

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

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNDA
SUPAR, HS-CRP, IL-6 DÜZEYLERİNİN
HASTALIK ŞİDDETİYLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Halime DAĞCI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr.Öğr. Üyesi Abdullah BOZKURT

YARDIMCI DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Esen YILDIRIM DEMİRDÖĞEN

ERZURUM-2023



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ DEĞERLENDİRME SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Halime DAĞCI	Sınav tarihi: 21 / 09 / 2023
Anabilim Dalı : Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı : Dr. Öğr. Üyesi Abdullah BOZKURT	
Tez Danışman Yardımcısı : Dr. Öğr. Üyesi Esen YILDIRIM DEMİRDÖĞEN	
Tezin Konusu : Otizm Spektrum Bozukluğunda SuPAR, Hs-CRP, IL-6 Düzeylerinin Hastalık Şiddetiyle İlişkisinin Değerlendirilmesi	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi	
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 tezin, jüri üyelerince “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak; ☒ Kabulüne
1. Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY’nin 19. Maddesinin 5. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)
2. Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY’nin 19. Maddesinin 6. 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. JÜRİ ÜYELERİ				
	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Dr. Öğr. Üyesi Esen YILDIRIM DEMİRDÖĞEN	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Abdullah BOZKURT	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Akif AKINCI	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLolar DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	v
TEŞEKKÜR	viii
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Otizm Spektrum Bozuklukları	4
2.1.1. Tanım.....	4
2.1.2. Tarihçe ve Sınıflandırma	4
2.1.3. Epidemiyoloji	7
2.1.4. Etiyopatogenez	8
2.1.4.1. Psikodinamik ve Ailesel Faktörler	8
2.1.4.2. Genetik Faktörler.....	9
2.1.4.3. Nörobiyolojik Faktörler.....	10
2.1.4.3.1. Nöroanatomik ve Nörofizyolojik Değişiklikler.....	10
2.1.4.3.2. Nörokimyasal Değişiklikler.....	11
2.1.4.4. Epigenetik ve Çevresel Faktörler	12
2.1.5. Klinik Görünüm	13
2.1.6. Ayırıcı Tanı	16
2.1.7. Komorbidite.....	17
2.1.8. Tedavi ve Prognoz	19
2.1.9. Otizm ve İnflamasyon	22
2.2. SuPAR (Ürokinaz-tip Çözünür Plazminojen Aktivatör Reseptörü)	24
2.2.1. SuPAR Yapısı ve İşlevleri.....	24
2.2.2. SuPAR, Psikiyatrik Hastalıklar ve Otizm	28
2.3. Hs-CRP.....	31
2.4. IL-6.....	33

2.5. Çalışmanın Amacı	34
2.6. Çalışmanın Hipotezleri	35
3. YÖNTEM ve GEREÇLER	36
3.1. Araştırmanın Tipi	36
3.2. Çalışma Örnekleminin Oluşturulması	36
3.3. Olgu ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması	36
3.4. Veri Toplama Araçları	39
3.4.1. Sosyodemografik Veri Ölçeği	39
3.4.2. Hollingshead-Redlich Ölçeği	39
3.4.4. Otizm Davranış Değerlendirme Kontrol Listesi (ODKL).....	39
3.4.3. Çocukluk Otizmini Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ)	40
3.4.5. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG-ŞYT):..	40
3.4.6. Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE).....	41
3.5. Laboratuvar İncelemeleri	41
3.6. İstatistiksel Analiz	42
4. BULGULAR.....	44
5. TARTIŞMA	52
5.1. Güçlü Yönler	58
5.2. Kısıtlılıklar	59
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	61
KAYNAKÇA	62
EKLER.....	83
EK-1. Sosyodemografik Veri Formu	83
EK-2. Hollingshead-Redlich Ölçeği	85
EK-3. Otizm Davranış Kontrol Listesi (ABC).....	86
EK-4. Çocukluk Otizm Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ)	88

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. DSM-5 Otizm Spektrum Bozuklukları Tanı Ölçütleri.....	6
Tablo 2.2. ICD-11 OSB Alt Kategorileri için Sınıflandırma Kodları	7
Tablo 4.1. Olgu ve Kontrol Gruplarına Ait Demografik Özellikler.....	44
Tablo 4.2. Olgu ve Kontrol Gruplarının Doğum Öyküleri.....	45
Tablo 4.3. Olgu ve Kontrol Gruplarının Prenatal Özellikleri.....	45
Tablo 4.4. Anne ve Babaya Ait Demografik Veriler	46
Tablo 4.5. Olgu ve Kontrol Gruplarının Ailelerine Ait Özellikler.....	47
Tablo 4.6. Olgu ve Kontrol Gruplarının Özgeçmiş Özellikleri.....	48
Tablo 4.7. Olgu ve Kontrol Gruplarının AGTE'ye Göre Gelişim Yaşları.....	49
Tablo 4.8. Olgu Grubunun Ölçek Puanları.....	49
Tablo 4.9. OSB Tanılı Olgular İle Sağlıklı Kontrollerin Log-SuPAR, Log-Hs-CRP ve Log-IL-6 Düzeyleri	50
Tablo 4.10. OSB Grubunda İmmün Parametreler İle ÇODÖ Toplam Puanları Arasındaki Korelasyon.....	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. UPAR ve SuPAR İzofomlarının Yapısı	24
Şekil 2.2. UPAR ve suPAR'ın İnflamatuvar İşlevleri	26
Şekil 2.3. uPA-uPAR Sisteminin Ana Fizyolojik Rollerini.....	27



KISALTMALAR DİZİNİ

ABA	: Uygulamalı Davranış Analizi
ADI-R	: Autism Diagnostic Interview-Revised
ADOS	: Autism Diagnostic Observation Scale
AGTE	: Ankara Gelişim Tarama Envanteri
ANCOVA	: Kovaryans Analizi
BMI	: Body Mass Index
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BPA	: Bisphenol A
BTA YGB	: Yaygın Gelişimsel Bozukluk- Başka Türlü Adlandırılmayan
CDC	: Centers for Disease Control
CNV	: Kopya Sayısı Varyantları
CRP	: C Reaktif Protein
ÇDŞG-ŞYT	: Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi -Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu- Türkçe Uyarlaması
ÇODÖ	: Çocukluk Otizm Derecelendirme Ölçeği
DEHB	: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
DSM	: The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSM-4-TR	: Amerikan Psikiyatri Birliği Psikiyatrik Bozukluklar Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 4. Baskı düzeltilmiş metni
DSM-III-R	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-III Revised/Mental Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel Klavuzu Revize Edilmiş Üçüncü Baskı
EEG	: Elektroensefalografi
ELISA	: The Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ERK	: Extracellular signal regulated kinase
FcγR	: Fc gama reseptörleri
FDA	: Food and Drug Administration
FMR1	: Fragile X Mental Retardasyon Proteini
Fmri	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans

GABA	: Gaba Amino Bütirik Asit
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni, Human Leukocyte Antigen
Hs-CRP	: High Sensitive C Reaktif Protein
ICD	: International Classification of Diseases
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
IL1-Ra	: İnterlökin 1 Reseptör Antagonisti
IL-6R	: İnterlökin 6 Reseptör
LRP1	: Low-density lipoprotein receptor related protein-1
MANCOVA	: Çok Değişkenli Kovaryans Analizi
MAPK	: Mitojenle aktive edilen protein kinaz
MET	: Mezenkimal Epitelyal Transizyon Faktör
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NF-κB	: Nükleer Faktörü Kappa B
ODKL	: Otizm Davranış Kontrol Listesi
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
OSB	: Otizm Spektrum Bozukluğu
PC	: Fosfokolin
PLAUR	: Plazminojen Aktivatörü Ürokinaz Reseptörü
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences/Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı
SRPX2	: Sushi Repeat-Containing Protein
SSRI	: Selective Serotonine Reuptake Inhibitor
STAT	: Signal Transducers and Activators of Transcription
SuPAR	: Solubl Ürokinaz Plasminojen Aktivatör Reseptörü
TEACCH	: Treatment and Education of Autistic and Related Communication Handicapped
TGF	: Tümör Growth Faktör
Th	: Yardımcı T Lenfosit Hücresi
TLR	: Toll Like Reseptör
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
UPA	: Ürokinaz Plasminojen Aktivatör

UPAR	: Ürokinaz Plasminojen Aktivatör Reseptörü
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü, Vascular Endotelyal Growth Factor
YAB	: Yaygın Anksiyete Bozukluğu
YGB	: Yaygın Gelişimsel Bozukluk



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki becerilerime büyük katkıları olan, çalışmamın tamamlanması için özveriyle yardımcı olan, mesleğimle ilgili veya meslek dışı sorunlarımda desteğini her daim yanımda hissettiğim tez danışmanım, değerli hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Abdullah BOZKURT'a,

Bilgi ve deneyimlerini paylaşan, bu paylaşım esnasında iyi niyeti ve şefkatinden ödün vermeyen, yardımcı tez danışmanım, değerli hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Esen YILDIRIM DEMİRDÖĞEN'e ve uzmanlık eğitimime başlamadan önce tanıştığım, bölüm hakkındaki motivasyonumu artıran, son iki yılımda asistanı olma fırsatı bulduğum, bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren değerli hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Akif AKINCI'ya,

Uzmanlık eğitimimin ilk iki yılında beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, eğitimimin en tecrübesiz zamanlarımda bilgi ve desteklerini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. İbrahim Selçuk ESİN'e ve Sayın Doç. Dr. Hicran DOĞRU'ya,

Asistanlık süresince bir dönem birlikte çalışma fırsatı bulduğum Dr. İbrahim TİRYAKİ, Dr. Öğr. Üyesi Elif ABANOZ, Dr. Ali ÇAKIR'a,

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'a,

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan zevk aldığım arkadaşlarım Uzm. Dr. Merve KARABAK, Dr. Mehmet Ali DONBALOĞLU, Dr. Müberra KOLAK ÇELİK, Dr. Hatice ALARSLAN, Dr. Ayşe Rümeysa ERAT, Dr. Zeynep ERGİN, Dr. Özgür ESMERAY, Dr. Kübra BAYINDIR, Dr. Büşranur BAYRAKTUTAN VURAL, Dr. Büşra KAYA, Dr. Gülsüm Tuğba KORKMAZ, Dr. Taylan ÜRÜK, Dr. Tuğba Nur SAYLAN YAVUZ, Dr. Halid Emin ÖZKARAALP, Dr. Maşide Elmas ERBEK, Dr. Mehmet Emin ÖZHAN, Dr. Sedef DİKEÇ AKSAKAL, Dr. Ceyda KORU ÇALIŞKAN ve Dr. Talha GÖKSU'ya, Dr. Gülnur ALMAZKIZI, Dr. Adem Güven

ÖZOĞUL, çok değerli psikologlarımız Ayşegül KARAOVA ve Gizem DOĞAN’a, güler yüzleri ile çalışma ortamımızı daha sıcak ve samimi kılan bölüm sekreterlerimiz Kerim AYDIN, Muhammet Emin BİBER’e, çok kıymetli hemşiremiz Esra LAÇİN’e, değerli çocuk gelişimcilerimiz Göknur YILDIZ ÖNER ve Hatice GÜNDOĞDU’ya

Tez çalışmama katılan bütün çocuklara ve ailelerine,

Sevgi ve destekleriyle hep yanımda olan, varlıklarıyla bana huzur ve güven veren annem, babam, abim ve yengeme, canım mitozum Rahime ve enişteme, zorlu süreçleri birlikte başarı ile atlatarak bugünlere geldiğim, sabır ve desteğini hiç eksik etmeyen sevgili eşim Emre DAĞCI ve ailesine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Halime DAĞCI

ÖZET

Otizm Spektrum Bozukluğunda SuPAR, Hs-CRP, IL-6 Düzeylerinin Hastalık Şiddetiyle İlişkisinin Değerlendirilmesi

Giriş: Otizm spektrum bozukluğu (OSB), karşılıklı sosyal iletişim ve etkileşim alanlarında zorlukla giden, tekrarlayıcı ve basmakalıp davranış örüntüleri, sınırlı ilgi alanlarıyla karakterize nörogelişimsel bir hastalıktır. Artan kanıtlar, sistemik kronik inflamasyonun otizm etiyolojisinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Çalışmamızda, sistemik kronik inflamasyon ve nöronal hücrelerde doku onarım sürecinin göstergelerinden kabul edilen suPAR düzeyi ve inflamasyonun yaygın göstergeleri olan hs-CRP ve IL-6 seviyelerinin OSB ve kontrol grupları arasında kıyaslanması ve bu göstergelerin hastalık şiddeti ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Kesitsel nitelikte yapılan çalışmamızda, 2-6 yaş aralığında DSM-5'e göre OSB tanısı alan 40 çocuk olgu grubunu; benzer yaş ve cinsiyette 40 sağlıklı çocuk kontrol grubunu oluşturmuştur. Her iki grubun ebeveynlerine sosyodemografik veri formu ve Otizm Davranış Kontrol Listesi (ODKL) doldurtulmuştur. Genel psikiyatrik değerlendirme için çalışmaya dahil edilen tüm çocuk ve ebeveynlere ÇDŞG-ŞYT (Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi -Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu- Türkçe Uyarlaması) ve çocukların gelişimsel değerlendirmesi için Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE) uygulanmıştır. OSB'li çocukların hastalık şiddeti, Çocukluk Otizm Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) kullanılarak değerlendirilmiştir. Tüm olguların kan örneklerinde hemogram, suPAR, hs-CRP, IL-6 parametrelerinin ölçülmesi işlemi uygulanmıştır.

Bulgular: OSB'li çocuklarda, sağlıklı kontrollere göre artmış suPAR, hs-CRP düzeyleri saptanmış olup, IL-6 seviyesi gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir. Aynı zamanda suPAR, hs-CRP, IL-6 seviyeleri OSB şiddeti ile ilişkili bulunmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda suPAR ve hs-CRP seviyeleri OSB'li çocuklarda yüksek bulunmuştur. Bulgularımız, otizm etiyolojisinde sistemik kronik inflamasyonun

önemli rolü olduğunu ileri süren literatürü desteklemektedir. Aynı zamanda küçük yaşlarda inflamatuvar yükün belirlenmesi ve gerekli önlemlerin alınmasına yönelik planlanacak ileri çalışmalar için de yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: Otizm, SuPAR, Hs-CRP, IL-6, İnflamasyon, Plazma, Erken çocukluk



ABSTRACT

Evaluation of the Relationship Between SuPAR, Hs-CRP, IL-6 Levels and Disease Severity in Autism Spectrum Disorder

Introduction: Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disease characterized by difficulty in mutual social communication and interaction, repetitive and stereotyped behavioral patterns, and limited areas of interest. Increasing evidence suggests that systemic chronic inflammation plays an important role in the etiology of autism. In our study, we aimed to compare suPAR level, which is considered to be an indicator of systemic chronic inflammation and tissue repair process in neuronal cells, and hs-CRP and IL-6 levels, which are common indicators of inflammation, between ASD and control groups and to investigate the relationship of these indicators with disease severity.

Method: In our cross-sectional study, we included a group of 40 children aged 2-6 years diagnosed with ASD according to DSM-5; 40 healthy children of similar age and gender constituted the control group. The parents of both groups filled out the sociodemographic data form and the Autism Behavior Checklist (ABC). For general psychiatric evaluation, K-SADS-PL-DSM-5-T (Affective Disorders and Schizophrenia Interview Schedule for School-Age Children -Present and Lifetime Version-Turkish Adaptation) was applied to all children and parents included in the study and Ankara Developmental Screening Inventory (AGTE) was applied for developmental evaluation of the children. Symptom severity of children with ASD was assessed using the Childhood Autism Rating Scale (CARS). Hemogram, suPAR, hs-CRP, IL-6 parameters were measured from blood samples of all cases.

Results: Increased suPAR and hs-CRP levels were detected in children with ASD compared to healthy controls, and IL-6 levels did not show a significant difference between the groups. At the same time, suPAR, hs-CRP, IL-6 levels were not found to be associated with ASD severity.

Conclusion: In our study, suPAR and hs-CRP levels were found to be high in children with ASD. Our findings support the literature suggesting an important role of systemic chronic inflammation in the etiology of autism. It may also be a guide for further studies to be planned to determine the inflammatory burden at young ages and take the necessary precautions.

Keywords: Autism, SuPAR, Hs-CRP, IL-6, Inflammation, Plasma, Early childhood



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), karşılıklı sosyal iletişim ve etkileşim alanlarında zorlukla giden, tekrarlayıcı ve basmakalıp davranış örüntüleri, sınırlı ilgi alanlarıyla karakterize nörogelişimsel bir hastalıktır (1). Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC)'nin 2021 yılında yayınladığı raporda, OSB yaygınlığının 1/44 olduğu bildirilmiştir (2). Genetik, nöroanatomik, nörokimyasal, nörofizyolojik faktörler ve sinir sistemi gelişimini etkileyen çok sayıda çevresel etkenin otizm patogenezinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir (3).

Artan kanıtlar, sistemik kronik inflamasyonun otizm etiyolojisinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (4). OSB, proinflamatuvar belirteçlerdeki artışın en çok ilişkili olduğu hastalıklardan biri olarak bulunmuştur (5). Çok sayıda çalışmada, OSB hastalarında anormal sitokin profilleri izlenmiştir (6–8).

Ürokinaz-tip plazminojen aktivatörü (uPA) ve ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü (uPAR), hücre adezyonu, migrasyon, diferansiyasyon ve proliferasyon gibi değişik immün fonksiyonlarda rol oynayan bir proteindir. İnflamatuvar uyaran sonucu tetiklenen birçok yolağın aktivasyonu hücre yüzeyinden kan dolaşımına uPAR salgılanmasına ve çözünebilir uPAR (suPAR) meydana gelmesine sebep olur (9). SuPAR, sirkadiyen ritimden bağımsız, tekrarlayan donma-çözünmeye duyarlı olmayan, beden-kitle indeksi ile ilişki göstermeyen ve plazmada kararlı bir düzeye sahip olan bir moleküldür (10,11). Enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan birçok hastalık, artmış suPAR seviyeleri ilişkilidir (12). Aynı zamanda şizofreni (13,14), depresyon (15), otizm (16) gibi psikiyatrik hastalıklarda da suPAR düzeylerinde yükseklik saptanmıştır.

C reaktif protein (CRP), karaciğerde üretilen pentamerik bir protein olup akut faz reaksiyonunun duyarlı sistemik bir göstergesidir (17,18). CRP, kronik inflamasyonun şiddetini ve psikiyatrik bozukluklar için ilerideki riski ölçmede sıkça kullanılmaktadır (19,20). Hayvan çalışmalarında, periferik CRP seviyelerinin yansıttığı kronik inflamatuvar durumun, farelerde otizm benzeri davranışlarla bağlantılı olduğu rapor edilmiştir (21). CRP'den çok daha duyarlı ölçüm yapan hs-

CRP seviyeleri, sağlıklı çocuklarla kıyaslandığında OSB'li çocuklarda anlamlı olarak artmış ve OSB şiddetiyle ilişkili bulunmuştur (22).

IL-6, T ve B hücreleri, monositler ve fibroblastlar gibi hücrelerin aktive olmasıyla salgılanır ve inflamasyonun oluşmasında tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ile birlikte görev alır. Hem pro-inflamatuvar hem de anti-inflamatuvar etkilere sahiptir (23,24). Beyinde, fizyolojik IL-6 sinyallemesi, nörojenez, nöronal farklılaşma ve doku hasarına karşı nöroproteksiyonu destekler. Bununla birlikte IL-6, depresyon, şizofreni, bipolar bozukluk ve otizm gibi çeşitli psikiyatrik hastalıklarda kötü seyir için bir biyolojik gösterge olarak önerilmiştir (25). IL-6, otizmlili hastaların kan serumunda ve plazmasında yüksek düzeyde bulunmuştur (26).

Artan çalışmalara rağmen otizm etiyojisi hakkında hala bir netlik sağlanamamıştır (4). Altta yatan patogenezi, eşlik eden nörolojik, tıbbi ve psikiyatrik hastalıklar tam olarak anlaşılamadığı için günümüzde OSB tarama ve tanısı için onaylanmış bir biyobelirteç bulunmamaktadır (27–29). Otizm tanısı hekimin değerlendirmesi ve aileden alınan bilgiler doğrultusunda davranışsal kriterlere göre konulmaktadır (16). Ancak OSB için kullanılan tanı yöntemleri ve tarama araçları kısmen subjektif olup küçük çocuklarda bu araçlara göre tanı koymak zordur (30). İlk değerlendirmede OSB tanısı düşünülmeyip ilerleyen yaşlarda tanı alan çocuk sayısı az değildir (31). OSB'de cinsiyet yanlılığının da eksik tanıyla ilişkili olabileceğini ileri süren çalışmalar mevcuttur (32). Aynı zamanda yoğun davranışsal müdahale programlarının OSB'li birçok çocukta olumsuz davranışları azaltmada etkinliği gösterilmiş ve erken yaşta uygulanan müdahalenin daha faydalı olduğu bildirilmiştir (33–35). Bu kapsamda otizm açısından risk altındaki çocukları erken dönemde saptayabilecek, hastalığın gidişatını ve tedaviye verilen cevabı tahmin edebilecek bir biyobelirteç bulunmasının büyük faydalar sağlayacağı, OSB ile ilgili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine de olanak sağlayabileceği düşünülmektedir (36,37).

Çalışmamızda, sistemik kronik inflamasyon ve nöronal hücrelerde doku onarım sürecinin göstergelerinden kabul edilen suPAR seviyesiyle birlikte, inflamasyonun yaygın göstergeleri olan hs-CRP ve IL-6 seviyelerinin OSB ve kontrol grupları arasında kıyaslanması ve bu göstergelerin hastalık şiddeti ile ilişkisinin

araştırılması amaçlanmıştır. SuPAR'ın sistemik kronik inflamasyon belirteci olduğuna dair kanıtlar artmaktadır (12,14); ancak yazında OSB ve suPAR ilişkisine dair çalışmalar az sayıdadır. Literatür taramalarımıza göre, OSB'li hastalarda artmış suPAR düzeyleri saptayan, benzer proteomik yöntemlerle yapılmış iki çalışma mevcuttur (16,30). Bu çalışmalara katılan OSB'li olguların yaş ortalaması 5 yaşın üstündedir. Bu doğrultuda otizmde erken tanı ve erken müdahalenin faydaları göz önüne alındığında daha küçük yaş grubunda ve ELİSA yöntemi ile yaptığımız çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Çalışmamızda, sistemik kronik inflamasyon ve nöronal hücrelerde doku onarım sürecinin göstergelerinden kabul edilen suPAR düzeyi ve inflamasyonun yaygın göstergeleri olan hs-CRP ve IL-6 seviyelerinin OSB ve kontrol grupları arasında kıyaslanması ve bu göstergelerin hastalık şiddeti ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca, çalışmamız OSB'li çocuklarda suPAR düzeyleri ile hs-CRP ve IL-6 seviyelerinin ilişkisini değerlendiren ilk çalışmadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Otizm Spektrum Bozuklukları

2.1.1. Tanım

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), nörogelişimsel bozukluklar başlığı altında sınıflandırılan; yaşamın erken dönemlerinde başlayıp karşılıklı sosyal iletişim ve etkileşim alanlarında zorlukla giden, tekrarlayıcı ve basmakalıp davranış örüntüleri, sınırlı ilgi alanlarıyla karakterize bir bozukluktur (1).

