiyete, depresyon ve intihar düşünceleri açısından değerlendirilmelidir (86).

Son zamanlarda yapılan bir meta-analize göre OSB'e en sık eşlik eden tıbbi tanının epilepsi olduğu, ZY'i olan OSB'li bireylerde epilepsi prevalansı %23.7, zihinsel yetersizliğin eşlik etmediği OSB'li bireylerde ise epilepsi prevalansı %8.9 olarak bulunmuştur. Epilepside OSB riskinin en yüksek olduğu grup ZY'li bireylerdir. Ancak ZY eşlik etmese dahi, epilepsisi olan bireylerde OSB riski, genel popülasyona kıyasla önemli ölçüde daha yüksektir. Çalışmalarda epilepsisi olan çocukların yaklaşık %4-5'inin OSB'li olduğu bildirilmiştir (91).

OSB'li olan çocuklarda gastrointestinal (GI) semptomlarla ilgili çalışmalar OSB'li çocukların genel GI semptomlar açısından daha yüksek risk taşıdığını ve bu popülasyonun özellikle karın ağrısı, kabızlık ve ishal gibi spesifik semptomlara daha

yatkın olabileceğini göstermektedir. Araştırma sonuçlarına göre OSB'lilerde kabızlık ve ishal üç kat daha sık görülürken, karın ağrısı şikayetinin ise iki kat daha sık görüldüğü rapor edilmiştir (92).

Tıbbi durumlar, OSB'e özgü semptomları şiddetlendirebilir. Örneğin sindirim problemleri veya ağrı, sinirlilik ve kendine zarar verme davranışlarını tetikleyebilir. Davranış değişiklikleri, altta yatan tıbbi bir durumu gösterebilir. Bu nedenle OSB'li bireylerin sağlık yönetimi bütüncül bir yaklaşımla ele alınmalı ve hem ruhsal hem de fiziksel sağlık ihtiyaçlarına dikkat edilmelidir (86).

2.1.8. Tedavi ve Klinik Seyir

OSB'nin tedavisinde multidisipliner bir yaklaşım benimsenmekte olup, müdahaleler genellikle bireyselleştirilmiş tedavi planlarına dayanır. OSB'li bireylerin becerilerini, yeteneklerini ve yaşam kalitelerini arttırmaya yönelik birçok yaklaşım mevcuttur. Bu yaklaşımlar aileleri, klinisyenleri ve eğitimcileri kapsar (93). Tanı konar konmaz veya şüpheli tanı durumunda bile mümkün olan en kısa sürede tedaviye başlanmasının önemi konusunda görüş birliği vardır (94).

Eğitim ve davranışsal müdahaleler; iletişim, sosyal beceriler, oyun, günlük yaşam yeterlilikleri, akademik beceriler ve uygunsuz davranışların ele alınmasında merkezi bir rol oynamaktadır (95). Davranışsal-eğitsel tedavi yöntemleri uzun süreli, aralıksız ve yoğun programlar şeklinde uygulanmaktadır.

Uygulamalı Davranış Analizi (Applied Behavior Analysis, ABA), yaygın olarak kullanılan kanıta dayalı yaklaşımlardan biridir. ABA müdahaleleri, hedef davranışın yeniden koşullanması ilkesine dayanır. Temel ilke, belirli becerileri veya etkinlikleri küçük bileşenlere ayırmak ve bunları pekiştirme yoluyla aşamalı ve sistematik bir şekilde öğretmektir. Dil, IQ ve akademik becerilerde önemli iyileşmeler gösterilmiştir (96).

TEACCH (Treatment and Education of Autistic and related Communication-Handicapped Children), erken müdahalede genellikle ABA ile birlikte

kullanılmaktadır. TEACCH sosyal ve yaşam becerilerinin geliştirilmesini hedefler ve bu becerileri genellikle görsel ipuçlarıyla, öğrenme rutinlerinin oluşturulmasını teşvik ederek yapılandırılmış bir ortamda öğretir (97).

Sosyal iletişim eksiklikleri veya tekrarlayıcı davranışlar gibi OSB'nin temel semptomlarının tedavisi için onaylanmış herhangi bir ilaç bulunmamaktadır. Etkinliği kanıtlanmış ilaç tedavileriyle OSB'de sık görülen hiperaktivite, dikkat eksikliği, dürtüsellik, iritabilite, agresyon, kendine zarar verme davranışı ve uykusuzluk gibi semptomlar hedef alınmaktadır (98). OSB'nin farmakolojik tedavisi, klinik görünümdeki belirgin değişkenlik ve eşlik eden komorbiditeler nedeniyle zor olabilmektedir. Ayrıca OSB'li bireyler, aynı yaş grubundaki tipik gelişim gösteren akranlarına göre psikofarmakolojik ajanların yan etkilerine daha duyarlıdır (99). Atipik antipsikotikler, OSB'de iritabilite tedavisinde diğer ilaçlara kıyasla en güçlü kanıtları sunmaktadır. OSB'de sık kullanılan antipsikotik ilaçlar olan Risperidon ve Aripiprazol; OSB ile ilişkili iritabilitenin tedavisinde ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır (100). Risperidon'a bağlı sık görülen yan etkiler kilo alımı, iştah artışı, yorgunluk, uyuşukluk, baş dönmesi iken Aripiprazole bağlı en sık görülen yan etkiler somnolans ve yorgunluktur (101). OSB'li bireylerde DEHB tedavisinde stimülan ilaçlar birinci basamak ajanlar olarak kabul edilmektedir. Bunun nedeni diğer DEHB ilaçlarına kıyasla daha etkili ve daha iyi tolere edilmeleridir. Ancak OSB'li çocuklar metilfenidat kullanımıyla iştah azalması, uykusuzluk, depresif semptomlar, iritabilite, daha yüksek düzeyde sosyal geri çekilme ve yalnızca DEHB'si olan çocuklara kıyasla daha düşük tedavi yanıt oranları gibi yan etkiler açısından daha yüksek risk altındadır. Aynı zamanda OSB'ye eşlik eden DEHB tedavisinde non-stimülan ilaçlar olan Atomoksetin ve alfa-2 agonistlerin de yararlı olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada Atomoksetinin OSB'e eşlik eden DEHB semptomlarını orta düzeyde iyileştirdiği ancak sık görülen yan etkiler arasında bulantı, iştah azalması, yorgunluk ve erken sabah uyanması olduğu belirtilmiştir (102). Alfa-2 agonisti Guanfasin, OSB'li çocuklarda DEHB tedavisinde etkili bulunmuş ve en yaygın yan etkileri ise sedasyon ve geçici kan basıncı düşüşü olmuştur (103). Melatonin, OSB'li çocuklarda uyku düzenini iyileştirmede güvenli ve etkili bulunmuştur. Bazı kanıtlar, OSB'li çocukların OSB olmayan çocuklara kıyasla

anormal melatonin salgısı ve sirkadiyen ritm bozuklukları yaşadığını öne sürmektedir (104). SSGİ; OSB'ye eşlik eden kaygı bozuklukları, depresyon, irritabilite ve agresyon tedavisinde kullanılabildiği gibi tekrarlayıcı davranışların tedavisi için de önerilmektedir. Kullanılan SSGİ'ler arasında Fluoksetin, Sertralin, Essitalopram ve Fluvoksamin yer alırken sık görülen yan etkiler arasında huzursuzluk, hiperaktivite, ajitasyon, davranışsal aktivasyon, iştahsızlık, uykusuzluk ve gastrointestinal yan etkiler bildirilmektedir (101).

OSB yaşam boyu devam eden kronik seyirli nörogelişimsel bir bozukluktur ve prognozu bireysel farklılıklara bağlı olarak geniş bir yelpazede değişkenlik göstermektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, erken tanı ve müdahalelerin klinik seyir üzerinde önemli bir etkisi olduğunu ortaya koymaktadır. Erken yaşta başlanan yoğun davranışsal ve eğitsel müdahaleler, dil ve iletişim becerilerinin gelişimine katkı sağlarken, sosyal ve akademik işlevselliği de artırmaktadır. Yapılan bir meta-analizde OSB'li bireylerin %19,7'sinin iyi bir prognoza, %31,1'inin orta, %47,7'sinin ise kötü bir prognoza sahip olduğu bulunmuştur (105). Daha yüksek IQ seviyeleri, erken yaşta cümle kurma yetisi ve hafif semptom şiddeti daha iyi bir prognozla ilişkilendirilirken; entelektüel yetersizlik, ek psikiyatrik bozuklukların varlığı ve sosyal becerilerde belirgin eksiklikler prognozu olumsuz etkileyen faktörler arasındadır (90).

2.2. OSB ve İnflamasyon

İnflamasyon, vücudun zararlı uyarılara karşı verdiği biyolojik bir yanıt olup, bağışıklık sistemi hücreleri aracılığıyla gerçekleşir. İnflamasyonun temel amacı; zararlı uyarıyı ortadan kaldırmak, doku hasarını sınırlamak ve iyileşme sürecini başlatmaktır (106). Sitokinler ise, bağışıklık yanıtının temel kimyasal araçlarındandır ve hücrelerin bir antijen veya immünojenle karşılaşması sonucu üretilirler, proinflatuar ve antiinflatuar yanıtlar arasında dengeyi sağlamak için çalışırlar. Bu dengenin sağlanması özellikle nörogelişim sırasında kritik önem taşır; çünkü sitokinler ve bunların reseptörleri nöronlar tarafından da eksprese edilir ve MSS'nin gelişiminde rol oynarlar. Sitokinler sinaps oluşumu, olgunlaşması ve eliminasyonu, hücre yenilenme süreçleri, hücrelerin hayatta kalması ve apoptozu gibi MSS hücrelerinin işlevlerinin düzenlenmesinde hayati rol oynarlar. Kritik nörogelişimsel

dönemlerde sitokin ekspresyonunda meydana gelen bozulmalar, MSS üzerinde olumsuz etki oluşturabilir, duygudurum ve davranışsal değişikliklere yol açabilir (107).

Nöroinflamasyon ise MSS içinde meydana gelen bağışıklık yanıtı olup genellikle mikroglia gibi glial hücrelerin aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ile karakterizedir (17). Nöroinflamasyonun fizyolojik koşullarda sinir sistemi yaralanmalarına ve enfeksiyonlara karşı koruyucu bir rolü vardır. Ancak kronik ve kontrolsüz nöroinflamasyon, nörodejeneratif hastalıklar ve psikiyatrik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (108). Psikiyatrik hastalıklarda otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların daha sık görülmesi, MSS'nin inflamatuvar süreçlerden etkilendiğine işaret etmektedir. Bu durum, nöroinflamasyonun hem psikiyatrik hastalıkların hem de diğer tıbbi rahatsızlıkların gelişiminde ortak bir etiyolojik faktör olabileceğini düşündürmektedir (18).

Nöroinflamasyonda esas olarak mikroglialar rol oynamakta olup mikroglia, beyin ve MSS'de bulunan özel makrofajlardır ve yalnızca nörogelişimde değil, aynı zamanda yaşam boyunca MSS'nin homeostazının korunmasında da kritik bir rol oynarlar. Nörogelişim sırasında mikroglia, fazla sayıda nöronal öncül hücreyi fagosite ederek, hücre üretimini sınırlandırarak nörogenezi düzenler. Mikroglia, yabancı bir antijenle karşılaştığında, enfeksiyon ya da yaralanma sonrası inflamatuvar koşullar altında aktive olabilir ve proinflamatuvar sitokinler salgılar. Özellikle gelişimsel olarak hassas dönemlerde, mikrogliaların uzun süreli inflamatuvar aktivitesi nörogelişimi olumsuz yönde etkileyebilir (107).

Nöropsikiyatrik bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde inflamasyonun rolünü inceleyen bir çalışmada; MDB, bipolar bozukluk, şizofreni ve OSB gibi birçok çocukluk çağı psikiyatrik hastalığının inflamatuvar süreçlerle güçlü bir ilişkisinin olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, proinflamatuvar belirteçlerdeki artışın en sık gözlemlendiği ve bu artışla en yakından ilişkili olan hastalıklardan birinin OSB olduğu vurgulanmıştır (10). OSB olan bireylerden elde edilen postmortem beyin dokusu incelemeleri, beyinde nöroinflamasyon kanıtları ve mikroglia aktivasyonu gibi bulgular ortaya koymuştur. Bu çalışma nöroinflamasyonun varlığını ilk kez belirleyen çalışmalardan

biri olarak, 11 OSB olgusundan alınan dokuları incelemiş ve serebral korteks, beyaz cevher ve serebellumda bölgesel nöronal kayıp ve mikrogliya aktivasyonu gibi nöroinflamasyon belirtileri tespit etmiştir (11). Başka bir çalışma, doğuştan gelen bağışıklık aktivasyonu ile ilişkili sitokinlerin (TNF- α , IL-6 ve GM-CSF) ve IFN- γ ve IL-8 seviyelerinin 8 OSB olgusunun frontal korteksinden alınan postmortem dokularında anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuştur (12).

OSB’de yapılan erken dönem sitokin araştırmaları, kan kültürlerinde ve TLR4 ile uyarılan periferik kan mononükleer hücrelerinde (PBMC) inflamatuvar sitokinlerin arttığını ortaya koymuştur. Doğuştan gelen bağışıklık hücreleri arasında yer alan monositlerde TLR4 aktivasyonu; TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi sitokinlerin üretimini başlatan proinflamatuvar bir süreci tetiklemektedir. Şiddetli OSB tanısı olan yetişkinlerde, serum IL-1 β ve IL-6 düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (13). İki ila beş yaş aralığındaki OSB tanılı çocuklardan oluşan geniş bir kohortta, IL-1 β , IL-6 ve IL-12p40 seviyelerinde tipik gelişim gösteren çocuklarla karşılaştırıldığında belirgin artışlar gözlemlenmiş olup bu yükselen inflamatuvar sitokin düzeyleri, davranışların kötüleşmesi ile ilişkili bulunmuştur (14). Daha yakın tarihli bir çalışmada, OSB tanısı olan bireylerde serum IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-23 ve TNF- α seviyelerinde artış olduğu belirlenmiş ve bu bulgular, doğuştan gelen periferik bağışıklık sisteminin aktivasyonuna dair kanıtlar sunmuştur (15). Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar düzenleyici mediyatörler arasındaki denge dikkate alındığında, düzenleyici bir sitokin olan TGF- β ’nin OSB’de sıklıkla düşük seviyelerde olduğu ve bu durumun kötüleşen davranışlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. TGF- β , bağışıklık sisteminde monosit ve makrofajların inflamatuvar yanıtlarını baskılamada rol oynar ve bu sitokindeki eksiklik, söz konusu hücrelerin aktivasyonunun uzamasına veya düzensiz bir şekilde gerçekleşmesine katkıda bulunur (16). Sonuç olarak OSB olan bireylerde bu inflamatuvar sitokinlerdeki artışlar tekrarlayan şekilde saptanmış olup, tipik gelişim gösteren çocuklarla kıyaslandığında doğuştan gelen periferik bağışıklık aktivasyonu ve düzensizliğine dair kanıtlar sunmaktadır. OSB ve nöroinflamasyon arasındaki ilişkiyi anlamak, psikiyatrik bozuklukların tanı ve tedavisi için yeni yaklaşımlar geliştirmek açısından önemlidir.

İnflamasyonun azaltılması veya kontrol edilmesi, psikiyatrik bozuklukların tedavisine yardımcı olabilir.

2.3. Epidermal Growth Faktör (EGF)

2.3.1. EGF Yapısı ve İşlevleri

EGF, EGF ailesine ait bir büyüme faktörüdür ve ilk kez Stanley Cohen tarafından 1962 yılında farelerin submandibular bezinden izole edilmiş ve MSS'deki nöral progenitör hücrelerin proliferasyonu, büyümesi, farklılaşması, göçü ve rejenerasyonu ile yakından ilişkili olduğu anlaşılmış önemli bir nörotrofik faktördür (19). EGF geni 4. kromozom üzerinde yer alır ve EGF başlangıçta daha büyük bir transmembran prekürsör protein şeklinde sentezlenip proteolitik işlemle aktif tek zincirli 53 amino asitlik formuna ayrılır. Bu aktif EGF, çevre dokulara salınarak etkisini gösterir (109). EGF, çoğu dokuda ve vücut sıvılarında (ör. idrar, tükürük, amniyon sıvısı) düşük düzeylerde doğal olarak bulunur (21). EGF'nin, kan-beyin bariyerini (KBB) özel bir taşıma sistemi aracılığıyla geçerek beyne ulaştığı ve doğrudan nöronlar üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle serumdaki EGF seviyelerinin MSS'deki EGF seviyelerini yansıtabileceği ve nörogelişimi etkileyebileceği öne sürülmektedir (110).

EGF, MSS'de yüksek seviyelerde bulunur (111). EGF; hücre proliferasyonu ve nörogenez sırasında merkezi ve periferik sinir sisteminin farklılaşmasında kritik rol oynayan büyüme faktörlerinden biridir. EGF ailesi üyeleri, beyin plastisitesi ve sinaptik fonksiyonların düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Bu durum EGF'nin bilişsel işlevsellikle ilişkili olabileceğini düşündürür (112). EGF, aynı zamanda nöronların hayatta kalmasını sağlamak, dopaminerjik nöronları glutamat toksisitesinden korumak ve beyin hasarına bağlı nöronal kayıpların tamirinde rol almak gibi önemli işlevlere sahiptir (113). EGF, embriyonik dönemde orta beynin büyümesinde hayati bir rol oynar ve dopamin alımını artırarak dopaminerjik nöronların hayatta kalmasını destekler (114). EGF, serebellumda da Purkinje hücrelerinin büyümesi ve hayatta kalması için kritik öneme sahiptir (114). Daha önce yapılan çalışmalarda serebellum Purkinje hücrelerinin OSB ile ilişkili olduğu

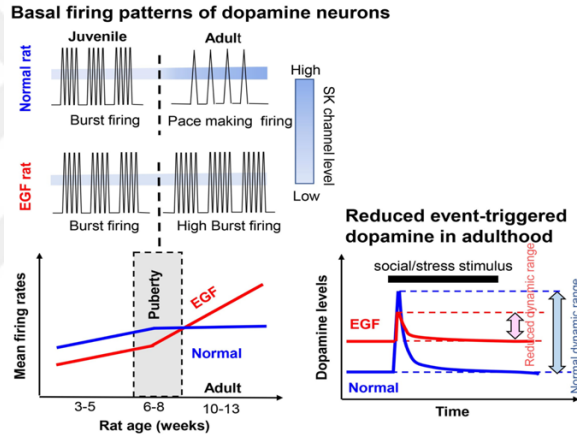
gösterilmiştir (115). Aynı zamanda EGF'nin yara iyileşmesini destekleyen bir etkisi de bulunmaktadır (116).

2.3.2. EGF ve Dopamin İlişkisi

EGF reseptörü olan ErbB1(EGFR-EGF Reseptörü), substantia nigra ve ventral tegmental alan (VTA) gibi dopaminerjik nöronların yoğun bulunduğu bölgelerde dağılım göstermektedir (20). Hücre kültürü çalışmalarında EGF, dopaminerjik nöronların hayatta kalmasını ve nörit uzamasını desteklemektedir (20). EGF, kültürlenmiş hücrelerde ATP aracılı dopamin salınımını arttırmaktadır (117). In vivo olarak uygulanan EGF, Heparin-bağlayıcı EGF (HB-EGF) veya neuregulin-1; hem Parkinson hastalığı olan hayvan modellerinde hem de sağlıklı sıçanlarda striatumdaki dopamin ve onun metaboliti olan 4-dihidroksifenilasetik asit (DOPAC) seviyelerini yükseltmektedir (118). Ayrıca yenidoğan sıçan ve farelere subkutan olarak EGF veya neuregulin-1 enjeksiyonu uygulanması sırasında tüm ön beyin bölgelerinde tirozin hidroksilaz seviyelerinde belirgin bir artış gözlemlenmesi de beyindeki dopamin ve metabolitlerinin artan konsantrasyonlarının dopamin sentezindeki artmaya bağlı olduğunu düşündürmektedir (110,119). Yenidoğan farelere subkutan EGF enjeksiyonu yapılması ile; sosyal etkileşimde ve motor aktivitede azalmalar gibi bir dizi nörolojik değişikliğin ortaya çıktığı bildirilmiştir (110).

Şizofreninin özelliklerinden biri, hastalığın başlangıcının ergenlik ve ergenlik sonrası dönem olmasıdır. Bu durumun, EGF modeli ile öne sürülen dopaminerjik anormalliklerle ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Genel olarak, orta beyin dopaminerjik aktivitesi ve sinaptik innervasyonu ergenlik döneminde en yüksek seviyeye ulaşmaktadır (120). Ergenlik öncesinde, EGF enjekte edilen farelerin dopamin ateşleme frekansı kontrol grubuyla benzer ya da daha düşük seviyedeysen, ergenlik sonrasında ateşleme frekansı artış göstermiş ve kontrol grubuna kıyasla daha yüksek seviyelere ulaşmıştır. Bununla birlikte, kontrol farelerinde dopaminerjik ateşlemenin patlama oranı ergenlik sonrası azalırken, EGF model farelerinde bu azalma görülmemiştir. EGF modelinde dopamin seviyelerinin yüksek olmasına yol açan bu durum; dopaminerjik nöronların inhibitör sisteminin normal gelişiminin bozulmuş olabileceği ile ilişkilendirilmiştir (Şekil 2.1.). EGF modelleri, ergenlik

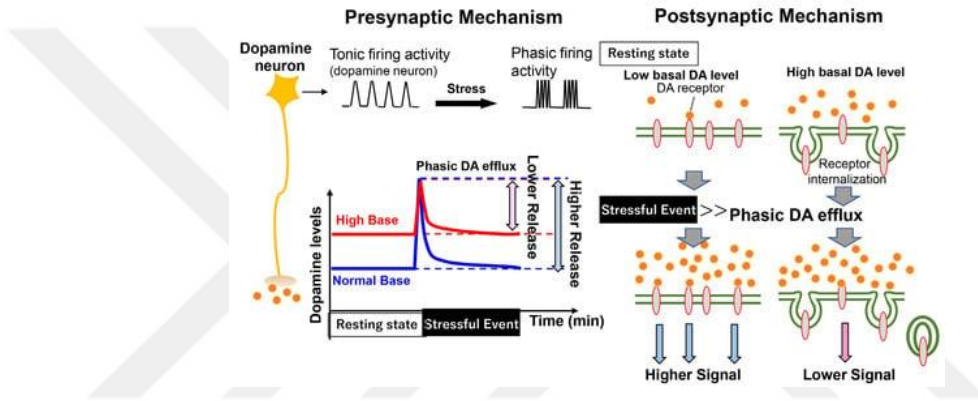
sonrası dönemde substantia nigra ve VTA'daki orta beyin dopaminerjik nöronlarının aşırı aktivitesini sergilemektedir. Bu bulguya paralel olarak, bu yolların hedef bölgeleri olan globus pallidus ve medial prefrontal kortekste dopamin konsantrasyonlarının arttığı gözlemlenmiştir (21). EGF model sıçanlarda risperidon ile yapılan antipsikotik tedavi, substantia nigra ve VTA'daki dopaminerjik hiperaktiviteyi normalleştirmekte ve sosyal etkileşimi iyileştirmektedir (121,122). Ayrıca, substantia nigraya yapılan farmakolojik müdahalelerin sosyal etkileşim bozukluğu üzerinde etkili olmadığı bulunmuştur (121). Bu durum, bu modelde görülen sosyal etkileşim bozukluğunun temel olarak VTA'dan kaynaklanan bazal dopamin hiperaktivitesinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Özetle hayvan deneylerinde VTA'da dopaminerjik aktivitenin kronik olarak artırılması, sosyal etkileşimi bozmuştur (123).