2.1.2. Tarihçe ve Sınıflandırma

Yunanca “autos” kelimesinden üretilen (38) otizm kelimesi, ilk olarak 1908 yılında psikiyatrist Eugen Bleuler tarafından şizofreni hastalarındaki sosyal geri çekilme davranışını ifade etmek için kullanılmıştır (39). 1943 yılında Leo Kanner, insanlarla iletişim kuramama, ekolali, zamirleri uygunsuz kullanma, tekrarlayıcı davranışlar ve değişikliklere uyum sağlamama gibi belirtiler gösteren “infantil otizm” olarak adlandırdığı 11 vaka sunarak günümüzde OSB olarak bilinen klinik tabloyu tanıtmıştır (40). Kanner’den sonra Viyanalı doktor Hans Asperger, normal zekalı ama sosyal becerileri ve sözel olmayan iletişim becerileri yetersiz olan vakalar tanımladığı bir makale yayınlamıştır ve bu çocukları “otistik psikopati” terimi ile tanımlamıştır (41). Wing ve Gould 1979’da ilk kez OSB’nin tanımını yapmış; tanımda sosyal karşılık, iletişim ve sınırlı ilgi alanı veya tekrarlayıcı davranışlar gibi alanların önemli olduğunu ve bu alanlarda bulunan otizm belirtilerinin farklı yoğunluk ve biçimlerde görülebilen heterojen bir tablo oluşturduğunu belirtmiştir (42).

DSM-I ve DSM-II tanılama sistemlerinde çocukluk çağı şizofrenisinin bir alt kategorisi olarak yer alan otizm, ayrı bir psikiyatrik bozukluk olarak ilk defa DSM-III’te sınıflandırılmıştır. Yaygın Gelişimsel Bozukluk (YGB), başlığı altında erken bebeklik otizmi (infantil), çocukluk başlangıçlı yaygın gelişimsel bozukluk, atipik yaygın gelişimsel bozukluk şeklinde kategorize edilmiş olup, tanı için sosyal alandaki eksiklikle ilgili iki kriter, dil problemiyle ilgili iki kriter, başlangıç yaşı ve pozitif

psikotik bulgunun olmamasını kapsayan toplam altı kriterin gerektiği ifade edilmiştir.. Ayrıca güncel tanımlamalardan farklı olarak “rezidüel tip” tanımlanmaktadır. DSM-III-R’de YGB tanısı Otistik Bozukluk ve Başka Türü Adlandırılmayan YGB olarak değiştirilmiştir. DSM-III-R’de yer alan kriterlerde başlama yaşıyla ilgili bir süre belirtilmemiş; üç önemli alana ait 16 kriterden sekiz tanesinin olması tanı için yeterli görülmüştür. Aynı zamanda “iletişimsel bozukluk” ifadesi “dil bozukluğu” yerine kullanılmaya başlanmıştır (43). 1994 yılında DSM-IV’te Rett Bozukluğu, Dezintegratif Bozukluk ve Asperger Bozukluğu alt başlık olarak eklenmiş olup, otistik bozukluk YGB grubundaki beş hastalıktan biri olarak tanımlanmıştır (44). Otistik bozukluk tanı kriterleri olarak sosyal etkileşimde belirgin yetersizlik, iletişimde niteliksel yetersizlik ve tekrarlayıcı ilgi alanı ile aşırı uğraş başlıklarından on iki belirti ifade edilmiştir. DSM-IV-TR tanıları, YGB başlığı altında “Otistik Bozukluk, Asperger Bozukluğu, Atipik Otizm, Çocukluğun Dezintegratif Bozukluğu, Rett Bozukluğu, Başka Türü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk” şeklinde sınıflandırılmıştır (45). DSM-5 (2013)’te ise hastalık için daha önceden kullanılan “Yaygın Gelişimsel Bozukluk” ismi “Otizm Spektrum Bozukluğu” olarak değiştirilmiştir. Tüm tanılar (Otizm, Asperger Bozukluğu, BTA YGB ve Dezintegratif Bozukluk) tek bir tanı altında “Otizm Spektrum Bozukluğu” olarak isimlendirilmiş, Rett bozukluğu ise genetik etiyolojisinden dolayı OSB’nin dışında bırakılmıştır (46).

OSB için tanı ölçütleri Dünya Sağlık Örgütü’nün Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (ICD-11, International Classification of Diseases) ile güncellenmiş ve DSM-5’e uyum sağlamıştır. OSB, ICD-11’de nörogelişimsel bozukluklar bölümünde bulunmakta ve işlevsel dil bozukluğu ve entelektüel beceri özelliklerine bağlı olarak dört alt grup olarak sınıflandırılmıştır (47). Kişinin tek kelime veya basit cümle dışında isteklerini dile getirmemesi, konuşma veya işaret dilinde yaşına uygun olmayan bir bozukluğun olması “İşlevsel Dil Bozukluğu” olarak adlandırılmaktadır. Kişinin bilişsel gelişim alanlarında ortalamanın altında bir performans sergilemesi de “Entellektüel Yeteneklerde Eksiklik” olarak adlandırılmaktadır (48).

Tablo 2.1. DSM-5 Otizm Spektrum Bozuklukları Tanı Ölçütleri (1)

A. Aşağıda belirtildiği gibi, şimdi veya geçmişte farklı şekillerde görülen toplumsal iletişim ve toplumsal etkileşimde sürekli yetersizliğin olması.
1) Toplumsal-duygusal karşılık vermedeki yetersizlik (örn. olağandışı toplumsal yaklaşımda karşılıklı diyalog yürütmekte çekilen güçlüğü; ilgilerini, duygularını veya duygulanımını paylaşmadaki yetersizlikten, sosyal etkileşime cevap vermemeye kadar olan yetersizlikler)
2) Toplumsal etkileşim için kullanılan sözel olmayan iletişimsel davranışlarda yetersizlik (örn. zayıf entegre olmuş sözel ve sözel olmayan iletişim, anormal göz kontaktı ve beden dili veya jestleri anlamakta ve kullanmakta yetersizlik ve yüz ifadesi ve beden diline kadar bariz eksiklerin varlığı.)
3) İlişkileri, geliştirmekte, devam ettirmekte ve anlamakta güçlük, örneğin farklı toplumsal ortamlara uygun davranmamaktan, hayali oyun paylaşamamaya ve arkadaş edinememeye, arkadaşla ilgi duymamaya kadar görülen davranışlar.
Şu anki şiddeti: Şiddet sosyal iletişimsel alanda yetersizlikler ve kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlara göre belirlenir.
B. Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı ile kendini gösteren, şu an veya geçmişte sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar, ilgiler ya da etkinlikler
1) Basmakalıp veya tekrarlayıcı motor hareketler, obje kullanımı veya konuşma (Basit motor stereotipiler, oyuncakları dizme veya çevirme, ekolali, idiosentrik cümleler)
2) Aynı olmakta ısrar, rutine sıkı sıkıya bağlı olma veya ritüelleşmiş sözel ve sözel olmayan davranışlar, (ufak değişimlerde aşırı stres, geçişlerde zorluk, sert düşünce tarzı, selamlaşma ritüelleri, her gün aynı yolu veya aynı yemeği tercih)
3) Konu veya yoğunluk açısından anormal olan sınırlı, sabitlenmiş ilgiler (yaygın olmayan nesnelere anormal aşırı bağlılık, aşırı tekrarlayıcı veya sınırlı)
4) Duyusal olarak aşırı ya da az duyarlılık veya çevrenin duyusal boyutuna aşırı ilgi (acıya/sıcağa aşırı duyarsızlık, belirli ses veya dokunuşlara karşı beklenmeyen tepki, nesneleri aşırı koklama veya onlara aşırı dokunma, ışık veya hareketle görsel olarak çok meşgul)
Şu anki şiddeti: Şiddet sosyal iletişimsel alandaki yetersizlikler ve kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlara göre belirlenir.
C. Belirtiler gelişimin erken evrelerinde mevcut olmalı (toplumsal beklentiler sınırları aşınca dek fark edilmemiş veya daha sonra hayatta öğrendiği stratejilerle maskelenmiş olabilir.)
D. Belirtiler sosyal, mesleki ve başka önemli alanlarda klinik olarak anlamlı düzeyde bozukluğa yol açmalıdır.
E. Bu bozukluk zihinsel yetersizlik veya genel gelişimsel gerilik sebebi ile olmamalıdır. Gerçi zihinsel yetersizlik ve OSM sıklıkla bir arada görülür, ancak OSB ve zihinsel engellilik tanısı konması için sosyal iletişimsel düzeyin genel gelişimin altında olması gerekir.
Not: DSM-IV'e göre Otistik Bozukluk, Asperger Bozukluğu ve YGB-BTA tanısı almış olanlara OSB tanısı verilmelidir. Sosyal iletişimsel alanda problem olan ancak OSB tanısı almayanlar sosyal (pragmatik) iletişimsel bozukluk açısından değerlendirilmelidirler.
- Zihinsel yetersizliğin eşlik edip etmediğini,
- Dil yetersizliğinin eşlik edip etmediğini,
- Bilinen bir tıbbi, genetik veya çevresel faktörün eşlik edip etmediğini,
- Başka nörogelişimsel, ruhsal veya davranışsal durumların olup olmadığını,
- Katatoninin eşlik edip etmediğini belirtiniz.

Tablo 2.2. ICD-11 OSB Alt Kategorileri için Sınıflandırma Kodları (47)

6A02.0 Entelektüel gelişim/işlev bozukluğu olmayan ve işlevsel dilde hafif veya hiç bozulma olmayan otizm spektrum bozukluğu
6A02.1 Entelektüel gelişim/işlev bozukluğu olan ve işlevsel dilde hafif veya hiç bozulma olmayan otizm spektrum bozukluğu
6A02.2 Entelektüel gelişim/işlev bozukluğu olmayan ve işlevsel dil bozukluğu olan otizm spektrum bozukluğu
6A02.3 Entelektüel gelişim/işlev bozukluğu ve işlevsel dil bozukluğu olan otizm spektrum bozukluğu

2.1.3. Epidemiyoloji

OSB, geçmişte pek rastlanmayan bir hastalık olarak kabul edilirken, son zamanlarda yapılan çalışmalar %1 den fazla sıklıkta görüldüğünü ve toplum sağlığı için bir sorun olduğunu ortaya koymuştur (45). Otizmin yaygınlığı 1970’lerde 10.000’de 5, 1980’lerde 10.000’de 7 ve 1990’larda 10.000’de 10 olarak saptanmıştır (49). Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) raporlarına göre otizmin görülme oranı geçen on senede %123’ten çok artmıştır. CDC’nin geçmişten bugüne kadar olan raporlarında otizmin yaygınlığındaki önemli artış göze çarpmakta olup bu raporlara göre OSB yaygınlığı; 2012 raporunda 1/88, 2014 raporunda 1/68, 2018 raporunda 1/59, 2021 yılında yayınlanan son raporda ise 1/44 olduğu bildirilmiştir (2). 2011’de yayınlanan geniş kapsamlı bir epidemiyolojik araştırmada 7-12 yaş arasındaki çocuklar incelenmiş, OSB’nin yaygınlığı %2,64 olarak bulunmuştur (50). 2020 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada ise 16-36 ay arası çocuklarda OSB prevalansı 1/117 olarak bildirilmiştir (51). OSB yaygınlığının yıllar içinde hızla artmasının nedenleri arasında otizm konusunda toplumda farkındalığın artması, otizm ile ilgili tanım ve ölçütlerin daha ayrıntılı olması, testlerin gelişmesi, sağlık kuruluşlarına erişimin kolaylaşması sayılabilir (52).

Klinik örneklerde OSB’nin erkeklerde daha sık görüldüğü, kızlara göre 4-5 kat fazla olduğu, zeka geriliği eşlik etmeyen OSB’lilerde erkek/kız oranının 5,75/1, zeka geriliği eşlik eden grupta ise bu oranın 1,9/1 olduğu, kız çocuklarına daha geç tanı konulduğu ve OSB’nin kızlarda daha şiddetli seyrettiği, daha fazla davranış problemi ve anlıksal yeti yitiminin eşlik ettiği bildirilmiştir (52–54). 2018 yılında ABD’de

yapılan bir araştırmaya göre OSB, erkeklerde (42’de 1) kızlardan (189’da 1) daha yaygındır (2). Bu farkın nedeni olarak anne karnında androjen hormonuna maruz kalma, beyin yapısının hasara karşı erkeklerde daha duyarlı olması gibi faktörler öne sürülmüştür (55).

2.1.4. Etiyopatogenez

Otizmin etiyojisi hakkında çok sayıda araştırmalar yapılmış ve değişik fikirler ortaya çıkmıştır. İlk zamanlar uygunsuz ebeveyn tutumlarının otizme neden olabileceği ileri sürülürken sonraki yıllarda ise otizmin, çok sayıda genin kalıtımıyla kendini gösteren ve çevresel faktörlerden etkilenen multifaktoriyel, karmaşık ve heterojen bir hastalık olduğu olduğu kabul edilmiştir. OSB’li vakaların sadece yaklaşık %25 inde etiyojik nedenler belirlenebilmektedir (56). Genetik, nöroanatomik, nörokimyasal, nörofizyolojik ve sinir sisteminin gelişimine olumsuz etkilerde bulunan pek çok çevresel etkenin OSB için önemli rolü olduğu düşünülmektedir (3).

2.1.4.1. Psikodinamik ve Ailesel Faktörler

Her ne kadar OSB’nin nörobiyolojik ve genetik temelleri saptandıkça bu teoriler geçerliliğini yitirmekte de olsa 1943 yılında Kanner, otizmi “gerçek bir anne sıcaklığı yoksunluğu” ile, 1950’lerde çocuk psikoloğu Bruno Bettelheim ise “buzdolabı anne” teorisi ile açıklamaya çalışmıştır (40). Mahler ve Tustin gibi diğer psikanalitik terapistler de OSB’de anne-çocuk ilişkisindeki sorunlar üzerinde durmuşlardır (57). İlerleyen dönemlerde OSB’yi açıklayabilmek için değişik kuramlar ortaya atılmıştır. Kendisinin ve başkalarının duyguları, niyetleri, inançları gibi zihinsel durumları anlamak, farkında olmak, ayırt edebilmek ve yorumlamak olarak tanımlanan “Zihin Kuramı”, detaylara dikkat ederek bütünlük içinde tasarlamada güçlüğü ifade eden “Zayıf Merkezi Bütünleşme Kuramı” ve organizasyon, plan yapma, kurulum değiştirme (set-shifting), bilişsel esneklik, görevi başlatma ve değiştirme gibi bilişsel süreçlerdeki güçlükleri açıklayan “Yürütücü İşlevler Teorisi” kabul edilen en temel kuramlardır. Son yıllarda bu kuramların otizmi açıklamakta yetersiz kalması üzerine ise Sosyal Biliş, Sosyal Motivasyon, Empatik-Sempatik-Dengeli Beyin Teorisi, Nöroçeşitlilik gibi yeni kuramlar ileri sürülmüştür (58).

2.1.4.2. Genetik Faktörler

Genetik faktörlerin otizme ne şekilde etki ettiğini anlamak için çok sayıda kromozomal anomali araştırması, ikiz, aile ve moleküler genetik çalışması gerçekleştirilmiştir. OSB tanısı konulan ikizleri inceleyen bir metaanalize göre, monozigotik ikizler arasında %98, dizigotik ikizler arasında ise %53 ile %67 oranında uyum ve %64- 91 oranında kalıtım tahminleri elde edilmiştir. Bu da genetik faktörlerin OSB'nin nedenleri arasında önemli bir rol oynadığını göstermektedir (59). Otistik olmayan kardeşlerin de sosyal becerilerde güçlük, iletişim problemleri gibi sorunlar yaşama riski diğer çocuklardan fazladır (60). OSB tanısı konmuş çocukların kardeşlerinde OSB olma ihtimali 22 kat artmıştır (61). 2005 yılında yapılan bir çalışmada, OSB'li bireylerin kız kardeşinde otizm görülme riskinin %1, erkek kardeşinde ise % 7 olduğunu gösterilmiştir (62).

Otizmin bilinen genetik sebepleri; sitogenetik olarak tespit edilebilen kromozomal bozukluklar (~%5), kopya sayısı varyasyonları (CNV) yani submikroskopik silinmeler ve çoğalmalar (%10-20) ve tek gen hastalıkları (~%5) şeklinde sınıflandırılabilir (63). Otizm ilişkili genlerin sinir sisteminin gelişimi sırasında kromatinlerin düzenlenmesi, sinaptogenez, nöronların farklı katmanlara göçü, sinaptik plastisite ve nöroimmünitede önemli rol oynayan nöropeptid, nörotransmitter, nörotropin ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (64,65). OSB'ye yol açabilen genlerin yetersiz işlevi, nöronal ve sinaptik homeostazisi özellikle fronto temporo-limbik sistemde bozduğu öne sürülmüştür. Fronto-temporo-limbik sistem işleyişinin bozulduğu şizofreni, bipolar bozukluk, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun (DEHB) OSB ile komorbiditesi bu nöronal yollar ile ilişkili olabilir (64).

Kromozomal çalışmalarda OSB'lilerde %10-37 oranlarında kromozomal anomali olduğunu bildirmektedir (66). Kromozom çalışmalarında 2, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 11, 15, 17, 22, X kromozomlarını OSB ile ilişkilendirmiş olup 8. kromozom daha ön planda tutulmuştur (66,67). Kopya sayısı değişiklikleri arasında 1q21, 2p16.3 (NRXN1), 3p25-26 (CNTN4), 7q36.2 (DPP6), 16p11.2 (MAPK3, MAZ, DOC2A, HIRIP3, IL6), 7q21, 15q11-13 (UBE3A, OR4M2, OR4N4), SHANK3, NLGN4,

DPP10, CNTN4, DPP6, 22q11.2 kromozom bölgelerinde tekrar eden kopya sayısı varyantı otizm ile ilişkili bulunmuştur (63,68–70). OSB ile ilişkili 25'ten fazla lokus belirtilmiştir. Bu lokuslar MECP2, 5-HTT, 5- HTR7, GABRA3, UBE3A/E6-AP, HRAS1, HOXA-1, ST7, WNT2, RELN, EN2, ALDH5A1, HLA, ASL, FMR-1 genleri ile ilişkilidir. Hücre adezyonunda görevli, glutamerjik sinaptogeneze sorumlu CNTCNP2, CDH10, EN2, MET, CNTNAP2, RELN, neuroligin gibi genlerdeki değişiklikler OSB'ye yatkınlık oluşturmaktadır (71,72). HLA bölgesi genlerinin araştırıldığı çalışmada HLA-B44, HLA-B57, HLA-DR4, HLA-DR14 ile otizm arasında ilişki olabileceği düşünülmüştür (73).

Otizmli olguların %10-20'sine genetik sendromlar eşlik eder (69). Başta Frajil X sendromu olmak üzere Tüberoskleroz, Nörofibromatozis tip I, PTEN, Sotos sendromu, Rett sendromu, Timothy sendromu, Joubert sendromu, Cohen sendromu, Angelman sendromu gibi tek gen mutasyonlarının neden olduğu genetik sendromların önemli bir kısmında ve yine tek gen mutasyonları sonucu ortaya çıkan metabolik hastalıkların nörolojik sonuçları klinikte OSB belirtileri şeklinde görülebilir (74).

2.1.4.3. Nörobiyolojik Faktörler

2.1.4.3.1. Nöroanatomik ve Nörofizyolojik Değişiklikler

Yapılan çalışmalar, beyin bozukluklarının ve nöronal bağlantı aksaklıklarının OSB gelişiminde önemli role sahip olduğunu göstermektedir (75). Doğumda normal veya küçük baş çevresine sahip olan OSB'li bireylerin özellikle frontal lob, temporal lob ve amigdala olmak üzere beyinlerinde yaşamın ilk 3 yılında büyüme olmaktadır. Çalışmalar, büyümenin özellikle 6-14 aylıkken gerçekleştiğini saptamıştır (76). Serebellumda ise vermisin bazı bölgelerinde (VI ve VII) hipoplazi görülmüştür (77,78). OSB'li olgularda yaş, cinsiyet, bilişsel işlevlerin etkilerinden ötede serebellar vermiste purkinjelerin miktarında düşme ortaya çıkmıştır (76). Glial hücrelerde hiperplazinin bulunmaması otizmde nöroanatomik değişikliklerinin erken başladığını desteklemektedir (79). Otizm olgularında yüz ve duygu tanınması ile ilgili sorunların fusiform girusun azalmış aktivasyonu (80), dil alanlarında belirgin yetersizliğin hemisferler arası senkronizasyonun zayıflığı (81), sosyal ve iletişim bozukluklarının

şiddetinin amigdala büyüklüğü ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (82). Fonksiyonel Manyetik Rezonans (fMR) görüntüleme çalışmalarında; sosyal ve duygusal etkileşimle bağlantılı sorumluluklar sırasında amigdalada hipoaktivasyon ve yüz algılama esnasında, temporal lobun ventral yüzündeki fuziform girus bölgesinde düşük aktivasyonun otizmde sosyal alandaki bozukluklar ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (83).

Hücreler arası bağlantılar da otizm etiyolojisinde incelenen konular arasında bulunmaktadır. Korteksin bazı bölgelerinde azalmış bağlantı, özellikle subkortikal alanlar gibi bazı bölgelerinde ise artmış bağlantıların olduğu söylenmektedir (78). Kortikal bağlantılarla ilgili güncel bir görüş ise “kortikal az bağlantı (underconnectivity)” teorisidir. Bu hipoteze göre frontal lob ile beyin arka bölümleri arasındaki bağlantıların genişliği ve bu bölümler arasındaki senkronizasyon azalmıştır. Bu durumu dengelemek için oksipital lob gibi beyin arka bölümleri daha çok çalışmak zorundadır. Bu durum da OSB’li bireylerin yürütücü işlevlerdeki eksikliklerini, zihin teorisini ve görsel-mekansal becerilerinin daha iyi olmasını açıklamaya katkı sağlamaktadır (84).

Çalışmalarda otizmlilerde % 50 oranında EEG bozukluklarının eşlik ettiği belirtilmiştir (85). OSB ve epilepsi ilişkisinin, nörogelişimsel süreçte etkilenen beyin bölgelerindeki nöronların eksitasyon ve inhibisyon dengesindeki aksaklığa bağlı olması ile açıklanmaktadır (86). EEG ve EPR çalışmaları nöral hız düşüklüğünü, sosyal uyarıyı fark etmedeki yetersizlikleri, hem düşmüş hem yükselmiş aktivasyonu ve değişmiş topografik dağılımı ortaya koymaktadır (87).

2.1.4.3.2. Nörokimyasal Değişiklikler

GABA, glutamat ve serotonin nörotransmitterleri daha sık olmakla birlikte; bağlanma ve sosyal davranışlar üzerindeki etkileri nedeniyle oksitosin ve vazopressin de otizm çalışmalarında merkez noktası olmuştur (88,89). OSB’li çocukların 1/3’üne yakınında kan serotonin düzeyi artmış bulunmaktadır (90). Sağlıklı ve otizmlilerde çocukların kıyaslandığı bir araştırmada; normal gelişim gösteren sağlıklı çocukların kan serotonin seviyeleri kademeli düşüş gösterirken, otizmlilerde çocuklarda serotonin

seviyeleri yaşa bağlı olmaksızın yüksek bulunmuştur (91). Serotonin ve otizm ilişkisi inceleyen bir çalışma; gebelikte serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) kullanımının fetüste hiperserotoninemiye neden olarak amigdala gelişimini ve oksitosin düzeylerini etkilemesi yoluyla otizm riskini yükselttiği hipotezini ileri sürmektedir (92). Otizmde dopamin mekanizmasında da disfonksiyon olduğu ve OSB’de görülen artan hareketlilik ve stereotipik davranışların kranial sistemde yükselmiş dopaminerjik aktivite ile bağlantılı olduğu belirtilmektedir (93). OSB’de endojen opioid peptitlerinin fazla salgılanmasının etiyopatogeneizde rolü olabileceği ve endorfin düzeyleri ile kendine zarar verme davranışları ve yükselmiş ağrı eşiği arasında ilişki olduğu düşünülmektedir (94). Artan kanıtlar GABA ve glutamat oranında dengesizliklerin olduğuna dair veriler sunmaktadır (88). OSB’li bireylerin kan glutamat düzeyi yüksek tespit edilmiştir. Otizmin klinik şiddeti ve glutamat yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki olduğu düşünülmektedir (95,96). Güncel literatürde otizm ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi araştıran ve OSB’li bireylerde oksidatif stresin yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (97).

2.1.4.4. Epigenetik ve Çevresel Faktörler

OSB’nin etiyolojisine yönelik yapılan araştırmalar epigenetik ve çevresel faktörlerin de otizmin ortaya çıkışı, gelişimi ve seyri üzerinde etkili olduğunu göstermiştir (98). Epigenetik ve çevresel faktörlerin, nörogelişimsel süreçte gen işlevinin ayarlanması, gen ifadesinin düzenlenmesindeki değişimler, nöronal oksidatif stres ve iltihaplanma, nöroendokrinolojik bozukluklar, sinyal yollarında bozulmalar yoluyla OSB etiyolojisine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (60,99–102). Epigenetik, gen ve çevre etkileşimi sonucunda DNA’nın nükleotid yapısında değişime neden olmayan, mayoz ve/veya mitoz bölünmeyle aktarılan, gen ifadesindeki değişimlerdir. Son çalışmalar, çevresel faktörlerin sadece epigenetik mutasyonlar aracılığıyla OSB etiyopatogenezinde rol aldığını belirtmektedir (102). Epigenetik faktörler yaşam olayları (ayrılma, hastaneye yatış vb.) sonucunda ortaya çıkan, ani gelişimsel gerilemeleri (otistik regresyon) ve tedavideki eğitimsel yöntemlerle hastalık belirtilerindeki azalmayı kısmen açıklayabilir. Bu yüzden epigenetik, otizmde araştırılması zorunlu bir alandır (3). Yapılan araştırmalarda annenin 40 yaşından büyük olması ve babanın 50 yaşından büyük olmasının otizm ile ilişkisi olduğu

gösterilmiştir (103,104). İlerlemiş ebeveyn yaşının otizm ile en çok bağlantılı olan risk faktörü olduğu öne sürülmüş olup; ileri anne yaşının maternal otoimmünite ve artan gebelik komplikasyonları, ileri baba yaşının ise de novo mutasyonlar yoluyla otizm için risk oluşturduğu üzerinde durulmaktadır. Anne ve baba arasındaki yaş farkı büyüdükçe riskin de artabileceği ifade edilmektedir (105). Fetal nöronal gelişimi etkileyen valproat maruziyeti, hava kirliliği, pestisit maruziyeti, düşük doğum ağırlığı, prematurite, annede diyabetes mellitus, hipertansiyon tanıları OSB riskini yükseltmektedir (106). Özellikle gebeliğin başlangıcında ilk trimesterde SSRI kullanımının (107), D vitamini düzeyinin düşüklüğünün (108), çinko yetersizliğinin (109), Bisphenol A (BPA) 'ya temasın (110), talidomid, misoprostol, valproik asit, etanol maruziyetin ve gebeliğin ilk 8 haftasında annenin geçirdiği kızamıkçık enfeksiyonunun otizm sıklığını yükseltebileceğine dair çalışmalar literatürde yer almaktadır (111,112). Ayrıca gebelikler arası kısa aralığın (<24 ay) olması da OSB için bir risk faktörü olarak saptanmıştır (113).

OSB ile bağlantılı olan önemli bir çevresel faktör de ağır metal maruziyetidir. 48 vaka-kontrol çalışmasının incelendiği bir metaanalizde OSB olgularında saç antimon ve kurşun yoğunlukları kontrol olgularına göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (114).

2.1.5. Klinik Görünüm

OSB'nin temel belirtileri DSM-V'te iletişimsel alanda belirgin eksiklikler ve basmakalıp yineleyici davranışlar olmak üzere 2 ana başlık altında toplanmıştır (1). OSB'li çocuklar yaşına uygun toplumsal iletişimi gerçekleştiremez ve sözel olmayan becerilerde yetersizlik yaşarlar (45). Ana belirtiler bütün yaş gruplarında benzerlik gösterse de, belirtilerin ortaya çıkış biçimi ve hayatı etkileme derecesi değişkenlik göstermektedir. OSB, nörogelişimsel bir bozukluk olduğu için yaşamın farklı dönemlerinde farklı özellikler sergilemektedir; bu yüzden klinik değerlendirmede ve tanıda bu gelişimsel perspektif ile yaklaşmak gereklidir (115).

0-1 yaş arası, OSB belirtilerinin bir kısmı gözlenebilmekte ancak bulgular genellikle bir ile iki yaş arasında ortaya çıkmaktadır. Yaşamın ilk yılında çocuğunda

otizm olabileceğinden kuşkulanan aile sayısı oldukça düşüktür. Bu yüzden 0-1 yaş grubuna ait belirtiler genellikle ailelerin geriye dönük değerlendirilmesi, video analizleri ve prospektif vaka takiplerinden elde edilmiştir. 2008 yılında yapılan bir çalışmada sonradan otizm tanısı almış 6-12 aylık çocuklarda normal gelişen yaşıtlarına göre tanımlanan farklılıklar; başkalarının yüzlerine seyrek bakmak veya bu konuda isteksizlik, zayıf göz teması, zayıf sosyal girişkenlik, yüz ifadesinin yokluğu, gülümseme sıklığında düşme, duygusal modülasyon eksikliği, babıldamada gecikme, vokalizasyon sıklığında düşme, anormal postüral kontrol, atipik hareketler, düşük hareket çeşitliliği, hipotoni, zayıf motor koordinasyon, hipoaktivite, azalmış nesne keşfi, anormal dikkat paterni ve odağıdır (116).

1-2 yaş arası, OSB tanısı almış grubun yaklaşık %70'inde doğumdan itibaren sosyal-iletişimsel alanda yetersizlikler bulunurken, bir kısmında da pek çok alanda normal gelişim gösterip 2 yaşa doğru beceri kaybı ve gerileme söz konusudur (117). Landa (2008)'nın yaptığı çalışmada tanımladığı, 9-14 aylık çocukların tipik gelişen yaşıtlarına göre gelişimsel farklılıkları; isme veya başkalarının sesine anormal yönelim, başkalarının bakışlarının izlenmesinde azalma, başkalarının sözel olmayan değişen dikkat ipuçlarına seyrek yanıt, göstererek veya işaret ederek ortak dikkatin başlatılmasında azlık, oyun eylemlerinin başkalarına karşı yönlendirilmesinde azlık, sosyal veya düzenleyici amaçlarla iletişimsel tekliflerin başlatılmasında azlık, olumlu afektin paylaşımında azlık, iletişimsel olarak üretilen sessiz harflerde düşük çeşitlilik, seyrek ve düşük çeşitlilikte geleneksel jestler, reseptif ve ekspresif dilde gecikme, oyun çeşitliliğinde azalma, oyundaki eylem dizilerinin çeşitliliğinde azalma, tekrarlayan ve ısrarcı eylemler, dikkat çekmeyle ilgili zorluk ve anormal uyarılma veya alışılmadık duyuşsal yanıtlar olarak; 20-24 aylık çocukların tipik gelişen yaşıtlarına göre gelişimsel farklılıkları ise taklit yetersizliği, diğer çocuklara ilgi yetersizliği, başkalarının sıkıntılarına cevap olarak görülen sosyal bakışlarda azlık, başkalarına kısa süreli bakış, paylaşım arayışında azlık, sınırlı yüz ifadesi aralığı, teselli edilme isteğinde azlık, bakışların diğer iletişim davranışlarıyla bütünleştirilememesi, üretilen kelimelerin az olması, anormal prozodi, tekrarlayan davranışlar ve sınırlı ilgiler olarak belirtilmiştir (116).

2-3 yaş, polikliniğe başvuruların en çok olduğu yaş aralığı olup aileler genellikle konuşma gecikmesi, bazen de var olan becerilerde gerileme nedeniyle başvurabilirler (117). Bu yaş grubunda temel belirtilerin yerleşmiş olduğu görülmektedir. Klinik belirtiler arasında; kısıtlı taklit becerileri, kendi halinde olma, başkalarına bakmama, sosyal gülümseme eksikliği, anlamsız gülmeler, yüz ifadelerinde kısıtlılık, ismine bakmama, anormal bakışlar, yaşlılarına karşı ilgisizlik, 2 yaşındaki çocuktan beklenen yaşlılarıyla paralel oyunların olmaması, basit taklit becerilerinin (bay-bay yapma, öpücük atma, saklambaç oynama) olmaması, 3 yaşındaki çocuktan beklenen yaşlılarıyla karşılıklı oyunların olmaması sayılabilir. Bunların yanında 2 yaşından beklenen iki kelimelik cümlelerin olmaması, komut almama, kelime dağarcıklarının yaşından beklenenden geride olması gibi dil becerilerinde gerilik görülebilir. Ekolali, anormal prozodi ile konuşma görülebilir. Yine stereotipik davranışlar sıktır. Dönen nesneler, elektronik eşyalar, plakalar, markalar gibi işlevsel olmayan nesnelere aşırı ilgi, duyuşal uğraşlar görülebilir (87).

4-5 yaş aralığında; daha önceki dönemlerde ortaya çıkan belirtiler devam edebilir. Bunun yanı sıra bu yaşlarda beklenen hayal kurma, rol yapma gibi oyunlar oynayamama ve başkalarının duygu ve düşüncelerini anlayamama gibi eksiklikler de görülebilir. Otizmlı çocukların bir bölümünde dil yetileri gelişmiş olmasına rağmen, kısa ve yineleyici konuşmalar, ekolali, anormal tonlama, monoton ses tonu, neolojizm gibi görülebilir (118). Tanımadığı insanlarla birlikte gitmek, başkalarının mahrem alanlarına uygun olmayan şekilde girmek, başkalarına dokunmak, yalnızlığı seçmek, dönen cisimlere aşırı ilgi göstermek, el sallama gibi stereotipik hareketler ve aynı elbiseleri giyme, aynı yiyecekleri yeme gibi değişikliğe karşı direnç sıklıkla bildirilen sorunlu davranışlardır. Motor stereotipiler yaygın olarak görülmektedir ve ritüellere olan artmış bağlılık söz konusudur (119).

Okul döneminde, OSB'nin temel belirtileri sürmekte, çocukların bir kısmında eğitsel desteğin ve gelişimin etkisiyle bazı semptomlarda iyileşmeler gözlenmektedir. Ancak okul dönemi çocuğunun daha fazla sosyal beceriye gereksinim duyması ve yaşla birlikte artan beklentiler nedeniyle zorluklar yaşanabilmektedir (87). Wing ve Atwood (1987) ise okul dönemi otizmlı çocukları soğuk-uzak grup, pasif grup, aktif ama tuhaf grup olmak üzere 3 grupta incelemiştir (120).

Ergenlik döneminde, zeka geriliği komorbiditesi bulunanlarda çekirdek belirtiler devam etmekte olup, öfke sorunları, dürtü kontrolünde yaşanan güçlükler, öz bakım becerilerinde yetersizlikler, değişime karşı direnç ve yıkıcı davranışlar sıklıkla görülmektedir ve zeka geriliği eşlik etmeyen OSB’li bireylerde akranlarla etkileşimdeki yetersizlikler, karşı cinsle olan ilişkilerdeki güçlükler, farklı olduğunu fark etme ve bu konuda geliştirilmiş içgörü depresif belirtilerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (121). Ayrıca bu yaş aralığında dürtüsel hareketler, cinsel sorunlar, sıklığı artan mastürbasyon ve kalabalık ortamlarda sergilenen uygun olmayan cinsel davranışlar bu bireylerin ve yakın çevrelerinin hayatını zorlaştırmaktadır (122).

DSM-V’te temel belirtiler arasında yer almasa da OSB’li çocukların dikkat ve yürütücü işlev alanlarında da problem yaşadıkları bilinmektedir. Yapılan araştırmalarda planlama, dikkat, inhibisyon ve çalışan bellekte yetersizlikler olduğu ortaya konmuştur (45). OSB’li bireylerin yaklaşık yarısı 50 ’nin altında zeka puanına sahipken; %25’i normal veya 70’in üzerinde zeka puanına sahiptir (123).

2.1.6. Ayırıcı Tanı

OSB’nin tedavi sürecinin başarılı olması için diğer ayırıcı tanılara dikkat edilmelidir. Zekâ geriliği olan çocuklarda sosyal beceriler, bilişsel ve iletişimsel becerilerle uyumluyken; OSB’li çocuklarda bu uyum yoktur. Zekâ geriliği olan çocukların fiziksel gelişimleri yaşlılarından geri kalabilirken; OSB’li çocuklarda fiziksel gelişim genellikle normaldir. Aynı zamanda OSB’ye zihinsel yetersizliğin eşlik etmesi de sıklıkla gözlenen bir durumdur (124). Toplumsal iletişim bozukluğunda, otizmin temel belirtilerinden olan streotipik davranışlar ile kısıtlı ilgi alanları görülmez ancak sosyal etkileşim olumsuz yönde etkilenmiştir. Dil bozukluklarında çoğu zaman, sözel olmayan iletişimde anormallik, kısıtlı yineleyici davranış örüntüsü yoktur. Selektif mutizm, kısıtlı davranış örüntüsü olmaması ve toplumsal etkileşimde bozulma olmamasıyla OSB’ den ayrılmaktadır. DEHB’de dikkat ile ilgili güçlükler ya da aşırı hareketliliğe ait bulgular, çocuğun zihinsel yaşına göre beklenenden fazladır (1).

Fiziksel-duygusal ihmal yaşamış, ebeveynlerinden yeterli ilgi görememiş çocuklarda, dil gelişimi ve sosyal becerilerde gerilik olabilir. Bu durumun uygun ortam ve bakım sağlandığında düzelmesi OSB'den ayırıcı bir özelliktir (125). Çok erken başlangıçlı şizofreni, gelişimsel aksamanın erken yaşlardan itibaren olmaması ve eşlik eden psikotik bulgular, psikotik süreç lehine değerlendirilir (87). Tekrarlayıcı hareket bozukluğu da amaçlıymış gibi görünen, yineleyici, fakat işlevi olmayan motor davranışlarla seyrederek ancak toplumsal etkileşimde ve iletişimde bozulma yoktur (126). Landau-Kleffner sendromunda ise normal gelişimin ardından meydana gelen konuşmada kayıp, davranış problemleri gibi bulgular ve özgün EEG bulgusu ayırıcı tanıda yardımcı olabilir (45).

2.1.7. Komorbidite

OSB'li bireylerde davranışsal-psikiyatrik sorunlar çok yaygın olmasına rağmen, OSB değerlendirmesinde genellikle bu sorunlar üzerine anamnez detaylandırılmamaktadır (127). OSB ile birlikte görülen durumlar arasında zihinsel yetersizlik, dil ve motor problemleri sayılabilir. Klinik araştırmalar, OSB tanısı alan bireylerin %70-%96'sının en az bir psikiyatrik bozuklukla birlikte olduğunu göstermektedir (128). Bu bozukluklar çocuğun gelişimi süresince herhangi bir zamanda görülebilmektedir. Bu bozuklukların belirlenmesi tedavi olasılığını ve işlevselliği artırabilir (129). 39 çalışmanın dahil edildiği güncel bir meta-analizde; otizm tanısı alan bireylerde % 22.9 oranında zihinsel yetersizlik, % 26.2 oranında DEHB, % 11 oranında anksiyete bozukluğu, % 19.7 oranında uyku bozukluğu, % 7 oranında yıkıcı davranış bozuklukları, % 2 oranında bipolar bozukluk, % 2.7 oranında depresyon, % 1.8 oranında obsesif kompulsif bozukluk (OKB), % 0,6 psikoz tanılarının eşlik ettiği belirlenmiştir (130).

DEHB'nin OSB ile birlikteliği sık olmakla birlikte, Rong ve ark.'larının 2021'de yaptığı bir meta-analizde; OSB'de DEHB görülme oranının yaklaşık % 38,5 olduğu gösterilmiştir (131). OSB ile birlikte DEHB'nin olması eğitimde zorlukları, sosyal uyum problemlerini, davranış sorunlarını artırmaktadır. OSB'li bireylerde DEHB belirtileri mutlaka araştırılmalı ve tanı konulduğunda tedaviye başlanmalıdır (132). Kaygı bozuklukları OSB'li bireylerde en sık görülen psikiyatrik bozukluk grubu

olarak rapor edilmiştir (133). Araştırmalara göre OSB ile birlikte en az bir tür anksiyete bozukluğu görülme oranları %17- 84 arasındadır (134). Anksiyete bozuklukları içinde OSB ile en sık birliktelik gösteren özgül fobidir (135). Bazı durumlarda özgül fobi duyusal farklılıktan kaynaklanabilir. Diğer komorbid psikiyatrik bozukluklarda olduğu gibi zihinsel yetersizliğin eşlik ettiği ve sözel becerilerin düşük olduğu grupta klinik değerlendirme güç olmaktadır (118). OSB’de de kompulsif davranışlar gözlenebildiği için OSB ile birlikte OKB tanısının konması zor bir durumdur. OSB tanısı alan olgularda ancak var olan streotipik davranışlarda niteliksel değişiklik ya da niceliksel olarak ciddi artma gözleendiğinde OKB tanısı düşünülebilir. Var olan takıntılarının işlevselliği daha çok bozuyor olması durumunda veya yeni obsesyonlar ya da kompulsiyonlar eklenmişse OKB tanısı konulabilir (136). Depresyon, küçük yaşlarda da görülebilmekte olup, ergen ve yetişkin OSB’li bireylerde en yaygın psikiyatrik bozukluktur (137). Çeşitli araştırmalarda OSB’li bireylerde depresyon eşlik etme oranları %4-38 arasında değişmektedir (138). Otizm ile birlikte depresyonun klinik özellikleri; yaş, zeka seviyesi ve sözel becerilerle yakından ilişkilidir. Yüksek IQ seviyesi ve gelişmiş sözel becerileri olan gruptaki çocuklar çökkünlük ve mutsuzluk duygularını daha iyi tanımlayabilirler. Düşük IQ ve sözel becerileri daha az olan gruptaki çocuklar ise huzursuzluk, ağlama krizleri, mevcut olandan daha çok sosyal geri çekilme, öfke gibi belirtiler gösterebilirler (118). OSB’li bireylerde konuşmada artış, aşırı hareketlilik, tedaviye uyumsuzluk, grandiyözite, irritabilite, psikotik belirtiler, cinsel içerikli konuşmalar ve davranışlar, basınçlı konuşma gibi belirtiler varlığında mani açısından; travma öyküsüne eşlik eden sosyal becerilerde gerileme, stereotipik davranışlarda artış, öfke problemleri, dikkatte bozulma, uyku sorunları, ajitasyon, kendine zarar verme, öz bakım becerilerinde gerileme belirtileri ise; travma sonrası stres bozukluğu açısından dikkatle değerlendirilmesi gereken bulgulardandır (136,139).

Aynı zamanda Pan ve ark.’larının 2020 yılında yaptıkları çalışmada OSB’li bireylerde makrosefali, hidrocefali, epilepsi, serebral palsy, konjenital sinir sistemi anomalileri, migren ve baş ağrısı sendromlarının genel popülasyona göre % 1,1-% 14.2 arasında değişen oranlarda daha fazla olduğu bildirilmiştir (140).

2.1.8. Tedavi ve Prognoz

OSB tanısı almış çocuğun bakımverenleri, otizmin geniş bir spektrumda yer alan bir bozukluk olduğunu, hastalık ile ilişkili bulgu-belirtilerin farklı zamanlarda, farklı sıklıkta ve farklı yoğunlukta ortaya çıkabileceğini ve erken dönemde yapılan müdahalelerin hastalığın seyrinde olumlu etkisi olduğuna yönelik bilgilendirilmelidirler (141). Otizmin temel belirtilerine yönelik bir tedavisi olmadığından, klinisyenler bireyin sorunlu alanlarına yönelik müdahale ve tedavi programları oluşturup, çocuk ve aileye aktif destek olmak durumundadırlar (87). OSB tedavisi; OSB'nin ana semptomlarına yönelik eğitsel ve davranışsal girişimleri içermektedir. Davranışsal-Eğitsel tedavi yöntemleri uzun süreli, kesintisiz, yoğun programlar şeklinde uygulanmaktadır. Bu yöntemlerde dil ve iletişimsel becerilerin geliştirilmesi, bilişsel alanda gelişme sağlanması, sosyal hayata uyum sağlanması, günlük yaşam becerileri kazandırılması gibi amaçlar vardır (33,142). Erken dönemde uygulanan davranışsal-eğitsel yöntem; sosyal ve bilişsel becerilerin gelişimine önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır (143). En çok kanıta sahip olan eğitsel ve davranışsal müdahale programı, 2-5 yaş arası çocuklara haftada 20-40 saat birebir seanslar şeklinde verilen Uygulamalı Davranış Analizi (ABA, Applied Behavior Analysis) programıdır (144). ABA; öğrenme ve edimsel koşullanma teorilerine dayalı bir tedavi biçimidir. Bu biçim, öğrenmenin tekrar edilmesi ve olumlu pekiştireç kullanılması metotlarına dayanır (145). Günümüzde gelişimsel ve davranışçı müdahaleler tek başına veya birlikte kullanılabilmekte olup Denver modeli, Walden Program, Hanen program, TEACCH program ve Floortime gibi farklı tedavi modelleri adları altında sunulmaktadır (146).

Farmakolojik yöntemler ise, OSB'nin temel bulgularının ve komorbid hastalıkların belirtilerini azaltmayı, otizimli bireylerin becerilerini arttırmayı amaçlar (147). OSB'li çocuklar ilaç tedavisine daha hassas olup, OSB'li olmayan çocuklara göre daha çok yan etki yaşamaktadır. İlaçlar OSB'li olmayan çocuklardan daha az dozda başlanması ve doz artışlarının daha yavaş yapılması önerilmektedir (87). OSB ile birlikte görülen DEHB tedavisinde metilfenidat, amfetamin tuzları gibi psikostimülan ilaçlar ve bir nöradrenalin geri alım inhibitörü olan atomoksetin kullanılmaktadır (148,149). Çalışmalar, stimülan tedavisinin OSB'ye eşlik eden

DEHB belirtilerini %50 oranında azalttığını göstermektedir (150). Bu ilaçlar kullanılırken en sık görülen yan etkiler iritabilite ve sosyal çekilmedir (151). Atomoksetin kullanımıyla OSB'ye eşlik eden DEHB belirtilerinde orta dereceli bir azalma rapor edilmekle birlikte bu azalma dikkatsizlik kriterlerine göre hiperaktivite/dürtüsellik kriterlerinden daha belirgindir. İritabilite ve gastrointestinal şikayetler en sık görülen yan etkilerdir (152). Tipik antipsikotik ilaçlardan en çok plasebo kontrollü çalışması yapılan ilaç 'Haloperidol'dür. Bu ilacın otizme eşlik eden davranışsal sorunları iyileştirmede etkili olmasına karşın ekstrapiramidal yan etkileri çok olduğundan ilk tercih değildir ancak diğer ilaçlara yanıt alınamayan hastalarda öfke, stereotipi gibi belirtilerin azaltılması için kullanımı uygun olabilir (153). Atipik antipsikotiklerden risperidon, 5 ile 16 yaş arasında, otizmle ilişkili saldırganlık, kendine ve çevreye zarar verme, öfke nöbetleri, iritabilite tedavisinde onaylanmıştır. Aripiprazol 6-17 yaş arasında otizm olgularında iritabilitenin tedavisi için tercih edilmektedir (148). OSB olgularında tercih edilen diğer antipsikotikler arasında Olanzapin, Ziprasidon ve Ketiyapin bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar bu ilaçların faydasının değişken olduğunu ortaya koymaktadır (154). Bu ilaçların uzun süreli kullanımlarında metabolik yan etkiler dikkatle takip edilmelidir (155). Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ); OSB'ye eşlik eden kaygı bozuklukları, depresyon, iritabilite ve agresyon tedavisinde kullanıldığı gibi OSB'li çocuklarda tekrarlayan, kısıtlı ve kalıplaşmış davranış, ilgi ve aktivite kalıplarının tedavisi için de denenmektedir (148). Kullanılan SSGİ'ler arasında fluoksetin, sertralin, essitalopram ve fluvoksamin yer almaktadır (156). Bu ilaçlar kullanılırken çocuklar davranışsal uyarılma, ajitasyon, uykusuzluk ve gastrointestinal yan etkiler açısından izlenmelidir (157). Alfa-2 adrenerjik reseptor agonist özelliği gösteren ajanlar, sempatik aşırının engellenmesiyle, OSB olgularında görülen saldırgan davranışlar, huzursuzluk, uyku sorunlarının tedavisinde kullanılmaktadır (158).