Şekil 2.1. Normal Gelişim ve EGF Modellerinin Dopamin Frekansı (15)

İstirahat durumunda kronik dopamin artışı, olayla ilişkili dopamin yanıtlarını ve fonksiyonlarını olumsuz etkilemektedir ve bunun ise iki olası mekanizması vardır. Birincisi dopamin salınımının bazal olarak yüksek olması; stresle tetiklenen dopamin salınımının dinamik aralığını düşürerek daha düşük bir yanıt oluşmasına neden olur. İkincisi ise kronik bazal dopamin yüksekliği, dopamin reseptörlerinin duyarsızlaşmasına ve reseptör sayısında azalmaya yol açarak yeterli sinyal oluşmamasına yol açar (124) (Şekil 2.2.). Bu nedenle, VTA'daki dopaminerjik nöronlarının akut uyarılması, sosyal etkileşimi teşvik ederken (123), kronik olarak uyarılması, sosyal etkileşim bozukluklarına yol açmaktadır (125). Bu bağlamda istirahat durumundaki kronik dopaminerjik hiperaktivitenin, şizofreninin negatif

semptomlarıyla ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. VTA'daki benzer kronik anormalliklerin, hayvan modellerindeki sosyal bozukluklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Şizofreni ve depresyonun nöropatolojik temelleri tartışmalı olsa da, model hayvanlardaki sosyal bozuklukların potansiyel açıklamalarından biri, dopaminin veya inflamatuvar sitokinlerin nörodejeneratif ve sitotoksik etkileri olabilir (126,127). OSB ve şizofreni, benzer etiyolojik mekanizmaları paylaşan nörogelişimsel bozukluklar arasında yer almaktadır (128). Dopamin sistemi ile ilişkili bozuklukların OSB etiyolojisinde de sosyal etkileşim bozukluklarına yol açarak rol oynayabileceği düşünülmüştür.



Şekil 2.2. Bazal Dopamin Salınımının Davranışsal Düzenleme Üzerine Etkisi (15)

2.3.3. EGF ve İnflamasyon İlişkisi

Araştırmalar kronik inflamasyonda temel rol oynayan moleküllerden birinin EGF olduğunu göstermektedir (21). Birçok çalışma, EGFR sinyal yolunun TLR aracılı kronik inflamasyona katkıda bulunduğunu doğrulamaktadır (22). TLR aracılı ya da prostaglandin tetiklenmesi ile oluşan akut inflamasyon, protein kinaz C (PKC) ve ErbB kinaz sinyal iletimini başlatır (129). PKC aktivasyonu, bir parçalayıcı enzim olan ADAM metalloproteazını aktive ederek öncül EGF'yi aktif formuna dönüştürerek komşu hücrelerin proliferasyonunu uyarır (130). Buna karşılık EGF/EGFR sinyal yolu, komşu hücrelerde reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini artırır, STAT ve NF- κ B'yi aktive eder, bazal fosforilasyonu arttırır ve çeşitli fosfatazları inaktive ederek kronik inflamasyona yol açar (131) (Şekil 2.3.). Fosforilasyon seviyelerinin yükselmesi ise, NF- κ B ve STAT'ın DNA'ya bağlanmasını tetikleyerek hücre proliferasyonuna ve NOX (NADPH Oksidaz), siklooksijenaz (COX) ve sitokinlerin

EGF sinyali ile TLR sistemi arasındaki güçlü etkileşim ve patolojik bağlantılar, solunum sinsityal virüsü (RSV) ve COVID-19'un neden olduğu sitokin fırtınasının eşlik ettiği pnömonide kritik bir rol oynar (132). Bu etkileşimler göz önünde bulundurulduğunda, EGF ailesi ve sinyal iletimi, şizofreninin immün-inflamatuar hipotezinde de önemli bir yere sahiptir (133). Bu hipoteze göre, doğum öncesi veya doğum sonrası erken dönemde inflammatuar sitokinlere maruz kalmak, normal beyin gelişimini ve nöronal devre organizasyonunu bozarak şizofreniye yol açabilmektedir. COVID-19 pandemisini takiben şizofreni ve diğer psikiyatrik hastalıkların gelişim riskinde potansiyel etkileri olabileceği öne sürülmektedir (134,135).



29

çıkıldığı gösterilmiştir (136,138). Yakın tarihli veriler de, EGF'nin antiinflamatuvar etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur (137).

2.3.4. EGF, Psikiyatrik Hastalıklar ve OSB

OSB'de EGF anormal beyin gelişimine katkıda bulunabilecek bir mekanizma olarak öne sürülmüştür ve bu kapsamda incelenmiştir. OSB'li bireylerde yapılan çalışmalarda kan EGF düzeylerinin nörotipik kontrollere göre farklılaştığı rapor edilmiştir. Birçok çalışma OSB vakalarında, serum EGF seviyelerinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı ölçüde daha düşük olduğunu bulmuştur (23–25). 19–28 yaş aralığında yüksek işlevselli OSB tanılı erkek bireylerin serum EGF düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı biçimde düşük olduğu bildirilmiştir. Bu bulgu ile nörogelişimsel süreçte görev alan EGF'nin işlev bozukluğunun OSB patogenezinde etkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (25). Russo ve ark.'nın (2013) çalışmasında ise, yaş ortalaması 10 olan OSB'li çocuklarda, kontrol grubuna kıyasla serum EGF düzeylerinin anlamlı biçimde daha düşük olduğu saptanmıştır (23). Bu çalışmalarda EGF düşüklüğünün inflamatuvar süreçlerle ilişkili olabileceği; EGF azalmasının kolit gibi inflamatuvar durumlarla ilişkili olduğu ve bu molekülün antiinflamatuvar özellikler taşıdığı bilindiğinden, düşük EGF düzeyinin OSB'de artmış inflamatuvar durumu yansıtabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca Russo ve ark.'nın (2013) çalışmasında, azalmış EGF düzeylerinin OSB'li bireylerde hiperaktivite, parmak ucunda yürüme eğilimi ve kaba motor becerilerinde gerilik ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (23).

Diğer yandan tüm bulgular tutarlı değildir. Bazı çalışmalar OSB'li çocuklarda yüksek serum EGF düzeyleri de raporlamıştır. Ülkemizde İşeri ve ark. (2011) tarafından yürütülen bir çalışmada, yaş ortalaması 61 ay olan OSB tanılı çocuklarda serum EGF düzeylerinin, kontrol grubuna kıyasla klinik semptomlarla hiçbir korelasyon olmaksızın anlamlı daha yüksek olduğu bildirilmiştir (28). Araştırmacılar, OSB'de doğum sonrası dönemde gözlenen hızlanmış beyin büyümesine EGF yüksekliğinin katkı sağlıyor olabileceğini düşünmüştür (28). 5–15 yaş aralığındaki OSB tanılı çocuklarda yürütülen bir çalışmada, EGF düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu ve bu artışın koruyucu bir mekanizmayı yansıttığı ileri sürülmüştür (27). EGF reseptörü eksikliği bulunan hayvan modellerinde inflamatuvar

hastalık geliştiği gözlemlenmiştir (136). Bu bağlamda, EGF düzeylerindeki artışın, EGF reseptör eksikliğine ikincil bir kompensatuvar yanıt olabileceği ya da tam tersi şekilde, yüksek EGF düzeylerinin reseptör ifadesini baskılamış olabileceği öne sürülmektedir. Aynı çalışmada EGF'nin, kronik inflamasyonda rol oynayan MCP-1 kemokini ile pozitif korelasyon gösterdiği de bildirilmiştir. EGF düzeyleri ile MCP-1 arasındaki bu pozitif ilişki, EGF'nin inflamatuvar süreçlerle bağlantılı olabileceğine işaret etmiştir (27).

OSB ve şizofreni, benzer etiyolojik mekanizmaları paylaşan nörogelişimsel bozukluklar arasında yer almaktadır (128). 2000'li yılların başlarında yapılan öncü çalışmalarda, şizofreni hastalarının beyinde EGFR (ErbB1) seviyelerinin arttığı, buna karşın periferik kanda EGF konsantrasyonlarının azaldığı rapor edilmiştir (21). Şizofreni hastalarında kan EGF düzeylerindeki bu azalma, sonraki bağımsız çalışmalarda da bildirilmiştir (112,139). İlk atak ilaçsız şizofreni hastaları, tedavi altında olan kronik şizofreni hastaları ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, her iki hasta grubunda da serum EGF düzeylerinin anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir (112). EGF'nin, dopaminerjik nöronları glutamat kaynaklı toksisiteye karşı koruyarak nöronların hayatta kalmasını desteklediği bilinmektedir (113). Mevcut çalışmada; farklı çalışmaların sonuçları da göz önünde bulundurularak serum EGF düzeylerinin sağlıklı bireylere kıyasla artmış ya da azalmış olmasının, dopaminerjik sistemde yapısal ya da işlevsel bozukluklara neden olabileceği ifade edilmiştir (112). Yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları benzer olan olgu ve kontrol gruplarında, fiziksel olarak sağlıklı 55 şizofreni hastası ve kontrol bireylerinden alınan serum örneklerinde; şizofreni hastalarının serum EGF düzeyleri anlamlı şekilde azalmıştır (140). EGF ailesine ait proteinlerin yalnızca sekretuar veziküllerden değil, aynı zamanda membrana bağlı öncül proteinlerden “dökülme” olarak adlandırılan proteolitik bir süreç aracılığıyla da salındığı bilinmektedir. Bu nedenle, EGF düzeylerinde gözlenen azalmanın, gen ekspresyonundaki bir değişimden ziyade post-translasyonel işlemlerdeki bozulmalara işaret edebileceği belirtilmiştir (141).

Nitekim şizofreni hastalarındaki serum EGF düşüklüğü çalışmalarda tutarlı şekilde devam etmemiştir. Farklı çalışmalarda ilk atak psikoz hastaları ile sağlıklı

kontroller karşılaştırılmış; ilk atak psikoz hastalarında sağlıklı kontrole göre EGF ve inflamatuvar sitokinler olan IL4 ve IL6 anlamlı yüksek bulunmuştur (142,143). Bu çalışmalardan birinde EGF ilk atak psikoz için en önemli belirteç olarak kabul edilmiştir (142). EGF ile yapılan hayvan çalışmalarında ise yenidoğan ratlara EGF enjeksiyonu yapılarak şizofreni benzeri bir model geliştirilmiştir; bu hayvanlar ergin döneme ulaştığında kalıcı hiperdopaminerjik bir beyin durumu sergilemiş, yani orta beyin dopamin nöronlarında anormal aşırı aktivite ve striatal dopamin salınımı gözlenmiştir (21). Bu değişiklikler, şizofrenide pozitif semptomlarla ilişkilendirilen dopaminerjik hiperaktiviteye benzerlik göstermektedir. Nitekim neonatal dönemde EGF verilmiş maymunlarda da ergenlik sonrasında görsel halüsinasyon benzeri davranışlar ve kendine zarar verme gibi anormal klinik bulgular ortaya çıkmıştır. Bu nedenle şizofreni hastalarındaki EGF değişiklikleri, hem bir sonuç hem de hastalığın gelişim dönemindeki muhtemel nedenlerden biri olabilir; EGF sinyal yolundaki bozukluklar nörogelişimsel anormalliklere ve erişkinde psikopatolojiye katkıda bulunduğu düşünülmektedir (144).

EGF'nin bipolar bozukluk ve MDB'deki rolü, şizofreni ve OSB'e kıyasla daha az çalışılmışsa da son yıllarda ilgi çekmeye başlamıştır. Klinik çalışmalar, bipolar bozuklukta EGF seviyelerinin epizod dönemlerinde değişebileceğini göstermiştir. Depresif ve manik dönemlerde bağışıklık sisteminin aktive olduğuna dair bulgularla paralel olarak, akut atak sırasındaki bipolar hastalarda EGF'nin yükselebileceği bildirilmiştir. Genç yetişkin bipolar ve depresif hastaları inceleyen 2021 tarihli bir uzunlamasına çalışmada, hem bipolar hem de unipolar depresyon grubunda atak döneminde serum EGF seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. İlginç biçimde, aynı çalışmada remisyonadaki (ötimik) hastaların EGF düzeyleri de kontrol grubundan hala daha yüksek seyretmiştir. Bu bulgu, EGF artışının sadece atak dönemleri ile sınırlı olmadığını düşündürmektedir (145). Diğer yandan, bipolar bozuklukta EGF üzerine sonuçlar da tam tutarlı değildir. Örneğin, yeni başlangıçlı bipolar hastalarda (ötimik dönemde) EGF'nin sağlıklı bireylere göre düşük bulunduğu ve EGF düşüklüğünün geçmişte geçirilen atak sayısının fazlalığı ve bilateral temporal lob hacimlerindeki küçülme ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu sonuç, hastalık ilerledikçe EGF düzeylerinin tükenebileceğine ve

bunun beyin yapısında değişikliklerle bağlantılı olabileceğine işaret etmektedir. (146). Özetle, bipolar bozuklukta EGF sinyalinin rolü hala tam olarak açıklığa kavuşmamış olsa da, mevcut bulgular bu büyüme faktörünün hem gelişimsel süreçlerde hem de erişkin epizodlarında etkili olabileceğini göstermektedir.

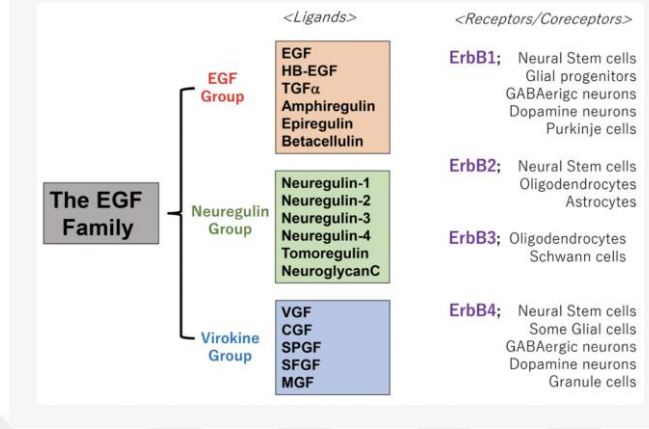
2.4. Epiregulin (EREG)

2.4.1. Epiregulin Yapısı ve İşlevleri

EREG, EGF ailesine ait 46 aminoasitli bir peptit büyüme faktörüdür (29). EGF ailesinin diğer üyeleri gibi, EREG ilk olarak bir transmembran proform olarak sentezlenir ve proteolitik olarak kesilerek; olgun, çözünür forma dönüşür (29). Genetik olarak EREG, insan kromozomu 4q13.3 bölgesinde bulunur (147). Genelde EREG sağlıklı dokularda sınırlı ekspresyona sahipken; yaralanma veya inflamasyon gibi uyaranlarla birlikte adaptif olarak artış gösterebilir (148).

EREG; EGF, TGF- α , Amfiregulin (AREG), Betasellulin (BTC), HB-EGF gibi büyüme faktörlerini içeren EGF ailesinin bir üyesidir. (Şekil 2.4.) EREG; EGF ailesinin diğer üyeleriyle %24-50 dizi benzerliğine sahiptir (147). Beyinde yaygın olarak dağılan EGF, TGF- α , HB-EGF, AREG, BTC, Epigen ve EREG gibi homologlar dopaminerjik nöronlar üzerinde nörotrofik bir etki gösterir; nörit büyümesinin uyarılması, dopamin alımının arttırılmasını ve uzun süreli hayatta kalmayı sağlar. Bu ailenin tüm üyeleri ErbB reseptör tirozin kinaz ailesine bağlanarak etki gösterir. EGF ve TGF- α , EGFR'ye (ErbB1) yüksek afinite ile bağlanırken; EREG, EGFR (ErbB1) ile birlikte ErbB4'ü de aktive edebilir (30). Ayrıca EREG, EGF'ye göre daha zayıf ve daha kısa ömürlü EGFR dimerlerini indükler. Bu indükleme, sürekli EGFR sinyalleme oluşturur ve hücre proliferasyonu yerine hücre farklılaşmasını teşvik eder, bu da EREG'in farklı biyolojik etkilerini göstermektedir (149). Bu bulgular, EREG'in reseptör etkileşim mekanizmalarının diğer klasik ligandlardan farklı olabileceğini göstermektedir. EREG, bağlandığı reseptörler üzerinden başta ERK/MAPK ve PI3K/AKT olmak üzere çeşitli sinyal yollarını etkinleştirir. Bu sinyaller aracılığıyla hücre proliferasyonu, büyümesi, farklılaşması, göçü, invazyonu, morfogenezi ve anjiyogenezi gibi süreçleri uyarır (30). Bu özgün bağlanma, EREG'in

fizyolojik ve patolojik koşullardaki etkilerini belirleyen önemli bir faktördür. Nitekim EREG, diğer ErbB ligandlarıyla birlikte, hücre çoğalması ve farklılaşmasının yanı sıra sinir sistemi gelişimi gibi süreçlerde de rol alır.



Şekil 2.4. EGF Ailesinin Grupları, Üyeleri ve Reseptörleri (15)

Sinir sistemi gelişimi açısından, yakın zamanda yapılan çalışmalar EREG'in beyin korteksinin gelişiminde kritik rol oynayabileceğini ortaya koymuştur. İnsan ve primat beyin gelişimi sırasında EREG geninin neokortekste anlamlı düzeyde eksprese olduğu, buna karşın fare neokorteksinde bu ekspresyonun görülmeyeceği belirlenmiştir (150). EREG'in subventriküler bölgede (SVZ) bulunan bazal progenitor hücrelerin proliferasyonunu arttırabildiği gösterilmiştir. Fare embriyonik neokorteksine EREG eklendiğinde, nöral kök hücrelerin bölünme hızının ve sayısının belirgin şekilde yükseldiği; tersine insan kök hücrelerinden oluşturulan beyin hücrelerinde EREG geninin silinmesinin, SVZ'deki nöral progenitor proliferasyonunu azalttığı saptanmıştır. Bu bulgular EREG'in kortikal nöron sayısının artışına ve neokorteksin evrimsel genişlemesine katkı sağlayan büyüme faktörlerinden biri olabileceğini göstermektedir (150).

EREG ayrıca immün ve inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde rol oynar. EREG, dendritik hücreler, monositler ve makrofajlar gibi immün hücreler tarafından üretilir ve otokrin/parakrin etkilerle inflamasyonu modüle edebilir (151). G-protein-bağlı reseptörler (GPCR'ler), ADAM ailesi üyeleri gibi spesifik metaloproteinazları uyarır, bu da pro-ligandın bölünmesine ve aktif EREG oluşumuna yol açar (152). Çözünür ligandlar reseptörlere bağlanarak orijinal hücrede (otokrin),

komşu hücrelerde (parakrin/jukstakrin) ve uzak hücrelerde (endokrin yolla) hücre içi sinyali aktive eder (153). EREG'in membrana bağlı formu, dokuda yerleşik makrofajlarda TLR agonistlerine yanıt olarak proinflamatuvar sitokin üretiminde rol oynar (154). Bir hayvan deneyinde, EREG'in bulunmadığı farelerde inflamatuvar hücreler (makrofajlar ve polimorfonükleer nötrofiller) azalmıştır; bu durum EREG'in inflamasyonu indüklediğini göstermektedir (155). Makrofajlar veya dendritik hücrelerde EREG'in olmaması IL-6 üretimini azaltır (156). Artan EREG seviyeleri, EGFR aşağı sinyal yollarını aktive eder ve IL-6/STAT3 sinyalini sinerjistik olarak artırır (157). EREG salgılanması aynı zamanda kök hücreler, çeşitli kanser ve inflamatuvar hücreler de dahil olmak üzere yüksek glikoz talebi olan diğer hücrelerin de ayırt edici özelliğidir (29).

Özetle EREG, ErbB1 reseptörü aracılığıyla inflamasyonu tetiklemekte ve kronik inflamasyon gelişimine katkıda bulunmaktadır. Nitekim EREG/ErbB1 yolunun bloke edilmesinin çeşitli inflamatuvar hastalıkları baskıladığı, ayrıca inflamatuvar hastalığı bulunan bireylerde EREG'in serum düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (31). EREG hem normal fizyolojik durumlarda hem de patolojik durumlarda birçok fonksiyona sahiptir. EREG, anjiyogenezi ve vasküler yeniden yapılanmayı düzenleyerek ve hücre proliferasyonunu uyararak inflamasyona, yara iyileşmesine, doku onarımına ve oosit olgunlaşmasına katkıda bulunur. Düzensiz EREG aktivitesinin ise mesane, mide, kolon, meme, akciğer, baş ve boyun ve karaciğer kanserleri dahil olmak üzere bir dizi farklı malignitenin ilerlemesine katkıda bulunduğu görülmektedir (29).

2.4.2. EREG, Psikiyatrik Hastalıklar ve OSB

Şizofreninin immün-inflamatuvar hipotezi kapsamında, doğum öncesi veya erken yaşamda maruz kalınan enfeksiyon ve inflamasyonların beyin gelişimini bozarak ileride şizofreni riskini arttırabileceği öne sürülmüştür. Bu kapsamda yapılan çalışmalar sonucunda yenidoğan döneminde enjekte edilen EGF, TGF- α , EREG gibi EGFR ligandları, ileriki yaşamda hayvanlarda azalmış sosyal etkileşim, bilişsel işlevlerde aksaklıklar ve artmış dopaminerjik aktivite gibi şizofreni ile ilişkili belirtiler ortaya çıkarmıştır (21). Tsuda ve arkadaşlarının çalışmasında, yenidoğan farelere

TGF- α veya EREG uygulanmasının, erişkin dönemde her iki grupta da benzer davranışsal bozukluklar meydana getirdiği rapor edilmiştir. Bu EGF/EREG modeli, şizofreninin nörogelişimsel kökenine dair güçlü deneysel kanıtlar sunmuştur (158). Erken dönemde aşırı EGFR sinyali ile karşılaşan beyin duygu, algı ve biliş süreçlerinde anormallikler sergileyebilmektedir. Ayrıca araştırmacılar, ergenlik sonrası dönemde ortaya çıkan hiperdopaminerjik durumun bu modelin karakteristik bir özelliği olduğunu ve şizofreninin pozitif/negatif semptomlarına benzer davranışlarla uyumlu olduğunu vurgulamışlardır (21).