Yararı kesin olarak kanıtlanmamış olan duyu bütünleme terapisi, müzik ve hayvanlarla sosyal etkileşime dayalı etkinlikler, şelasyon, diyet yaklaşımları, çeşitli omega yağ asidi (omega) ve vitamin destekleri, probiyotik desteği gibi biyolojik tedaviler ile ilgili bildirimler de bulunmaktadır (147).

Son yıllarda otizm ve eşlik eden hastalıklara ilişkin çok sayıda klinik ilaç çalışması yapılmaktadır. GABA-glutamat yollarına yönelik tedaviler arasında intranazal ketamin, deksmedetomidin, arbaklofen, akamprosate tedavileri denenmektedir. Otizmdeki inflamasyon ve immunolojik yollara yönelik antioksidan ve antiinflamatuvar tedaviler (pregnolon, bumetanid, sülforafan, lökoverin) deneysel olarak çalışılan tedavilerdendir. Nöropeptid tedavileri çalışmalarında oksitosin ve balovaptan sıklıkla deneysel tedavi çalışmalarında kullanılmaktadır. Ayrıca kannabinoid türevlerinin otizmlili olguların santral sinir sistemindeki eksitasyon-inhibisyon dengesinde düzenleyici rolü olduğu düşünülmektedir (159).

Ayrıca otizmin kronik bir hastalık olması ve çekirdek belirtilere yönelik etkili bir tedavisinin bulunmaması nedeniyle, alternatif tedaviler de aileler tarafından sıklıkla başvurulmuş tedavi yöntemleri olmaktadır. Alternatif tedaviler ile ilgili yapılan bir çalışma sonucunda ailelere önerilebilecek yöntemler arasında masaj terapisi; beslenmesi yetersiz olan grup için multivitamin takviyesi; uyku bozuklukluğu komorbiditesi olan otizmlili bireyler için melatonin tedavisi bulunmaktadır. Çalışmada ailelerin düşük doz (200 mg altında) B6/Mg, folik asit, omega-3 kullanmasının, akupunktur, spor, müzik terapisi ve hayvan terapisine gitmesinin uygun olarak görüldüğü ifade edilmiştir. Hiperbarik oksijen tedavisi, diyet, işitsel entegrasyon ve sekretin tedavilerinin ise etkinliğinin olmadığı ifade edilmiştir (160). Alternatif yöntemlerden farklı olarak sporun OSB'li bireylerde hiperaktivite ve stereotipik davranışları azalttığı ve özellikle yıkıcı davranışları olan çocuklarda etkili olduğu düşünülmektedir (87).

OSB, klinik seyri ve semptom şiddetinde yüksek oranda heterojenlik gösteren, etkilediği birey ve ailesi üzerine uzun dönemde olumsuz etkileri olan nörogelişimsel bir bozukluk olup; uyum becerileri yaşlılarına yakın düzeyde gelişmiş, konuşma dilini erken dönemde (5-7 yaş) kazanmış ve IQ puanı 70'in üzerinde olan otizmlili çocuklarda hastalığın gidişatının daha yüz güldürücü olduğu belirlenmiştir (161). Tedavi öncesinde bilişsel düzeyi, erken yaşta uygulanan eğitsel tedaviler, ailenin sürece adaptasyon becerisi, tedavinin miktarı, tedavi alınan süre, biyolojik faktörler (dismorfik görünüm, baş çevresi, epilepsi öyküsü, gerileme öyküsü), sosyal çekilme, tedaviye yanıtı belirlemede değerli faktörler olarak saptanmıştır (162).

2.1.9. Otizm ve İnflamasyon

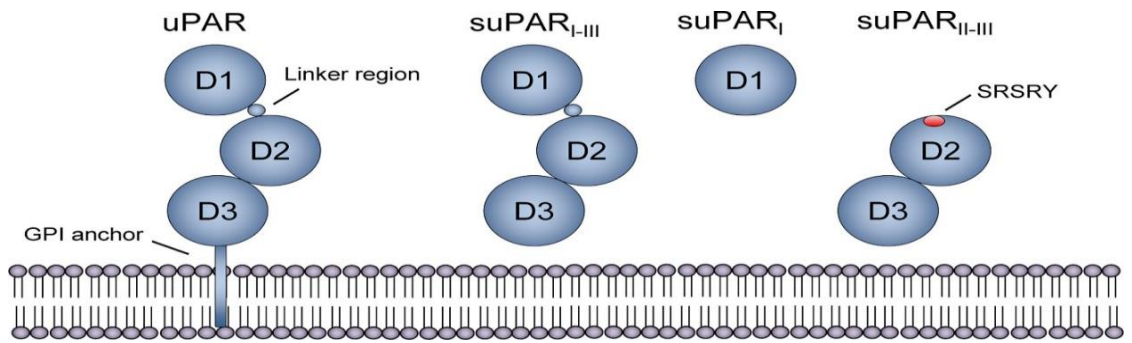
Bağıışıklık sistemi, sinir sistemi ile yakın ilişki içindedir ve nörojenez, nöronal göç, farklılaşma, sinaps oluşumu ve plastisite gibi pek çok alandaki işlevlere etki etmektedir (163). Bağıışıklık sistemindeki aksaklıklar nedeniyle ortaya çıkan histopatolojik düzeydeki değişiklikler ve nörokimyasal bozukluklar klinik olarak davranış ve bilişsel işlev sorunları olarak ortaya çıkabilmektedir (164). Nörolojik, immünolojik, çevresel ve genetik faktörlerin etkileştiği heterojen bir bozukluk olarak tanımlanan otizmin nedeni hala tam olarak bilinmemektedir (165). Son zamanlarda hastalığın patofizyolojisinde sistemik düşük seviyeli bir iltihaplanma durumunun rol oynayabileceğini gösteren bulgular saptanmaktadır (4). Nöropsikiyatrik bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde inflamasyon ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, depresyon, bipolar bozukluk, şizofreni ve otizm gibi çocukluk çağı psikiyatrik hastalıklarının birçoğunun inflamatuvar durumlarla yüksek oranda ilişkili olduğu; aynı zamanda proinflamatuvar belirteçlerdeki artışın en çok görüldüğü ve ilişkili olduğu hastalıklardan birinin OSB olduğu belirtilmiştir (5). OSB’de immun sistemde işlev bozukluğu ve inflamasyon olduğuna dair çalışmalar giderek artmaktadır (166). OSB hastalarında belli bir bölgede oluşan beyin iltihabı ve yükselmiş inflamasyon belirteçleri tanımlanmakta ve bunların OSB patogeneğinde etkili olduğu düşünülmektedir (167). OSB’de olası kan beyin bariyeri hasarına bağlı olarak beyinde kronik nörolojik inflamasyon ve bağıışıklık dengesizliklerinin olduğu ve bunun sonucunda inflamatuvar sitokinlerin yükseldiği kanıtlanmıştır (168). Serebral kortekste, beyaz maddede ve özellikle otistik hastaların beyinciklerinde de aktif nöroinflamatuvar süreçler saptanmıştır (169). Proinflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-6 ve GM-CSF) ve kemokinlerin (IL-8), OSB’li hastaların beyinlerinde, kontrollere göre anlamlı derecede arttığı saptanmıştır (170). Yine benzer şekilde OSB hastalarında periferik kan mononükleer hücrelerden salgılanan TNF- α , IL-1 ve/veya IL-6 gibi proinflamatuvar sitokin seviyelerinin kontrol seviyelerinin üzerinde olduğu tespit edilmiştir (171). Başka bir çalışmada, OSB’li bireylerde yükselmiş proinflamatuvar sitokin seviyeleri (interlökin-1 β , IL-6, IFN- γ) ve kanlarında ve/veya beyin omurilik sıvısında (BOS) antiinflamatuvar sitokinlerin (transforme edici büyüme faktörü (TFG)- β ve IL-10) seviyelerinde azalma gözlenmiştir (6,7,114). Otizimli fare modelinin

beyninde yapılan incelemelerde nöroinflamasyon ve değişmiş inflamatuvar yanıt sergilendiği gösterilmiştir (172). Postmortem yapılan bir çalışmada, otistik hastaların beyinlerinde yükselmiş IL-6 düzeyi saptanmıştır (173). Beyin omurilik sıvısı (BOS) alışmaları, yükselmiş TNF-a inflamatuvar belirteci saptamış ve merkezi sinir sistemindeki inflamatuvar süreçlerin otizmin gelişmesine katkıda bulunabileceğini ileri sürülmüştür (174). Orta ve şiddetli otizmi olan 12 ocuk üzerinde yapılan bir başka çalışmada, inflamasyonun duyarlı belirteçlerinden biri olan kinolinik asit metabolitlerinin BOS seviyelerinin yükseldiği rapor edilmiştir (175). İnflamatuvar sitokinlerde (IFN-γ, IL-1 ve IL-6 gibi) meydana gelen artışın otizmle bağlantılı uyku bozuklukları, sosyal geri çekilme gibi davranışsal problemlerle ilişkili olabileceği belirtilmiştir. (176). Yapılan alışmalarda OSB’li çocukların gastrointestinal sisteminde beyin dışında yaygın inflamasyon (zofajit, gastrit, duodenit, enterokolit), lenfoid nodüler hiperplazi, artmış barsak geçirgenliği ve disbiyozis gibi patolojik bulgular belirlenmiştir (177–179). Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, inflamatuvar yanıtta yer alan proteinleri kodlayan genlerdeki değişikliklerin (rn. HLA) OSB ile ilişkili olabileceğini ve OSB’li bireylerin sıklıkla anormal bağışıklık tepkileri gösterdiğini saptamıştır (180–182). Ayrıca artan kanıtlar, OSB’li bireylerin sedef hastalığı gibi immün aracılı komorbiditelerden muzdarip olma olasılığının yüksek olduğunu bildirmektedir (113). OSB’li çocukların önemli bir kısmında myelin basic protein gibi sinir sistemindeki çeşitli bölgelere karşı gelişen otoantikörler tespit edilmiştir (183). Otizmli ocukların annelerinde otoimmün hastalıklar normal kontrollere kıyasla daha fazla görülmüş ve otoimmün hastalık taşıyan annelerin çocuklarında otizm daha sık tespit edilmiştir(184). Gebeliğin orta döneminde annenin serumunda yükselmiş IFN-γ, IL-4 ve IL-5 seviyelerinin ve maternal immün aktivasyonun (MIA) yavrularda OSB riskini artırdığı bilinmektedir (185,186).

2.2. SuPAR (Ürokinaz-tip Çözünür Plazminojen Aktivatör Reseptörü)

2.2.1. SuPAR Yapısı ve İşlevleri

Ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü (uPAR)'nın çözünebilir formu olan soluble ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü (suPAR), iltihaplanma sonucu salgılanan proteazların etkisiyle hücre yüzeyindeki uPAR'ın kan dolaşımına salınmasıyla oluşur (12). UPAR ve suPAR, uPAR'ın hücre zarına tutunmasını sağlayan glikosil fosfatidilinositol (GPI) kancası hariç aynı yapıya sahiptir. Her ikisi de, D1 ve D2 arasındaki bir bağlayıcı bölge ile birleşen üç homolog bölgeye (D1-D3) sahiptir. UPAR, bağlayıcı bölgede (kimotripsin, elastaz, matris metaloproteazlar, katepsin G, plazmin, uPA) ve GPI kancasında (fosfolipaz C ve D, katepsin G, plazmin) bazı proteaz için parçalanma bölgelerine sahiptir ve bu bölgelerdeki parçalanma ile üç suPAR formu meydana gelir (SuPAR I-III, SuPAR II-III, SuPAR I). Araştırmalarda uPAR/suPAR'ın bağlayıcı bölgeden parçalanmasının (suPAR II-III), kemotaksi ile ilişkili bir SRSRY dizisi ortaya çıkardığını, tam boyutlu suPAR (suPAR I-III)'ın ise uPAR /uPA düzenleyicisi olduğunu ileri sürülmüştür (Şekil 2.1) (11). SuPAR I-III ve SuPAR II- III, hücre lizatlarında (hücre parçalanması ile açığa çıkan hücre içeriği), plazmada, kemik iliği plazmasında ve idrarda bulunurken, SuPAR I sadece idrarda bulunur (187).

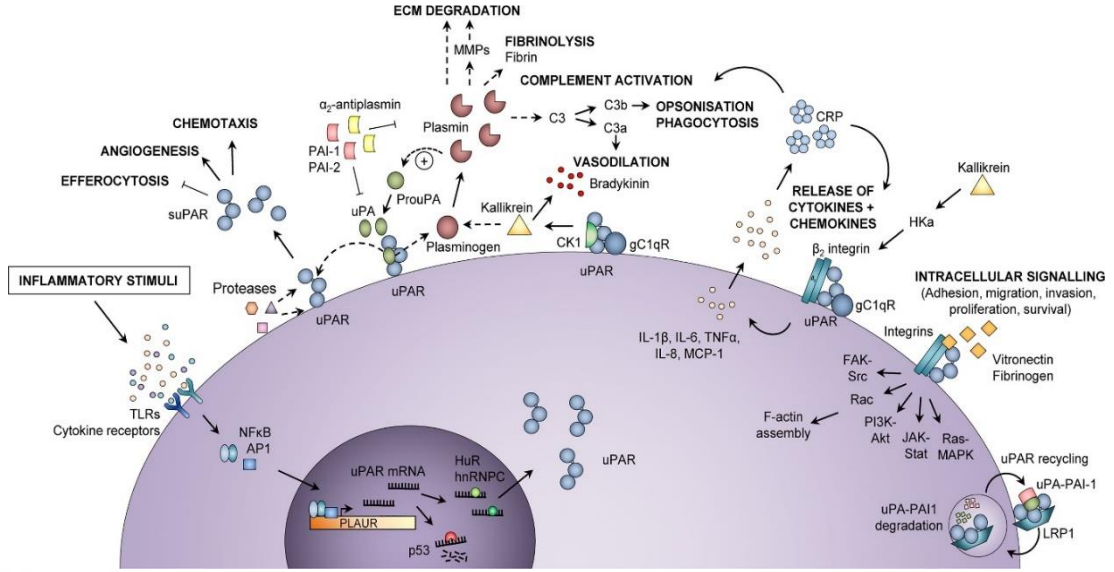


Şekil 2.1. UPAR ve SuPAR İzoformlarının Yapısı (12)

UPAR bağışıklık hücreleri olan monositler, makrofajlar, nötrofiller ve T-lenfositlerde ayrıca endotelial hücreler, fibroblastlar, vasküler düz kas hücreleri, megakaryositler, keratinositler ve bazı tümör hücrelerinde ifade edilir (12). SuPAR

seviyesi, sağlıklı kişilerde genellikle düşük ancak tespit edilebilir düzeydedir. Enflamatuvar uyaranlar tarafından artan suPAR, kan donörlerinde ortalama 2 ng/ml seviyesindedir ve erkeklere göre kadınlarda daha yüksek bulunmuştur (15,188,189). Ayrıca yaşla birlikte kadınlara göre erkeklerde daha fazla yükseldiği de belirlenmiştir. Yaşlı yetişkinlerde (≥ 74 yaş) erkekler ve kadınların suPAR düzeyleri açısından benzerlik mevcuttur (190).

SuPAR'ın ifadesi ve salgılanması bağışıklık aktivasyonu ile artar. Lökositlerin aktivasyonu, hücre dışı matriksin yeniden düzenlenmesi, yara iyileşmesi, stres, yaralanma, iltihaplanma sırasında uPAR'ın ifadesi yükselir. Aynı zamanda IL-8, TNF α , G-CSF'nin uPAR'ın yüzey ifadesini artırdığı gösterilmiştir. Nükleer faktör kappa-hafif zincir arttırıcı (NF- κ B) ve aktivatör protein 1 (AP1) tarafından kontrol edilen transkripsiyonel yollar da uPAR'ın gen ifadesini ve suPAR'ın salgılanmasını tetikler. SuPAR enflamatuvar işlevleri çalıştırır (12). İnflamasyon yanıtı olarak uPAR ekstrasellüler matrikste integrinlerle etkileşerek, hücre yapışmasını ve göçünü artırır. Aynı zamanda, integrinlere bağlanma hücre içi sinyal artışına yol açarak, hücre farklılaşmasını ve çoğalmasını başlatır (191). UPAR, hücre dışı matriks proteini olan integrinlerin hücre dışı matriks bağlayıcılarına (lamininler, fibronektin gibi) bağlanmasını da güçlendirir. Bu durumun kemotaktik etki yarattığı iltihaplanma sürecinin hızlanmasına neden olduğu bildirilmiştir. SuPAR, dolaşımdaki bağışıklık hücrelerinin sayısı ile ilişkilidir. SuPAR, lenfositlerden ziyade özellikle nötrofiller ve monositler olmak üzere dolaşımdaki bağışıklık hücrelerinin sayısı ile doğru orantılı artar. Bu da SuPAR ın doğal bağışıklık sistemi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (12) (Şekil 2.2).

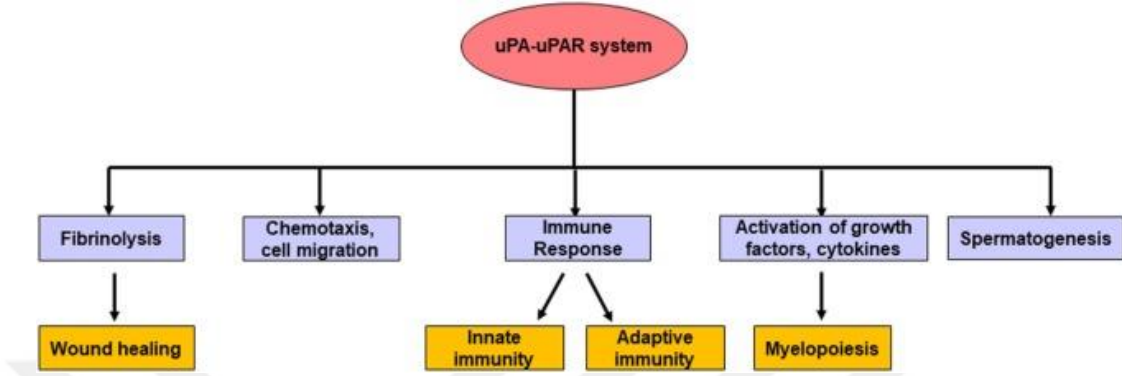


Şekil 2.2. UPAR ve suPAR'ın İnflamatuvar İşlevleri (12)

İskemik inme sonucu dendritik uzantılarda oluşan hasarı onarmak için aktin hücre iskeletinin yeniden yapılanmasını sağlayan uPAR'ın merkezi sinir sisteminde önemli bir oynadığı gösterilmiştir (192). uPAR'ın nöral göç ve nörojenezi uyardığı (193), aksonal iyileşmede rol aldığını (194–197) aşırı üretiminin gelişen beyinin dış katmanlarına nöronal göçe sebep olduğu (198), uPAR nakavt farelerde parvalbumin üreten GABA internöronlarının serebral kortekse göçünün azaldığı (199) bulunmuştur. Yapılan araştırmalar uPAR ve integrinlerin birlikte çalıştığını ortaya çıkarmıştır (200). İntegrinler, laminin, kollajen, fibronektin, vitronektin ve tenasin gibi ekstrasellüler matriks bileşenleriyle etkileşime girebilir (201) ve bu da SSS'de akson büyümesi ve yenilenmesinde önemli bir rol oynar. Bu bağlamda, bir çalışma in vitro ve in vivo verileriyle uPA/uPAR sisteminin SSS'de aksonal rejenerasyonu başlattığını göstermiştir. Bu çalışmaya göre; uPA ve uPAR sistemi LRP1 (low-density lipoprotein receptor related protein-1) vasıtasıyla $\beta 1$ integrinlerin etkinleşmesine yol açar. Ardından Rac1 etkinleşmesi ve Rac1 ile de aksonal rejenerasyonun tetiklenmesi gerçekleşir. Bu bulgulara dayanarak, SSS'de yaralanma sonrası aksonal iyileşmeyi desteklemek için terapötik stratejiler oluşturulması amacıyla uPA/uPAR/LRP1 sisteminin hedeflenebileceği ileri sürülmüştür (196).

Özetle, SuPAR hücre yapışması, hücre göçü, anjiyogenez, fibrinoliz, yara iyileşmesi, nöron tamiri, nöroproteksiyon gibi birçok göreve sahiptir (Şekil 2.3)

(10,202). Ayrıca beyinde artan SuPAR düzeylerine bağlı olarak gelişen endotel hasarı, beyin mikro damarlarındaki endotel hücrelerini etkileyerek nöroinflamasyona sebep olabilir (203,204).



Şekil 2.3. uPA-uPAR sisteminin ana fizyolojik rolleri (205)

SuPAR'ın iltihap belirteçleri olan CRP, ESR ve lökosit sayısı ile pozitif korelasyona sahip olduğu; bununla birlikte akut faz proteinleri ve sitokinler ile olan korelasyonunun CRP'den daha zayıf olduğu bulunmuştur (206). İnflamasyonun değerlendirilmesinde kullanılan SuPAR'ın yarı ömrü uzundur ve sirkadyen ritimden az etkilenir (188). Aynı zamanda tekrarlayan donma-çözünmelere duyarlı olmayıp, vücut-kitle indeksi ile ilişki göstermeyen bir proteindir. Bütün bu özelliklerle birlikte suPAR düzeylerinin plazmadaki yüksek kararlılığı suPAR'ı klinik belirteç olarak iyi bir aday yapmaktadır (11). SuPAR seviyesi organ hasarı, komorbidite ve ölüm riski ile de ilişkilidir. SuPAR seviyesinin sigara içme, obezite gibi aynı zamanda sistemik kronik enflamasyonun risk faktörlerinin bulunduğu durumlarda yükseldiği belirlenmiştir (12). SuPAR değerleri 4.0 ng/ml'nin altında olduğunda normal veya düşük inflamatuvar durum olarak görülür (207). 6–10 ng/ml arasındaki değerler 10 yıllık DM, kanser, ölüm riskini gösterirken, 10 ng/ml'den yüksek değerler sepsis, tüberküloz, HIV gibi ciddi hastalıklarla bağlantılıdır (208).

SuPAR'ın yüksekliği belirli bir hastalığa spesifik değildir. Enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan birçok hastalık, artan suPAR seviyeleri ile ilişkilidir. Bugüne kadar suPAR'ın; tip 1 diyabet ve diyabetik komplikasyonlar; tip 2 diyabet; farklı kanser çeşitleri; romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus gibi romatizmal

hastalıklar; astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı; akut ve kronik pankreatit; alkolsüz steatohepatit ve siroz gibi kronik karaciğer hastalıkları; akut böbrek yaralanması ve kronik böbrek hastalığı; demans; inme, iskemik kalp hastalığı, venöz tromboemboli ve paroksizmal atriyal fibrilasyon gibi kardiyovasküler hastalıklarda yükseldiği saptanmıştır. suPAR ayrıca virüslerin, bakterilerin ve parazitlerin yol açtığı bulaşıcı hastalıklarda (koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), hepatit B ve C, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), bakteriyel enfeksiyon, menenjit, idrar yolu enfeksiyonu, pnömoni, sepsis, tüberküloz, sıtma, hantavirüs gibi) artar. Ayrıca suPAR, depresyon ve şizofreni gibi psikiyatrik rahatsızlıklarla ilişkilendirilebilir (12).