EREG; ERK/MAPK yolunu aktive ederek hücre proliferasyonu ile glioblastoma oluşumunu desteklemektedir (159). OSB üzerine gerçekleştirilen genetik çalışmalar da, ERK/MAPK sinyal yolunda yer alan birçok gende mutasyonlar ve kopya sayısı varyasyonları (CNV) tespit etmiştir (33,34) Bu nedenle EREG'in glioblastomada olduğu gibi ERK/MAPK sinyalizasyonundaki değişiklikler aracılığıyla OSB patogenezinde de rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Literatürde bildiğimiz kadarıyla OSB'li çocuklarda EREG incelemesi yapan bir tane çalışma bulunmaktadır. 2023 yılında yayınlanan bu çalışmada 6-15 yaş aralığında 91 OSB'li (K/E: 19/72) çocuk ve 30 sağlıklı kontrolden (K/E: 15/15) oluşan heterojen bir örneklem grubunda proteomik analiz yapılmıştır. Analiz sonucu EGF ve EREG'in OSB'li çocuklarda arttığı saptanmıştır. Aynı çalışmada EREG düzeylerinin Otizm Tanısal Gözlem Çizelgesi (ADOS-2) skoru ile pozitif yönde korelasyon gösterdiği, yani EREG artışının OSB belirtilerinin şiddetiyle orantılı olabileceği rapor edilmiştir. Bu bulgular EREG'in OSB patofizyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmekle birlikte, literatürde ilk kez EREG ve OSB arasında böyle bir ilişki kurulmuş olması dikkat çekicidir. Ayrıca EGF ve EREG ileri analizlerle OSB için 15 potansiyel biyobelirteç arasında bulunmuştur. Bu durum EGF ve EREG'in, OSB'yi sağlıklı bireylerden ayırt etmede en önemli biyobelirteç adayları arasında yer aldığı anlamına gelmektedir (35).

2.4.3. EREG ve Kuproptoz İlişkisi

Yakın zamanda yapılan çalışmalar EREG'in; yeni bir bakır aracılı düzenlenmiş ölüm yolağı olan kuproptoz sürecine FDX-1'i etkileyerek dahil olduğunu bildirmiştir. EREG ifadesinin arttığı dokularda FDX-1 ifadesi azalmıştır (32). Bu çalışma, glioblastoma hücrelerinde EREG'in FDX-1 ekspresyonunu aşağı doğru düzenleyerek kuproptoz sürecini etkilediğini ortaya koymuştur. EREG düzeyi yüksek hücrelerde, kuproptozla ilişkili FDX-1'in azalmış olduğu gösterilmiştir. Bu bağlamda EREG, bir immunolojik biyobelirteç olarak tanımlanmıştır: Hem glioblastoma hücrelerinin büyümesini ve inflamasyonu destekler, hem de bakıra bağlı hücre ölümünü FDX-1 üzerinden modüle eder. Glioblastoma üzerine yapılan bu çalışmada EREG'nin kuproptozu tetikleyen önemli bir bileşen olduğu ve EREG yüksekliğinin FDX-1 azalması ile birlikte gözlemlendiği rapor edilmiştir (32).

2.5. Ferredoksin-1 (FDX-1)

2.5.1. FDX-1 Yapısı ve İşlevleri

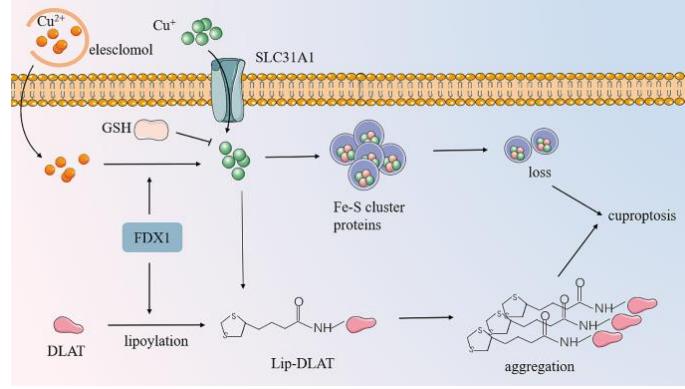
Ferredoksin-1 (FDX-1), adrenodoksin olarak da bilinen mitokondri matriksinde bulunan bir demir-kükürt (Fe-S) proteinidir. 184 aminoasit uzunluğunda tek zincirli bir polipeptittir ve yapısında bir adet 2Fe-2S kümesi taşır (160). Bu Fe-S kümesi sayesinde FDX-1, birer elektronluk transferler gerçekleştirerek redoks reaksiyonlarında görev alır. Mitokondride FDX-1'in özgün rolü, bu elektronları belirli hemoproteinlere (sitokrom P450 enzimleri gibi) aktarmaktır (161). Böylece FDX-1, hücredeki bazı hayati metabolik süreçlerde redoks kofaktörü olarak iş görür. Ayrıca FDX-1; steroidlerin ve safra asitlerinin biyosentezi, D vitamini metabolizması ve trikarboksilik asit (TCA) döngüsü enzimlerinin lipoilasyonu gibi lipid metabolizmasıyla ilişkili çeşitli süreçlerde de yer alır (162).

FDX-1'in en bilinen görevi, mitokondriyal steroidogenez yollarında elektron transferini sağlamaktır. Steroidogenez, kolesterolden steroid hormonların üretildiği süreç olup; bu olayın gerçekleşebilmesi için elektron kaynağı olarak FDX-1 gereklidir

. FDX-1'in çeşitli steroid hormonların (örneğin kortizol, aldosteron, androjen ve östrojen öncülleri) sentezi için elzem olduğu gösterilmiştir (163).

FDX-1'in işlevleri klasik olarak steroid sentezi ile anılsa da, son araştırmalar bu proteinin hücresel enerji metabolizması ve metal homeostazında daha geniş roller oynadığını göstermiştir. Yakın dönemde, FDX-1'in elektron taşıma görevinin lipoilasyon adı verilen özgün bir biyokimyasal işlem için de kritik olduğu keşfedilmiştir (164). Lipoilasyon, TCA döngüsü enzimlerinin bir kofaktör olan lipoik aside kovalent bağlanması sürecidir. FDX-1 eksikliği durumunda hücrelerde protein lipoilasyon düzeylerinin ciddi oranda azaldığı, bunun da lipoilasyon bağımlı enzimlerin aktivitelerini düşürerek mitokondriyal solunum kapasitesini zayıflattığı bulunmuştur. Sonuçta FDX-1 kaybı, TCA döngüsü fonksiyonunu bozarak hücreleri enerji krizi ve metabolik stres durumuna sokmaktadır. Bu bulgular FDX-1'in hücrenin enerji metabolizmasını sürdürmede merkezi bir faktör olduğunu ortaya koymaktadır (164).

FDX-1'in lipoilasyona etkisi, bakır ile ilişkili, bilinen diğer ölüm mekanizmalarından farklı, yeni bir hücre ölüm yolağı olan "kuproptoz" mekanizmasıyla da ilişkilendirilmiştir. 2022 yılında Tsvetkov tarafından tanımlanan kuproptoz; hücre içinde aşırı bakır birikimine bağlı proteotoksik stres sonucu meydana gelen kontrollü bir hücre ölümüdür. FDX-1'in bu süreçte kilit düzenleyici olduğu bulunmuştur: FDX-1, Cu^{+2} iyonlarını Cu^{+1} formuna indirger, bu durum demir-kükürt protein kümelerinin kaybına ve aynı zamanda lipoilasyona uğramış proteinlerin (özellikle TCA döngüsündeki enzim Dihidrolipoamid S-asetiltransferaz=DLAT'ın) anormal oligomerleşmesine yol açar. Bu oligomerik birikim, mitokondride toksik etki göstererek hücre ölümünü tetikler. Dolayısıyla FDX-1, bakırın hücre içi toksisitesini belirleyen başlıca faktörlerden biridir ve kuproptoz için bir "başlatıcı" konumundadır (165) (Şekil 2.5.). Kısacası FDX-1, hücrenin metal iyon dengesine ve oksidatif stres yanıtlarına da müdahildir. Bu durum, FDX-1'i sadece endokrin metabolizmanın değil, aynı zamanda mitokondriyal fonksiyon ve hücresel hayatta kalma sinyallerinin de bir bileşeni haline getirir.



Şekil 2.5. Kuproptoz Mekanizması (194)

FDX-1'in biyokimyasal rollerinin birçoğu, MSS fonksiyonlarını etkileyebilecek süreçleri kapsamaktadır. Öncelikle beyin gelişimi ve nörolojik işlevler, steroid hormonlar ve metabolik enerji dengesi gibi FDX-1'in düzenlediği faktörlere güçlü biçimde bağlıdır. Nörogelişimsel süreçler açısından, steroid hormonlar kritik öneme sahiptir. Örneğin prenatal dönemde anormal steroid seviyelerinin OSB gibi nörogelişimsel bozuklukların ortaya çıkma olasılığını etkileyebileceği bildirilmektedir (166).

2.5.2. FDX-1, Psikiyatrik Hastalıklar ve OSB

FDX-1'in psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi yakın zamanda OSB üzerine yapılan bir çalışmada ortaya konmuştur. 2022 yılında gerçekleştirilen bu çalışmada, kuproptoz adı verilen bakır kaynaklı hücre ölümü yolunun OSB ile ilişkisi incelenmiş ve bu yolağın biyobelirteçlerinin OSB erken tanısında kullanılabilirliği araştırılmıştır. Bu çalışmada 10 OSB model hayvanın beyin doku örnekleri ile 10 kontrol hayvanına ait beyin doku örnekleri ve ayrıca yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 20 OSB'li çocuk ile 20 sağlıklı kontrolün periferik kan gen ekspresyon profilleri karşılaştırılmıştır. Bu araştırma, OSB'de kuproptoz sinyal yolundaki biyobelirteçlerin incelendiği ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Kuproptoz ile ilişkili olduğu bilinen genler arasında bulunan FDX-1'in, OSB grubunda belirgin değişim gösterdiği saptanmıştır. Makalenin bulgularına göre FDX-1 ekspresyonu, OSB'li insan ve hayvan örneklerinde sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde azalmıştır. Yani OSB'de FDX-1'in baskılandığı rapor edilmiştir (37).

Kuproptoz ve diğer psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişki incelendiğinde ise Lei ve ark.'nın (2023) yaptığı çalışmada MDB'a sahip hastalarda kontrol grubuna göre kuproptoz ile ilişkili genlerin düzensiz ekspresyonu saptanmıştır. Araştırmacılar çalışma sonunda MDB'nin etiyolojisinde kuproptozla ilişkili genlerin rol oynayabileceğini ancak bu genler arasında FDX-1 olmadığını bildirmiştir (167). Bildiğimiz kadarıyla literatürde kuproptoz ve FDX-1 ilişkisini araştıran başka psikiyatrik bir çalışma bulunmamaktadır.

2.6. hsCRP ve IL-6

C-reaktif protein (CRP); sistemik inflamasyon, enfeksiyon ve doku hasarının duyarlı biyobelirteçlerinden biridir (168). CRP hem proinflamatuvar hem antiinflamatuvar etkiler gösterebilir (169). Başlıca karaciğerde sentezlenir. CRP ölçümü; inflamatuvar hastalıkların şiddetini değerlendirmek, akut inflamasyon döneminde erken tanıya katkıda bulunmak, tedavi yanıtını takip etmek amacıyla kullanılmaktadır (168). Normal CRP değerleri saptanmasına rağmen inflamasyon varlığının gözlemlendiği durumlarda, subklinik inflamasyonu belirleyebilmek için yüksek duyarlılık CRP (hs-CRP) yöntemleri geliştirilmiştir. hs-CRP, standart CRP testine kıyasla çok daha hassas ölçüm yapabilmektedir. Klasik yöntemlerle serum CRP düzeyinde 0,3 mg/dl artış tespit edilebilirken, hs-CRP ile 0,01 mg/dl düzeyindeki artış dahi saptanabilmektedir. Bu durum hs-CRP'nin yaklaşık 30 kat daha duyarlı olduğunu ortaya koymaktadır (170).

Literatürde, CRP'nin inflamasyonla ilişkili birçok hastalıkta prognostik değere sahip olabileceği bildirilmektedir (171,172). Yüksek CRP seviyelerinin MDB, bipolar bozukluk, şizofreni ve travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) ile ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (173–175). Benzer şekilde, OSB'li olgularda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek serum CRP/hs-CRP düzeyleri saptandığını bildiren araştırmalar mevcuttur (176–179).

MSS'nin başlıca sitokinlerinden IL-6; T ve B lenfositler, monositler ve fibroblastlar gibi hücrelerin aktivasyonu sonucu salınır ve inflamatuvar süreçlerde TNF- α ile birlikte görev yapar. Hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar etkiler

gösterebilen çift yönlü bir fonksiyona sahiptir (180). IL-6, hücre farklılaşması ve KBB geçirgenliğinin düzenlenmesi gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla nöroinflamasyona katkı sağlamaktadır (181,182). IL-6'nın başlıca işlevleri arasında immünoglobulin salgılanmasının uyarılması, karaciğerde akut faz yanıtının indüklenmesi, makrofaj ve T hücrelerinin aktivasyon ve farklılaşmasının sağlanması ile nöronal farklılaşmanın desteklenmesi yer almaktadır (182).

Beyinde fizyolojik düzeyde IL-6 sinyalizasyonu nörogenez, nöronal farklılaşma ve doku hasarına karşı nöroprotektif etkilerle ilişkilidir. Bununla birlikte, IL-6'nın MDB, şizofreni, bipolar bozukluk ve OSB gibi çeşitli psikiyatrik hastalıklarda olumsuz prognoz göstergesi olabileceği öne sürülmüştür (183). Nitekim, OSB olan çocuklarda, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek serum IL-6 düzeylerinin bulunduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (14,184). Ayrıca, araştırmalar IL-6 sinyal yolunun STAT3 aracılığıyla iletilmesinin OSB patogenezinde rol oynayabilecek sinaptik işlev bozukluklarına yol açabileceğini göstermektedir (183).

2.7. Çalışmanın Amacı

OSB tanısı günümüzde yalnızca davranışsal ölçütlere dayanmakta ve tanıyı destekleyen objektif bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Bu durum semptomların belirgin hale gelmesini beklemek gerektiğinden tanıda gecikmelere yol açmakta ve erken tanıyı zorlaştırmaktadır. Oysa OSB'de erken tanı ve müdahale, prognoz üzerinde kritik bir etkiye sahiptir (185). Dolayısıyla OSB'nin erken ve güvenilir tanısı için objektif biyobelirteçlerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır (186).

Nörogelişimsel heterojenitenin getirdiği çeşitlilik, erken tanı güçlükleri ve objektif ölçüm eksikliği göz önüne alındığında OSB'de biyobelirteç gerekliliği düşünülerek çalışmamızda; inflamasyon ve kuproptoz mekanizmaları ile ilişkisi nedeniyle EGF, EREG ve FDX-1 düzeylerinin OSB ve kontrol grupları arasında kıyaslanması ve bu moleküllerin inflamasyonun yaygın göstergeleri olan hs-CRP ve IL-6 seviyeleri ile olan ilişkileri ve tüm bu göstergelerin hastalık şiddeti ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca, çalışmamız 2-6 yaş erken çocukluk dönemi OSB'li çocuklarda EREG ve FDX-1 düzeylerini inceleyen ilk çalışmadır.

2.8. Çalışmanın Hipotezleri

Çalışmamızda,

1. OSB grubunda EGF ve EREG düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek saptanacağı,
2. OSB grubunda FDX-1 düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük saptanacağı,
3. OSB grubunda EGF, EREG ve FDX-1 düzeylerinin inflamasyon parametreleri olan hs-CRP ve IL-6 düzeyleri ile korele olacağı,
4. OSB grubunda EGF, EREG ve FDX-1 serum seviyelerinin OSB şiddetiyle korelasyon göstereceği varsayılmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu araştırma, OSB’li bireylerde inflamasyon biyobelirteçlerinin araştırılmasını amaçlayan, tek merkezli olarak yürütülen, gözlemsel, kesitsel bir olgu-kontrol çalışması olarak tasarlanmıştır.

3.2. Örneklem Seçimi

Bu çalışma, “Atatürk Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu” tarafından 07.06.2024 tarihinde incelenmiş olup; B.30.2.ATA.0.01.00/377 sayılı kararla, bilimsel ve etik yönden yürütülmesinde herhangi bir sakınca bulunmadığına karar verilmiştir. Çalışmanın finansal kaynağı “Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi” tarafından TTU-2024-14652 proje kodu ile desteklenmiştir. Çalışmamızda; Eylül 2024 ile Mayıs 2025 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği’ne başvuran ve DSM-V tanı kriterlerine göre OSB tanısı konulan iki-altı yaş aralığındaki 50 çocuk; olgu grubunu oluşturmuştur. Kontrol grubunu ise aynı yaş aralığında olup Atatürk Üniversitesi Çocuk Hastalıkları Polikliniği’ne başvuran, herhangi bir psikiyatrik ya da nörogelişimsel bozukluğu bulunmayan 45 sağlıklı çocuk oluşturmuştur. Tüm katılımcılara çalışmanın amacı ve içeriği hakkında hem yazılı hem sözlü bilgilendirme yapılmış; çalışmaya katılım, gönüllülük esasına dayalı olarak yazılı ve sözlü onam alınarak gerçekleştirilmiştir.

3.3. Olgu ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması

Olgu ve kontrol gruplarının belirlenmesi sürecinde, benzer nitelikteki çalışmalar ve mevcut literatür gözden geçirilerek belirli dahil edilme ve dışlanma kriterleri oluşturulmuştur. Bu kriterler, çalışmada incelenmesi planlanan kan parametrelerini etkileyebileceği literatürde belirtilen olası değişkenler dikkate alınarak yapılandırılmıştır. Katılımcıların çalışmaya dahil edilme süreçleri, bu bilimsel ölçütler

doğrultusunda yürütülmüş; böylece elde edilecek verilerin geçerliliğini ve güvenilirliğini etkileyebilecek potansiyel riskler en aza indirgenmeye çalışılmıştır.

Çalışmaya araştırmacı çocuk psikiyatristi tarafından DSM-V'e dayalı tanısal psikiyatrik görüşme ile OSB tanısı konan, olgu grubu için belirlenen dâhil edilme/dışlama ölçütlerini sağlayan ve çalışmaya katılım onamı verenler dahil edilmiştir. Tanının doğrulanmasının ardından, klinik gözlemler ve ebeveyn bildirimlerinden elde edilen bilgiler ışığında katılımcılara Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) hastalığın şiddetinin değerlendirilmesi amacıyla uygulanmıştır. Bunu takiben, OSB tanılı çocukların ebeveynlerinden araştırmacı tarafından hazırlanan Sosyodemografik Veri Formu doldurularak, Otizm Davranış Kontrol Listesi'ni (ODKL) puanlamaları istenmiştir.

Kontrol grubuna katılmak isteyen gönüllüler, sorumlu araştırmacı tarafından gerçekleştirilen DSM-V'e dayalı psikiyatrik değerlendirme görüşmesinde OSB açısından ayrıntılı şekilde incelenmiştir. Bu görüşme sonrasında, kontrol grubuna özgü belirlenen dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uygunluk gösteren çocuklar, çalışmaya kontrol grubu olarak dahil edilmiştir. Ebeveynlerin onamları alındıktan sonra, araştırmacı tarafından ebeveynlerden elde edilen bilgiler doğrultusunda Sosyodemografik Veri Formu doldurulmuştur.

Olgu Grubunun Çalışmaya Dâhil Olma Ölçütleri:

1. DSM-V tanı ölçütlerine dayalı olarak gerçekleştirilen psikiyatrik değerlendirme sonucunda OSB tanısı almış olması,
2. Olgunun iki ile altı yaş aralığında bulunması,
3. Eşlik eden herhangi bir kronik sistemik hastalık ya da nörolojik hastalık öyküsünün bulunmaması,
4. Daha önce tanısı konmuş bir metabolik, immünolojik hastalık ya da genetik bir bozukluğa sahip olmaması,
5. Son bir ay içerisinde kortikosteroidler de dâhil olmak üzere bağışıklık sistemini etkileyen herhangi bir ilaç ya da bitkisel ürün kullanmamış ve herhangi bir sebeple farmakolojik tedavi almıyor olması,

6. Aktif enfeksiyon bulgusunun olmaması ve son bir ay içinde geçirilmiş enfeksiyon hastalığına ilişkin öyküsünün bulunmaması (bu durum ebeveyn anamnezi, hemogram sonuçları ile hsCRP ve IL-6 değerleri doğrultusunda kontrol edilecektir),
7. Son bir ay içinde probiyotik veya gıda takviyesi kullanmamış olması,
8. Çocuğun özel diyet alışkanlığının bulunmaması (Glutensiz diyet, Kazeinsiz diyet, Ketojenik diyet, Yüksek protein diyeti vb.),
9. DSM-V'e göre yapılan klinik görüşmede bilişsel gelişim geriliği dışında başka herhangi bir eş tanıli psikiyatrik bozukluk saptanmamış olması,
10. Çocuğun ebeveyninin ya da yasal temsilcisinin, çalışmanın içeriği hakkında bilgilendirildikten sonra yazılı onam formunu imzalayarak gönüllü katılım sağlamayı kabul etmesi.

Olgu Grubunun Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri:

1. Olgunun olgu grubuna dâhil edilme kriterlerinden en az birini karşılamıyor olması,
2. Birincil bakım veren ebeveynin veya ebeveynlerin, planlanan görüşmelere katılımını ya da kendilerine yöneltilen ölçek ve formları sağlıklı biçimde doldurmalarını engelleyecek nitelikte zihinsel ya da fiziksel bir engelinin bulunması.

Kontrol Grubunun Çalışmaya Dâhil Olma Ölçütleri:

1. Çocuğun iki ile altı yaş aralığında olması,
2. Herhangi bir kronik fiziksel hastalık ya da nörolojik bozukluk öyküsünün bulunmaması,
3. Önceden tanı almış herhangi bir metabolik, immünolojik, psikiyatrik hastalık ya da genetik bozukluğa sahip olmaması,
4. Son bir ay içerisinde, bağışıklık sistemini etkileyebilecek herhangi bir farmakolojik tedavi (kortikosteroid dahil) ya da bitkisel ürün kullanımının olmaması,

5. Aktif enfeksiyon bulgularının veya son bir ay içerisinde geçirilmiş enfeksiyon hastalığı öyküsünün bulunmaması (ebeveyn görüşmesi, hemogram verileri, hsCRP ve IL-6 düzeyleri ile doğrulanacaktır),
6. Son bir ay içinde probiyotik ya da gıda takviyesi kullanmamış olması,
7. Çocuğun özel diyet alışkanlığının bulunmaması (Glutensiz diyet, Kazeinsiz diyet, Ketojenik diyet, Yüksek protein diyeti vb.),
8. Ebeveynin veya yasal vasinin, bilgilendirilmiş onam formunu imzalayarak gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul etmesi.

Kontrol Grubunun Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri:

1. Belirlenen dahil edilme koşullarını karşılamayan çocukların çalışmaya dahil edilmemesi,
2. Birincil bakım veren ebeveynin veya ebeveynlerin, planlanan görüşmelere katılımını ya da kendilerine yöneltilen ölçek ve formları sağlıklı biçimde doldurmalarını engelleyecek nitelikte zihinsel ya da fiziksel bir engelinin bulunması.
3. Çocuğun birinci veya ikinci derece akrabalarında OSB ya da başka bir nörogelişimsel bozukluk tanısı öyküsünün olması.