2.2.2. SuPAR, Psikiyatrik Hastalıklar ve Otizm

Kronik inflamasyonun yeni belirteçlerinden olan suPAR'ın psikiyatrik hastalıklardaki görevi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Şizofreni, depresyon, DEHB, OSB, Alzheimer gibi hastalıklarda SuPAR düzeyini inceleyen çalışmaların yanında; son yıllarda çocukluk çağı travmalarıyla SuPAR ilişkisini inceleyen çalışmalar da literatürde yer almaktadır. 2015 ve 2021 yılında yapılan şizofreni tanılı hastalar ile sağlıklı bireyler arasında suPAR düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, şizofreni tanısına sahip hastaların suPAR düzeylerinin ortalamasının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek olduğu bildirilmiş ve suPAR'ın şizofreni ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (14,209). Bu çalışmalardan farklı olarak ülkemizde 2015 yılında Genç ve ark.'nın şizofreni tanılı hastaların atak döneminde serum suPAR seviyelerinin sağlıklı kontrollerle kıyaslandığı çalışmasında iki grup arasında suPAR düzeyleri arasında farklılık bulunmamıştır. Bu çalışmada inflamatuvar bir marker olan suPAR'ın şizofreninin inflamatuvar sürecinde rol oynamadığı şeklinde yorumlanmıştır. Ayrıca bu çalışmada suPAR düzeylerinin hastalığın şiddeti ve kronikliği ile korelasyon göstermediği bulunmuştur (210). Yakın tarihte yapılan bir araştırmada, 12 ile 18 yaşları arasında psikotik deneyimler bildirenler çocukların, psikotik deneyim bildirmeyenlere göre 18 yaşında yapılan analizlerde daha yüksek suPAR seviyelerine sahip olduğu tespit edilmiş ancak bu ilişki karıştırıcı unsurlar için düzeltme yapıldığında zayıflamıştır (211). Artan suPAR düzeylerini şizofrenili kadınlarda depresif semptomlarla ilişkili bulan çalışma, sonuçların bu alt grupta aktive olmuş immün yanıtın göstergesi olduğunu ileri sürmüştür (212). 2023 yılında yapılan

bir çalışmada, psikotik bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu ve depresif bozukluğu olan 24 yaşındaki genç yetişkinlerin ve sağlıklı kontrollerin plazmalarında IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-10, TNF-a, CRP, sVCAM1, sICAM1, suPAR ve alfa-2-makroglobülin düzeyleri ölçülmüştür; psikotik bozukluğu olanlarda IL-6 ve suPAR düzeyleri yaş, cinsiyet, BMI, sigara ve esrar kullanımı için düzeltme yapıldığında bile kontrollere göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Depresif bozukluğu olanlarda suPAR ve IL-6 seviyeleri anlamlı yüksek bulunmuş ancak düzeltme yapıldığında bu ilişki zayıflamıştır; yaygın anksiyete bozukluğunda ise IL-6 ve suPAR seviyeleri arasında zayıf bir ilişki bulunmuş, bu ilişki düzeltme yapıldıktan sonra daha çok zayıflamıştır. Ek analizlerde ise, suPAR'ın psikiyatrik komorbidite ile zayıf bir şekilde ilişkili olduğu belirlenmiştir (146).

suPAR düzeylerinin depresyon ile ilişkisinin araştırıldığı geniş katılımlı bir çalışmada depresyon tanısı alan veya antidepressan kullanım öyküsü olan hastaların suPAR düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur. Bu çalışma suPAR düzeyi yüksek olan bireylerin gelecekte depresyon tanısı alma riskinin normal popülasyona göre daha yüksek olduğunu da ortaya koymaktadır (15). İmmün sistem aktivasyonunun depresyon ve intihar girişiminin gelişimine katkı sağladığı çalışmalarda belirtilmiştir. Ventorp ve arkadaşları 2015 yılında yaptıkları çalışmada, depresyon tanısı alan veya intihar girişiminde bulunan kişilerde immün sistem aktivasyonunun bir belirteci olan suPAR'ın rolünü incelemiştir. Çalışmanın sonucunda sağlıklı kontrol grubuna göre depresyon tanısı alan veya intihar girişiminde bulunan hastaların suPAR düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (13). Majör depresif bozukluk (MDB) tanılı hastalarda yapılan proteomik analiz sonucunda, mevcut MDB tanısı olanlar ile remisyon durumundaki MDB'li hastalar arasında farklılık gösteren proteinlerden birinin suPAR olduğu bulunmuştur(213). 2017 yılında yapılan başka bir çalışmada SuPAR seviyeleri depresyonlu yetişkinlerde yüksek saptanmıştır (214). Gençlerde depresyon riski boylamsal olarak yaşamın sonraki dönemlerindeki suPAR düzeyleriyle ilişkili bulunmuştur (215).

suPAR'ın bilişsel fonksiyonlardaki rolünün araştırıldığı bir çalışmada hafif düzeyde azalmış bilişsel fonksiyonlara sahip olan Alzheimer'lı hastalarda suPAR düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur (216). Çocuklukta

yaşanan güçlüklerin ve şiddete maruz kalma gibi psikososyal faktörlerin, daha sonraki yaşamlarda daha yüksek suPAR seviyeleri ile boylamsal ilişkilendirildiği çalışma, suPAR seviyelerinin kümülatif yükü ilişkili olduğunu belirtmiştir (217).

DEHB’de SuPAR düzeylerini araştıran çalışmada, kontrol grubuyla anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ve daha geniş örnekleme çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (218). OSB ve suPAR ilişkisine ait çalışmalar daha çok in vivo ve in vitro yapılan hayvan çalışmalarıdır. SuPAR’ı kodlayan PLAUR geni otizm için risk geni olarak tanımlanmıştır (219). Önceki çalışmalarda PLAUR geninin, daha önceden risk geni olarak bildirilen MET sinyalini bozarak OSB oluşturduğu düşünülse de artan kanıtlar MET ve PLAUR genlerinin kortikal gelişim üzerine farklı etkileri olduğunu bulmuştur. MET’in uyarıcı projeksiyon yollarının gelişimini etkilediği; PLAUR’un ise inhibitör internöronların olgunlaşmasını etkilediği bulunmuştur (220). PLAUR geni nakavt farelerde artmış kaygı, rahatsız edici sosyal davranış ve nöbetlere duyarlılık saptanmıştır (199). PLAUR geninde veya ligandı olan SRPX2 mutasyonlarının veya genetik polimorfizmlerinin konuşma geriliği, zihinsel gerilik ve otizm gibi ciddi gelişimsel hastalıklara sebep olduğu bulunmuştur (221).

Literatürde bildiğimiz kadarıyla OSB’li çocuklarda suPAR yüksekliği saptayan iki tane çalışma bulunmaktadır. 2021 yılında yayınlanan ilk çalışmada 18 ay-8 yaş arasında OSB’li 76 erkek çocuk ve 78 sağlıklı erkek çocuğun serumlarında proteomik analiz yapılmıştır. 1125 proteinin analizi sonucunda elde edilen beş çekirdek proteinden biri olan suPAR, OSB’yi %83,3 duyarlılık ve %84,6 özgüllükle tahmin etmiş, aynı zamanda ADOS-2 toplam puanlarına göre belirlenen OSB şiddetiyle de ilişkili bulunmuştur. Bulunan bu proteinlerin OSB’de bağışıklıkla ilgili yolaklarda önemli rol oynadıkları saptanmıştır. Mevcut çalışmada yaş, etnik köken, mevsimsel alerji ve ilaç kullanımı bağımsız değişkenler olarak analiz edilmiş ve sonuçlara etkisi olmadığı gösterilmiştir. Ancak sadece erkek çocuklardan oluşan örneklem, cinsiyete özgü farklılıkları göz ardı ettiği için çalışmanın en önemli kısıtlılığı olmuştur (16). 2023 yılında yayınlanan ikinci çalışmada ise 6-15 yaş aralığında 91 OSB’li çocuk ve 30 sağlıklı kontrolden oluşan heterojen bir örneklem grubunda proteomik analiz yapılmıştır. 1196 proteininin analizi sonucu suPAR’ın OSB’lilerde arttığı saptanmıştır. Ancak suPAR, ileri analizlerle belirlenen, OSB için

15 potansiyel biyobelirteç arasında bulunmamıştır. OSB etiolojisindeki yollara yönelik incelemelerde ise inflamatuvar yolların ve bağışıklık sistemi aktivasyonunun etiolojide önemli rol oynadığı bulunmuştur. Aynı zamanda SuPAR seviyeleri ile OSB şiddeti arasında da ilişki bulunmamıştır (30).

2.3. Hs-CRP

C- reaktif protein(CRP) sistemik inflamasyon, enfeksiyon ve doku hasarının duyarlı bir belirteçidir. Streptococcus pneumoniae'nin C-polisakkaritine bağlanıp çöktüğü için bu ismi almıştır (222). CRP, fosfokolin (PC) içeren mikroorganizmalara ve ilgili moleküllere bağlanarak konakçının savunmasında önemli bir rol oynar, apoptotik hücrelerin temizlenmesini kolaylaştırır, nükleer antijenlere bağlanır ve otoantijenleri gizleyerek veya temizlenmelerini hızlandırarak otoimmüniteyi engeller. Hem aktivatör hem de inhibitör reseptörlere bağlanarak hem pro-inflamatuvar hem de anti-inflamatuvar aktivite gösterir. Ayrıca aktivasyon reseptörlerine bağlanıp fagositozu ve inflamatuvar sitokin salınımını artırırken; inhibisyon reseptörüne bağlanarak aktivasyon sinyallerini baskılar (186).

CRP'nin tipik ligandı, bazı bakteriyel hücre duvarlarında ve hasarlı hücre zarlarında bulunan PC'dir. CRP bağlanması, kompleman aktivasyonunu ve fagositoz için opsonizasyonu sağlar. Lökositlerin yüzeyindeki FcγRI ve FcγRII'ye bağlanır. FcγRI ve FcγRIIa, aktivatör reseptörlerdir. Çapraz bağlanma bu reseptörleri aktive eder, fagositozu artırır ve inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını tetikler. FcγRIIb inhibitör bir reseptördür ve bu reseptörün çapraz bağlanması aktivatör sinyalleri baskılar. CRP, IL-10 üretimini uyararak makrofajlardaki FcγRI'yı bağlar. Bu bağlanma, makrofajların Tip II immünsupresif makrofajlara dönüşmesine, IL-12 ve TNF-α üretimini durdurmasına yol açar. IL-10 daha sonra Th1 T hücrelerini ve klasik olarak aktive edilen makrofajların düzenlenmesini sağlar (186)

CRP, esas olarak karaciğerde sentezlenir ve birçok plevral, peritoneal, sinovyal ve perikardiyal vücut sıvısında da bulunur. Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6 tarafından güçlü bir şekilde uyarılır. Kan doku hasarından sonra yaklaşık 18-24 saat içinde 1000 kat artan seviyelere ulaşır. Doku nekrozu da dahil olmak üzere inflamatuvar

hastalıkların seyrini ve şiddetini değerlendirmek (miyokard infarktüsü, malignite vb.), romatoid artrit ve romatizmal ateş gibi hastalıkların akut inflamasyon aşamasında saptanıp erken tedavinin başlaması, akut fazların düşüp düşmediği belirlenerek hastanın tedaviye yanıtının izlenmesi, sedimentasyon değerlerinin yorumlanmasına yardımcı olmak gibi amaçlarla kullanılır (223). Doku hasarı veya enfeksiyon sonrasında sentezindeki hızlı artış, konakçının savunmasına katkıda bulunduğunu ve doğuştan gelen immün yanıtın bir parçası olduğunu gösterir (224). Sağlıklı miadında doğan ve prematüre bebeklerde CRP seviyelerinin, yaşamın ilk birkaç gününde 2 ile 5 mg / L arasında olduğu, yenidoğan döneminde ise, birçok çalışmada CRP seviyesinin üst sınırının 10 mg / L olarak belirlendiği rapor edilmiştir (225). Normal CRP değerine rağmen inflamasyon tespit edilmesi durumunda subklinik inflamasyonu belirlemek için hs-CRP gibi yüksek duyarlılıklı metotlar kullanılmaya başlanmıştır. Hs-CRP, normal CRP testine göre daha hassas bir şekilde CRP artışını ölçebilen yöntemdir. Standart metotlarla serumdaki CRP seviyesinin 0,3 mg/dl yükselmesi saptanabilirken hs-CRP ile 0,01 mg/dl yükselme bile tespit edilebilmektedir ki bu da hs-CRP'nin 30 kat daha duyarlı olduğunu göstermektedir (226).

CRP, düşük seviyeli inflamasyonun şiddetini ve psikiyatrik bozukluklar için ilerideki riski ölçmede sıkça kullanılmaktadır (19,20). CRP'nin inflamasyonla ilişkili hastalıklarda öngörücü bir rol oynayabileceğini bildiren birçok çalışma vardır (227–229). Ayrıca pek çok çalışmada, yüksek CRP seviyelerinin depresyon, bipolar bozukluklar, şizofreni ve travma sonrası stres bozukluğu ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (20,230–232). Hayvan çalışmalarında, periferik CRP seviyelerinin yansıttığı kronik inflamatuvar durumun, farelerde otizm benzeri davranışlarla bağlantılı olduğu rapor edilmiştir (21). Bunun yanında, bir Finlandiya ulusal doğum kohort çalışmasında annedeki C-reaktif proteinin serumda artması, OSB için daha yüksek risk ile bağlantılı bulunmuştur (233). Chaudhry ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada, kontrole kıyasla OSB'li çocuklarda anlamlı derecede yüksek serum CRP seviyeleri bulunmuştur (234). OSB ve kontrol gruplarını içeren 9 meta-analiz çalışmasının değerlendirildiği bir derlemenin sonuçlarına göre, OSB'li bireylerin periferik CRP düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre olarak anlamlı yüksek olduğu bildirilmiştir (235). Başka bir çalışmada OSB'li çocuklarda yüksek CRP ve S100 protein seviyeleri saptanmıştır (236). 39

otistik ve 30 sağlıklı çocuğun değerlendirildiği çalışmada, otistik çocuklarda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek hs-CRP seviyeleri saptanmış olup, aynı zamanda bu seviyelerin otizm şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(22). Yedi yaşından küçük ve büyük çocukların ayrı ayrı değerlendirildiği bir çalışmada, serum hsCRP ve PRL seviyeleri OSB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olarak bulunmuştur (237). 20 OSB'li ve 20 sağlıklı çocukta hs-CRP ve inflamatuvar sitokinlerin (IL-1 β , IL-1RA, IL-6, IL-10, TNF- α) düzeylerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise; hs-CRP ve diğer sitokin düzeylerinin normal çocuklara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuş ancak sitokinler ile hs-CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (238). Benzer şekilde literatürde otizmlili çocuklarda artmış hs-CRP düzeyleri saptayan başka çalışmalara da rastlanmaktadır (239–242).

2.4. IL-6

Merkezi sinir sisteminin başlıca sitokinlerinden olan interlökin-6 (IL-6), T ve B hücreleri, monositler ve fibroblastlar gibi hücrelerin aktive olmasıyla salgılanır ve inflamasyonun oluşmasında tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ile birlikte görev alır. Hem pro-inflamatuvar hem de anti-inflamatuvar etkilere sahiptir (23,24). Normal şartlarda beyinde çok az miktarda IL-6 bulunur, ancak patolojik uyarıcılarla üretimi artar (243–245). Örneğin, bakteriyel menenjit gibi ciddi inflamasyon durumlarında, IL-6 kan ve beyin omurilik sıvısında (BOS) birikir, vasküler geçirgenliği ve kafa içi basıncı etkileyerek beyne zarar verebilir (246,247). IL-6 ayrıca, bağışıklık hücrelerinin farklılaşması, kinürenin yolağının aktivasyonu ve kan beyin bariyerinin (KBB) geçirgenliğinin düzenlenmesi gibi çeşitli mekanizmalarla nöroinflamasyona katılır (248–250). Dokuların büyümesini ve farklılaşmasını sağlar. IL-6'nın temel işlevleri arasında, immünglobulin salgılanması, karaciğerde akut faz reaksiyonu, makrofaj ve T hücrelerinin aktivasyonu ve farklılaşması ile nöronal farklılaşma yer alır (251). MSS'deki mikroçevreye bağlı olarak IL-6 hem nöronlara zarar verebilir, hem de nöronları koruyabilir (252,253). Beyinde, fizyolojik IL-6 sinyalleme, nörojenez, nöronal farklılaşma ve doku hasarına karşı nöroproteksiyonu destekler, bununla birlikte IL-6, depresyon, şizofreni, bipolar bozukluk ve otizm gibi çeşitli psikiyatrik hastalıklarda kötü seyir için bir biyolojik gösterge olarak önerilmiştir (25).

IL-6, otizmlı hastaların kan serumunda ve plazmasında yüksek düzeyde bulunur (26). Hayvan çalışmaları, beyindeki fazla IL-6 ifadesinin bilişsel becerileri azalttığını ve sosyal etkileşimleri bozduğunu göstermiştir (254). Ashwood ve ark. 2-5 yaş arasındaki OSB'li çocuklarda yüksek IL-6 seviyelerini artmış stereotipik davranışlarla ilişkili bulmuştur (255). 2022 yılında yayınlanan metaanalizde, daha önceden yapılmış diğer meta analizlerin sonuçlarıyla benzer şekilde (6,7) OSB'li çocuklarda IL-6 seviyeleri yüksek bulunmuş, üretim kaynağının ise monosit ve nötrofiller olduğu belirtilmiştir (256). IL-6'nın, OSB ile ilişkili belirtileri, nöronal uyarılabilirlikteki değişimler, nöral hücre yapışmasında ve göçünde bozukluklar ve sinaptik plastisitede azalma gibi farklı yollarla tetiklediği görülmektedir (173,254,257–260). Hayvan çalışmaları, IL-6 trans-sinyal yolunun engellenmesinin farelerde sosyal davranışı kortikal glutamat salınımını artırarak iyileştirdiğini doğrulamıştır (261). FMR1 geni silinmiş fare modelinde TLR4 tarafından uyarılan astrositlerden salınan IL-6, veziküler glutamat taşıyıcı 1 (VGLUT1)/post sinaptik yoğunluk proteini 95 (PSD95) ile işaretlenmiş sinapsların sayısını artırmıştır (259). Bu bulgular, STAT3 aracılığıyla gerçekleşen IL-6 trans-sinyal yolunun ve astrositlerdeki MAPK/ERK'nin baskılanmasının, otizmin oluşumunda rol oynayabilecek bir sinaptik bozulmaya neden olduğunu göstermektedir (25).

2.5. Çalışmanın Amacı

Otizm etiyojisinin hala tam olarak anlaşılamaması, tanının daha çok subjektif değerlendirmelerle, davranışsal kriterlere göre konulmasına yol açmaktadır. Bu durum özellikle davranışsal semptomların tam olarak belirginleşmediği küçük yaşlarda ve farklı fenotipik görünüme sahip çocuklarda eksik tanı konulmasına sebebiyet verebilir (27–29,31). Erken tanının, davranışsal müdahalelerin erken yaşta uygulanmasını sağlama ve bu sayede olumsuz gidişi azaltmada önemi büyüktür (34,262). Bu kapsamda otizm açısından risk altındaki çocukları erken dönemde saptayabilecek, hastalığın gidişatını ve tedaviye verilen cevabı tahmin edebilecek bir biyobelirteç bulunmasının büyük faydalar sağlayacağı, OSB ile ilgili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine de olanak sağlayabileceği düşünülmektedir (36,37).

Çalışmamızda, sistemik kronik inflamasyon ve nöronal hücrelerde doku onarım sürecinin göstergelerinden kabul edilen suPAR düzeyi ve inflamasyonun yaygın göstergeleri olan hs-CRP ve IL-6 seviyelerinin OSB ve kontrol grupları arasında kıyaslanması ve bu göstergelerin hastalık şiddeti ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca, çalışmamız OSB’li çocuklarda suPAR düzeyleri ile hs-CRP ve IL-6 seviyelerinin ilişkisini değerlendiren ilk çalışmadır.

2.6. Çalışmanın Hipotezleri

Çalışmamızda,

1. OSB grubunda SuPAR, hs-CRP ve IL-6 düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek saptanacağı,
2. OSB grubunda SuPAR, hs-CRP ve IL-6 düzeylerinin OSB şiddeti ile ilişkili olduğu varsayılmıştır.

3. YÖNTEM ve GEREÇLER

3.1. Araştırmanın Tipi

Çalışmamız, OSB’li bireylerde inflamatuvar parametrelerin araştırıldığı, tek merkezli, randomize kesitsel bir çalışma olarak tasarlanmıştır.

3.2. Çalışma Örnekleminin Oluşturulması

Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nda 01.12.2022 tarihinde değerlendirilmiş olup, B.30.2.ATA.0.01.00/734 sayı numarası ile bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir. Çalışmanın finansal kaynağı “Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi” tarafından sağlanmıştır (Proje Kodu; TTU-2023-12204). Çalışmamızda, Temmuz 2023-Eylül 2023 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Çocuk Psikiyatri Polikliniği’ne başvuran 2-6 yaş arası DSM-5 kriterlerine göre OSB tanısı almış 40 çocuk olgu grubu olarak seçilmiştir. Kontrol grubu olarak ise Atatürk Üniversitesi Pediatri Polikliniğine gelen, psikiyatrik ve nörogelişimsel herhangi bir sorunu bulunmayan, benzer yaş grubundan sağlıklı 40 çocuk alınmıştır. Katılımcılar, çalışmaya gönüllü olarak katılmış ve bu doğrultuda çalışma hakkında yazılı ve sözlü bilgilendirilerek onayları istenmiştir.

3.3. Olgu ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması

Çalışmamızda OSB tanılı çocuklar, araştırmacı çocuk psikiyatristi tarafından DSM-5’e dayalı tanısal psikiyatrik görüşme ile değerlendirilmiş ve otizm grubu için belirlenen dâhil edilme/dışlama ölçütlerini sağlayan ve çalışmaya katılım onamı verenler seçilmiştir. Tanının doğrulanmasından sonra klinik gözlem ve aile raporlarından yararlanarak Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) uygulanmıştır. Daha sonra araştırmacı tarafından otizm grubunun ebeveynlerine sosyodemografik ve klinik veri formu ve Otizm Davranış Kontrol Listesi (ODKL) doldurtulmuştur. Genel psikiyatrik değerlendirme ve olası psikiyatrik tanıların belirlenmesi için çalışmaya dahil edilen tüm çocuk ve ebeveynlere ÇDŞG-ŞYT

kullanılmıştır. Ayrıca, tüm otizmlı çocuklara gelişim basamaklarının saptanması için çocuk gelişimi uzmanı tarafından Ankara Gelişim Tarama Envanteri yapılmıştır.

Kontrol grubuna katılmak isteyen gönüllüler, sorumlu araştırmacı tarafından psikiyatrik görüşme kapsamında OSB açısından incelenmiştir. Sonrasında kontrol grubu için belirlenen dâhil olma/dışlanma ölçütlerine uyan çocuklar, kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Ebeveynlerden gönüllü onamları alındıktan sonra, araştırmacı tarafından ebeveynlerden elde edilen bilgiler doğrultusunda sosyodemografik veri formu doldurulmuştur. Genel psikiyatrik değerlendirme ve olası psikiyatrik tanıların belirlenmesi için çalışmaya dahil edilen tüm çocuk ve ebeveynlere ÇDŞG-ŞYT kullanılmıştır. Ayrıca, çocuklara gelişim basamaklarının saptanması için çocuk gelişimi uzmanı tarafından Ankara Gelişim Tarama Envanteri yapılmıştır.