3.4. Veri Toplama Araçları

3.4.1. Sosyodemografik Veri Formu

Katılımcılara ait yaş, cinsiyet, boy ve kilo gibi temel özelliklerin yanı sıra; anne ve babaya ilişkin demografik bilgiler (yaş, eğitim düzeyi, tıbbi ve psikiyatrik hastalık öyküsü), aile yapısına dair veriler (sosyoekonomik durum), gebelik sürecine ilişkin öykü, doğum süreci ve doğum sonrası dönemde gelişen komplikasyonlar, gelişimsel öykü, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, geçmişte geçirilmiş kronik hastalıklar ve psikiyatrik ilaç kullanımı gibi çok yönlü bilgiler toplanmıştır. Tüm bu veriler, araştırmacı tarafından katılımcıların tıbbi kayıtları ve ebeveynlerden alınan bilgiler doğrultusunda düzenlenen sosyodemografik veri formuna kaydedilmiştir. (EK-1)

3.4.2. Otizm Davranış Değerlendirme Kontrol Listesi (ODKL)

OSB belirtilerinin değerlendirilmesinde kullanılan bu ölçek ebeveyn, öğretmen ya da klinisyen tarafından doldurulabilen gözlem temelli bir değerlendirme aracıdır. Özellikle okul çağı çocuklarında OSB belirtilerinin şiddetini ve değişimini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş olmakla birlikte, 3 yaş altındaki çocuklarda da tanı sürecine katkı sunduğu gösterilmiştir. Ölçek, “Duyusal”, “İlişki Kurma”, “Beden ve Nesne Kullanımı”, “Dil Becerileri” ve “Sosyal ve Özbakım Becerileri” olmak üzere beş alt boyuttan oluşmaktadır. Türkçe versiyonu 57 maddeden oluşan bu ölçeğin alt ölçeklerden elde edilen puanların toplamı 0 ile 159 arasında değişen bir toplam puan vermektedir. Ölçeğin Türkçe’ye uyarlanması ile ilgili geçerlik ve güvenirlik çalışması Yılmaz-Irmak ve ark. tarafından 2007 yılında yapılmış ve kesme puanı 39 olarak belirlenmiştir (187). (EK-2)

3.4.3. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ)

ÇODÖ, ilk olarak 1971 yılında Schopler ve ark. tarafından geliştirilmiş olup, OSB olan çocukları diğer gelişimsel bozukluğu bulunan çocuklardan ayırmak ve OSB şiddetini derecelendirmek amacıyla yapılandırılmış geçerli ve güvenilir bir davranış değerlendirme aracıdır. Günümüzde pek çok ülkede, OSB tanı sürecinde ve ayırıcı tanısında yaygın biçimde kullanılmaktadır (188).

Ölçek; çocuklarla yapılan klinik gözlem ve aile görüşmelerinden elde edilen bilgiler doğrultusunda uzman kişi tarafından doldurulmakta olup, öznel klinik değerlendirmeler yerine doğrudan gözlenen davranışların nesnel ve ölçülebilir bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanır. OSB’de sıklıkla bozulma gösteren alanları kapsayan toplam 15 madde, “İnsanlarla İlişki”, “Taklit”, “Duygusal Tepkiler”, “Vücudun Kullanımı”, “Nesne Kullanımı”, “Değişikliklere Uyum”, “Görsel Tepkiler”, “Dinleme Tepkileri”, “Tat, Koku ve Dokunma Tepkileri ve Kullanımı”, “Korku/Ürkeklik”, “Sözel İletişim”, “Sözel Olmayan İletişim”, “Etkinlik Düzeyi”, “Entelektüel Yanıtın Düzeyi ve Uygunluğu” ve “Genel İzlenim” alt başlıklarını içermektedir.

Her madde, çocuğun yaşına ve gelişim düzeyine göre normal kabul edilen davranışlara bir, normalden en çok sapan davranışlara ise dört puan verilerek, bir ile dört arasında yarım puan aralıklarla derecelendirilir. Bu değerlendirme sonucunda elde edilebilecek toplam puan 15 ile 60 arasında değişmektedir. Puanlama sonuçları şu şekilde sınıflandırılır: 15–29,5 puan “OSB Yok”, 30–36,5 puan “Hafif-Orta Düzey OSB” ve 37–60 puan “Ağır Düzey OSB” olarak kabul edilmektedir.

Türkiye’de ölçeğin geçerlik ve güvenirlik çalışması ilk olarak 1996 yılında Sucuoğlu ve ark. tarafından yapılmış, 2016 yılında ise Gassaloğlu, Baykara ve ark. tarafından daha geniş bir örneklem üzerinde yeniden analiz edilmiştir. Bu çalışmalar doğrultusunda, Türkçe formu için OSB tanısı açısından belirlenen kesme puanı 29,5’tir (189,190). (EK-3)

3.5. Biyokimyasal Analiz

Tüm katılımcılardan, açlık durumu gözetilmeksizin sabah saat 09:00 ile 12:00 arasında venöz kan örnekleri alınmıştır. Alınan örneklerin 10 cc’si sarı kapaklı biyokimya tüpüne, diğer 10 cc’si ise mor kapaklı hemogram tüpüne transfer edilerek analiz için uygun şekle getirilmiştir. Mor kapaklı hemogram tüpüne alınan kan örnekleri, hizmet alımı protokolü çerçevesinde Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı’na ulaştırılmış ve burada empedans ile spektrofotometrik prensiplere dayanan otomatik analiz cihazı (Sysmex XN-9000, Japan) kullanılarak, bekletilmeden ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Sarı kapaklı biyokimya tüpüne alınan kan örneği, pıhtılaşma sürecinin tamamlanabilmesi amacıyla yaklaşık 20 dakika boyunca dik konumda bekletildikten sonra, +4°C sıcaklıkta, 4000 rpm hızında 15 dakika süreyle santrifüj işlemine tabi tutulmuştur. Santrifüj işlemi sonrasında elde edilen serum örnekleri, ependorf tüplerine aktarılıp uygun şekilde kodlanarak, biyokimyasal analizler gerçekleştirilene dek -80°C sıcaklıkta olan buzdolabında muhafaza edilmiştir.

Çalışmaya dâhil edilen tüm katılımcıların serum örneklerine ilişkin biyokimyasal analizler, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarları bünyesinde gerçekleştirilmiştir. Absorbans değerlerinin ölçümü,

BioTEK firmasına ait XS Powerwave model ELISA okuyucu cihazı (ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada kullanılan serum örneklerinden elde edilen hs-CRP ve IL-6 düzeyleri, hizmet alımı kapsamında analiz edilmiştir. Serum örneklerindeki EGF, EREG ve FDX-1 düzeylerinin belirlenmesi amacıyla, ticari olarak temin edilen kitler kullanılmıştır.

Serum EGF, EREG ve FDX-1 düzeylerinin ölçümünde, üretici firmanın (Sunred Biological Tecnology Co. Ltd. Shanghai, China) talimatları doğrultusunda sandviç-ELISA prensibine dayalı bir yöntem kullanılmıştır: İnsana özgü ilgili parametreye karşı antikor içeren 96 kuyucuklu plakların her bir kuyucuğuna (well) 40 mikrolitre örnek serum eklendikten sonra örneklerin bulunduğu kuyucuklara 10 mikrolitre “Biotinylated Detecting Ab Working” solüsyonu eklenmiştir. Ayrıca 6 kuyucuğa 50 mikrolitre standart eklenmiştir. Her iki (örnek+standart) solüsyon üzerine 50 mikrolitre STR-HRP Conjugate Reagent eklenerek hazırlanan plakalar 37 °C’de 60 dakika inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonunda plaka alınarak tüm kuyucuklar üç kez yıkama solüsyonu ile yıkanmış ve bir sonraki aşamaya hazırlanmıştır. Yıkama işleminin ardından her bir kuyucuğa 50 mikrolitre Chromogen Solution A ve sonrasında da 50 mikrolitre Chromogen Solution B çözeltisi ilave edilerek plakalar 37 °C’de 10 dakika süreyle inkübe edilmiştir. İnkübasyon tamamlandıktan sonra 50 mikrolitre stop solüsyonu ilave edilmiş ve ardından absorbans değerleri, spektrofotometre cihazı aracılığıyla 450 nanometre dalga boyunda ölçülmüştür. Elde edilen absorbans değerleri, bilinen standart konsantrasyonlara karşılık gelecek şekilde kullanılarak kalibrasyon eğrileri oluşturulmuştur. Tüm örneklerin ölçüm sonuçları, cihazın tanımlı ölçüm aralığı içerisinde yer almıştır. Kalibrasyon grafiklerinden elde edilen absorbans-konsantrasyon ilişkisine göre serum düzeyleri “ng/mL” ve “pg/mL” cinsinden hesaplanmıştır.

Serum hs-CRP ve IL-6 düzeylerinin analizleri, hizmet alımı kapsamında temin edilen kitler kullanılarak Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı’nda gerçekleştirilmiştir. hs-CRP düzeyleri, immünotürbidimetrik yöntemle çalışan biyokimya otoanalizörü (Beckman Coulter, AU5800, Japan) ile analiz edilmiştir. IL-6 düzeyleri ise tam otomatik bir hormon otoanalizörü (Snibe

Maglumi X3, Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Ltd., Shenzhen, Çin) aracılığıyla kemilüminesans yöntemiyle ölçülmüştür.

3.6. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri, SPSS 26.0 yazılımı (The Statistical Package for Social Sciences, IBM Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) değerleriyle, sürekli nicel değişkenler ise ortalama ve standart sapma (SS) biçiminde sunulmuştur. Cinsiyet, ebeveynin eğitim düzeyi, meslek grubu ve geçmiş hastalık öyküsü gibi kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Fisher's Exact Test ya da Pearson Chi-Square Test analizi tercih edilmiştir. Gruplar arası varyans homojenliği Levene testi ile değerlendirilmiştir. Olgu ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalarda, değişkenlerin dağılım özelliklerine bağlı olarak uygun parametrik veya non-parametrik testler tercih edilmiştir. Normal dağılım gösteren verilerin analizinde Bağımsız Örneklem T-Testi, normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (VKİ) gibi potansiyel karıştırıcı değişkenleri kontrol altına almak ve ön değerlendirme yapmak amacıyla çok değişkenli kovaryans analizi MANCOVA uygulanmıştır. Bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişkileri değerlendirirken, kovaryantların etkisini ortadan kaldırmak için tek yönlü kovaryans analizi ANCOVA kullanılmıştır. MANCOVA ve ANCOVA analizlerinden önce, normal dağılım göstermeyen parametreler (EGF, EREG, FDX-1) logaritmik dönüşüme tabi tutulmuştur. Yapılan analizlerde kovaryant değişkenler olarak yaş, cinsiyet ve VKİ dikkate alınmıştır. Sürekli değişkenlerin birbiriyle olan ilişkisini incelemek amacıyla ise, normal dağılım gösteren veriler için Pearson korelasyon analizi, normal dağılım göstermeyen veriler için ise Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi %95 güven aralığı esas alınarak $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir. Bulgularda anlamlılığının düzeyini belirtmek için p değeri doğrudan yazılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya, iki ila altı yaş aralığında olan, OSB tanısı almış 50 çocuk ile gelişimsel açıdan tipik olarak değerlendirilen 45 sağlıklı çocuk olmak üzere toplamda 95 birey dahil edilmiştir. Olgu grubundaki çocukların %74'ü (n=37) erkek, %26'sı (n=13) kız iken; kontrol grubunda bu oranlar sırasıyla %55,6 (n=25) erkek ve %44,4 (n=20) kız olarak belirlenmiştir. Olgu grubunun yaş ortalaması $51,58 \pm 16,5$ ay, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $48,42 \pm 15,5$ ay olarak hesaplanmıştır. VKİ karşılaştırıldığında, olgu grubunda ortalama VKİ $15,39 \pm 2,86$ kg/m², kontrol grubunda ise $14,91 \pm 1,55$ kg/m² olarak bulunmuştur. Cinsiyet dağılımı, yaş ve VKİ bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Her iki grubun yaş, cinsiyet ve VKİ'lerine ilişkin detaylı veriler Tablo 4.1.'de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Olgu ve Kontrol Gruplarına Ait Demografik Özellikler

Değişken	Grup	Olgu Grubu		Kontrol Grubu		İstatistiksel Analiz
		(n:50)		(n=45)		
		n	%	n	%	<i>p</i>
Cinsiyet	Erkek	37	74	25	55,6	0,059 ^a
	Kız	13	26	20	44,4	
		Ort. ± SS		Ort. ± SS		
Yaş		51,58±16,5		48,42±15,5		0,342 ^b
VKİ		15,39±2,86		14,91±1,55		0,31 ^b

a. Pearson Chi-Square Test, b. Bağımsız Örneklem T Testi, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Olgu ve kontrol gruplarının prenatal döneme ait özellikleri incelendiğinde; olgu grubundaki çocukların %80'i (n=40) gebelik sürecinde herhangi bir enfeksiyon öyküsüne sahip değilken, %20'sinde (n=10) prenatal enfeksiyon bildirildiği saptanmıştır. Kontrol grubunda ise gebelikte enfeksiyon öyküsü bulunmayanların oranı %95,6 (n=43), enfeksiyon öyküsü bulunanların oranı ise %4,4 (n=2) olarak belirlenmiştir. Anne adaylarının gebelikte sigara kullanımına ilişkin veriler değerlendirildiğinde, olgu grubunda annelerin %84'ünün (n=42) gebelik döneminde

sigara kullanmadığı, %16'sının (n=8) ise sigara kullandığı ifade edilmiştir. Kontrol grubunda bu oranlar sırasıyla %97,8 (n=44) sigara kullanımı yok, %2,2 (n=1) sigara kullanımı var şeklindedir. Gruplar arasında prenatal enfeksiyon öyküsü ve gebelikte sigara kullanımı açısından yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (sırasıyla p=0,030 ve p=0,033). Bununla birlikte, gebelikte düşük riski ve ilaç kullanımı açısından olgu ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). Her iki grubun prenatal özelliklerine ilişkin veriler Tablo 4.2.'de sunulmaktadır.

Tablo 4.2. Olgu ve Kontrol Gruplarına Ait Prenatal Özellikler

Değişken	Grup	Olgu Grubu		Kontrol Grubu		İstatistiksel Analiz
		n	%	n	%	p
Gebelikte Enfeksiyon	Yok	40	80	43	95,6	0,030^a
	Var	10	20	2	4,4	
Gebelikte Düşük Riski	Yok	36	72	35	77,8	0,518^a
	Var	14	28	10	22,2	
Gebelikte Sigara Kullanımı	Yok	42	84	44	97,8	0,033^a
	Var	8	16	1	2,2	
Gebelikte İlaç Kullanımı	Yok	35	70	38	84,4	0,096^b
	Var	15	30	7	15,6	

a. Fisher's Exact Test, b. Pearson Chi-Square Test

Gruplar arası doğum öyküleri değerlendirildiğinde; OSB tanılı çocukların %18'i (n=9) preterm, %78'i (n=39) term ve %4'ü (n=2) postterm olarak dünyaya gelmiştir. Kontrol grubunda ise %17,8'i (n=8) preterm, %80'i (n=36) term ve %2,2'si (n=1) postterm doğum öyküsüne sahiptir. Doğum şekli açısından incelendiğinde, OSB grubundaki çocukların %38'i (n=19) normal yolla, %62'si (n=31) ise sezaryen yöntemiyle doğmuştur. Buna karşılık, kontrol grubunun %46,7'si (n=21) normal, %53,3'ü (n=24) sezaryen doğumla dünyaya gelmiştir. Doğum sırasında gelişen komplikasyonlar açısından bakıldığında, olgu grubunda %94'lük bir oranda (n=47) herhangi bir komplikasyon bildirilmemiş, %6'sında (n=3) ise komplikasyon görülmüştür. Kontrol grubunda ise %93,3'ü (n=42) komplikasyonsuz doğum

öyküsüne sahipken, %6,7'sinde (n=3) doğum esnasında komplikasyon yaşandığı bildirilmiştir. Doğum zamanı, doğum şekli ve doğum anındaki komplikasyonlar açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Doğum sonrası komplikasyon varlığı değerlendirildiğinde, olgu grubunun %56'sında (n=28) doğum sonrası dönemin sorunsuz seyrettiği, %44'ünde (n=22) ise doğum sonrası komplikasyonun bulunduğu belirlenmiştir. Kontrol grubunda bu oranlar sırasıyla %77,8 (n=35) komplikasyon yok, %22,2 (n=10) komplikasyon var şeklindedir. Gruplar arasında doğum sonrası komplikasyon görülme sıklığı açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,025$). Her iki grubun perinatal-postnatal öyküsüne ilişkin veriler Tablo 4.3.'te ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Tablo 4.3. Olgu ve Kontrol Gruplarına Ait Perinatal ve Postnatal Özellikler

Değişken	Grup	Olgu Grubu		Kontrol Grubu		İstatistiksel Analiz
		n	%	n	%	
Doğum Zamanı	Preterm	9	18	8	17,8	1,0 ^b
	Term	39	78	36	80	
	Postterm	2	4	1	2,2	
Doğum Şekli	Normal	19	38	21	46,7	0,393 ^a
	Sezaryen	31	62	24	53,3	
Doğumda Tıbbi Komplikasyon	Yok	47	94	42	93,3	1,0 ^b
	Var	3	6	3	6,7	
Doğum Sonrası Komplikasyon	Yok	28	56	35	77,8	0,025 ^a
	Var	22	44	10	22,2	

a. Pearson Chi-Square Test, b. Fisher's Exact Test

Çalışmaya katılan bireylerin annelerine ait yaş ortalamaları değerlendirildiğinde; olgu grubundaki annelerin yaş ortalaması $32,44\pm6,36$ yıl, kontrol grubundaki annelerin yaş ortalaması ise $32,87\pm5,67$ yıl olarak hesaplanmıştır. Anne yaşı, eğitim düzeyi ve mevcut tıbbi hastalık varlığı açısından olgu ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Psikiyatrik hastalık öyküsü bakımından değerlendirildiğinde, olgu grubundaki annelerin %86'sında (n=43) herhangi bir psikiyatrik hastalık bulunmazken, %14'ünde (n=7) psikiyatrik tanı mevcuttur. Kontrol grubundaki annelerin tamamında (%100) psikiyatrik hastalık öyküsü olmadığı belirlenmiştir. Elde edilen veriler doğrultusunda, olgu grubundaki annelerin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek oranda psikiyatrik hastalık öyküsüne sahip oldukları görülmüş ve bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (p=0,013). Annelere ilişkin tanımlayıcı özellikler Tablo 4.4'te sunulmuştur.

Tablo 4.4. Anneye ait Tanımlayıcı Özellikler

Değişken	Grup	Olgu Grubu		Kontrol Grubu		İstatistiksel Analiz
		n	%	n	%	p
Eğitim	Okuryazar Değil	2	4	2	4,4	0,925 ^a
	İlköğretim	13	26	11	24,4	
	Ortaokul	8	16	5	11,1	
	Lise	11	22	13	28,9	
	Üniversite	16	32	14	31,1	
Psikiyatrik Hastalık	Yok	43	86	45	100	0,013^a
	Var	7	14	0	0	
Tıbbi Hastalık	Yok	41	82	35	77,8	0,607 ^b
	Var	9	18	10	22,2	
		Ort. ± SS		Ort. ± SS		p
Yaş		32,44±6,36		32,87±5,67		0,732 ^c

a. Fisher's Exact Test, b. Pearson Chi-Square Test, c. Bağımsız Örneklem T Testi

Çalışmaya dahil edilen bireylerin babalarına ait yaş ortalamaları değerlendirildiğinde; olgu grubundaki babaların yaş ortalaması 37,22±6,56 yıl, kontrol grubundaki babaların yaş ortalaması ise 36,64±5,82 yıl olarak hesaplanmıştır. Gruplar karşılaştırıldığında baba yaşı, eğitim durumu ve mevcut tıbbi hastalık varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05). Bununla birlikte kontrol grubundaki babalarda psikiyatrik hastalık öyküsünün daha yüksek oranda bulunduğu

belirlenmiş ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,021$). Babaya ilişkin tanımlayıcı özellikler Tablo 4.5’te sunulmuştur.

Tablo 4.5. Babaya ait Tanımlayıcı Özellikler

Değişkenler	Grup	Olgu Grubu		Kontrol Grubu		İstatistiksel Analiz
		n	%	n	%	p
Eğitim	Okuryazar Değil	1	2	0	0	0,074 ^a
	İlköğretim	5	10	14	31,1	
	Ortaokul	3	6	3	6,7	
	Lise	21	42	12	26,7	
	Üniversite	20	40	16	35,6	
Psikiyatrik Hastalık	Yok	50	100	40	88,9	0,021 ^a
	Var	0	0	5	11,1	
Tıbbi Hastalık	Yok	42	84	38	84,4	0,953 ^b
	Var	8	16	7	15,6	
		Ort. ± SS		Ort. ± SS		p
Yaş		37,22±6,56		36,64±5,82		0,654 ^c

a. Fisher's Exact test, b. Pearson Chi-Square Test, c. Bağımsız Örneklem T Testi

Ailelere ait tanımlayıcı özelliklerden biri olan sosyoekonomik düzey, OSB tanımlı bireylerin aileleri ile kontrol grubundaki bireylerin aileleri arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Ailelerin sosyoekonomik durumlarına ilişkin veriler Tablo 4.6.’da sunulmuştur.

Tablo 4.6. Aileye ait Tanımlayıcı Özellik

Değişken	Grup	Olgu Grubu		Kontrol Grubu		İstatistiksel Analiz
		n	%	n	%	p
Sosyoekonomik Düzey	Düzenli Geliri Yok	1	2	3	6,7	0,476 ^a
	Düşük	11	22,4	7	15,6	
	Orta	35	71,4	31	68,9	
	Yüksek	2	4,1	4	8,9	

a. Fisher's Exact Test

Olgu grubundaki çocuklarda tanıyı desteklemek ve semptom şiddetini değerlendirmek amacıyla, klinisyen tarafından ÇODÖ uygulanmış; ebeveynler tarafından ise ODKL doldurulmuştur. Bu ölçeklerin toplam puanları ile birlikte, ODKL'nin alt ölçek puanları da ayrı ayrı hesaplanmıştır. OSB tanılı çocukların ÇODÖ toplam puan ortalaması $37,05 \pm 4,7$ olarak bulunmuştur. ODKL'ye ait toplam puan ortalaması ise $65,36 \pm 19,85$ olarak hesaplanmıştır. ODKL alt ölçeklerine ait ortalama puanlar sırasıyla; duyuşsal alan $7,9 \pm 4,33$, ilişki kurma $15,4 \pm 7,84$, beden ve nesne kullanımı $16,26 \pm 9,02$, dil becerileri $12,94 \pm 4,97$ ve sosyal ile özbakım becerileri $12,80 \pm 4,56$ olarak belirlenmiştir. ÇODÖ toplam puanı ile ODKL toplam puanı ve alt ölçek puanlarına ilişkin ayrıntılı bulgular Tablo 4.7.'de sunulmuştur.