Otizm Grubunun Çalışmaya Dâhil Olma Ölçütleri:

1. DSM-5'e dayalı gerçekleştirilen psikiyatrik görüşme ile "Otizm Spektrum Bozukluğu" tanısı alması
2. 2-6 yaş arasında olması
3. Eşlik eden herhangi bir kronik tıbbi hastalık ve nörolojik bozukluğun olmaması
4. Tanı almış herhangi bir metabolik/immünolojik hastalık ve/veya genetik bozukluğa sahip olmaması
5. Son 1 ay içinde kortikosteroid dahil immün sistemi etkileyen herhangi bir ilaç /bitkisel tedavi yöntemi kullanmaması ve herhangi bir nedenle farmakolojik tedavi almaması
6. Aktif enfeksiyon ve son 1 ay içerisinde geçirilmiş enfeksiyon hastalığı öyküsünün olmaması (Ebeveynlerden alınan anamnez ve hastanın hemogramında enfeksiyon tablosunun olmaması ile doğrulanacaktır)
7. Bilişsel gelişmede gecikme tanısı dışında eşlik eden psikiyatrik bozukluk olmaması (DSM 5'e dayalı psikiyatrik görüşme ve uygulanan ÇDŞG-ŞYT ile değerlendirilecektir)

8. Ebeveynin-yasal vasinin onam formunu imzalayarak çalışmaya katılmayı kabul ettiğini bildirmesi

Otizm Grubunun Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri:

1. Otizm grubu için çalışmaya dâhil olma şartlarını sağlamaması
2. Bakım veren ebeveyn ya da ebeveynlerin, yapılacak anket görüşmelerine katılımlarını engelleyecek ya da kendilerinden doldurulması istenen ölçekleri dolduramayacak zihinsel veya bedensel problemlerinin olması

Kontrol Grubunun Çalışmaya Dâhil Olma Ölçütleri:

1. 2-6 yaş arasında olması
2. Eşlik eden herhangi bir kronik tıbbi hastalık ve nörolojik bozukluğun olmaması
3. Tanı almış herhangi bir metabolik, immünolojik, psikiyatrik hastalık ve/veya genetik bozukluğa sahip olmaması
4. Son bir ay içerisinde kortikosteroid dâhil immun sistemi etkileyen herhangi bir ilaç /bitkisel tedavi yöntemi kullanmaması ve herhangi bir nedenle farmakolojik tedavi almaması
5. Aktif enfeksiyon ve son 1 ay içerisinde geçirilmiş enfeksiyon hastalığı öyküsünün olmaması (Ebeveynden alınan anamnez ve hastanın hemogramında enfeksiyon tablosunun olmaması ile doğrulanacaktır)
6. Ebeveynin-yasal vasinin onam formunu imzalayarak çalışmaya katılmayı kabul ettiğini bildirmesi

Kontrol Grubunun Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri:

1. Kontrol grubu için çalışmaya dâhil olma şartlarını sağlamamak
2. Bakım veren ebeveyn ya da ebeveynlerin, yapılacak anket görüşmelerine katılımlarını engelleyecek ya da kendilerinden doldurulması istenen ölçekleri dolduramayacak zihinsel veya bedensel problemlerinin olması

3. Çocuğun 1. ve 2. derece akrabalarında nörogelişimsel bozukluk tanısı olması

3.4. Veri Toplama Araçları

3.4.1. Sosyodemografik Veri Ölçeği

Katılımcıların yaş, cinsiyet, boy, kilo, anne-babaya ait demografik özellikler (yaş, eğitim durumu, tıbbi ve psikiyatrik hastalık öyküsü, sigara kullanımı), ailesel özellikler (anne-baba birlikteliği, kardeş sayısı, sosyoekonomik durum), gebelik öyküsü (gebelikte ilaç ve sigara kullanımı, enfeksiyon öyküsü, düşük riski), doğum öyküsü, doğum sırasında ve sonrasında gelişen komplikasyonlar, gelişim öyküsü (yürüme, konuşma, gelişim basamaklarında gerileme varlığı), ailede psikiyatrik hastalık varlığı, geçirilmiş kronik hastalık varlığı, psikiyatrik ilaç kullanımı, kendine zarar verme davranışları ile ilgili bilgiler verilmektedir. Araştırmacı, veri formunu tıbbi kayıtlar ve ebeveynlerden elde ettiği bilgiler doğrultusunda doldurmuştur (EK-1)

3.4.2. Hollingshead-Redlich Ölçeği

Tiryaki tarafından Türkçe'ye çevirilen ölçek sosyoekonomik düzeyi belirlemek için oluşturulmuştur (263). Ölçekte anne ve babadan yüksek düzeyde olana göre belirlenmiş 5 kategori tanımlanmıştır. (EK-2)

3.4.4. Otizm Davranış Değerlendirme Kontrol Listesi (ODKL)

Bu ölçek, okul çağı çocuklarında otizm belirtilerini değerlendirmek için özellikle şiddetli yakınmaları olanlarda kullanılmaktadır, ancak 3 yaşından küçük çocuklarda da tanıya katkı sağladığı bulunmuştur. “Duyusal”, “İlişki Kurma”, “Beden ve Nesne Kullanımı”, “Dil Becerileri” ve “Sosyal ve Öz Bakım Becerileri” şeklinde 5 alt ölçekten oluşan ve çocuğu iyi tanıyan ebeveyn veya öğretmen tarafından doldurulan 57 maddelik bir değerlendirme aracıdır. 5 alt ölçekten alınan puanların toplamı ile 0 ve 159 arasında değişen bir toplam puan hesaplanır (270). Türkçe formunun geçerlik ve güvenirlik çalışması Yılmaz-Irmak ve arkadaşları (2007)

tarafından yapılmıştır ve ölçeğin Türkçe formunun kesme puanı 39 olarak saptanmıştır (271). (EK-3)

3.4.3. Çocukluk Otizmini Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ)

Schopler ve ark. (1980) tarafından geliştirilen bu davranışsal derecelendirme ölçeği, çocuklarda otizm belirtilerinin bulunmadığı eğitilebilir zihinsel yetersizlik durumunu otizm belirtilerinden ayırmak için tasarlanmıştır (264). Bugün birçok ülkede otizmin ayırıcı tanısı ve taraması için yaygın olarak kullanılan ve otizm şiddetini hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırmaya imkân veren geçerli ve güvenilir bir değerlendirme aracıdır (265,266). Her bir maddenin 1-4 arasında yarım derecelik puanlama ile değerlendirildiği toplam 15 başlıktan oluşmaktadır. Ölçeğin en düşük puanı 15, en yüksek puanı 60 olarak hesaplanmaktadır. Puanlamaya göre; “15-29,5” puan alan çocuklar otizm belirtileri sergilememektedir, “30-36,5” puan alan çocuklar klinik olarak “hafif-orta” düzeyde otizm şiddeti, “37-60” puan alanlar ise “ağır” düzeyde otizm şiddeti sergilemektedir (266,267). Sucuoğlu ve ark. (1996) tarafından Türkçe uyarlaması yapılmış (268), daha sonra Gassaloğlu, Baykara ve ark. (2016) tarafından geçerlilik ve güvenirlik analizi genişletilmiştir (269).

3.4.5. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (ÇDŞG-ŞY):

Kaufman ve arkadaşları (1997) tarafından çocuk ve ergenlerin geçmişteki ve şimdiki psikopatolojilerini belirlemek için oluşturulmuş, yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur. Form üç bölümden meydana gelmektedir. İlk bölüm “Yapılandırılmamış Başlangıç Görüşmesi” olarak adlandırılır ve çocuğun demografik bilgileri, sağlık durumu, şu andaki yakınması, geçmişteki psikiyatrik tedavileri ile ilgili bilgilerin yanı sıra çocuğun okuldaki durumu, hobileri, arkadaş ve aile ilişkileri gibi bilgiler alınır. İkinci bölüm “Tanı Amaçlı Tarama Görüşmesi” olarak adlandırılır ve 200 kadar özgül belirti ve davranış değerlendirilir. Her bir belirtiyi değerlendirmek için belirli tarayıcı sorular ve değerlendirme ölçütleri sunulmuştur. Tarama görüşmesi ile pozitif belirtiler saptanırsa tanıyı doğrulamak için aşağıdaki beş tanı alanında ek puanlama yapılır: Duygulanım bozuklukları, Psikotik

bozukluklar, Anksiyete bozuklukları, Davranış bozuklukları, Madde kötüye kullanımı ve diğer bozukluklar. Her bir ek belirti listesi, tarama soruları ve bozukluğun şimdiki ve geçmişteki en şiddetli ataklarını değerlendirmek için ölçütler içermektedir. Çocuğun şu andaki işlev düzeyini saptamak için hazırlanan üçüncü bölüm ise “Çocuklar İçin Genel Değerlendirme Ölçeği” olarak isimlendirilir (272).

3.4.6. Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE)

Annelerden alınan bilgilere göre 0-6 yaş arası çocukların gelişimlerini değerlendiren envanter, “evet”, “hayır” ve “bilmiyorum” şeklinde cevaplanmaktadır. Toplamda 154 maddeden oluşmakta; dil ve bilişimsel alan, ince motor becerisi, kaba motor becerisi, sosyal beceri ve öz bakımı içeren 4 kategoride değerlendirme yapılmaktadır (273).

3.5. Laboratuvar İncelemeleri

Çalışmaya dâhil edilme kriterlerini karşılayan katılımcılardan açlık durumu gözetilmeksizin, sabah 09:00-10:00 saatleri arasında venöz kan örnekleri alınmıştır. Kan örnekleri turuncu kapaklı biyokimya tüpü ve mor kapaklı hemogram tüplerine sırasıyla 10 cc ve 2 cc olacak şekilde konulmuştur. Hemogram değerlerinin ölçümü, kan örneği laboratuvara geldiğinde yapılmıştır. SuPAR, hs-CRP ve IL-6 düzeylerini belirlerken, kan örneği bekletilmeden 1500 xg rölatif santrifüj kuvvetinde 10 dakika boyunca santrifüj edilerek plazmanın hücrelerden ayrılması sağlanmış ve elde edilen plazmalar ayrıldıktan sonra biyokimyasal analiz yapılana kadar -80°C buzdolabında ependorflarda saklanmıştır.

suPAR düzeylerinin ölçümü için SunRed Biotechnology Human suPAR ELISA kiti (Katalog no 201-12-5720, Çin) kullanılmıştır. İlk olarak, daha önce hazırlanmış olan kuyuya serumdan 40 uL, sonra 10 uL suPAR-antikoru ve 50 uL streptavidin-HRP konulmuş ve 37 °C’de bir saat boyunca inkübe edilmiştir. Fazla sıvı atıldıktan sonra, kromojen solüsyonların (A ve B) her birinden 50 uL alıp 37 °C’de karanlık ortamda 10 dakika inkübe edilmiştir. En sonunda eklenen 50 uL stop solüsyonuyla mavi renk sarıya dönüştürülmüştür. Numunedeki suPAR miktarıyla renk

şiddeti arasında pozitif bir bağlantı bulunmaktadır. Standartların miktarları ve 450 nm optik yoğunlukları (OD), daha sonra toplanan örneklerdeki suPAR miktarını hesaplamak için kullanılacak olan bir doğrusal regresyon formülünü oluşturmak için kullanılmıştır. Üretici firmanın verdiği bilgilere göre, yapılan testin en düşük tespit seviyesi 5 pg/mL ve hassasiyeti de 4,368 pg/mL'dir.

Hs-CRP AU5800 Beckman Coulter Analyzers cihazıyla antijen-antikor reaksiyonu sırasında oluşan komplekslerin, solüsyonda asılı duran partiküller yoluyla iletilen ışık yoğunluğundaki azalma (absorbanstaki artış) oranının ölçümü ile yapılmıştır.

IL-6 Snibe Maglumi x3 cihazı ile rekabetçi olmayan (sandviç) bir kemilüminesan immünolojik yöntemle ölçülmüştür. Numune, IL6'ya özgü antikorlarla ilk inkübasyona tabi tutularak, ardından bir sandviç kompleksi oluşturmak için rutenyum kompleksleri ile işaretlenmiş IL6'ya özgü antikorlarla ikinci bir inkübasyona tabi tutulmuş ve IL-6 konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak kemilüminesan bir emisyonu indükleyerek ölçüm yapılmıştır.

3.6. İstatistiksel Analiz

Araştırmadan elde edilen veriler SPSS (The Statistical Package for Social Sciences) 24.0 paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Sürekli veriler için ortalama ve standart sapma değerleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenlere ilişkin testler yapılırken varsayımların kontrolleri yapılmıştır. Varsayımlar doğrultusunda normal dağılan değişkenlere parametrik testler uygulanırken, normal dağılmayan değişkenlere parametrik olmayan testler uygulanmıştır. Parametrik durumlar için “Bağımsız Örneklem T Testi” kullanılmıştır. Parametrik olmayan durumlar için ise “Mann-Whitney U Testi” uygulanmıştır. Kategorik veriler için Fisher's exact test ve Pearson ki-kare testi yapılmıştır. Çoklu karşılaştırmalarda oluşabilecek Tip-2 hatadan kaçınmak için çok değişkenli analizlerin yapılması planlanmıştır. Parametrik analiz için çok değişkenli analizler öncesinde normal dağılım göstermeyen suPAR, hs-CRP ve IL-6 düzeyleri logaritmik transforme edilmiştir. Cinsiyet, yaş ve BMI persentil kovaryant alınarak grupların log-suPAR, log- hs-CRP ve log-IL-6 seviyeleri

MANCOVA testi ile karşılaştırılmıştır. MANCOVA testi ile gruplar arasında anlamlı farklılık saptanması sonrasında sonuç değişkenleri üzerine ayrı ayrı tek değişkenli ANCOVA yapılmıştır. Ayrıca otizm grubunda suPAR, hs-CRP ve IL-6 düzeyleri ile ÇODÖ toplam puanı arasındaki korelasyon değerlendirilmiştir. Pearson korelasyon testi, parametrik değerlere; Spearman korelasyon testi ise parametrik olmayan değerlerde kullanılmıştır. Testler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup, testlerin sonucunda anlamlı farklılıklar yorumlanmış ve tablo haline getirilmiştir. İstatiksel olarak $p<0.05$ olan değerler anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmamızda toplam 40 OSB’li çocuk ve 40 sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 80 çocuk değerlendirildi. OSB’li olguların %22,5 i (n=9) kız, %77,5 i (n=31) erkek, kontrol grubunun ise %27,5 i (n=11) si kız, %72,5 i (n=29) si erkektir. OSB’li çocukların yaş ortalaması 45,25±13,47 ay, sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması ise 47,25±14,72 ay bulunmuştur. Olgu grubunun BMI persentil ortalaması 35,74±34,48 kg/m², kontrol grubunun BMI persentil ortalaması 36,53±37,95 kg/m² olarak hesaplanmıştır. Hasta ve kontrol gruplarında yaş, cinsiyet ve BMI persentil değerleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05). Her iki grubun yaş, cinsiyet ve BMI persentil değerleri Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Olgu ve Kontrol Gruplarına Ait Demografik Özellikler

Değişken	Grup	Olgu Grubu		Kontrol Grubu		Toplam		P
		n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Kız	9	22,5	11	27,5	20	25	0,606 ^b
	Erkek	31	77,5	29	72,5	60	75	
		Ort. ± SS.		Ort. ± SS.				
Yaş		45,25 ± 13,475		47,25 ± 14,726				0,528 ^a
BMI Persentil		35,74 ± 34,482		36,53 ± 37,951				0,923 ^a

a. Bağımsız T Testi b. Pearson Chi-Square Test BMI=Body Mass Index

Olgu ve kontrol gruplarının doğum öyküsü değerlendirildiğinde; doğum şekli, doğum zamanı, doğum anında ve sonrasında komplikasyon varlığı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p > 0,05). Olgu ve kontrol gruplarının doğum öyküsü Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Olgu ve Kontrol Gruplarının Doğum Öyküleri

Değişken	Grup	Olgu Grubu		Kontrol Grubu		Toplam		p
		n	%	n	%	n	%	
Doğum Şekli	Sezaryen	21	52,5	22	55	43	53,8	0,823 ^a
	Normal	19	47,5	18	45	37	46,2	
Doğum Zamanı	Preterm	11	27,5	7	17,5	18	22,5	0,293 ^b
	Term	28	70	33	82,5	61	76,2	
	Postterm	1	2,5	0	0	1	1,2	
Doğum Komplikasyonu	Var	16	40	9	22,5	25	31,2	0,091 ^a
	Yok	24	60	31	77,5	55	68,8	

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

Çalışmaya dâhil ettiğimiz OSB'li ve sağlıklı çocukların prenatal özellikleri karşılaştırılmıştır. Olgu ve kontrol gruplarının annelerinin gebelikte enfeksiyon öyküsü, ilaç kullanımı, düşük riski ve sigara kullanımı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Grupların prenatal özellikleri Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Olgu ve Kontrol Gruplarının Prenatal Özellikleri

Değişken	Grup	Olgu Grubu		Kontrol Grubu		Toplam		p
		n	%	n	%	n	%	
Gebelikte Enfeksiyon	Var	8	20	8	20	16	20	1,000 ^a
	Yok	32	80	32	80	64	80	
Gebelikte Düşük Riski	Var	13	32,5	9	77,5	22	27,5	0,317 ^a
	Yok	27	67,5	31	22,5	58	72,5	
Gebelikte İlaç Kullanımı	Var	18	45	18	45	36	45	1,000 ^a
	Yok	22	55	22	55	44	55	
Gebelikte Sigara Kullanımı	Var	3	7,5	1	2,5	4	5	0,615 ^b
	Yok	37	92,5	39	97,5	76	95	

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

Olgu ve kontrol gruplarının anne ve babalarına ait demografik özellikler karşılaştırılmıştır. Anne ve baba yaşları, anne ve babanın eğitim düzeyi, psikiyatrik hastalığı, tıbbi hastalığı, ilaç kullanımı ve annenin sigara kullanımı açısından her iki

grup arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Ancak OSB’li grubun babalarının sigara kullanımı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş olup istatistiki açıdan anlamlı bir fark oluşturmuştur ($p<0,05$). Anne ve babaya ait demografik veriler Tablo 4.4’te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Anne ve Babaya Ait Demografik Veriler

Değişken		Grup	Olgu Grubu		Kontrol Grubu		Toplam		P
			n	%	n	%	n	%	
Eğitim Düzeyi	Anne	Okur Yazar Değil	2	5	1	2,5	3	3,8	0,117 ^c
		Okur-Yazar	0	0	0	0	0	0	
		İlkokul	12	30	7	17,5	19	23,8	
		Ortaokul	7	17,5	2	5	9	11,2	
		Lise	8	20	15	37,5	23	28,7	
		Üniversite	11	27,5	15	37,5	26	32,5	
	Baba	Okur Yazar Değil	0	0	0	0	0	0	0,245 ^c
		Okur-Yazar	0	0	0	0	0	0	
		İlkokul	4	10	7	17,5	11	13,8	
		Ortaokul	6	15	2	5	8	10	
		Lise	12	30	8	20	20	25	
		Üniversite	18	45	23	57,5	41	51,2	
Psikiyatrik Hastalık	Anne	Var	4	10	0	0	4	5	0,116 ^c
		Yok	36	90	40	100	76	95	
	Baba	Var	0	0	0	0	0	0	1,000 ^c
		Yok	40	100	40	100	80	100	
Tıbbı Hastalık	Anne	Var	5	12,5	4	10	9	11,2	1,000 ^c
		Yok	35	87,5	36	90	71	88,8	
	Baba	Var	4	10	5	12,5	9	11,2	1,000 ^c
		Yok	36	90	35	87,5	71	88,8	
İlaç Kullanımı	Anne	Var	7	17,5	3	7,5	10	12,5	0,311 ^c
		Yok	33	82,5	37	92,5	70	87,5	
	Baba	Var	3	7,5	4	10	7	8,8	1,000 ^c
		Yok	37	92,5	36	90	73	91,2	
Sigara Kullanımı	Anne	Var	12	30	7	17,5	19	23,8	0,189 ^b
		Yok	28	70	33	82,5	61	76,2	
	Baba	Var	26	35	13	32,5	39	48,8	0,004 ^b
		Yok	14	65	27	67,5	41	51,2	
Yaş	Anne		Ort. ± SS.		Ort. ± SS.				
			33,40±6,656		32,00±5,720				0,316 ^a
			36,80±5979		37,33±6,145				0,700 ^a

a. Bağımsız T Testi b. Pearson Chi-Square Test c. Fisher’s Exact Test

Olgu ve kontrol gruplarının kardeş sayısı, ailelerinin sosyoekonomik düzeyi ve aile tipi değerlendirilmiştir. Her iki grup arasında bu değişkenler açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Grupların kardeş sayısı ve ailelerine ait özellikler Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Olgu ve Kontrol Gruplarının Ailelerine Ait Özellikler

Değişken	Grup	Olgu Grubu		Kontrol Grubu		Toplam		P
		n	%	n	%	n	%	
Sosyoekonomik Düzey	Varlıklı, Eğitimli Toplumsal Katmanda Aile	0	0	0	0	0	0	0,193 ^b
	Üniversite Eğitimi Almış, Meslek Sahibi Veya İdari Konumda Anne-Baba	12	30	18	45	30	37,5	
	Küçük İş Adamı, Memur, Vasıflı İşçi, Lise Mezunu Anne-Baba	21	52,5	15	37,5	36	45	
	Yarı Vasıflı İşçi, Lise Düzeyinin Altında Eğitimli Anne-Baba	4	10	1	2,5	5	6,2	
	Yarı Vasıflı İşçi, Eğitimsiz,İlkokul Düzeyinde Anne-Baba	3	7,5	6	15	9	11,2	
	Bilinmeyen	0	0	0	0	0	0	
Aile tipi	Çekirdek aile	36	90	39	97,5	74	93,8	0,116 ^b
	Geniş aile	4	10	0	0	4	5	
	Anne/baba ayrı-anne ile kalıyor	0	0	1	2,5	1	1,2	
	Anne/baba ayrı-baba ile kalıyor	0	0	0	0	0	0	
	Anne/baba vefat etmiş	0	0	0	0	0	0	
Kardeş sayısı		Ort. ± SS		Ort. ± SS				0,767 ^a
		2,23±1,209		2,30±1,043				

a. Bağımsız T testi ,b. Fisher's Exact Test

Olgu ve kontrol gruplarının özgeçmişinde; anne sütü alımı, ameliyat öyküsü, yürüme başlangıç yaşı ve konuşma başlangıç yaşları değerlendirilmiştir. İki grup arasında anne sütü alımı ve ameliyat öyküsü açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır

($p>0,05$). Yürüme ve konuşma başlangıç yaşında ise olgu grubunda kontrollere göre anlamlı düzeyde gecikme saptanmıştır ($p<0,05$). Grupların özgeçmiş özellikleri Tablo 4.6’da verilmiştir.