Tablo 4.7. Olgu ve Kontrol Gruplarının Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

	Olgu Grubu (n:50)	Kontrol Grubu (n=45)
Ölçek Alt Puanları	Ort±SS	Ort±SS
ÇODÖ	$37,05 \pm 4,7$	15 ± 0
ODKL	$65,36 \pm 19,85$	$2,6 \pm 6,02$
DUYUSAL	$7,9 \pm 4,33$	$0,29 \pm 0,76$
İLİŞKİ KURMA	$15,4 \pm 7,84$	$0,42 \pm 1,64$
BEDEN NESNE	$16,26 \pm 9,02$	$0,44 \pm 1,82$
DİL	$12,94 \pm 4,97$	$0,64 \pm 1,92$
SOSYAL ile ÖZBAKIM BECERİLER	$12,80 \pm 4,56$	$0,80 \pm 1,96$

a. Bağımsız Örneklem T-Testi, ÇODÖ: Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği, ODKL: Otizm Davranış Değerlendirme Kontrol Listesi

EGF, EREG ve FDX-1 düzeyleri için çok değişkenli kovaryans analizi yapılmıştır. Analiz öncesinde EGF, EREG ve FDX-1 düzeylerinin normal dağılım göstermediği belirlenmiş ve bu nedenle ilgili değişkenlere logaritmik dönüşüm uygulanmıştır. Takiben gerçekleştirilen kovaryans analizinde (ANCOVA), gruplar arasındaki farklılıklardan sorumlu olan değişkenler belirlenmiştir. Analiz bulgularına göre, plazma log-EREG ve log-FDX-1 düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla OSB grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır. Diğer immün parametreler olan log-hsCRP ve log-IL-6 açısından ise gruplar arasında anlamlı bir

fark gözlenmemiştir. Serum EGF, EREG ve FDX-1'in logaritmik dönüşüm uygulanmış ortalama değerleri Tablo 4.8'de ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Tablo 4.8. Olgu ve Kontrol Gruplarının Log-EGF, Log-EREG, Log-FDX-1 Düzeyleri

	Olgu Grubu (n=50)		Kontrol Grubu (n=45)		ANCOVA ^a		
	Ort.	SS.	Ort.	SS.	F	p	ηp^2
Log-EGF	2,1532	0,19603	2,1651	0,35153	0,052	0,820	0,001
Log-EREG	1,5987	0,14611	1,7673	0,21589	17,828	<0.001	0,165
Log-FDX-1	0,7131	0,14623	0,8437	0,20683	12,042	<0.001	0,118

Kovaryantlar^a cinsiyet, yaş, VKİ

EGF, EREG, FDX-1 değerleri analiz öncesi log-transforme edilmiştir.

OSB tanılı bireylerin kan parametreleri arasındaki ilişkileri değerlendirmek amacıyla yapılan korelasyon analizinde; EGF, EREG ve FDX-1 düzeylerinin her birinin inflamatuvar bir belirteç olan hsCRP ile ayrı ayrı değerlendirildiğinde zayıf düzeyde negatif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. OSB grubuna ait biyobelirteçlerin birbiriyle olan korelasyonlarına ilişkin bulgular Tablo 4.9'da ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Tablo 4.9. OSB Grubunda Kan Parametrelerinin Birbiriyle Olan Korelasyonu

		EGF	EREG	FDX-1	Hs-CRP	IL-6
EGF	r	-				
	p	-				
EREG	r	0,929	-			
	p	<0,001**	-			
FDX-1	r	0,881	0,938	-		
	p	<0,001**	<0,001**	-		
hs-CRP	r	-0,462	-0,402	-0,358	-	
	p	<0,001**	0,004*	0,011*	-	
IL-6	r	-0,131	-0,108	-0,060	0,513	-
	p	0,364	0,456	0,676	<0,001	-

*EGF: Epidermal Growth Faktör, EREG:Epiregulin, FDX-1:Ferredoxin-1, *p < 0,05 düzeyinde anlamlıdır. **p <0,01 düzeyinde anlamlıdır.*

Olgu grubunda biyobelirteç düzeyleri ile ölçek puanları arasındaki ilişkileri değerlendirmek amacıyla yapılan korelasyon analizinde; EGF, EREG ve FDX-1 düzeyleri ile ÇODÖ puanları arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır. Bununla birlikte, diğer biyokimyasal ve klinik değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir ($p>0,05$). Korelasyon sonuçları Tablo 4.10'da sunulmuştur.

Tablo 4.10. Olgu Grubunda Kan-Ölçek Parametrelerinin Birbiriyle Olan Korelasyonu

		ÇODÖ	ODKL
EGF	r	0,357	-0,063
	p	0,011*	0,666
EREG	r	0,345	-0,084
	p	0,014*	0,561
FDX-1	r	0,423	-0,016
	p	0,002*	0,912

EGF: Epidermal Growth Faktör, EREG: Epiregulin, FDX-1: Ferredoksin-1, ÇODÖ: Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği, ODKL: Otizm Davranış Değerlendirme Kontrol Listesi, * $p < 0,05$ düzeyinde anlamlıdır. ** $p < 0,01$ düzeyinde anlamlıdır.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, iki-altı yaş aralığında yer alan 50 OSB’li olgu ile yaş açısından benzer özelliklere sahip 45 sağlıklı kontrol incelenmiştir. Araştırmanın amacı, OSB’li olgularda serum EGF, EREG ve FDX-1 düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırmak, bu parametrelerin inflamasyon göstergeleri olan hsCRP ve IL-6 ile korelasyonunu belirlemek ve hastalık şiddeti ile ilişkisini değerlendirmektir. Sosyodemografik veriler incelendiğinde, OSB’li olgularda kontrol grubuna kıyasla gebelikte enfeksiyon öyküsü, gebelikte sigara kullanımı, doğum sonrası komplikasyon varlığı ve annede psikiyatrik hastalık öyküsü anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Buna karşın, kontrol grubunun babalarında psikiyatrik hastalık öyküsü, OSB’li olguların babalarına göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Diğer sosyodemografik değişkenler açısından ise gruplar arasında anlamlı bir fark belirlenmemiştir. İmmün parametreler değerlendirildiğinde, yaş, cinsiyet ve VKİ’den bağımsız olarak, OSB grubunda EREG ve FDX-1 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulunurken, EGF düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Olgu grubunda EGF, EREG ve FDX-1 düzeyleri ile hsCRP arasında zayıf negatif korelasyon saptanmış, IL-6 ile ise anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir. Son olarak, EGF, EREG ve FDX-1 düzeyleri ile OSB semptom şiddeti arasında zayıf pozitif korelasyon tespit edilmiştir.

Çalışmamızda OSB tanılı bireyler ile sağlıklı kontroller arasında demografik değişkenler karşılaştırıldığında; yaş, cinsiyet ve VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Olgu grubunda erkek/kız oranı 2,85 olarak belirlenmiş olup, bu bulgu literatürde OSB’nin erkeklerde daha sık görüldüğüne dair bilgilerle örtüşmektedir. Nitekim, epidemiyolojik araştırmalarda bildirilen erkek/kız oranları 2:1 ile 5:1 arasında değişmektedir (1). OSB'nin erkeklerde daha yüksek prevalansa sahip olmasının olası biyolojik mekanizmalarından biri, bu bireylerin amniyotik sıvısında fetal androjen düzeylerinin tipik gelişim gösteren bireylerden daha yüksek bulunması ve amigdalanın fetal androjenlere maruz kalması ile sosyal çekilme bulgularına yol açmasıdır (7). Ayrıca, bazı çalışmalarda kız cinsiyetin OSB gelişimi açısından koruyucu bir faktör olabileceği de öne sürülmektedir (75,76). Buna karşılık farklı çalışmalarda, cinsiyetler arasındaki farkların yalnızca biyolojik etmenlerle sınırlı kalmadığı, aynı zamanda sosyal ve değerlendirme temelli faktörlerle de ilişkili

olabileceği ifade edilmektedir. Bu doğrultuda, kız çocuklarının toplumsal olarak daha kabul gören sınırlı ilgi alanlarına sahip olmaları, genellikle daha yüksek düzeyde sosyal becerilere sahip olmaları ya da mevcut OSB değerlendirme araçlarının erkek profiline göre yapılandırılmış olup kız çocuklarının semptomlarını yeterince yakalayamaması gibi etkenlerin, tanı oranlarındaki farklılıklara katkıda bulunabileceği bildirilmektedir (45). Çalışmamızın bulguları mevcut literatürle uyumluluk gösterse de, cinsiyet farklılıklarının altında yatan biyolojik, sosyal ve tanısal etkenlerin daha kapsamlı biçimde ortaya konulabilmesi için ileri düzey araştırmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Yapılan araştırmalar, OSB ve DEHB gibi nörogelişimsel bozukluklara sahip çocuk ve yetişkin bireylerde, sağlıklı kontrollere kıyasla fazla kilolu ya da obez olma riskinin arttığını ortaya koymaktadır. Bu durumun altında yatan etmenler arasında genetik yatkınlık, psikotrop ilaç kullanımının metabolik etkileri, düzensiz ya da sağlıklı beslenme alışkanlıkları, yetersiz fiziksel aktivite düzeyi ile birlikte DM gibi kronik tıbbi durumlar ve MDB gibi psikiyatrik eş tanılar yer almaktadır. Ayrıca OSB'ye özgü yineleyici davranış örüntüleri ve sınırlı ilgi alanlarının, artan ekran süresi ve sedanter yaşam tarzını teşvik ederek kilo artışına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (191). Literatürde beyaz ırktan olmama, ileri yaş, kadın cinsiyet ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşama gibi demografik faktörlerin de OSB'de artmış kilo riskiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (192). Çalışmamızda olgu ve kontrol grupları arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olması, örnekleme oluşturan çocukların Türkiye'de yaşıyor olmaları, erken çocukluk döneminde bulunmaları, ilaç kullanım öyküsünün olmaması, kronik tıbbi hastalıkların ve eşlik eden psikiyatrik komorbiditelerin dışlanması ve katılımcıların büyük çoğunluğunun erkek olması gibi etkenlerle ilişkili olabilir.

Çalışmamızda olgu ve kontrol grupları prenatal özellikler açısından karşılaştırıldığında, gebelikte düşük riski ve ilaç kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürde bu konuyla ilgili bulgular çelişkilidir; bazı çalışmalar, gebelikte düşük riskinin OSB gelişme riskiyle ilişkili olduğunu belirtmiştir (76,76,193). Ancak bazı araştırmalarda ise bulgularımızla tutarlı olarak düşük riski ile OSB arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (194).

Prenatal dönemde ilaç kullanımına ilişkin olarak, valproik asit maruziyeti ve annenin gebelikte SSGİ kullanımı, OSB gelişimi açısından çevresel risk faktörleri arasında sayılmaktadır (75). Bununla birlikte, bazı çalışmalar SSGİ kullanımının OSB riskini arttırabileceğini belirtse de, bu ilişkinin net olmadığı ve değiştirici faktörlerden etkilenebileceği yönünde görüşler de mevcuttur (195). Öte yandan, çalışmamızda gebelikte geçirilen enfeksiyon ve annenin gebelik döneminde sigara kullanımı açısından olgu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Bu bulgular, mevcut literatürle uyumludur. Güncel bir meta-analiz çalışmasında, gebelik sırasında geçirilen enfeksiyonların OSB riskini arttırdığı ve özellikle enfeksiyon nedeniyle hastaneye yatışın bu riski daha da yükselttiği belirtilmiştir. Bu durum, enfeksiyon sürecinde artan proinflamatuvar sitokin salınımının nörogelişimsel süreci olumsuz etkileyerek OSB gelişimini tetikleyebileceği ile ifade edilmiştir (67). Prenatal dönemde sigara maruziyeti de OSB açısından önemli bir çevresel risk faktörü olarak gösterilmiştir (75). Sigara dumanında bulunan polisiklik aromatik hidrokarbonlar, ağır metaller ve diğer toksik maddelerin fetüste hipoksiye neden olarak beyin gelişimini olumsuz etkileyebileceği düşünülmektedir (196). Çalışmamızda gebelikte enfeksiyon ve sigara kullanımına ilişkin elde edilen bulgular, literatürle paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda perinatal özellikler değerlendirildiğinde; doğum zamanı, doğum şekli ve doğum esnasında tıbbi komplikasyon varlığına ilişkin yapılan istatistiksel analizlerde olgu ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak literatürde preterm doğum, sezaryenle doğum, doğumun indüklenmesi, doğumun gerçekleşmemesi, makat gelişi, fetal distres gibi perinatal faktörlerin OSB gelişimi ile ilişkili olabileceğini gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (76,197). Çalışmamızda bu değişkenlerde anlamlı bir farklılık saptanmamış olmasının çeşitli nedenlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bunlar arasında örneklem büyüklüğünün görece küçük olması, çalışmanın epidemiyolojik değil klinik bir örneklem üzerinden yürütülmesi, doğum öyküsüne ilişkin bilgilerin anne tarafından geriye dönük olarak aktarılması nedeniyle oluşabilecek hatırlama yanlılığı ve sağlık sisteminin zaman içinde gelişerek doğum zamanı ve doğum komplikasyonları gibi önlenabilir risk etmenlerine yönelik daha etkili müdahaleler sağlayabilmesi sayılabilir.

Bununla birlikte, doğum sonrası komplikasyonlara ilişkin yapılan analizlerde OSB ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Bu bulgu, literatürde yer alan ve düşük doğum ağırlığı (DDA), neonatal kanama, düşük APGAR skoru gibi postnatal komplikasyonların OSB açısından risk faktörü oluşturduğunu belirten çalışmalarla örtüşmektedir (76). Bu doğrultuda, çalışmamızın bulguları mevcut literatürle paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda, olgu ve kontrol gruplarındaki ebeveynlere ait tanımlayıcı özellikler incelendiğinde; anne ve babaların yaş ortalamaları, eğitim düzeyleri ve mevcut tıbbi hastalık durumları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. Literatürde, ileri ebeveyn yaşı (71), düşük eğitim düzeyi ve ailede daha sık karşılaşılan tıbbi hastalık öyküsünün OSB ile ilişkisinin olduğu bildirilmektedir (198). Ancak, mevcut bulgularımıza benzer şekilde, bazı araştırmalarda da OSB ile bu değişkenler arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (199,200). Bu durum, çalışmamızın örneklem büyüklüğünün görece sınırlı olması ve araştırmamızın metodolojisi gereği örneklemimizin OSB’li genel popülasyona göre daha spesifik bir grubu temsil etmesi ile ilişkili olabilir. Bu nedenle, daha büyük ve toplum temelli örneklemlemlerle yürütülecek epidemiyolojik çalışmaların literatürle daha yüksek düzeyde uyumlu sonuçlar sağlayacağı düşünülmüştür.

Elde edilen bulgular doğrultusunda, OSB grubundaki annelerde psikiyatrik hastalık varlığı kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha sık görülmüştür. Sonuçlarımız literatürle uyumlu olup, OSB tanısı almış çocukların ebeveynlerinde, normal gelişim gösteren çocukların ebeveynlerine göre daha yüksek düzeyde stres, anksiyete, MDB, evlilik çatışması ve majör psikiyatrik bozuklukların (örneğin şizofreni, bipolar bozukluk, OSB ve DEHB) daha sık görüldüğü bildirilmiştir (201,202). Bununla birlikte, çalışmamızda kontrol grubundaki babalarda OSB grubuna kıyasla daha yüksek oranda psikiyatrik hastalık bildirilmiş olması, literatürdeki bulgularla örtüşmemektedir. Bu sonuç, çalışmamızda ebeveynlerin psikiyatrik öyküsüne ilişkin verilerin uzman klinik değerlendirme yerine öz bildirim yöntemiyle toplanmış olmasından kaynaklanıyor olabilir. Öz bildirim yönteminin yanıltıcının ruhsal durumuna, farkındalık düzeyine ya da damgalanma korkusuna bağlı olarak yanıltıcı sonuçlar verebileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, olgu ve kontrol gruplarının sosyoekonomik düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgu, OSB ile sosyoekonomik düzey arasındaki ilişkiyi inceleyen literatürde yer alan çelişkili sonuçlarla örtüşmektedir. Mevcut araştırmalarda, genel sağlık sigortası sistemine sahip ülkelerde OSB'nin düşük sosyoekonomik düzeydeki bireylerde daha sık görüldüğü, buna karşın genel sağlık sigortası sistemine sahip olmayan ülkelerde ise OSB tanısının daha çok yüksek sosyoekonomik düzeye sahip bireylerde görüldüğü bildirilmektedir. Bu durumun olası nedenlerinden biri, sağlık sigortası olmayan ya da sınırlı kapsayıcılığı olan ülkelerde, tanı ve değerlendirme hizmetlerine erişimin daha çok yüksek sosyoekonomik düzeye sahip bireylerle sınırlı olmasıdır (198). Çalışmamızda sosyoekonomik düzey açısından fark saptanmamış olması, sağlık hizmetlerine erişimin daha dengeli olduğu bir sistem içinde çalışmanın yürütülmüş olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda, kronik inflamasyon ve dopamin sistemiyle olan ilişkisi nedeniyle değerlendirilen EGF düzeyinde, olgu ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Literatürde de EGF düzeylerine ilişkin sonuçlar çelişkilidir. Suzuki ve ark.'nın (2007) 19–28 yaş aralığında yüksek işlevselli OSB tanılı erkek bireylerde ve Russo ve ark.'nın (2013) yaş ortalaması 10 olan OSB'li çocuklarda yaptığı çalışmalarda serum EGF düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı biçimde düşük olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar EGF düşüklüğünün inflamatuvar süreçlerle ilişkili olabileceğini; düşük EGF düzeyinin OSB'de artmış inflamatuvar durumu yansıtabileceğini öne sürmüştür (23,25).

Bununla birlikte, literatürde EGF düzeyinin arttığına dair çalışmalar da mevcuttur. Ülkemizde İşeri ve ark. (2011) tarafından yürütülen yaş ortalaması 61 ay olan ve Tobiasova ve ark.'nın (2011) 5–15 yaş aralığında yürüttüğü çalışmalarda da OSB tanılı çocuklarda serum EGF düzeylerinin, kontrol grubuna kıyasla anlamlı daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar EGF düzeylerindeki artışın, OSB'de doğum sonrası dönemde gözlenen hızlanmış beyin büyümesi ve kompensatuvar bir mekanizma nedeniyle olabileceğini ifade etmişlerdir (27,28).

Çalışmamızda EGF'nin gruplar arasında anlamlı bulunmaması; inflamasyonun farklı evrelerinde farklı yolaklar etkili olduğu için EGF yolağına ait inflamatuvar sürecin henüz yeterince gelişmemiş olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Ayrıca OSB etiyojisinin heterojen yapısından ve örneklem büyüklüğünün nispeten küçük olmasından dolayı EGF'nin gruplar arasında anlamlı bulunmadığı düşünülmüştür. Bu çelişkili sonuçlar nedeniyle gelecekte yürütülecek çalışmalarda daha geniş örneklemli, gelişimsel yaş dönemlerine göre değerlendirilebilecek gruplara ayrılarak, toplum temelli, çok merkezli, nedenselliğin değerlendirilebileceği boylamsal çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, EGF ile aynı aileden olan, inflamasyon ve kuproptoz açısından önem taşıyan EREG molekülü, olgu grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Bildiğimiz kadarıyla bu bulgu, OSB'de EREG düzeyinin düşük olduğunu ortaya koyan ilk çalışmadır. Literatürde, Mesleh ve ark. (2023) tarafından 6-15 yaş aralığında 91 OSB'li (K/E: 19/72) çocuk ile 30 sağlıklı kontrolden (K/E: 15/15) oluşan heterojen bir örneklem üzerinde yürütülen proteomik analizde, EREG düzeylerinin OSB'li olgularda artış gösterdiği rapor edilmiştir (35). Kortekste EREG düzeylerinin, serebral iskemi sırasında anlamlı ölçüde arttığı ve rekombinant EREG uygulamasının endoplazmik retikulum stresini baskılayarak nöroprotektif etki oluşturduğu gösterilmiştir (204). Çalışmamızda saptanan EREG düzeylerindeki azalma, endoplazmik retikulum stres yanıtının yetersizliğini ve buna bağlı olarak nöroprotektif etkinin sağlanamamasını yansıtır olabilir.

Ayrıca çalışmamızda, daha küçük yaş grubunun tercih edilmesi, örneklem cinsiyet açısından daha homojen olması ve farklı metodolojik yöntemlerin kullanılması nedeniyle Mesleh ve ark.'nın (2023) çalışma verilerine benzer sonuçlara ulaşamadığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, çalışmamızda olgu grubunda EREG düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmasına karşın, EGF düzeyinde olgu ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamış olması; EREG'in OSB etiyojisinden sorumlu tutulan yolaklardan ERK/MAPK yolağında rol alması, EGF'den farklı olarak kuproptoz mekanizması ile ilişkisi nedeniyle EREG'in EGF'e kıyasla daha duyarlı bir belirteç olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda, yeni bir düzenlenmiş ölüm yolu olan kuproptozda görev alan ve EREG ile ilişkisi bu mekanizma üzerinden gösterilen FDX-1 düzeyinin, olgu grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, Zhou ve ark.'nın (2022) çalışmasını desteklemektedir. Söz konusu çalışma, kuproptoz mekanizmasının OSB patogenezinde kritik bir role sahip olabileceğini ve FDX-1 ekspresyonunun hem doku örneklerinde hem de OSB'li bireylerde azaldığını belirtmiştir (37). Araştırmacılar, FDX-1 düzeyindeki düşüklüğü; FDX-1'in anormal ekspresyonunun steroidogenezisin baskılanmasına yol açabileceği ve anormal steroid hormonu düzeylerinin de OSB riskini arttırabileceği şeklinde yorumlamıştır (166,205).

FDX-1, kuproptoz için bir başlatıcı ve pozitif yönde düzenleyicidir; dolayısıyla bakırın hücre içi toksisitesini belirleyen başlıca faktörlerden biridir (206). Hücre içi bakır düzeyi ise genellikle düşük seviyelerde tutulur; bu düzeyin artması sitotoksositeye yol açabilir (207). Literatürde ise OSB'li çocuklarda bakır homeostazının bozulduğu çalışmalar bildirilmiştir (208,209). Çalışmamızda FDX-1 düşüklüğü nedeniyle kuproptoz gerçekleşememiş ve bozulmuş bakır homeostazının OSB etiolojisinde rol oynayabileceği düşünülmüştür.

FDX-1 eksikliği durumunda hücrelerde mitokondriyal solunum kapasitesinin azaldığı gösterilmiştir (164). Son çalışmalar, mitokondriyal işlev bozukluklarının, gelişmekte olan beynin yüksek enerji gereksinimini olumsuz etkileyebileceğini ve OSB de dahil olmak üzere nörogelişimsel bozukluklara yol açabileceğini belirtmektedir (210–212). Çalışmamızda saptanan FDX-1 düşüklüğünün, mitokondrinin enerji kapasitesini bozarak OSB gelişiminde rol oynamış olabileceği düşünülmektedir.

Yeni bir düzenlenmiş ölüm yolu olan kuproptozda görevli FDX-1'in erken çocukluk döneminde incelenmesinin literatüre önemli bir katkı sağlayacağı kanaatindeyiz. Gelecekte yapılacak çalışmalarda, daha büyük ve toplum temelli örneklemeler kullanılarak, hem BOS hem de periferik kan örneklerini içeren, nedensellik ilişkisinin değerlendirilebileceği boylamsal çalışmalar tercih edilmelidir.

OSB etiyojisine inflamasyonun aracılık ettiği pek çok çalışmada gösterilmiştir (14,176–179,184). Çalışmamızda EGF, EREG ve FDX-1 ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi aydınlatmak amacıyla hsCRP ve IL-6 arasındaki korelasyon incelenmiştir. Değişkenlerin her biri ile periferik inflamasyon göstergesi olan hsCRP arasında zayıf negatif korelasyon bulunurken, IL-6 ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca alışmamızda EGF, EREG ve FDX-1 ile hsCRP arasında olan zayıf negatif korelasyon; olgu grubunda saptamışken, kontrol grubunda bu korelasyonun olmaması OSB’de bu moleküllerin inflamasyona aracılık ettiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda EGF, EREG ve FDX-1 ile OSB semptom şiddeti arasında zayıf pozitif korelasyon bulunmuştur. Mesleh ve ark.’nın (2023) alışmasında da EREG düzeyi ile OSB semptom şiddeti arasında pozitif korelasyon bulunsa da Mesleh ve ark.’nın (2023) alışmasında EREG düzeyi OSB grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve EREG düzeyi artarken OSB semptom şiddetinin arttığı bildirilmiştir (35). Çalışmamızda farklı olarak EGF, EREG ve FDX-1 düzeyi OSB grubunda kontrol grubuna göre düşük bulunmuş olup; EGF, EREG ve FDX-1 düzeyi azalıırken OSB semptom şiddeti azalmıştır. Bu durumun OSB’nin heterojen bir hastalık olması nedeniyle; bireyler üzerinde farklı düzeylerde etkileri olan ve çeşitli semptomlara sahip OSB tanılı olguların OSB tanı şemsiyesi altında tek bir grup olarak yer almasının ve alışmamızda OSB semptom şiddetini tüm alanlarda ortak değerlendirmemizin sebep olduğu düşünülmektedir. Ayrıca OSB belirti şiddetinin gelişimsel süreçlerden ve cinsiyet, bilişsel kapasite, sosyodemografik özellikler gibi bireysel özelliklerden etkilenmesinin (213) bu duruma neden olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamız, OSB hastalarında erken çocukluk döneminde serum EGF, EREG ve FDX-1 düzeylerini değerlendirerek, literatürde bu konudaki boşluğu dolduran özgün bir araştırma niteliği taşımaktadır. Nitekim OSB’nin erken dönemde tanınması ve zamanında başlatılan davranışsal müdahaleler, hastalığın prognozu açısından kritik öneme sahiptir (185). Serum EREG ve FDX-1 düzeylerinin OSB hastalarında anlamlı derecede düşük olduğunu göstermemiz ve bu moleküllerin düzeyleri ile hsCRP arasında zayıf negatif korelasyon saptamamız, bu belirteçlerin OSB patofizyolojisinde

inflamasyonla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak çalışmamızın yalnızca erken çocukluk dönemi OSB olgularını içermesi, klinik örneklemden oluşması, örneklemin görece küçük olması, metodolojik farklılıklar ve kesitsel bir çalışma olmaması nedeniyle sonuçlar topluma genellenemez ve nedensellik ilişkisi kurulamaz. Dolayısıyla, EGF, EREG ve FDX-1'in tanısal ve izlem amaçlı kullanılabilirliği hakkında kesin bir sonuca varmak için daha geniş örneklemler, gelişimsel yaş dönemlerine göre değerlendirilebilecek gruplara ayrılarak, uzun dönemli, hem serum düzeyi hem BOS örneklerinin karşılaştırıldığı, nedensellik ilişkisinin kurulabileceği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5.1. Güçlü Yönler

- Çalışmamız, OSB'de inflamasyon ve kuproptozla ilişkili EGF, EREG ve FDX-1 düzeylerini erken çocukluk döneminde değerlendiren ilk çalışmadır. Bu parametrelerin inflamasyon belirteçleri ile ilişkilerinin incelenmesi, OSB etiyojisinde inflamatuvar süreçlere ilişkin mevcut literatüre katkı sunmaktadır.
- Çalışmamızda, OSB ve eşlik eden EYY dışında herhangi bir tıbbi ve psikiyatrik komorbiditesi bulunmayan olgular, tıbbi ve psikiyatrik hastalığı olmayan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Böylece diğer bozuklukların karıştırıcı etkisi olmadan OSB'nin ölçülen parametrelerle olan ilişkileri değerlendirilmiştir.
- Çevresel değişkenlerin inflamatuvar parametreler üzerindeki etkisini en aza indirmek amacıyla akut enfeksiyon, ilaç kullanımı, özel diyet alışkanlığı ve takviye gıda kullanımı gibi karıştırıcı faktörleri dışlayan güçlü dışlama kriterleri belirlenmiştir.
- Çalışmamızda, yaş, cinsiyet ve VKİ gibi faktörlerin karıştırıcı etkileri kovaryans analizleri ile kontrol edilmiştir. Böylece, elde edilen ilişkiler diğer değişkenlerden bağımsız olarak ortaya konulmuştur.
- Enfeksiyon durumu, yalnızca ebeveynlerden alınan anamnez ve klinik değerlendirme ile değil, aynı zamanda katılımcıların hemogramlarında enfeksiyon bulgularının bulunmamasıyla da dışlanmıştır.



5.2. Kısıtlılıklar

- Çalışmamızın nispeten küçük bir örneklem grubuna sahip olması, elde edilen sonuçların genellenebilirliğini sınırlamaktadır.
- Araştırmanın tek bir merkezde yürütülmüş olması, elde edilen sonuçların farklı coğrafi bölgeler veya popülasyonlara genellenebilirliğini sınırlayabilir.
- Çalışmaya, yalnızca kliniğe başvuran OSB'li çocuklar arasından dâhil olma kriterlerini karşılayan olgular alınmıştır. Bu nedenle, toplum genelinde yürütülecek tarama çalışmalarında farklı sonuçlar elde edilebilir.
- Çalışmamızda kesitsel çalışma tasarımı kullanıldığından, OSB ile incelenen moleküller arasındaki nedensellik ilişkisi değerlendirilememiştir. Bu moleküllerin etiyolojideki rollerini ortaya koyabilmek için boylamsal tasarımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Hasta grubunun homojen özellikte seçilmesi nedeniyle, diğer psikiyatrik komorbiditelerin, ilaç kullanımının ve etnik kökenin sonuçlar üzerindeki olası etkileri değerlendirilememiştir.
- OSB etiyolojisinde rol oynadığı düşünülen nöroinflamatuvar sürecin hangi dönemde başladığının ve ne zaman artış ya da azalma gösterdiğinin tam olarak bilinmemesi, bu nedenle çalışmamıza dahil edilen OSB grubunun literatürde belirtilen inflamatuvar sürece zamansal olarak denk gelip gelmediğinin net olmaması, araştırmamızın kısıtlılıklarından biridir.
- Çalışmamızdaki OSB grubunda bireylerin nörogelişimsel özelliklerinin farklılık göstermesi, OSB'li çocukların süreç içerisinde aldıkları özel eğitim ve tedavilerin süre ve yoğunluk açısından hasta bazında değişkenlik göstermesi, ayrıca tüm bu etkenlerin çalışmamızda OSB şiddeti ile incelediğimiz moleküllerin düzeylerini ne ölçüde etkilediğinin bilinmemesi, araştırmamız açısından bir kısıtlılık oluşturmaktadır.
- Standartlaştırılmış ve yapılandırılmış değerlendirme araçları olan ADOS ile Otizm Tanısal Görüşme (ADI-R), toplumumuzda geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmadığı için kullanılmamıştır. Bu durum, tanısal doğruluk açısından bir sınırlılık oluşturmaktadır.

- OSB'li bireyler ile sağlıklı kontrollerden alınan kan örnekleri laboratuvarlarda saklanmış ve ardından işlenmiştir. Gelecek çalışmalarda, taze ve hızlı şekilde işlenmiş serum örnekleri kullanılarak daha kapsamlı inflamatuvar belirteç analizlerinin yapılması önerilmektedir.
- Çalışmamızda kan örnekleri periferik kandan elde edilmiş olup, periferik kandaki moleköl düzeyleri MSS'deki düzeyleri tam olarak yansıtmayabilir.
- Çalışma parametrelerini etkileyebilecek akut enfeksiyon durumu, araştırmacı psikiyatrist tarafından hemogram sonuçları ve ebeveyn anamnezine dayanarak sorgulanmış olsa da, bir pediatrik tarafından değerlendirilmemiştir.
- Hastaların bilinen nörolojik, genetik, metabolik veya immünolojik bir hastalığının olup olmadığı, aileden alınan anamnez ve katılımcıların önceki tıbbi kayıtları incelenerek belirlenmiştir. Ancak, bu durumlar ilgili branş hekimleri tarafından değerlendirilmemiştir.
- Beslenme ve diyet alışkanlıkları, sosyodemografik veri formunda takviye gıda kullanımı ve özel diyet uygulanması sorularak değerlendirilmiş, ancak herhangi bir ölçek aracından yararlanılmamıştır.
- Katılımcıların prenatal, perinatal ve postnatal bilgilerinin ebeveynler tarafından geriye dönük olarak aktarılması, hatırlama yanlılığına yol açabilecek bir durumdur. Ayrıca, ailenin gelir düzeyi gibi özelliklerin katılımcıların kendi beyanlarına dayanması, bilgilerin doğruluğu açısından bir kısıtlılık oluşturmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız, bildiğimiz kadarıyla OSB etiyolojisinde erken çocukluk döneminde EGF, EREG ve FDX-1 arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk araştırma olma özelliğini taşımaktadır. Bulgularımıza göre, olgu grubunda EREG ve FDX-1 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuş, EGF düzeyleri ise gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık göstermemiştir. Ayrıca, EGF, EREG ve FDX-1 düzeyleri ile OSB semptom şiddeti arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon saptanmış, bu da söz konusu moleküllerin OSB belirti şiddeti ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bunun yanı sıra, EGF, EREG ve FDX-1 ile hsCRP arasında zayıf negatif korelasyon tespit edilmiş olup, bu durum inflamasyon ile ilişkilerini desteklemektedir. Psikiyatrik bozukluklarda inflamasyon ve kuproptoz kavramlarının halen güncelliğini koruyan, üzerinde araştırmaların devam ettiği ve literatürde çelişkili sonuçların bulunduğu konular olduğu görülmektedir. Bulgularımız, OSB etiyolojisinde inflamasyon ve kuproptozun rolüne ilişkin literatüre katkı sağlamaktadır. Ayrıca, küçük yaşlarda inflamatuvar yükün belirlenmesi ve gerekli önlemlerin alınmasına yönelik planlanacak ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Bu nedenle, EGF, EREG ve FDX-1'in tanı ve izlem amaçlı kullanılabilirliği konusunda kesin yargılara varılabilmesi için; daha geniş örneklemli, çok merkezli, uzun süreli, hem serum hem BOS düzeylerinin karşılaştırıldığı ve nedensellik ilişkisinin kurulabileceği boylamsal çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

1. Lord C, Brugha TS, Charman T, Cusack J, Dumas G, Frazier T, vd. Autism spectrum disorder. *Nat Rev Dis Primer*. 16 Ocak 2020;6(1):5.
2. Maenner MJ, Shaw KA, Bakian AV, Bilder DA, Durkin MS, Esler A, vd. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2018. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ Wash DC* 2002. 03 Aralık 2021;70(11):1-16.
3. Lauritsen MB, Pedersen CB, Mortensen PB. Effects of familial risk factors and place of birth on the risk of autism: a nationwide register-based study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2005;46(9):963-71.
4. Courchesne E, Karns CM, Davis HR, Ziccardi R, Carper RA, Tigue ZD, vd. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology*. 24 Temmuz 2001;57(2):245-54.
5. Milovanovic M, Grujicic R. Electroencephalography in Assessment of Autism Spectrum Disorders: A Review. *Front Psychiatry*. 29 Eylül 2021;12:686021.
6. Volkmar FR, Lord C, Bailey A, Schultz RT, Klin A. Autism and pervasive developmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry*. 2004;45(1):135-70.
7. Knickmeyer RC, Baron-Cohen S. Fetal testosterone and sex differences in typical social development and in autism. *J Child Neurol*. Ekim 2006;21(10):825-45.
8. Robinson-Agramonte M de los A, Noris García E, Fraga Guerra J, Vega Hurtado Y, Antonucci N, Semprún-Hernández N, vd. Immune Dysregulation in Autism Spectrum Disorder: What Do We Know about It? *Int J Mol Sci*. 11 Mart 2022;23(6):3033.
9. Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Mol Autism*. 17 Mart 2017;8:13.
10. Mitchell RHB, Goldstein BI. Inflammation in Children and Adolescents With Neuropsychiatric Disorders: A Systematic Review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 01 Mart 2014;53(3):274-96.
11. Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol*. 2005;57(1):67-81.
12. Li X, Chauhan A, Sheikh AM, Patil S, Chauhan V, Li XM, vd. Elevated immune response in the brain of autistic patients. *J Neuroimmunol*. 15 Şubat 2009;207(1):111-6.
13. Emanuele E, Orsi P, Boso M, Broglia D, Brondino N, Barale F, vd. Low-grade endotoxemia in patients with severe autism. *Neurosci Lett*. 08 Mart 2010;471(3):162-5.
14. Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Pessah I, Van de Water J. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. *Brain Behav Immun*. 01 Ocak 2011;25(1):40-5.
15. Altered Cytokine and BDNF Levels in Autism Spectrum Disorder | Neurotoxicity Research [İnternet]. [a.yer 09 Mart 2025]. Erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12640-013-9393-4>

16. Hashim H, Abdelrahman H, Mohammed D, Karam R. Association between plasma levels of transforming growth factor- β 1, IL-23 and IL-17 and the severity of autism in Egyptian children. *Res Autism Spectr Disord*. 01 Ocak 2013;7(1):199-204.
17. Ransohoff RM, Brown MA. Innate immunity in the central nervous system. *J Clin Invest*. Nisan 2012;122(4):1164-71.
18. Lyman M, Lloyd DG, Ji X, Vizcaychipi MP, Ma D. Neuroinflammation: The role and consequences. *Neurosci Res*. 01 Şubat 2014;79:1-12.
19. Wang M, Maier P, Wenz F, Giordano FA, Herskind C. Mitogenic signalling in the absence of epidermal growth factor receptor activation in a human glioblastoma cell line. *J Neurooncol*. Aralık 2013;115(3):323-31.
20. Iwakura Y, Zheng Y, Sibilio M, Abe Y, Piao Y shan, Yokomaku D, vd. Qualitative and quantitative re-evaluation of epidermal growth factor-ErbB1 action on developing midbrain dopaminergic neurons in vivo and in vitro: target-derived neurotrophic signaling (Part 1). *J Neurochem*. 2011;118(1):45-56.
21. Sotoyama H, Namba H, Tohmi M, Nawa H. Schizophrenia Animal Modeling with Epidermal Growth Factor and Its Homologs: Their Connections to the Inflammatory Pathway and the Dopamine System. *Biomolecules*. Şubat 2023;13(2):372.
22. JAK/STAT Signaling Pathway Regulates Nox1 and Nox4-Based NADPH Oxidase in Human Aortic Smooth Muscle Cells | Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology [Internet]. [a.yer 16 Mart 2025]. Erişim adresi: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/ATVBAHA.109.193896>
23. Russo AJ. Decreased Epidermal Growth Factor (EGF) Associated with HMGB1 and Increased Hyperactivity in Children with Autism. *Biomark Insights*. 01 Ocak 2013;8:BMI.S11270.
24. Onore C, Van de Water J, Ashwood P. Decreased Levels of EGF in Plasma of Children with Autism Spectrum Disorder. *Autism Res Treat*. 2012;2012(1):205362.
25. Suzuki K, Hashimoto K, Iwata Y, Nakamura K, Tsujii M, Tsuchiya KJ, vd. Decreased Serum Levels of Epidermal Growth Factor in Adult Subjects with High-Functioning Autism. *Biol Psychiatry*. 01 Ağustos 2007;62(3):267-9.
26. Pardo CA, Farmer CA, Thurm A, Shebl FM, Ilieva J, Kalra S, vd. Serum and cerebrospinal fluid immune mediators in children with autistic disorder: a longitudinal study. *Mol Autism*. 05 Ocak 2017;8(1):1.
27. Tobiasova Z, van der Lingen KHB, Scahill L, Leckman JF, Zhang Y, Chae W, vd. Risperidone-related improvement of irritability in children with autism is not associated with changes in serum of epidermal growth factor and interleukin-13. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. Aralık 2011;21(6):555-64.
28. Işeri E, Güney E, Ceylan MF, Yücel A, Aral A, Bodur S, vd. Increased serum levels of epidermal growth factor in children with autism. *J Autism Dev Disord*. Şubat 2011;41(2):237-41.
29. Riese DJ, Cullum RL. Epiregulin: roles in normal physiology and cancer. *Semin Cell Dev Biol*. Nisan 2014;28:49-56.
30. Sunaga N, Miura Y, Masuda T, Sakurai R. Role of Epiregulin in Lung Tumorigenesis and Therapeutic Resistance. *Cancers*. 07 Şubat 2024;16(4):710.
31. Murakami M, Harada M, Kamimura D, Ogura H, Okuyama Y, Kumai N, vd. Disease-Association Analysis of an Inflammation-Related Feedback Loop. *Cell*

- Rep. 28 Mart 2013;3(3):946-59.
32. EREG is the core onco-immunological biomarker of cuproptosis and mediates the cross-talk between VEGF and CD99 signaling in glioblastoma - PubMed [Internet]. [a.yer 20 Nisan 2025]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36647156/>
 33. Kalkman HO. Potential opposite roles of the extracellular signal-regulated kinase (ERK) pathway in autism spectrum and bipolar disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* Kasım 2012;36(10):2206-13.
 34. Pinto D, Delaby E, Merico D, Barbosa M, Merikangas A, Klei L, vd. Convergence of genes and cellular pathways dysregulated in autism spectrum disorders. *Am J Hum Genet.* 01 Mayıs 2014;94(5):677-94.
 35. Mesleh A, Ehtewish H, de la Fuente A, Al-shamari H, Ghazal I, Al-Faraj F, vd. Blood Proteomics Analysis Reveals Potential Biomarkers and Convergent Dysregulated Pathways in Autism Spectrum Disorder: A Pilot Study. *Int J Mol Sci.* Ocak 2023;24(8):7443.
 36. Autism Shares Brain Signature with Schizophrenia and Bipolar Disorder | Scientific American [Internet]. [a.yer 20 Nisan 2025]. Erişim adresi: <https://www.scientificamerican.com/article/autism-shares-brain-signature-with-schizophrenia-and-bipolar-disorder/>
 37. Zhou Y, Gao J. Why not try to predict autism spectrum disorder with crucial biomarkers in cuproptosis signaling pathway? *Front Psychiatry* [Internet]. 02 Kasım 2022 [a.yer 20 Nisan 2025];13. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.orghttps://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsy.2022.1037503/full>
 38. “Autistic Disturbances of Affective Contact” (1943), by Leo Kanner | Embryo Project Encyclopedia [Internet]. [a.yer 01 şubat 2025]. Erişim adresi: <https://embryo.asu.edu/pages/autistic-disturbances-affective-contact-1943-leo-kanner>
 39. Rosen NE, Lord C, Volkmar FR. The Diagnosis of Autism: From Kanner to DSM-III to DSM-5 and Beyond. *J Autism Dev Disord.* 2021;51(12):4253-70.
 40. Wing L, Gould J. Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. *J Autism Dev Disord.* Mart 1979;9(1):11-29.
 41. Kolvin I. Studies in the childhood psychoses. I. Diagnostic criteria and classification. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* Nisan 1971;118(545):381-4.
 42. Harris J. Leo Kanner and autism: a 75-year perspective. *Int Rev Psychiatry.* 02 Ocak 2018;30(1):3-17.
 43. Volkmar FR, McPartland JC. From Kanner to DSM-5: autism as an evolving diagnostic concept. *Annu Rev Clin Psychol.* 2014;10:193-212.
 44. Oner O, Munir KM. Modified Checklist for Autism in Toddlers Revised (MCHAT-R/F) in an Urban Metropolitan Sample of Young Children in Turkey. *J Autism Dev Disord.* Eylöl 2020;50(9):3312-9.
 45. Zeidan J, Fombonne E, Scora J, Ibrahim A, Durkin MS, Saxena S, vd. Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Res.* Mayıs 2022;15(5):778-90.
 46. Fombonne E. Epidemiology of Pervasive Developmental Disorders. *Pediatr Res.* Haziran 2009;65(6):591-8.
 47. Thapar A, Rutter M. Genetic Advances in Autism. *J Autism Dev Disord.*

- 2021;51(12):4321-32.
48. Tick B, Bolton P, Happé F, Rutter M, Rijdsdijk F. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. *J Child Psychol Psychiatry*. Mayıs 2016;57(5):585-95.
 49. Wiśniowiecka-Kowalnik B, Nowakowska BA. Genetics and epigenetics of autism spectrum disorder—current evidence in the field. *J Appl Genet*. 2019;60(1):37-47.
 50. Miles JH. Autism spectrum disorders—A genetics review. *Genet Med*. 01 Nisan 2011;13(4):278-94.
 51. Genetics of autistic disorders: review and clinical implications - PMC [Internet]. [a.yer 03 Şubat 2025]. Erişim adresi: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2839494/>
 52. Vicari S, Napoli E, Cordeddu V, Menghini D, Alesi V, Loddo S, vd. Copy number variants in autism spectrum disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 08 Haziran 2019;92:421-7.
 53. Rosenfeld JA, Patel A. Chromosomal Microarrays: Understanding Genetics of Neurodevelopmental Disorders and Congenital Anomalies. *J Pediatr Genet*. 30 Mayıs 2016;06:042-50.
 54. Liu X, Takumi T. Genomic and genetic aspects of autism spectrum disorder. *Biochem Biophys Res Commun*. 19 Eylül 2014;452(2):244-53.
 55. Ornoy A, Weinstein- Fudim L, Ergaz Z. Genetic Syndromes, Maternal Diseases and Antenatal Factors Associated with Autism Spectrum Disorders (ASD). *Front Neurosci*. 06 Temmuz 2016;10:316.
 56. Redcay E, Courchesne E. When is the brain enlarged in autism? A meta-analysis of all brain size reports. *Biol Psychiatry*. 01 Temmuz 2005;58(1):1-9.
 57. Courchesne E, Carper R, Akshoomoff N. Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *JAMA*. 16 Temmuz 2003;290(3):337-44.
 58. Courchesne E, Pierce K, Schumann CM, Redcay E, Buckwalter JA, Kennedy DP, vd. Mapping early brain development in autism. *Neuron*. 25 Ekim 2007;56(2):399-413.
 59. Courchesne E, Campbell K, Solso S. Brain Growth Across the Life Span in Autism: Age-Specific Changes in Anatomical Pathology. *Brain Res*. 22 Mart 2011;1380:138-45.
 60. Kana RK, Libero LE, Moore MS. Disrupted cortical connectivity theory as an explanatory model for autism spectrum disorders. *Phys Life Rev*. 01 Aralık 2011;8(4):410-37.
 61. Hughes JR. Update on autism: A review of 1300 reports published in 2008. *Epilepsy Behav*. 01 Aralık 2009;16(4):569-89.
 62. Viscidi EW, Triche EW, Pescosolido MF, McLean RL, Joseph RM, Spence SJ, vd. Clinical characteristics of children with autism spectrum disorder and co-occurring epilepsy. *PloS One*. 2013;8(7):e67797.
 63. Bozzi Y, Provenzano G, Casarosa S. Neurobiological bases of autism-epilepsy comorbidity: a focus on excitation/inhibition imbalance. *Eur J Neurosci*. Mart 2018;47(6):534-48.
 64. Davis E, Fennoy I, Laraque D, Kanem N, Brown G, Mitchell J. Autism and developmental abnormalities in children with perinatal cocaine exposure. *J Natl Med Assoc*. 1992;84(4):315-9.
 65. DiCarlo GE, Wallace MT. Modeling Dopamine Dysfunction in Autism Spectrum