Tablo 4.6. Olgu ve Kontrol Gruplarının Özgeçmiş Özellikleri

Değişken	Grup	Olgu Grubu		Kontrol Grubu		Toplam		P
		n	%	n	%	n	%	
Anne Sütü	Almış	5	12,5	1	2,5	6	7,5	0,201 ^a
	Almamış	35	87,5	39	97,5	74	92,5	
Yürüme Başlangıç Yaşı	Zamanında	3	7,5	40	100	43	53,8	0,000 ^a
	Gecikmiş	37	92,5	0	0	37	46,2	
Konuşma Başlangıç Yaşı	Zamanında	1	2,5	40	100	41	51,2	0,000 ^a
	Gecikmiş	33	82,5	0	0	33	41,2	
	Yok	6	15	0	0	6	7,5	
Ameliyat Öyküsü	Var	9	22,5	4	10	13	16,2	0,225 ^a
	Yok	31	77,5	36	90	67	83,8	

a.Fisher’s Exact Test

Olgu ve kontrol grubunun gelişim düzeylerini belirlemek için AGTE uygulanmıştır. Uygulanan teste göre olgu grubunun genel gelişim düzeyi $27,80\pm13,936$ ay, dil bilişsel gelişim $23,93\pm14,701$ ay, kaba motor gelişim $36,18\pm13,498$ ay, ince motor gelişim düzeyi $29,45\pm15,081$ ay, sosyal öz bakım gelişim düzeyi $30,45\pm16,013$ ay olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun ise genel gelişim düzeyi $47,05\pm14,723$ ay, dil bilişsel gelişim $47,05\pm14,723$ ay, kaba motor gelişim $47,05\pm14,723$ ay, ince motor gelişim $47,05\pm14,723$ ay, sosyal öz bakım gelişim düzeyi $47,05\pm14,723$ ay olarak hesaplanmıştır. Her iki grubun AGTE sonuçları değerlendirildiğinde iki grup arasında tüm alanlarda anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). AGTE’ye göre gelişim basamakları Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Olgu ve Kontrol Gruplarının AGTE'ye Göre Gelişim Yaşları

Değişken	Grup	Olgu	Kontrol	p
		Grubu (n=40)	Grubu (n=40)	
		Ort. ± SS.	Ort. ± SS.	
AGTE	Dil Bilişsel Gelişim	23,93±14,701	47,05±14,723	0,000^a
	Kaba Motor Gelişim	36,18±13,498	47,05±14,723	0,001^a
	İnce Motor Gelişim	29,45±15,081	47,05±14,723	0,000^a
	Sosyal Özbakım Gelişimi	30,45±16,013	47,05±14,723	0,000^a
	Genel Gelişim	27,80±13,936	47,05±14,723	0,000^a

a.Bağımsız T Testi, AGTE: Ankara Gelişim Tarama Envanteri

Olgu grubunda tanıyı desteklemek ve semptom şiddetini değerlendirmek amacıyla klinisyen tarafından ÇODÖ; ebeveyn tarafından ODKL doldurulmuştur. ÇODÖ toplam puanı, ODKL toplam puanı ve ODKL'nin alt ölçek puanları hesaplanmıştır. OSB olgularının ÇODÖ toplam puanının ortalama değerinin 34,863±5,818 olduğu, ODKL toplam puanının ortalama değerinin 56,78±11,892 olduğu görülmüştür. ODKL alt ölçeklerinin ortalama değerleri; duyusal 6,73±4,120 puan, ilişki kurma 15,00±7,005 puan, beden nesne kullanımı 11,33±7,724 puan, dil becerileri 11,25±4,562 puan, sosyal ve öz bakım becerileri 11,50±4,915 puan olarak hesaplanmıştır. ÇODÖ toplam puanı ve ODKL toplam puanı ile alt ölçek puanları Tablo 4.8'de gösterilmiştir

Tablo 4.8. Olgu Grubunun Ölçek Puanları

Değişken	Olgu
	Grubu (n=40)
	Ort. ± SS.
ÇODÖ	34,863± 5,818
ODKL Toplam Puan	56,78± 11,892
Duyusal	6,73±4,120
İlişki Kurma	15,00±7,005
Beden Nesne Kullanımı	11,33±7,724
Dil becerileri	11,25±4,562
Sosyal beceriler	11,50±4,915

ÇODÖ: Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği, ODKL: Otizm Davranış Değerlendirme Kontrol Listesi

Çoklu analiz sonucu oluşabilecek tip 2 hatadan kaçınmak için suPAR, hs-CRP ve IL-6 seviyeleri, MANCOVA analizi ile karşılaştırılmıştır. Analiz öncesinde suPAR, hs-CRP, IL-6 normal dağılım göstermediği için bu değişkenlere logaritmik dönüşüm uygulanmıştır. MANCOVA testi sonucunda gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır (Pillai's trace $V = 0,182$, $F(1,78) = 5,322$, $p=0,002$, $\eta^2: 0,182$).

Daha sonra ANCOVA analizi ile gruplar arasında farklılığa sebep olan değişkenler belirlenmiştir. Analiz sonucunda plazma log-suPAR($F(1,78):9,149$, $p=0,003$, $\eta^2=0,110$) ve plazma log-hs-CRP($F(1,78):5,401$, $p=0,023$, $\eta^2=0,068$) düzeylerinin kontrol grubuya kıyaslandığında OSB grubunda anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak diğer immun değişkenler açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Serum suPAR, hs-CRP, IL-6'nın logaritmik değerlerinin ortalamaları Tablo 4.9'da verilmiştir.

Tablo 4.9. OSB Tanılı Olgular İle Sağlıklı Kontrollerin Log-SuPAR, Log-Hs-CRP ve Log-IL-6 Düzeyleri

	OSB (n=40)		KONTROL (n=40)		ANCOVA ^a		
	Ort.	SS.	Ort.	SS.	F	p	η^2
Log-suPAR	2,0771	0,26391	1,8729	0,33322	9,149	0,003	0,110
Log-hs-CRP	-0,2613	-0,48952	-0,4999	-0,45195	5,401	0,023	0,068
Log-IL-6	-0,0276	-0,44908	-0,1481	-0,30094	2,009	0,161	0,026

Kovaryantlar^a cinsiyet, yaş, BMI persentil

SuPAR, hsCRP, IL-6 değerleri analiz öncesi log-transforme edilmiştir.

SuPAR, hs-CRP ve IL-6 değerleri ile ÇODÖ toplam puanlarına göre belirlenen OSB şiddeti arasında korelasyon olup olmadığını değerlendirmek için Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır. Spearman korelasyon analizinde değişkenler arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Korelasyon sonuçları Tablo 4.10'da verilmiştir.

Tablo 4.10. OSB Grubunda İmmun Parametreler İle ÇODÖ Toplam Puanları Arasındaki Korelasyon

		Hs-CRP	IL-6	suPAR	ÇODÖ
Hs-CRP	n	40	40	40	40
	r	1,000	0,090	0,040	0,018
	p	.	0,581	0,805	0,912
IL-6	n	40	40	40	40
	r	0,090	1,000	0,061	0,279
	p	0,581	.	0,706	0,082
suPAR	n	40	40	40	40
	r	0,040	0,061	1,000	0,083
	p	0,805	0,706	.	0,610
ÇODÖ	n	40	40	40	40
	r	0,018	0,279	0,083	1,000
	p	0,912	0,082	0,610	.

ÇODÖ: Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği, * $p < 0,05$ düzeyinde anlamlıdır. ** $p < 0,01$ düzeyinde anlamlıdır.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda 2-6 yaş arasında 40 otizmlı çocuk ve benzer yaş ve cinsiyete sahip 40 sağlıklı çocuk değerlendirilmiştir. OSB’li çocuklarda suPAR, hs-CRP ve IL-6 düzeylerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması ve bu immün parametrelerin hastalık şiddetiyle ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızın sosyodemografik verilerinde; OSB’li çocukların babalarında sigara içme düzeyi kontrollere göre anlamlı yüksek tespit edilmiş, diğer veriler açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. İmmün parametrelerin değerlendirilmesi sonucunda ise; yaş, cinsiyet ve BMI persentil değerlerinden bağımsız OSB grubunda suPAR ve hs-CRP düzeyleri kontrollere göre anlamlı yüksek bulunmuş, IL-6 seviyeleri gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Aynı zamanda suPAR, hs-CRP ve IL-6 düzeyleri ile hastalık şiddeti arasında ilişki bulunmamıştır. Sonuçlarımız, otizmlı çocuklarda erken çocukluk döneminde bile saptanabilen kronik inflamatuvar bir durumun var olduğunu; kronik inflamasyonun hassas göstergeleri olan suPAR ve hs-CRP’nin artmış seviyelerinin ise OSB etiyojisindeki kronik inflamatuvar süreçlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışma gruplarımızın demografik verileri incelendiğinde; yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Karıştırıcı faktörlerin etkisini daha iyi kontrol edebilme fırsatı sunan bu durum sonuçlarımızın güvenilirliğini artırmıştır. Çalışmamızda OSB grubunda 31 erkek (%77,5) ve 9 kız (%22,5) bulunmaktadır. Olgu grubumuza dahil olan erkek sayısının kız sayısına oranını 3,4 olarak bulunmuştur. Otizmlı bireylerde cinsiyet oranına dair yapılan çalışmalarda, OSB’nin erkeklerde kızlardan 3-4 kat daha fazla görüldüğü saptanmıştır (274). Bu farkın nedeni olarak anne karnında androjen hormonuna maruz kalma, beyin yapısının erkeklerde hasara karşı daha duyarlı olması gibi faktörler öne sürülmüştür (55). Bu kapsamda bulgumuz literatürü desteklemektedir. Çalışmamızda olgu ve kontrol grupları arasında BMI persentil değerleri açısından istatistiksel olarak fark tespit edilmemiştir. Literatürde OSB’li çocuklarda kullanılan ilaçların, fiziksel hareket azlığının, uyku problemlerinin obeziteye sebep olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (275). Artan yaş, beyaz ırk, kadın cinsiyet OSB’de obezite için risk faktörü olarak gösterilmiştir (276). Bununla birlikte otizm ve BMI ilişkisinde anlamlı sonuçlar

bulmayan çalışmalar da bulunmaktadır (277). Çalışmamızın küçük yaş grubuna sahip olması, erkek katılımcı sayısının fazla olması ve kilo alımı ile ilişkili olabilecek ilaç kullanımı ve kronik hastalıkları dışlama kriteri olarak belirlemiş olmamız BMI değerleri açısından anlamlı bir fark oluşmamasına etki etmiş olabilir.

Prenatal ve perinatal özellikler olarak; gebelikte enfeksiyon öyküsü, düşük riski, sigara kullanımı, ilaç kullanımı, grupların doğum zamanları, doğum şekilleri, doğum esnasında ve doğum sonrasında komplikasyon durumu sorgulanmış ve sorgulanan bu risk faktörleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Literatürde sezaryen ile doğumun, preterm veya post term doğumun, doğum komplikasyonlarının, gebelikte düşük riski, enfeksiyon öyküsü, sigara kullanımı ve ilaç kullanımının OSB riskini artırdığını bulan çalışmalar bulunmaktadır (111,278–283). Ancak literatürde bizim sonuçlarımızı destekleyen çalışmalar da mevcuttur (284–286). Risk faktörlerine yönelik yapılan çalışmalar arasındaki bu farklılıkların örneklem boyutu, çalışma tasarımındaki farklılıklar ve gelişen sağlık sisteminin doğum zamanı, doğum komplikasyonları gibi önlenabilir risk etmenlerine yönelik daha başarılı müdahalelerde bulunulması ile ilgili olabileceği öne sürülmüştür.

Çalışmamızda gruplar arasında anne ve babanın yaşları, eğitim düzeyi, psikiyatrik hastalık, tıbbi hastalık, ilaç kullanımı, annenin sigara kullanımı açısından anlamlı bir fark bulunmamış ancak OSB’li grubun babalarında sigara kullanımı sağlıklı gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Literatürde otizm, ileri ebeveyn yaşı (≥ 35 yaş) (279), düşük eğitim düzeyi (286,287), ebeveynlerde artmış tıbbi ve psikiyatrik hastalık (288–290) gibi değişkenler ile ilişkili bulunmuştur. Bizim sonuçlarımız bu değişkenlerle anlamlı bir ilişki bulamayan çalışmalarla uyumludur (289,291,292). OSB’li çocukların ebeveynleri, sağlıklı ve başka gelişimsel engeli olan çocuklar göre daha fazla ebeveyn stresi yaşadıklarını bildirmişlerdir (293,294). Bu konu hakkındaki çalışmalar daha çok anneler üzerine yapılmıştır. Ancak babaların da yüksek ebeveynlik stresi yaşadığı, tanı düzeyinde psikiyatrik bir hastalık saptanmasa da depresif belirtilerin azımsanmayacak düzeyde olduğu bulunmuştur (293). Yapılan araştırmalarda erkeklerin sıkıntılarla baş etmede profesyonel destek arayışlarının kadınlardan daha az olduğu, aynı zamanda baş etme yöntemi olarak uyuşturucu, alkol alımı gibi dışsallaştırıcı yolları kadınlardan daha fazla deneyimledikleri gösterilmiştir

(295,296). OSB’li çocukların babalarında gözlenen sigara kullanımındaki bu anlamlı fark, stresle başa çıkma yönteminin bir göstergesi olabilir.

Çalışmamızda sosyoekonomik düzey ve aile tipi bakımından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Literatürde OSB’yi yüksek sosyoekonomik düzey (287,297), düşük sosyoekonomik düzey (298,299), bozulmuş aile yapısı (300) ile ilişkili bulan çalışmalar bulunmaktadır. Aynı zamanda bulgularımızla benzer sonuçlar gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (286,289,301).

Her iki grubun özgeçmiş özelliklerinde; anne sütü alımı, ameliyat öyküsü, yürüme ve konuşmaya başlama yaşları incelenmiştir. Çalışmamızda yürüme ve konuşma başlangıç zamanı otizmlili grupta istatistiki açıdan anlamlı olarak gecikmiş olup, ameliyat öyküsü ve anne sütü alımı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. OSB’li çocuklarda dil gelişimiyle ilgili gecikmeler en sık klinik başvuru sebebi olmakta ve sağlıklı çocuklara göre yürümeye daha geç başladıkları rapor edilmektedir (302,303). Yürüme ve konuşma başlangıç zamanına yönelik saptadığımız bulgu literatürle uyumludur. Anne sütü alımıyla ilgili veriler ise tutarsızdır. Anne sütünün OSB’ye karşı koruyucu olduğunu gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte; bu ilişkiyi gösteremeyen çalışmalarda mevcuttur (304,305). Anne sütü alımına yönelik sonucumuz OSB ile anne sütü arasında ilişki bulamayan çalışmaları destekler niteliktedir.

SuPAR, uPAR’ın hücre yüzeyinden serbestleşmesi ile oluşan, hücre yapışması, hücre göçü, nöroinflamasyon, anjiyogenez, fibrinoliz, yara iyileşmesi, nöron tamiri, nöroproteksiyon gibi birçok göreve sahip olan kronik sistemik inflamasyonun yeni göstergelerindendir (10,12,202). SuPAR’ın yarı ömrünün uzun olması ve sirkadiyen ritimden etkilenmemesi, tekrarlayan donma-çözünmelere duyarlı olmayıp, vücut kitle indeksi ile ilişki göstermemesi, özetle akut gelişen durumlardan etkilenmemesi suPAR’ı klinik belirteç olarak iyi bir aday yapmaktadır (11,12,188). Otizm patogeneğinde kronik inflamatuvar sürece dair artan kanıtlar olmasına rağmen, literatürde OSB ve suPAR ilişkisini araştıran çalışmalar az sayıdadır. Bildiğimiz kadarıyla yazında OSB’li çocuklarda suPAR yüksekliği saptayan iki tane çalışma bulunmaktadır (16,30). 2021 yılında yayınlanan, OSB’li çocuklarda artmış suPAR

düzeyleri saptayan ilk çalışmada, sadece erkek çocuklardan oluşan örneklem, cinsiyete özgü farklılıkları göz ardı ettiği için çalışmanın en önemli kısıtlılığı olarak gösterilmiştir (16). 2023 yılında ise her iki cinsiyeti de içeren örneklemde değerlendirilme yapılmış, OSB'li çocuklarda kontrollere göre suPAR seviyelerinde anlamlı bir artış saptanmıştır. Çalışmamızda ilk çalışmadaki kısıtlılık göz önüne alınarak cinsiyet açısından heterojen bir örneklem grubu oluşturulmuş ve yaş, cinsiyet ve BMI persentilden bağımsız olarak yapılan analizlerimizde suPAR düzeyi OSB'li grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Sonuçlarımız OSB'de artmış suPAR seviyeleri saptayan literatürü desteklemektedir.

Çalışmamız, OSB ve suPAR düzeyleri ile ilgili yapılan geçmiş çalışmalardan farklı olarak daha küçük yaş ortalamasına sahiptir. Çalışmamızın yaş ortalaması $45,25 \pm 13,47$ aydır. Serum suPAR yüksekliği saptayan 2021 ve 2023 yıllarında yayınlanan çalışmalarda OSB'li grubunun yaş ortalaması ise yıllara göre sırasıyla $5,6 \pm 1,7$ ve $8,32 \pm 2,29$ yıldır (16,30). OSB'nin erken tanınması ve erken davranışsal müdahale, OSB'nin prognozu açısından çok önemlidir (262). Davranışsal müdahaleler ne kadar erken başlarsa faydalanım o kadar fazla olmaktadır (33). Ayrıca çalışmalar, günümüzde önemli mortalite ve morbidite sebepleri olan kalp hastalıkları, kanser, tip 2 diyabet gibi hastalıkların patogenezinde kronik inflamasyonun olduğunu göstermektedir (306,307). Gerekli tedbirlerin alınmaması halinde OSB'li yetişkinlerin orta yaşlardan itibaren diyabet, koroner kalp hastalığı ve kansere yakalanma risklerinin fazla olduğu bulunmuştur (308). Aynı zamanda kronik inflamasyonun yaşla arttığı bilinmektedir (307). Erken yaşta saptanan kronik inflamatuvar biyobelirteç sadece tanının erken konulması ve davranışsal müdahalelerden erken faydalanımı değil, aynı zamanda ilerleyen yaşlardaki kronik inflamatuvar yüke bağlı gelişebilecek hastalıklara yönelik önlemlerin erken alınmasını da sağlayabilir. Bu bilgiler doğrultusunda daha küçük yaş ortalamasında saptadığımız artmış kronik inflamatuvar seviye değerli bir bulgu olabilir.

OSB ve şizofreninin benzer etiyolojik yollara sahip olduğu bilinmektedir (309). Yapılan çalışmalarda inflamasyonun her iki hastalığın patogenezinde önemli rolü olduğu gösterilmiştir (309). Hem şizofreni hem OSB kronik inflamasyonla ilişkilendirilmiştir (6,310). Şizofreni hastalarında yüksek suPAR seviyeleri saptanmış

etiyojideki kronik inflamatuvar duruma vurgu yapılmıştır (14,209). Bu kapsamda çalışmamız hem şizofreni ile OSB'nin benzer ortak yollara sahip olabileceğini, hem de suPAR'ın kronik inflamasyon durumunu yansıtabileceğini öne süren önceki çalışmaların sonuçlarını desteklemektedir. Ancak bu alanda ilişkileri güçlendirmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

C reaktif protein (CRP), karaciğerde üretilen pentamerik bir protein olup akut faz reaksiyonunun duyarlı sistemik bir göstergesidir (17,18). Standart metotlarla serumdaki CRP seviyesinin 0,3 mg/dl yükselmesi saptanabilirken hs-CRP metodu ile 0,01 mg/dl yükselme bile tespit edilebilmektedir ki bu da hs-CRP metodunun 30 kat daha duyarlı olduğunu göstermektedir (226). CRP, kronik inflamasyonun şiddetini ve psikiyatrik bozukluklar için ilerideki riski ölçmede sıkça kullanılmaktadır (19,20). OSB ve kontrol gruplarını içeren 9 metaanaliz çalışmasının değerlendirildiği bir derlemenin sonuçlarına göre, OSB'li bireylerin periferik CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (235). 39 otizmlili ve 30 sağlıklı çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada, otizmlili çocuklarda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek hs-CRP seviyeleri saptanmıştır. Otizm etiyojisinde inflamasyonun önemli rolü olduğunu ve hs-CRP'nin otizmlilerde prognostik ve tanısal bir belirteç olabileceğini öne sürmüştür (22). Literatürde farklı yaş gruplarında otizmlili çocuklarda artmış hs-CRP düzeyleri saptayan başka çalışmalara da rastlanmaktadır (238–242,311). Çalışmamızda OSB'li çocuklarda kontrol grubuna göre cinsiyet, yaş ve BMI persentilinden bağımsız olarak yapılan analizlerimizde hs-CRP seviyelerinin önemli ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır. Sonuçlarımız, OSB'li çocuklarda artmış hs-CRP düzeyleri saptayan literatürle uyumludur. Ancak artmış periferik CRP seviyelerinin OSB etiyojindeki rolüne dair henüz kesin bir mekanizma açıklanmamıştır. Bunun için iyi tasarlanmış daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Merkezi sinir sisteminin başlıca sitokinlerinden olan interlökin-6 (IL-6), T ve B hücreleri, monositler ve fibroblastlar gibi hücrelerin aktive olmasıyla salgılanır ve inflamasyonun oluşmasında tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ile birlikte görev alır. IL-6'nın, OSB semptomlarını, nöronal uyarılabilirlikteki değişimler, nöral hücre yapışması ilgili sorunlar, hücre göçünde bozukluklar ve sinaptik plastisitede azalma gibi farklı yollarla tetiklediği görülmektedir (173,254,257–260). Literatürde OSB ve

IL-6 seviyelerine yönelik yapılan çalışmaların sonuçlarında tutarsızlık bulunmaktadır. 2011 yılında 25 otizmlili erkek ve 16 sağlıklı kontrolün değerlendirildiği çalışmada IL-6 seviyeleri kontollere göre düşük bulunmuştur (312). 3-15 yaş arası yapılan başka bir çalışmada da benzer şekilde otizmlilerde azalmış IL-6 seviyeleri tespit edilmiştir(313). 2022 yılında yayınlanan metaanalizde, daha önceden yapılmış diğer meta analizlerin sonuçlarıyla benzer şekilde (6,7) OSB’li çocuklarda IL-6 seviyeleri yüksek bulunmuş, üretim kaynağının ise monosit ve nötrofiller olduğu belirtilmiştir (256). Bununla birlikte yazında IL-6 düzeyleriyle OSB arasında anlamlı bir ilişki bulmayan pek çok çalışmaya da rastlanmıştır (314–322). Çalışmamızda OSB’li çocuklarda kontrol grubuna göre cinsiyet, yaş ve BMI persentilinden bağımsız olarak yapılan analizlerimizde IL-6 seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamızın sonuçları, OSB’li çocuklarda IL-6 seviyelerini anlamlı bulmayan yazındaki birçok çalışma ile uyumlu bulunmuştur. OSB ile IL-6 seviyeleri arasındaki ilişkide gözlenen tutarsız sonuçların, coğrafik ve çevresel değişkenlerin (7) inflamatuvar parametreler üzerine olan etkisine, otizm fenotipinde gözlenen heterojenliğe ve çalışmaların tasarımlarındaki farklılıklara bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda suPAR, hs-CRP ve IL-6 ile ÇODÖ puanlarına göre belirlenen OSB şiddeti arasındaki ilişki incelenmiştir. Değişkenler arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir. OSB’li çocuklarda artmış suPAR düzeyi saptayan önceki iki çalışmada OSB şiddeti ADOS-2 toplam puanlarına göre belirlenmiştir (16,30). 2021 yılında yayınlanan çalışma yüksek suPAR düzeyleriyle OSB şiddeti arasında ilişki saptamış (16); 2023 yılında yayınlanan çalışma ise OSB şiddetiyle ilişki tespit etmemiştir (30). Yakın tarihli yapılan bir çalışmada OSB’li çocuklarda CRP düzeyleri yüksek bulunmuş; yüksek CRP seviyeleri ÇODÖ puanlarıyla ilişkili bulunmamıştır. Bu durumun daha hassas ölçüm yapan hs-CRP düzeyi bakılmamasıyla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (323). 39 OSB’li ve 30 sağlıklı çocuğun değerlendirildiği çalışmada artmış hs-CRP düzeyleri saptanmış ve ÇODÖ puanlarına göre belirlenen OSB şiddetiyle korele bulunmuştur (22). El-Ansary ve ark. ise, yaptığı çalışmada hs-CRP düzeyleri ile ÇODÖ puanları arasında ilişki tespit etmemiştir (311). Benzer sonuçlara IL-6 ile OSB şiddeti ilişkisine dair yapılan çalışmalarda da

rastlanmaktadır. 2015 yılında yapılan 75 OSB'li ve 75 sağlıklı çocuğun değerlendirildiği çalışmada artmış IL-6 seviyesi ÇODÖ puanlarıyla ilişkili bulunmuş (242); başka bir çalışmada artmış IL-6 seviyeleri ile ÇODÖ puanları arasında ilişki saptanmamıştır (324). Özetle, immun göstergelerin OSB şiddetiyle ilişkisi hususunda literatürde tutarsız sonuçlar bulunmaktadır. Bu çelişkili sonuçlar, çalışmaların örneklem büyüklüğü, metodolojik farklılıklar ve otizm fenotipindeki heterojenlikle ilişkili olabilir. SuPAR, hs-CRP ve IL-6 seviyeleriyle OSB şiddeti arasındaki ilişkiye yönelik büyük örneklemelerde, farklı çalışma tasarımlarıyla yapılacak daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Literatürde suPAR'ın, CRP (325), IL-6 (326), nötrofil sayısı (327,328) gibi birçok inflamatuvar parametre ile pozitif korelasyona sahip olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Ancak başta CRP olmak üzere diğer inflamatuvar parametrelerin çoğuyla bu korelasyonun zayıf olduğu gösterilmiştir. Bu durumun, suPAR'ın farklı bir inflamasyon tipini yansıtmasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür (12). CRP'nin, daha çok akut enfeksiyon ve metabolik inflamasyonun bir belirteci olduğu; suPAR'ın ise hücrel inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve subklinik organ hasarının bir belirteci olduğu ileri sürülmüştür (10). Ameliyat sonrası ilk günde IL-6 düzeylerinin artışına rağmen suPAR düzeylerinin 4 hafta sonra arttığını gösteren çalışma bu bulguyu destekliyor gibi görünmektedir (329).