- Disorder: From Invertebrates to Vertebrates. *Neurosci Biobehav Rev.* Şubat 2022;133:104494.
66. Rubenstein JLR, Merzenich MM. Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes Brain Behav.* Ekim 2003;2(5):255-67.
 67. Jiang HY, Xu LL, Shao L, Xia RM, Yu ZH, Ling ZX, vd. Maternal infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* Kasım 2016;58:165-72.
 68. Atladóttir HO, Pedersen MG, Thorsen P, Mortensen PB, Deleuran B, Eaton WW, vd. Association of family history of autoimmune diseases and autism spectrum disorders. *Pediatrics.* Ağustos 2009;124(2):687-94.
 69. Grafodatskaya D, Chung B, Szatmari P, Weksberg R. Autism spectrum disorders and epigenetics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* Ağustos 2010;49(8):794-809.
 70. van Montfoort APA, Hanssen LLP, de Sutter P, Viville S, Geraedts JPM, de Boer P. Assisted reproduction treatment and epigenetic inheritance. *Hum Reprod Update.* 2012;18(2):171-97.
 71. Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2017;135(1):29-41.
 72. Idring S, Magnusson C, Lundberg M, Ek M, Rai D, Svensson AC, vd. Parental age and the risk of autism spectrum disorders: findings from a Swedish population-based cohort. *Int J Epidemiol.* 01 Şubat 2014;43(1):107-15.
 73. Sandin S, Schendel D, Magnusson P, Hultman C, Surén P, Susser E, vd. Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. *Mol Psychiatry.* Mayıs 2016;21(5):693-700.
 74. Frans EM, Sandin S, Reichenberg A, Långström N, Lichtenstein P, McGrath JJ, vd. Autism Risk Across Generations: A Population Based Study of Advancing Grandpaternal and Paternal Age. *JAMA Psychiatry Chic Ill.* Mayıs 2013;70(5):516-21.
 75. Mandy W, Lai MC. Annual Research Review: The role of the environment in the developmental psychopathology of autism spectrum condition. *J Child Psychol Psychiatry.* 2016;57(3):271-92.
 76. Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism. *Medicine (Baltimore).* 05 Mayıs 2017;96(18):e6696.
 77. Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Vaccines are not associated with autism: An evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine.* 17 Haziran 2014;32(29):3623-9.
 78. Jasim S, Perry A. Repetitive and restricted behaviors and interests in autism spectrum disorder: relation to individual characteristics and mental health problems. *BMC Psychiatry.* 23 Mayıs 2023;23:356.
 79. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, vd. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ.* 27 Nisan 2018;67(6):1-23.
 80. Diagnosis of Autism Spectrum Disorder Across the Lifespan - ClinicalKey [Internet]. [a.yer 23 Şubat 2025]. Erişim adresi: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/journal/1-s2.0->

S1056499320300018#refInSitubib61

81. Guinchat V, Chamak B, Bonniau B, Bodeau N, Perisse D, Cohen D, vd. Very early signs of autism reported by parents include many concerns not specific to autism criteria. *Res Autism Spectr Disord*. 01 Nisan 2012;6(2):589-601.
82. Social Communication Profiles of Children with Autism Spectrum Disorders Late in the Second Year of Life | *Journal of Autism and Developmental Disorders* [İnternet]. [a.yer 23 Şubat 2025]. Erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10803-006-0237-4>
83. Atypical object exploration at 12 months of age is associated with autism in a prospective sample - Sally Ozonoff, Suzanne Macari, Gregory S. Young, Stacy Goldring, Meagan Thompson, Sally J. Rogers, 2008 [İnternet]. [a.yer 23 Şubat 2025]. Erişim adresi: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1362361308096402>
84. Luyster R, Gotham K, Guthrie W, Coffing M, Petrak R, Pierce K, vd. The Autism Diagnostic Observation Schedule—Toddler Module: A New Module of a Standardized Diagnostic Measure for Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord*. 01 Eylül 2009;39(9):1305-20.
85. Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder - ClinicalKey [İnternet]. [a.yer 23 Şubat 2025]. Erişim adresi: <https://www.clinicalkey.com#!/content/playContent/1-s2.0-S0890856713008198?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0890856713008198%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
86. Differential Diagnosis of Autism and Other Neurodevelopmental Disorders - ClinicalKey [İnternet]. [a.yer 23 Şubat 2025]. Erişim adresi: <https://www.clinicalkey.com#!/content/playContent/1-s2.0-S0031395523001803?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0031395523001803%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
87. Psychiatric Disorders in Children With Autism Spectrum Disorders: Prevalence, Comorbidity, and Associated Factors in a Population-Derived Sample - ClinicalKey [İnternet]. [a.yer 23 Şubat 2025]. Erişim adresi: <https://www.clinicalkey.com#!/content/playContent/1-s2.0-S0890856708600593?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0890856708600593%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
88. Bougeard C, Picarel-Blanchot F, Schmid R, Campbell R, Buitelaar J. Prevalence of Autism Spectrum Disorder and Co-morbidities in Children and Adolescents: A Systematic Literature Review. *Front Psychiatry*. 27 Ekim 2021;12:744709.
89. Prevalence of co-occurring mental health diagnoses in the autism population: a systematic review and meta-analysis - ClinicalKey [İnternet]. [a.yer 23 Şubat 2025]. Erişim adresi: <https://www.clinicalkey.com#!/content/playContent/1-s2.0-S2215036619302895?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2215036619302895%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
90. Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. *The Lancet*. 08 Mart

- 2014;383(9920):896-910.
91. Tuchman R, Hirtz D, Mamounas LA. NINDS epilepsy and autism spectrum disorders workshop report. *Neurology*. 29 Ekim 2013;81(18):1630-6.
 92. McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, Sharp WG. Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 01 Mayıs 2014;133(5):872-83.
 93. Lordan R, Storni C, De Benedictis CA. Autism Spectrum Disorders: Diagnosis and Treatment. İçinde: Grabrucker AM, editör. *Autism Spectrum Disorders* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2021 [a.yer 01 Mart 2025]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573609/>
 94. Zwaigenbaum L, Bauman ML, Choueiri R, Kasari C, Carter A, Granpeesheh D, vd. Early Intervention for Children With Autism Spectrum Disorder Under 3 Years of Age: Recommendations for Practice and Research. *Pediatrics*. Ekim 2015;136 Suppl 1(Suppl 1):S60-81.
 95. Maglione MA, Gans D, Das L, Timbie J, Kasari C, Technical Expert Panel, vd. Nonmedical interventions for children with ASD: recommended guidelines and further research needs. *Pediatrics*. Kasım 2012;130 Suppl 2:S169-178.
 96. Virués-Ortega J. Applied behavior analytic intervention for autism in early childhood: meta-analysis, meta-regression and dose-response meta-analysis of multiple outcomes. *Clin Psychol Rev*. Haziran 2010;30(4):387-99.
 97. Myers SM, Johnson CP, American Academy of Pediatrics Council on Children With Disabilities. Management of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. Kasım 2007;120(5):1162-82.
 98. Pharmacotherapy of emotional and behavioral symptoms associated with autism spectrum disorder in children and adolescents - PubMed [Internet]. [a.yer 01 Mart 2025]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29398934/>
 99. Psychopharmacological interventions in autism spectrum disorder - PubMed [Internet]. [a.yer 01 Mart 2025]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26891879/>
 100. Pharmacological management of behavioral disturbances in children and adolescents with autism spectrum disorders - PubMed [Internet]. [a.yer 01 Mart 2025]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30262163/>
 101. DeFilippis M, Wagner KD. Treatment of Autism Spectrum Disorder in Children and Adolescents. *Psychopharmacol Bull*. 15 Ağustos 2016;46(2):18-41.
 102. A randomized double-blind study of atomoxetine versus placebo for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorder - PubMed [Internet]. [a.yer 01 Mart 2025]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22721596/>
 103. Genovese A, Butler MG. Clinical Assessment, Genetics, and Treatment Approaches in Autism Spectrum Disorder (ASD). *Int J Mol Sci*. 02 Temmuz 2020;21(13):4726.
 104. Souders MC, Zavodny S, Eriksen W, Sinko R, Connell J, Kerns C, vd. Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder. *Curr Psychiatry Rep*. Haziran 2017;19(6):34.
 105. Hc S, C MJ, Mb L. A systematic review and meta-analysis of the long-term overall outcome of autism spectrum disorders in adolescence and adulthood. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. Haziran 2016 [a.yer 01 Mart 2025];133(6). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26763353/>

106. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. Temmuz 2008;454(7203):428-35.
107. Hughes HK, R J Moreno null, Ashwood P. Innate immune dysfunction and neuroinflammation in autism spectrum disorder (ASD). *Brain Behav Immun*. Şubat 2023;108:245-54.
108. Najjar S, Pearlman DM, Alper K, Najjar A, Devinsky O. Neuroinflammation and psychiatric illness. *J Neuroinflammation*. 01 Nisan 2013;10:43.
109. Cho KH, Kim JH, Nam HS, Kang DJ. Efficacy Comparison Study of Human Epidermal Growth Factor (EGF) between Heberprot-P® and Easyef® in Adult Zebrafish and Embryo under Presence or Absence Combination of Diabetic Condition and Hyperlipidemia to Mimic Elderly Patients. *Geriatrics*. 06 Nisan 2022;7(2):45.
110. Futamura T, Kakita A, Tohmi M, Sotoyama H, Takahashi H, Nawa H. Neonatal perturbation of neurotrophic signaling results in abnormal sensorimotor gating and social interaction in adults: implication for epidermal growth factor in cognitive development. *Mol Psychiatry*. Ocak 2003;8(1):19-29.
111. Xian: EGF family of growth factors: essential roles... - Google Scholar [Internet]. [a.yer 15 Mart 2025]. Erişim adresi: https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=9&publication_year=2004&pages=85-92&journal=Frontiers+in+Bioscience&author=C.+J.+Xian&author=X.+F.+Zhou&title=EGF+family+of+growth+factors%3A+essential+roles+and+functional+redundancy+in+the+nerve+system
112. Zhang X, Xiao W, Chen K, Zhao Y, Ye F, Tang X, vd. Decreased Serum EGF in First-episode and Chronic Schizophrenia Patients: Negative Correlation with Psychopathology. *Sci Rep*. 16 Nisan 2020;10(1):6506.
113. Casper D, Blum M. Epidermal growth factor and basic fibroblast growth factor protect dopaminergic neurons from glutamate toxicity in culture. *J Neurochem*. Eylül 1995;65(3):1016-26.
114. The neurotrophic action and signalling of epidermal growth factor - ScienceDirect [Internet]. [a.yer 15 Mart 2025]. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301008296000469>
115. Bauman ML, Kemper TL. Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions. *Int J Dev Neurosci Off J Int Soc Dev Neurosci*. 2005;23(2-3):183-7.
116. Pastore S, Mascia F. Novel acquisitions on the immunoprotective roles of the EGF receptor in the skin. *Expert Rev Dermatol*. 01 Ekim 2008;3(5):525-7.
117. Huang CM, Kao LS. Nerve Growth Factor, Epidermal Growth Factor, and Insulin Differentially Potentiate ATP-Induced [Ca²⁺]_i Rise and Dopamine Secretion in PC12 Cells. *J Neurochem*. 1996;66(1):124-30.
118. Skirzewski: ErbB4 signaling in dopaminergic axonal... - Google Akademik [Internet]. [a.yer 16 Mart 2025]. Erişim adresi: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=ErbB4+signaling+in+dopaminergic+axonal+projections+increases+extracellular+dopamine+levels+and+regulates+spatial/working+memory+behaviors&author=Skirzewski,+M.&author=Karavanova,+I.&author=Shamir,+A.&author=Erben,+L.&author=Garcia-Olivares,+J.&author=Shin,+J.H.&author=Vullhorst,+D.&author=Alvarez,+V.A.&author=Amara,+S.G.&author=Buonanno,+A.&publication_year=2018&journ

- al=Mol.+Psychiatry&volume=23&pages=2227%E2%80%932237&doi=10.1038/mp.2017.132&pmid=28727685
119. Kato T, Abe Y, Sotoyama H, Kakita A, Kominami R, Hirokawa S, vd. Transient exposure of neonatal mice to neuregulin-1 results in hyperdopaminergic states in adulthood: implication in neurodevelopmental hypothesis for schizophrenia. *Mol Psychiatry*. Mart 2011;16(3):307-20.
 120. McCutcheon JE, Conrad KL, Carr SB, Ford KA, McGehee DS, Marinelli M. Dopamine neurons in the ventral tegmental area fire faster in adolescent rats than in adults. *J Neurophysiol*. 15 Eylül 2012;108(6):1620-30.
 121. Sotoyama H, Zheng Y, Iwakura Y, Mizuno M, Aizawa M, Shcherbakova K, vd. Pallidal Hyperdopaminergic Innervation Underlying D2 Receptor-Dependent Behavioral Deficits in the Schizophrenia Animal Model Established by EGF. *PLOS ONE*. 12 Ekim 2011;6(10):e25831.
 122. Sotoyama H, Namba H, Kobayashi Y, Hasegawa T, Watanabe D, Nakatsukasa E, vd. Resting-state dopaminergic cell firing in the ventral tegmental area negatively regulates affiliative social interactions in a developmental animal model of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 22 Nisan 2021;11(1):1-11.
 123. Sotoyama H, Inaba H, Iwakura Y, Namba H, Takei N, Sasaoka T, vd. The dual role of dopamine in the modulation of information processing in the prefrontal cortex underlying social behavior. *FASEB J*. 2022;36(2):e22160.
 124. Differential regulation of the dopamine D1, D2 and D3 receptor gene expression and changes in the phenotype of the striatal neurons in mice lacking the dopamine transporter - Fauchey - 2000 - *European Journal of Neuroscience* - Wiley Online Library [İnternet]. [a.yer 16 Mart 2025]. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1460-9568.2000.00876.x>
 125. Chaudhury D, Walsh JJ, Friedman AK, Juarez B, Ku SM, Koo JW, vd. Rapid regulation of depression-related behaviours by control of midbrain dopamine neurons. *Nature*. Ocak 2013;493(7433):532-6.
 126. Antidepressant Effects of TrkB Ligands on Depression-Like Behavior and Dendritic Changes in Mice After Inflammation | *International Journal of Neuropsychopharmacology* | Oxford Academic [İnternet]. [a.yer 16 Mart 2025]. Erişim adresi: <https://academic.oup.com/ijnp/article/18/4/pyu077/664142>
 127. Furuyashiki T, Kitaoka S. Neural mechanisms underlying adaptive and maladaptive consequences of stress: Roles of dopaminergic and inflammatory responses. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;73(11):669-75.
 128. Prata J, Santos SG, Almeida MI, Coelho R, Barbosa MA. Bridging Autism Spectrum Disorders and Schizophrenia through inflammation and biomarkers - pre-clinical and clinical investigations. *J Neuroinflammation*. 04 Eylül 2017;14(1):179.
 129. Epidermal Growth Factor Receptor Is Essential for Toll-Like Receptor 3 Signaling | *Science Signaling* [İnternet]. [a.yer 16 Mart 2025]. Erişim adresi: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/scisignal.2002581>
 130. Singh AB, Harris RC. Autocrine, paracrine and juxtacrine signaling by EGFR ligands. *Cell Signal*. 01 Ekim 2005;17(10):1183-93.
 131. EGFR and NF-κB: partners in cancer: *Trends in Molecular Medicine* [İnternet]. [a.yer 16 Mart 2025]. Erişim adresi: [https://www.cell.com/trends/molecular-medicine/fulltext/S1471-4914\(15\)00076-3?rss=yes&mobileUi=0](https://www.cell.com/trends/molecular-medicine/fulltext/S1471-4914(15)00076-3?rss=yes&mobileUi=0)
 132. Venkataraman T, Frieman MB. The role of epidermal growth factor receptor

- (EGFR) signaling in SARS coronavirus-induced pulmonary fibrosis. *Antiviral Res.* 01 Temmuz 2017;143:142-50.
133. Watanabe Y, Someya T, Nawa H. Cytokine hypothesis of schizophrenia pathogenesis: Evidence from human studies and animal models. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2010;64(3):217-30.
 134. Martins-Filho PR, Tanajura DM, Santos HP, Santos VS. COVID-19 during pregnancy: Potential risk for neurodevelopmental disorders in neonates? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Temmuz 2020;250:255-6.
 135. Figueiredo CP, Fontes-Dantas FL, da Poian AT, Clarke JR. SARS-CoV-2-associated cytokine storm during pregnancy as a possible risk factor for neuropsychiatric disorder development in post-pandemic infants. *Neuropharmacology.* 15 Aralık 2021;201:108841.
 136. Epithelial immaturity and multiorgan failure in mice lacking epidermal growth factor receptor | *Nature* [İnternet]. [a.yer 03 Ağustos 2025]. Erişim adresi: <https://www.nature.com/articles/376337a0>
 137. Ménard: Anti-inflammatory effects of epidermal growth... - Google Akademik [İnternet]. [a.yer 03 Ağustos 2025]. Erişim adresi: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Anti-inflammatory+effects+of+epidermal+growth+factor+on+the+immature+human+intestine&publication_year=2012&journal=Physiol+Genomics.&pages=268-80&doi=10.1152%2Fphysiolgenomics.00101.2011&pmid=22214601
 138. Farrell RJ. Epidermal Growth Factor for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 24 Temmuz 2003;349(4):395-7.
 139. Ikeda Y, Yahata N, Ito I, Nagano M, Toyota T, Yoshikawa T, vd. Low serum levels of brain-derived neurotrophic factor and epidermal growth factor in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res.* Nisan 2008;101(1-3):58-66.
 140. Futamura T, Toyooka K, Iritani S, Niizato K, Nakamura R, Tsuchiya K, vd. Abnormal expression of epidermal growth factor and its receptor in the forebrain and serum of schizophrenic patients. *Mol Psychiatry.* Ağustos 2002;7(7):673-82.
 141. Ectodomain Shedding of Epidermal Growth Factor Receptor Ligands Is Required for Keratinocyte Migration in Cutaneous Wound Healing | *Journal of Cell Biology* | Rockefeller University Press [İnternet]. [a.yer 03 Ağustos 2025]. Erişim adresi: <https://rupress.org/jcb/article-abstract/151/2/209/47961/Ectodomain-Shedding-of-Epidermal-Growth-Factor>
 142. Haring L, Koido K, Vasar V, Leping V, Zilmer K, Zilmer M, vd. Antipsychotic treatment reduces psychotic symptoms and markers of low-grade inflammation in first episode psychosis patients, but increases their body mass index. *Schizophr Res.* Aralık 2015;169(1-3):22-9.
 143. Balõtšev R, Koido K, Vasar V, Janno S, Kriisa K, Mahlapuu R, vd. Inflammatory, cardio-metabolic and diabetic profiling of chronic schizophrenia. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* Ocak 2017;39:1-10.
 144. Sakai: An attempt of non-human primate modeling of... - Google Akademik [İnternet]. [a.yer 16 Mart 2025]. Erişim adresi: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=An+attempt+of+non-human+primate+modeling+of+schizophrenia+with+neonatal+challenges+of+epidermal+growth+factor&author=Sakai,+M.&author=Kashiwahara,+M.&author=Kakita,+A.&author=Nawa,+H.&publication_year=2014&journal=J.+Addict.+Res.+Ther.&volume=5&pages=170

145. Skibinska M, Kapelski P, Dmitrzak-Weglarz M, Lepczynska N, Pawlak J, Twarowska-Hauser J, vd. Elevated Epidermal Growth Factor (EGF) as Candidate Biomarker of Mood Disorders—Longitudinal Study in Adolescent and Young Adult Patients. *J Clin Med*. Ocak 2021;10(18):4064.
146. Serum epidermal growth factor, clinical illness course, and limbic brain volumes in early-stage bipolar disorder - ScienceDirect [İnternet]. [a.yer 16 Mart 2025]. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032719330745?via%3Dihub>
147. Toyoda H, Komurasaki T, Uchida D, Takayama Y, Isobe T, Okuyama T, vd. Epiregulin. A novel epidermal growth factor with mitogenic activity for rat primary hepatocytes. *J Biol Chem*. 31 Mart 1995;270(13):7495-500.
148. ResearchGate [İnternet]. [a.yer 22 Mart 2025]. Temporal Expression of Growth Factors Triggered by Epiregulin Regulates Inflammation Development. Erişim adresi: https://www.researchgate.net/publication/270454447_Temporal_Expression_of_Growth_Factors_Triggered_by_Epiregulin_Regulates_Inflammation_Development
149. Freed DM, Bessman NJ, Kiyatkin A, Salazar-Cavazos E, Byrne PO, Moore JO, vd. EGFR Ligands Differentially Stabilize Receptor Dimers to Specify Signaling Kinetics. *Cell*. 19 Ekim 2017;171(3):683-695.e18.
150. Cubillos P, Ditzer N, Kolodziejczyk A, Schwenk G, Hoffmann J, Schütze TM, vd. The growth factor EPIREGULIN promotes basal progenitor cell proliferation in the developing neocortex. *EMBO J*. 21 Mart 2024;43(8):1388-419.
151. Thuong NTT, Hawn TR, Chau TTH, Bang ND, Yen NTB, Thwaites GE, vd. Epiregulin (EREG) variation is associated with susceptibility to tuberculosis. *Genes Immun*. Nisan 2012;13(3):275-81.
152. Prenzel N, Zwick E, Daub H, Leserer M, Abraham R, Wallasch C, vd. EGF receptor transactivation by G-protein-coupled receptors requires metalloproteinase cleavage of proHB-EGF. *Nature*. 23 Aralık 1999;402(6764):884-8.
153. Schneider MR, Wolf E. The epidermal growth factor receptor ligands at a glance. *J Cell Physiol*. Mart 2009;218(3):460-6.
154. Shirasawa S, Sugiyama S, Baba I, Inokuchi J, Sekine S, Ogino K, vd. Dermatitis due to epiregulin deficiency and a critical role of epiregulin in immune-related responses of keratinocyte and macrophage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 21 Eylül 2004;101(38):13921-6.
155. Bauer AK, Velmurugan K, Xiong KN, Alexander CM, Xiong J, Brooks R. Epiregulin is required for lung tumor promotion in a murine two-stage carcinogenesis model. *Mol Carcinog*. Ocak 2017;56(1):94-105.
156. Sugiyama S, Nakabayashi K, Baba I, Sasazuki T, Shirasawa S. Role of epiregulin in peptidoglycan-induced proinflammatory cytokine production by antigen presenting cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 11 Kasım 2005;337(1):271-4.
157. Singh B, Bogatcheva G, Washington MK, Coffey RJ. Transformation of polarized epithelial cells by apical mistrafficking of epiregulin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 28 Mayıs 2013;110(22):8960-5.
158. Tsuda N, Mizuno M, Yamanaka T, Komurasaki T, Yoshimoto M, Nawa H. Common behavioral influences of the ErbB1 ligands transforming growth factor

- alpha and epiregulin administered to mouse neonates. *Brain Dev.* Eylül 2008;30(8):533-43.
159. Kohsaka S, Hinohara K, Wang L, Nishimura T, Urushido M, Yachi K, vd. Epiregulin enhances tumorigenicity by activating the ERK/MAPK pathway in glioblastoma. *Neuro-Oncol.* Temmuz 2014;16(7):960-70.
 160. Strushkevich N, MacKenzie F, Cherkesova T, Grabovec I, Usanov S, Park HW. Structural basis for pregnenolone biosynthesis by the mitochondrial monooxygenase system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 21 Haziran 2011;108(25):10139-43.
 161. Miller WL. Steroidogenic electron-transfer factors and their diseases. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* Eylül 2021;26(3):138-48.
 162. Mohibi S, Zhang Y, Perng V, Chen M, Zhang J, Chen X. Ferredoxin 1 is essential for embryonic development and lipid homeostasis. *Quinn MA, James DE, Quinn MA, editörler. eLife.* 22 Ocak 2024;13:e91656.
 163. Humans possess two mitochondrial ferredoxins, Fdx1 and Fdx2, with distinct roles in steroidogenesis, heme, and Fe/S cluster biosynthesis | PNAS [Internet]. [a.yer 20 Nisan 2025]. Erişim adresi: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1004250107>
 164. Dreishpoon MB, Bick NR, Petrova B, Warui DM, Cameron A, Booker SJ, vd. FDX1 regulates cellular protein lipoylation through direct binding to LIAS. *J Biol Chem.* 13 Temmuz 2023;299(9):105046.
 165. Tsvetkov P, Coy S, Petrova B, Dreishpoon M, Verma A, Abdusamad M, vd. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins. *Science.* 18 Mart 2022;375(6586):1254-61.
 166. Baron-Cohen S, Tsompanidis A, Auyeung B, Nørgaard-Pedersen B, Hougaard DM, Abdallah M, vd. Foetal oestrogens and autism. *Mol Psychiatry.* Kasım 2020;25(11):2970-8.
 167. Lei D, Sun J, Xia J. Cuproptosis-related genes prediction feature and immune microenvironment in major depressive disorder. *Heliyon* [Internet]. 01 Ağustos 2023 [a.yer 13 Ağustos 2025];9(8). Erişim adresi: [https://www.cell.com/heliyon/abstract/S2405-8440\(23\)05705-5](https://www.cell.com/heliyon/abstract/S2405-8440(23)05705-5)
 168. Binnie A, Lage J, Dos Santos CC. How can biomarkers be used to differentiate between infection and non-infectious causes of inflammation? *Evid-Based Pract Crit Care.* 2020;319-324.e1.
 169. Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol Orlando Fla.* Kasım 2005;117(2):104-11.
 170. Yanik M, Erel Ö, Altındağ A, Kati M. The relationship between high sensitive C-Reactive protein levels and treatment response in patients with major depression Majör depresyonda hassas c-Reaktif protein düzeyleri ve tedavi ile ilişkisi. *Klin Psikofarmakol Bul* [Internet]. 2004 [a.yer 16 Ağustos 2025];14(1). Erişim adresi: <https://avesis.aybu.edu.tr/yayin/93d6730c-8d85-4dd9-b764-0066f7096de4/the-relationship-between-high-sensitive-c-reactive-protein-levels-and-treatment-response-in-patients-with-major-depression-major-depresyonda-hassas-c-reaktif-protein-duzeyleri-ve-tedavi-ile-iliskisi>
 171. Brahimaj A, Ligthart S, Ghanbari M, Ikram MA, Hofman A, Franco OH, vd. Novel inflammatory markers for incident pre-diabetes and type 2 diabetes: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol.* Mart 2017;32(3):217-26.
 172. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Vatn MH, vd. C-reactive

- protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut*. Kasım 2008;57(11):1518-23.
173. Bora E. Peripheral inflammatory and neurotrophic biomarkers of cognitive impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med*. Eylül 2019;49(12):1971-9.
 174. von Känel R, Hepp U, Kraemer B, Traber R, Keel M, Mica L, vd. Evidence for low-grade systemic proinflammatory activity in patients with posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Res*. Kasım 2007;41(9):744-52.
 175. Raison CL, Pikalov A, Siu C, Tsai J, Koblan K, Loebel A. C-reactive protein and response to lurasidone in patients with bipolar depression. *Brain Behav Immun*. Ekim 2018;73:717-24.
 176. Yin F, Wang H, Liu Z, Gao J. Association between peripheral blood levels of C-reactive protein and Autism Spectrum Disorder in children: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. Ağustos 2020;88:432-41.
 177. Morimoto M, Hashimoto T, Tsuda Y, Suenaga M, Nakamura T, Katoh S. Study on oxidative stress and inflammatory/antioxidant substance levels in autism spectrum disorder. *J Chin Med Assoc J CMA*. 01 Mayıs 2023;86(5):489-93.
 178. Ansari Kolachahi S, Hojjati Zidashti Z, Elmieh A, Bidabadi E, Filli J. The relationship between the cytokines and hs-CRP levels in children with autism and their comparison with healthy ones. *Med Sci J Islam Azad Univesity - Tehran Med Branch*. 10 Eylül 2019;29(3):240-8.
 179. Wang L, Jia J, Zhang J, Li K. Serum levels of SOD and risk of autism spectrum disorder: A case-control study. *Int J Dev Neurosci Off J Int Soc Dev Neurosci*. Haziran 2016;51:12-6.
 180. Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. *Int J Biol Sci*. 2012;8(9):1254-66.
 181. Barros PO, Dias ASO, Kasahara TM, Ornelas AMM, Aguiar RS, Leon SA, vd. Expansion of IL-6+ Th17-like cells expressing TLRs correlates with microbial translocation and neurological disabilities in NMOSD patients. *J Neuroimmunol*. 15 Haziran 2017;307:82-90.
 182. Erickson MA, Wilson ML, Banks WA. In vitro modeling of blood-brain barrier and interface functions in neuroimmune communication. *Fluids Barriers CNS*. 30 Mart 2020;17(1):26.
 183. García-Juárez M, Camacho-Morales A. Defining the Role of Anti- and Pro-inflammatory Outcomes of Interleukin-6 in Mental Health. *Neuroscience*. 01 Haziran 2022;492:32-46.
 184. Nour-Eldine W, Ltaief SM, Abdul Manaph NP, Al-Shammari AR. In search of immune cellular sources of abnormal cytokines in the blood in autism spectrum disorder: A systematic review of case-control studies. *Front Immunol*. 2022;13:950275.
 185. Warren Z, McPheeters ML, Sathe N, Foss-Feig JH, Glasser A, Veenstra-Vanderweele J. A systematic review of early intensive intervention for autism spectrum disorders. *Pediatrics*. Mayıs 2011;127(5):e1303-1311.
 186. Frye RE, Vassall S, Kaur G, Lewis C, Karim M, Rossignol D. Emerging biomarkers in autism spectrum disorder: a systematic review. *Ann Transl Med*. Aralık 2019;7(23):792.
 187. Oya S. Otizm Davranış Kontrol Listesinin (ABC) Geçerlik ve Güvenirliğinin

- İncelenmesi [İnternet]. C. 14. 2007 [a.yer 05 Temmuz 2025]. s. 13-23. Erişim adresi: <https://search.trdizin.gov.tr/tr/yayin/detay/79557/otizm-davranis-kontrol-listesinin-abc-gecerlik-ve-guvenirliginin-incelenmesi>
188. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disord*. Mart 1980;10(1):91-103.
189. Kılınç Ç, Bağlama B, Akçamete G. Otizm Spektrum Bozukluğunun Erken Çocukluk Dönemi'nde Tanılanma Ve Değerlendirilmesinde Kullanılan Ölçme Araçlarının İncelenmesi. *Kıbrıs Türk Psikiyatri Ve Psikol Derg*. 20 Aralık 2019;1(3):200-5.
190. Incekas Gassaloglu S, Baykara B, Avcil S, Demiral Y. Validity and Reliability Analysis of Turkish Version of Childhood Autism Rating Scale. *Turk J Psychiatry* [İnternet]. 2016 [a.yer 05 Temmuz 2025]; Erişim adresi: <http://www.turkpsikiyatri.com/default.aspx?modul=doi&doi=u11197>
191. M GA, S L, S C, H L. Trends in Body Mass Index Among Individuals With Neurodevelopmental Disorders. *JAMA Netw Open* [İnternet]. 09 Mart 2024 [a.yer 26 Temmuz 2025];7(9). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39230900/>
192. Kahathuduwa CN, West BD, Blume J, Dharavath N, Moustaid-Moussa N, Mastergeorge A. The risk of overweight and obesity in children with autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2019;20(12):1667-79.
193. Ahmadvand M, Eghbalian F, Nasrolahi S, Jenabi E. The Association between Threatened Abortion and the Risk of Autism Spectrum Disorders among Children: A Meta-Analysis. *BioMed Res Int*. 18 Ocak 2023;2023:5249585.
194. I H, H A, M T, S Y, K K, A W, vd. Prenatal, perinatal and postnatal factors associated with autism spectrum disorder. *J Pediatr (Rio J)* [İnternet]. Aralık 2016 [a.yer 27 Temmuz 2025];92(6). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27526988/>
195. Jy K, Mj S, Cy S, J R, M E, F G, vd. Environmental risk factors and biomarkers for autism spectrum disorder: an umbrella review of the evidence. *Lancet Psychiatry* [İnternet]. Temmuz 2019 [a.yer 27 Temmuz 2025];6(7). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31230684/>
196. X Z, Cc L, J T, Rj M, W X, I HP, vd. Prenatal and perinatal risk factors for autism in China. *J Autism Dev Disord* [İnternet]. Kasım 2010 [a.yer 27 Temmuz 2025];40(11). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20358271/>
197. A K, R G, A R. Prenatal and perinatal risk factors for autism: a review and integration of findings. *Arch Pediatr Adolesc Med* [İnternet]. Nisan 2007 [a.yer 27 Temmuz 2025];161(4). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17404128/>
198. Beşenek M. What are the Sociodemographic and Clinical Risk Factors for Autism Spectrum Disorder? *Turk J Child Adolesc Ment Health* [İnternet]. 05 Kasım 2020 [a.yer 28 Temmuz 2025]; Erişim adresi: <https://cogepderg.com/articles/what-are-the-sociodemographic-and-clinical-risk-factors-for-autism-spectrum-disorder/tjcamh.galenos.2020.88597>
199. Larsson HJ, Eaton WW, Madsen KM, Vestergaard M, Olesen AV, Agerbo E, vd. Risk Factors for Autism: Perinatal Factors, Parental Psychiatric History, and Socioeconomic Status. *Am J Epidemiol*. 15 Mayıs 2005;161(10):916-25.

200. DiGuseppi CG, Daniels JL, Fallin DM, Rosenberg SA, Schieve LA, Thomas KC, vd. Demographic profile of families and children in the Study to Explore Early Development (SEED): Case-control study of autism spectrum disorder. *Disabil Health J.* Temmuz 2016;9(3):544-51.
201. Wang HE, Cheng CM, Bai YM, Hsu JW, Huang KL, Su TP, vd. Familial coaggregation of major psychiatric disorders in first-degree relatives of individuals with autism spectrum disorder: a nationwide population-based study. *Psychol Med.* Haziran 2022;52(8):1437-47.
202. Yu T, Chang KC, Kuo PL. Paternal and maternal psychiatric disorders associated with offspring autism spectrum disorders: A case-control study. *J Psychiatr Res.* Temmuz 2022;151:469-75.
203. Masi A, Breen EJ, Alvares GA, Glozier N, Hickie IB, Hunt A, vd. Cytokine levels and associations with symptom severity in male and female children with autism spectrum disorder. *Mol Autism.* 02 Aralık 2017;8(1):63.
204. Zhan L, Zheng L, Hosoi T, Okuma Y, Nomura Y. Stress-induced neuroprotective effects of epiregulin and amphiregulin. *PloS One.* 2015;10(2):e0118280.
205. Palandri A, L'hôte D, Cohen-Tannoudji J, Tricoire H, Monnier V. Frataxin inactivation leads to steroid deficiency in flies and human ovarian cells. *Hum Mol Genet.* 01 Mayıs 2015;24(9):2615-26.
206. Lou Q mei, Lai F fan, Li J wei, Mao K jun, Wan H tong, He Y. Mechanisms of cuproptosis and its relevance to distinct diseases. *Apoptosis.* 01 Ağustos 2024;29(7):981-1006.
207. Feng D, Zhao Y, Li W, Li X, Wan J, Wang F. Copper neurotoxicity: Induction of cognitive dysfunction: A review. *Medicine (Baltimore).* 01 Aralık 2023;102(48):e36375.
208. Curtin P, Austin C, Curtin A, Gennings C, Arora M, (for the Emergent Dynamical Systems Group), vd. Dynamical features in fetal and postnatal zinc-copper metabolic cycles predict the emergence of autism spectrum disorder. *Sci Adv.* Mayıs 2018;4(5):eaat1293.
209. Ling W, Wang W, Lu D, Liu Q, Jiang G. Unraveling Copper Imbalance in Autism Spectrum Disorder: Mechanistic Insights from the Valproic Acid Mouse Model. *ACS Chem Neurosci.* 01 Ocak 2025;16(1):66-76.
210. Haas RH. Autism and mitochondrial disease. *Dev Disabil Res Rev.* 2010;16(2):144-53.
211. Palmieri L, Persico AM. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: cause or effect? *Biochim Biophys Acta.* 2010;1797(6-7):1130-7.
212. Rossignol DA, Frye RE. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry.* Mart 2012;17(3):290-314.
213. Waizbard-Bartov E, Miller M. Does the severity of autism symptoms change over time? A review of the evidence, impacts, and gaps in current knowledge. *Clin Psychol Rev.* Şubat 2023;99:102230.

EKLER

EK-1. Sosyodemografik Veri Formu

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Tarih:

1. Hastanın Adı-Soyadı:
2. Doğum tarihi:
3. Yaşı:
4. Cinsiyeti: Erkek () Kız ()
5. Boy: Kg: BMI:
6. Kreş-Anaokul: Gitmiyor () Kreş () sene Anaokulu () sene
7. Özel Eğitim: Gitmiyor () Gidiyor () sene Önceden gitmiş () sene
8. Özel Eğitim Türü: Bireysel () Grup () Konuşma () Ergoterapi ()
9. Adres:
10. Telefon:
11. Görüşmeye Gelen: Anne () Baba () Anne-Baba Birlikte () Diğer () (Belirtiniz...)

ANNE: Hayatta () Vefat Ettiye Yılı ve Sebebi:

12. Anne Yaşı:
13. Eğitim Düzeyi: Okuryazar Değil () Okuryazar () İlkokul () Ortaokul () Lise () Üniversite ()
14. Meslek: Ev Hanımı () Memur () İşçi () Esnaf () İşsiz () Emekli () Diğer ()
15. Tıbbi Hastalık: Var () Yok () Varsa belirtiniz:
16. Psikiyatrik Hastalık: Var () Yok () Varsa belirtiniz:
17. Düzenli İlaç Kullanımı: Var () Yok () Varsa belirtiniz:
18. Sigara Kullanımı: Var () Yok ()
19. Alkol Kullanımı: Var () Yok ()
20. Madde Kullanımı: Var () Yok ()

BABA: Hayatta () Vefat Ettiye Yılı ve Sebebi:

21. Baba Yaşı:
22. Eğitim Düzeyi: Okuryazar Değil () Okuryazar () İlkokul () Ortaokul () Lise () Üniversite ()
23. Meslek: Ev Hanımı () Memur () İşçi () Esnaf () İşsiz () Emekli () Diğer ()
24. Tıbbi Hastalık: Var () Yok () Varsa belirtiniz:
25. Psikiyatrik Hastalık: Var () Yok () Varsa belirtiniz:
26. Düzenli İlaç Kullanımı: Var () Yok () Varsa belirtiniz:
27. Sigara Kullanımı: Var () Yok ()
28. Alkol Kullanımı: Var () Yok ()
29. Madde Kullanımı: Var () Yok ()

30. Aile Tipi: Çekirdek () Geniş () Parçalanmış () Vefat ()
31. Ailede Psikiyatrik Hastalık Öyküsü: Var () Yok () Varsa belirtiniz:
32. Ailede Tıbbi Hastalık Öyküsü: Var () Yok () Varsa belirtiniz:
33. Ailenin Maddi Durumu: Düzenli Geliri Yok () Düşük () Orta () Yüksek ()
34. Toplam Kardeş Sayısı: Kaçınıcı Sırada Olduğu:
35. Doğum Şekli: Normal () Sezaryen ()
36. Doğum Zamanı: Zamanında () Erken Doğum () Geç Doğum ()
37. Doğumda Tıbbi Sorun Yaşandı mı?: Yok () Zor ya da Uzamış Doğum () Suni
Sancı () Makat Gelişi () Kordon Dolanması () Diğer:
38. Doğum Sonrası Tıbbi Komplikasyon Yaşandı mı?: Yok () Sarılık () Morarma ()
Kaka Yutma () Küvöz Bakımı () Düşük Doğum Ağırlığı () Yenidoğan
Enfeksiyonu () Solunum Yetmezliği () Havale () Diğer:
39. Gebelik Durumu: Planlı () Plansız ama İstenen () Plansız İstenmeyen ()
40. Gebelikte Enfeksiyon: Var () Yok ()
41. Gebelikte İlaç Kullanımı: Var () Yok ()
42. Gebelikte Sigara/Alkol Kullanımı: Var () Yok ()
43. Gebelikte Travma Öyküsü: Var () Yok ()
44. Gebelikte Düşük Riski: Var () Yok ()
45. Doğum Sonrası Psikiyatrik Hastalık: Var () Yok ()
46. Anne Sütü Aldı mı?
47. Yürüme: Var () Yok () Yaş:
48. Konuşma: Var () Kelime: Cümle: Yok: ()
49. Tuvalet Eğitimi: Var () Yok ()
50. Ameliyat Öyküsü: Var () Yok ()
51. Belirtileri İlk Fark Eden: Anne () Baba () Anne-Baba () Öğretmen () Doktor ()
Diğer:.....
52. Tanı Yaşı:
53. İlk Başvuru Yaşı:
54. İlk Fark Edilen Belirti: Konuşma gecikmesi () Göz Teması Kurmama () İsme
Bakmama () Tekrarlayıcı Hareketler () Hareketlilik () Davranım Sorunları ()
Yeme Sorunları () Uyku Sorunları () Arkadaş İlişkisi Kurmama () Fark Edilen
Belirti Yok () Diğer:.....
55. Zihinsel Yetersizlik: Var () Yok ()
56. Non-psikiyatrik İlaç Kullanımı: Var () Yok ()
57. Çocuğun Şuan Aldığı Tedaviler (Birden Çok İşaretleyiniz):
Özel Eğitim (Devletin Verdiği) () Özel Eğitim (Ailenin Ekstra Aldırdığı) ()
Konuşma Terapisi () Duyu Bütünleme () Diğer:.....
58. Kanıta Dayalı Uygulamalar Dışında Tedavi Denemesi: Yok () Var ()
Belirtiniz:.....
59. Değişiklik Gözlenmiş mi? Hayır () Çok Az () Kısmen () Evet ()

EK-2. Otizm Davranış Değerlendirme 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 uyarılara çoğu zaman dikkat etmez.		4			
Basit emirleri bir kere söylendiğinde yerine getirmez. (otur, buraya gel gibi)				1	
Oyuncakları uygun şekilde kullanmaz. (örneğin 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 der)				3	
Belirli nesneleri bırakmamak için ısrar eder.			3		
İşitmiyor gibi görünür, bu nedenle bir işitme kaybı olduğu kuşkusu uyandırır.	3				
Konuşması detone ve aritmiktir.				4	
Kendi kendine uzun süre sallanır.			4		
Kendine uzanıldığında kollarını uzatmaz. (ya da bebekken uzatmazdı)		2			
Günlük programındaki/çevredeki değişikliklere aşırı tepkiler verir.					3
Başka insanların arasındayken çağrıldığında kendi ismine tepki vermez. (Ayşe, Can)				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 zekâ geriliği kuşkusu 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 düşündürmesine “ırkilme” tepkisi göstermez.	3				
Ellerini amaçsızca sallar.			4		
Büyük öfke nöbetleri ya da sık sık küçük öfke nöbetleri geçirir.					3
Göz temasından aktif bir şekilde kaçınır.		4			
Dokunulmaya ya da tutulmaya karşı koyar.		4			
Bazen çürükler, kesikler ve iğne yapılma gibi acı verici uyarılara hiç tepki vermez.	3				
Gergin ve kucaklanması güçtür. (şimdi ya da bebekken)		3			
Kucaklandığında pelte gibidir. (sarılmaz, tutunmaz)		2			
İstediği şeyleri göstererek elde eder.				2	
Parmak uçlarında yürür.			2		
Başkalarını ısıarak, vurarak, tekmeleyerek incitir.					2
Cümleleri defalarca tekrarlar.				3	
Oyun oynarken başka çocukları taklit etmez.		3			
Gözlerine parlak bir ışık tutulduğunda genellikle gözlerini kırpmaz.	1				
Başına vurarak, ellerini ısıarak kendine zarar verir.			3		

İhtiyaçlarının hemen yerine getirilmesini ister, bekleyemez.					2
İsmi söylenen beş nesneden daha fazlasını işaret ederek gösteremez.				1	
Hiç arkadaşlık ilişkisi geliştiremez.		4			
Birçok ses kulaklarını kapatır.	4				
Sık sık nesneleri döndürür, çevirir ve çarpar.			4		
Tuvalet eğitimine ilişkin sorunları vardır.					1
İsteklerini ve ihtiyaçlarını belirtmek için ya hiç konuşmaz ya da bir günde kendiliğinden kullandığı sözcük sayısı beşi geçmez.				2	
Çoğunlukla korkar ya da çok kaygılanır.		3			
Gün ışığı karşısında gözlerini kısar, kaşlarını çatır ya da gözlerini kapatır.	3				
Yardımsız kendisi giyinemez.					1
Sesleri ya da sözcükleri sürekli tekrar eder.				3	
Bakışları insanı "delip geçer".		4			
Başkalarının cümlelerini ya da sorularını tekrarlar.				4	
Çoğunlukla çevresindekilerin ve tehlikeli durumların farkında değildir.					2
Cansız şeylerle oynamayı ve zaman geçirmeyi tercih eder.					4
Çevresindeki nesnelere dokunur, koklar veya tadar.			3		
Yeni bir kişiyle karşılaştığında sıklıkla hiçbir görsel tepki vermez.	3				
Nesneleri sıralama gibi karmaşık ritüeller içine girer.			4		
Çok zarar vericidir, oyuncaklarını ve ev eşyalarını kısa zamanda kırar.			2		
Gelişimsel gecikme belirtileri 30. Ayda ya da daha önce ortaya çıkmıştır.					1
Gün içinde kendiliğinden, iletişimi başlatmak için kullandığı ifadelerin sayısı otuzu geçmez.				3	
Uzun süreler boşluğa bakar.	4				
TOPLAM:					

EK-3. Çocukluk Otizm Derecelendirme Ölçeği

ÇOCUKLUK OTİZMİ PUANLAMA ÖLÇEĞİ (CARS)

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

I.	İNSANLARLA İLİŞKİ	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4
II.	TAKLİT	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4
III.	DUYGUSAL TEPKİ	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4
IV.	VÜCUT KULLANIMI	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4
V.	NESNE KULLANIMI	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4
VI.	DEĞİŞİKLİKLERE UYUM SAĞLAMA	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4
VII.	GÖRSEL TEPKİ	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4
VIII.	DİNLEME TEPKİSİ	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4
IX.	TAD, KOKU VE DOKUNMA TEPKİLERİ VE KULLANIMI	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4
X.	KORKU VEYA ÜRKEKLİK	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4
XI.	SÖZEL İLETİŞİM	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4
XII.	SÖZEL OLMAYAN İLETİŞİM	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4
XIII.	ETKİNLİK DÜZEYİ	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4
XIV.	ENTELLEKTÜEL YANITIN DÜZEYİ VE UYGUNLUĞU	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4
XV.	GENEL İZLENİMLER	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4

Hastanın puanı

15-29 Otizm yok / 30-37 Hafif-Orta Derecede Otizm / 38-60 Ağır Derecede Otizm