5.1. Güçlü Yönler

- 1) Çalışmamız, OSB'de kronik sistemik inflamasyonun yeni göstergelerinden kabul edilen suPAR düzeyleri ile standart CRP'den daha hassas ölçüm yapan hs-CRP ve IL-6 seviyelerinin ilişkisini değerlendiren ilk çalışmadır. SuPAR, hs-CRP ve IL-6 seviyelerinin birlikte değerlendirilmesinin vücuttaki genel inflamatuvar durumu daha iyi yansıttığı düşünülmektedir.
- 2) Çalışmamız geçmiş çalışmalardan daha küçük yaş ortalamasına sahip olup, cinsiyet açısından heterojen bir örneklem grubu değerlendirilmiştir.
- 3) Olgu ve kontrol gruplarının erken çocukluk döneminde olmaları, son 1 ay içinde kortikosteroid dahil immun sistemi etkileyen herhangi bir ilaç/bitkisel tedavi yöntemi kullanmamaları ve herhangi bir nedenle

farmakolojik tedavi almıyor olmaları, aktif enfeksiyona, son 1 ay içerisinde geçirilmiş enfeksiyon hastalığı öyküsüne ve bilinen metabolik, nörolojik, immünolojik bir hastalık tanısına sahip olmamaları gibi çevresel değişkenlerin inflamatuvar parametreler üzerine etkisini en aza indirebilmek için güçlü dışlama kriterleri oluşturulmuştur.

- 4) İnflamatuvar parametreler üzerine etki edebilecek yaş, cinsiyet ve BMI persentil açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.
- 5) Enfeksiyon durumu sadece ebeveynden alınan anamnez ve kliniğe göre belirlenmemiş olup, katılımcıların hemogramında enfeksiyon tablosunun olmamasıyla da dışlanmıştır.
- 6) OSB tanısını desteklemek ve şiddetini belirlemek için hem klinisyen tarafından ÇODÖ hem de ebeveyn tarafından ODKL doldurulmuştur. Birden fazla kişinin gözlem ve anamnezine göre OSB semptom değerlendirmesinin yapılması sonuçlarımızın güvenilirliğini artırmıştır.

5.2. Kısıtlılıklar

- 1) Çalışmamız nispeten küçük bir örneklem grubuna sahiptir.
- 2) Çalışmamızın kesitsel nitelikte bir çalışma olması ve tekrarlayan ölçümler olmaması etiolojinin yönü, tedavi yanıtı ve hatalığın prognozu ile suPAR arasında nedensellik kurulmasına engel olmuştur.
- 3) Çalışma parametrelerini etkileyebilecek akut enfeksiyon durumu, araştırmacı psikiyatrist tarafından hemogram ve ebeveyn anamnezine göre sorgulanmış olsa da bir pediatrist tarafından değerlendirilmemiştir.
- 4) Benzer şekilde hastanın bilinen nörolojik, genetik, metabolik, immünolojik bir hastalığının olup olmadığı, aileden alınan anamneze ve katılımcıların geçmiş tıbbi kayıtlarına göre belirlenmiştir. Bu alanlar ilgili branş hekimi tarafından değerlendirilmemiştir.
- 5) Yalnız kliniğe başvuran OSB'li çocuklar arasında dâhil olma kriterlerini karşılayanlar çalışmaya alınmıştır. Toplum genelinde yapılan tarama çalışmalarının sonuçları farklılık gösterebilir.

- 6) Hasta grubunun homojen özellikte seçilmesinden dolayı diğer psikiyatrik komorbiditelerin, ilaç kullanımının, etnik kökenin sonuçlara muhtemel etkisi araştırılamamıştır.
- 7) Çalışmamızda OSB tanısı DSM-5'e göre konulmuş olup, tanı için Otizm Tanısal Gözlem Çizelgesi (ADOS) veya Otizm Tanısal Görüşme (ADI-R) gibi altın standart olarak kabul edilen yöntemler, toplumumuzda geçerlik ve güvenilirliği yapılmadığı için kullanılmamıştır.
- 8) Çalışmamızda olgu ve kontrol grupları yaş, cinsiyet ve BMI persentil açısından benzer olsa da yaşam tarzı, egzersiz ve beslenme gibi kontrol edilemeyen faktörler değerlendirilmemiştir. Özellikle OSB'li çocukların tat hassasiyetleri göz önüne alındığında beslenme tarzlarında farklılık olması muhtemel bir sonuçtur. Bu durum inflamatuvar parametre düzeylerini etkileyip kısıtlılık oluşturmuş olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Özetle, çalışmamız otizmde suPAR düzeyleri ile hs-CRP ve IL-6 düzeylerinin ilişkisini değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamızda OSB'li çocuklarda, sağlıklı kontrollere göre artmış suPAR, hs-CRP düzeyleri saptanmış olup, IL-6 seviyesi gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir. Aynı zamanda suPAR, hs-CRP, IL-6 seviyeleri OSB şiddeti ile ilişkili bulunmamıştır. Bulgularımız otizm etiyojisinde sistemik kronik inflamasyonun önemli rolü olduğunu ileri süren literatürü desteklemektedir. Bununla birlikte küçük yaşlarda inflamatuvar yükün belirlenmesi ve gerekli önlemlerin alınmasına yönelik planlanacak ileri çalışmalar için de yol gösterici olabilir. Geniş yaş aralıklarında, toplum temelli örnekleme, farklı komorbid ruhsal hastalıkları olan çocuklar ve farklı belirteçlerle birlikte karşılaştırmaların olduğu ileri çalışmalar gerekmekte olup, yapılacak çalışmaların OSB'de immünolojik sistemin rolünün daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [Internet]. Fifth Edition. American Psychiatric Association; 2013 [a.yer 24 Haziran 2023]. Erişim adresi: <https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>
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. *MMWR Surveill Summ*. 03 Aralık 2021;70(11):1-16.
3. Mukaddes NM. Otizm spektrum bozuklukları. Güncellenmiş 2. bsk. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017. 202 s.
4. Arteaga-Henríquez G, Lugo-Marín J, Gisbert L, Setién-Ramos I, Martínez-Gallo M, Pujol-Borrell R, vd. Activation of the Monocyte/Macrophage System and Abnormal Blood Levels of Lymphocyte Subpopulations in Individuals with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. Ocak 2022;23(22):14329.
5. 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.
6. Masi A, Quintana DS, Glozier N, Lloyd AR, Hickie IB, Guastella AJ. Cytokine aberrations in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. Nisan 2015;20(4):440-6.
7. Saghazadeh A, Ataeinia B, Keynejad K, Abdolalizadeh A, Hirbod-Mobarakeh A, Rezaei N. A meta-analysis of pro-inflammatory cytokines in autism spectrum disorders: Effects of age, gender, and latitude. *J Psychiatr Res*. 01 Ağustos 2019;115:90-102.
8. Saghazadeh A, Ataeinia B, Keynejad K, Abdolalizadeh A, Hirbod-Mobarakeh A, Rezaei N. Anti-inflammatory cytokines in autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*. 01 Kasım 2019;123:154740.
9. Bilgili B, Cinel İ. Yoğun Bakım Hastalarında ‘Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR)’ın Önemi. *Türk Yoğun Bakım Derneği Derg*. 05 Nisan 2013;11:33-9.
10. Lyngbæk S, Sehestedt T, Marott JL, Hansen TW, Olsen MH, Andersen O, vd. CRP and suPAR are differently related to anthropometry and subclinical organ damage. *Int J Cardiol*. 10 Ağustos 2013;167(3):781-5.
11. Thunø M, Macho B, Eugen-Olsen J. suPAR: The molecular crystal ball. *Dis Markers*. 01 Ocak 2009;27(3-4):157-72.
12. Rasmussen LJH, Petersen JEV, Eugen-Olsen J. Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) as a Biomarker of Systemic Chronic Inflammation. *Front Immunol* [Internet]. 2021 [a.yer 09 Temmuz 2023];12. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.780641>
13. Ventorp F, Gustafsson A, Träskman-Bendz L, Westrin Å, Ljunggren L. Increased soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) levels in plasma of suicide attempters. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140052.
14. Bigseth TT, Fredriksen M, Egeland J, Andersen E, Andreassen OA, Bang-Kittilsen G, vd. Elevated levels of soluble urokinase plasminogen activator

- receptor as a low-grade inflammation marker in schizophrenia: A case-control study. *Schizophr Res*. 01 Şubat 2021;228:190-2.
15. Haastrup E, Grau K, Eugen-Olsen J, Thorball C, Kessing LV, Ullum H. Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor as a Marker for Use of Antidepressants. *PLOS ONE*. 20 Ekim 2014;9(10):e110555.
 16. Hewitson L, Mathews JA, Devlin M, Schutte C, Lee J, German DC. Blood biomarker discovery for autism spectrum disorder: A proteomic analysis. Fatemi SH, editör. *PLOS ONE*. 24 Şubat 2021;16(2):e0246581.
 17. Eklund CM. Proinflammatory cytokines in CRP baseline regulation. *Adv Clin Chem*. 2009;48:111-36.
 18. Fernandes B, Steiner J, Bernstein H, Dodd S, Pasco J, Dean O, vd. C-reactive protein is increased in schizophrenia but is not altered by antipsychotics: meta-analysis and implications. *Mol Psychiatry*. 2016;21(4):554-64.
 19. Dantzer R, Kelley KW. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun*. 2007;21(2):153-60.
 20. Felger JC, Haroon E, Patel TA, Goldsmith DR, Wommack EC, Woolwine BJ, vd. What does plasma CRP tell us about peripheral and central inflammation in depression? *Mol Psychiatry*. Haziran 2020;25(6):1301-11.
 21. Currais A, Farrokhi C, Dargusch R, Goujon-Svrzic M, Maher P. Dietary glycemic index modulates the behavioral and biochemical abnormalities associated with autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry*. 2016;21(3):426-36.
 22. Khakzad M, Javanbakht M, Shayegan M, Kianoush S, Omid F, Hojati M, vd. The complementary role of high sensitivity C-reactive protein in the diagnosis and severity assessment of autism. *Res Autism Spectr Disord - RES AUTISM SPECTR DISORD*. 01 Temmuz 2012;6.
 23. Ertuğrul M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin-6, a Major Cytokine in the Central Nervous System. *Int J Biol Sci*. 25 Ekim 2012;8(9):1254-66.
 24. Opal SM, DePalo VA. Anti-Inflammatory Cytokines. *Chest*. 01 Nisan 2000;117(4):1162-72.
 25. 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.
 26. Siniscalco D, Schultz S, Brigida AL, Antonucci N. Inflammation and Neuro-Immune Dysregulations in Autism Spectrum Disorders. *Pharmaceuticals*. Haziran 2018;11(2):56.
 27. Oztan O, Jackson LP, Libove RA, Sumiyoshi RD, Phillips JM, Garner JP, vd. Biomarker discovery for disease status and symptom severity in children with autism. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;89:39-45.
 28. Murphy CM, Wilson CE, Robertson DM, Ecker C, Daly EM, Hammond N, vd. Autism spectrum disorder in adults: diagnosis, management, and health services development. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;1669-86.
 29. Anderson GM. Autism biomarkers: challenges, pitfalls and possibilities. *J Autism Dev Disord*. 2015;45:1103-13.
 30. 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.

31. Davidovitch M, Levit-Binnun N, Golan D, Manning-Courtney P. Late Diagnosis of Autism Spectrum Disorder After Initial Negative Assessment by a Multidisciplinary Team. *J Dev Behav Pediatr*. Mayıs 2015;36(4):227.
32. Hodges H, Fealko C, Soares N. Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. *Transl Pediatr*. Şubat 2020;9(Suppl 1):S55-S5S65.
33. Dawson G, Burner K. Behavioral interventions in children and adolescents with autism spectrum disorder: a review of recent findings. *Curr Opin Pediatr*. Aralık 2011;23(6):616-20.
34. Rogers SJ, Vismara LA. Evidence-based comprehensive treatments for early autism. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2008;37(1):8-38.
35. El-Ansary A, Hassan WM, Daghestani M, Al-Ayadhi L, Ben Bacha A. Preliminary evaluation of a novel nine-biomarker profile for the prediction of autism spectrum disorder. *PLoS One*. 2020;15(1):e0227626.
36. Walsh P, Elsabbagh M, Bolton P, Singh I. In search of biomarkers for autism: scientific, social and ethical challenges. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(10):603-12.
37. Singh S, Yazdani U, Gadad B, Zaman S, Hynan LS, Roatch N, vd. Serum thyroid-stimulating hormone and interleukin-8 levels in boys with autism spectrum disorder. *J Neuroinflammation*. 2017;14:1-7.
38. Rodas J. Autistic Disturbances: Theorizing Autism Poetics from the DSM to Robinson Crusoe [Internet]. Ann Arbor, MI: University of Michigan Press; 2018 [a.yer 24 Haziran 2023]. Erişim adresi: <https://www.fulcrum.org/concern/monographs/2f75r883k>
39. Kuhn R, Cahn CH. Eugen Bleuler's concepts of psychopathology. *Hist Psychiatry*. 2004;15(3):361-6.
40. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child*. 1943;2(3):217-50.
41. Rutter M, Schopler E. Classification of pervasive developmental disorders: some concepts and practical considerations. *J Autism Dev Disord*. 1992;22(4):459-82.
42. 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.
43. Çuhadaroğlu Çetin F, Coşkun A, İşeri E. Çocuk ve ergen psikiyatrisi temel kitabı. 1. Baskı Hekimler Yayın Birliği Ank. 2008;293-312.
44. Harris J. Leo Kanner and autism: a 75-year perspective. *Int Rev Psychiatry*. 02 Ocak 2018;30(1):3-17.
45. Mukaddes N. Otizm spektrum bozuklukları tanı ve takip. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri. 2013;155.
46. Swedo SE, Baird G, Cook Jr EH, Happé FG, Harris JC, Kaufmann WE, vd. Commentary from the DSM-5 workgroup on neurodevelopmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(4):347-9.
47. WHO J. International classification of diseases, 11th revision (ICD-11). Who Geneva; 2018.
48. Gaebel W, Kerst A, Cyranka K. ICD-11 Mental, behavioural or neurodevelopmental disorders: innovations and managing implementation. *Arch Psychiatry Psychother*. 2019;3:7-12.
49. Fombonne E. The epidemiology of autism: a review. *Psychol Med*. Temmuz 1999;29(4):769-86.

50. Kim YS, Leventhal BL, Koh YJ, Fombonne E, Laska E, Lim EC, vd. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *Am J Psychiatry*. 2011;168(9):904-12.
51. 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*. 2020;50:3312-9.
52. Fombonne E. Epidemiology of Pervasive Developmental Disorders. *Pediatr Res*. Haziran 2009;65(6):591-8.
53. Giarelli E, Wiggins LD, Rice CE, Levy SE, Kirby RS, Pinto-Martin J, vd. Sex differences in the evaluation and diagnosis of autism spectrum disorders among children. *Disabil Health J*. 2010;3(2):107-16.
54. Szatmari P, Jones MB. IQ and the genetics of autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 1991;32(6):897-908.
55. Lord C. "Some questions on sex differences": Response. 1984;
56. Gurrieri F. Working up autism: the practical role of medical genetics. İçinde: *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. Wiley Online Library; 2012. s. 104-10.
57. Roser K. A review of psychoanalytic theory and treatment of childhood autism. *Psychoanal Rev*. 1996;83(3):325.
58. Mukaddes NM, Ercan, editörler. Mehtar M., Otizmle İlgili Kuramsal Yaklaşımlar, Yaşam Boyu Nörogelişimsel Bozukluklar. 2.baskı. İstanbul: Simurg Art Yayınları; 2023. 373-405 s.
59. 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*. 2016;57(5):585-95.
60. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's Concise Textbook of Clinical Psychiatry. Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 756 s.
61. 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*. Eylül 2005;46(9):963-71.
62. Miles JH, Takahashi TN, Bagby S, Sahota PK, Vaslow DF, Wang CH, vd. Essential versus complex autism: definition of fundamental prognostic subtypes. *Am J Med Genet A*. 2005;135(2):171-80.
63. Miles JH. Autism spectrum disorders—a genetics review. *Genet Med*. 2011;13(4):278-94.
64. Baykara HB. Otizm Spektrum Bozukluğunun Etiyolojisinde Genetik ve Epigenetik Etkenlerin Rolü. *Türk Klin Child Psychiatry - Spec Top*. 2015;1(2):11-6.
65. Yang SY, Cho SC, Yoo HJ, Cho IH, Park M, Kim BN, vd. Association study between single nucleotide polymorphisms in promoter region of AVPR1A and Korean autism spectrum disorders. *Neurosci Lett*. 2010;479(3):197-200.
66. Levine K. The Biology of the Autistic Syndromes. *Ment Retard*. 01 Aralık 2001;39(6):482-3.
67. Freitag CM, Staal W, Klauck SM, Duketis E, Waltes R. Genetics of autistic disorders: review and clinical implications. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 01 Mart 2010;19(3):169-78.

68. Shinawi M, Schaaf CP, Bhatt SS, Xia Z, Patel A, Cheung SW, vd. A small recurrent deletion within 15q13.3 is associated with a range of neurodevelopmental phenotypes. *Nat Genet.* Aralık 2009;41(12):1269-71.
69. Demirkaya SK. Otizm Spektrum Bozukluklarında Etiyopatogenez. NM Mukaddes ES Ercan İçinde Nörogelişimsel Bozukluklar 330 İstanbul Nobel Tıp Kitapevleri. 2018;
70. Marshall C, Noor A, Vincent JB, Lionel AC, Feuk L, Skaug J, Shago M, Moessner R, Pinto D, Ren Y, Thiruvahindrapduram B, Fiebig A, Schreiber S, Friedman J, Ketelaars CE, Vos YJ, Ficicioglu C, Kirkpatrick S, Nicolson R, Sloman L, Summers A, Gibbons CA, Teebi A, Chitayat D, Weksberg R, Thompson A, Vardy C, Crosbie V, Luscombe S, Baatjes R, Zwaigenbaum L, Roberts W, Fernandez B, Szatmari P, Scherer SW. Struct Var Chromosom Autism Spectr Disord *Am J Hum Genet.* 2008;82:477-88.
71. Holt R, Barnby G, Maestrini E, Bacchelli E, Brocklebank D, Sousa I, vd. Linkage and candidate gene studies of autism spectrum disorders in European populations. *Eur J Hum Genet.* Eylül 2010;18(9):1013-9.
72. Holt R, Monaco AP. Links between genetics and pathophysiology in the autism spectrum disorders. *EMBO Mol Med.* 2011;3(8):438-50.
73. Alyanak B, Uğur A, MUKADDES NM, OĞUZ FS. OTİSTİK BOZUKLUKTA DOKU UYUMU ANTİJENLERİ (HLA) DAĞILIMI VE KLİNİK BULGULARLA İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI. *İstanbul Tıp Fakültesi Derg.* 2002;65(1).
74. Karagöz D. Otizm spektrum bozukluğu tanılı çocuklarda 12 saatlik gece idrarında melatonin metaboliti düzeyinin incelenmesi ve otizm spektrum bozukluğunun klinik bulguları ile melatonin metaboliti atılımı arasındaki ilişki. 2018;
75. Augustyn M. Autism spectrum disorder: Terminology, epidemiology, and pathogenesis-UpToDate. UpToDate Disponível Em Www Uptodate Com Acesso Em. 2018;8.
76. Courchesne E, Webb SJ, Schumann CM. From toddlers to adults: the changing landscape of the brain in autism. *Autism Spectr Disord.* 2011;611-31.
77. Bailey A, Luthert P, Dean A, Harding B, Janota I, Montgomery M, vd. A clinicopathological study of autism. *Brain.* 01 Mayıs 1998;121(5):889-905.
78. Minshew NJ, Williams DL. The New Neurobiology of Autism: Cortex, Connectivity, and Neuronal Organization. *Arch Neurol.* 01 Temmuz 2007;64(7):945-50.
79. Bauman ML, Kemper TL. Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions. *Int J Dev Neurosci.* Nisan 2005;23(2-3):183-7.
80. Dehaene-Lambertz G, Hertz-Pannier L, Dubois J. Nature and nurture in language acquisition: anatomical and functional brain-imaging studies in infants. *Trends Neurosci.* 01 Temmuz 2006;29(7):367-73.
81. Dinshen I, Pierce K, Eyler L, Solso S, Malach R, Behrmann M, vd. Disrupted Neural Synchronization in Toddlers with Autism. *Neuron.* Haziran 2011;70(6):1218-25.
82. Schumann CM, Barnes CC, Lord C, Courchesne E. Amygdala Enlargement in Toddlers with Autism Related to Severity of Social and Communication Impairments. *Biol Psychiatry.* Kasım 2009;66(10):942-9.

83. Schultz RT. Developmental deficits in social perception in autism: the role of the amygdala and fusiform face area. *Int J Dev Neurosci*. 01 Nisan 2005;23(2):125-41.
84. 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.
85. Minshew NJ. Indices of Neural Function in Autism: Clinical and Biologic Implications. *Pediatrics*. 01 Mayıs 1991;87(5):774-80.
86. Bozzi Y, Provenzano G, Casarosa S. Neurobiological bases of autism–epilepsy comorbidity: a focus on excitation/inhibition imbalance. *Eur J Neurosci*. 2018;47(6):534-48.
87. Akay AP, Ercan ES, editörler. Tanıdır C, Mukaddes NM. Otizm spektrum bozuklukları. Çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları. Ankara: Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği; 2016. 126-149 s. (Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği).
88. Rubenstein JLR, Merzenich MM. Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes Brain Behav*. 2003;2(5):255-67.
89. Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. *Lancet Lond Engl*. 08 Mart 2014;383(9920):896-910.
90. Volkmar FR, Klin A. Pervasive Developmental Disorders Chapter 38, Aydın H (çev. ed.), Bozkurt E (çev. ed.), Türkçe Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, sekizinci baskı. Güneş Kitabevi. 2007;
91. Leboyer M, Philippe A, Bouvard M, Guillaud-Bataille M, Bondoux D, Tabuteau F, vd. Whole blood serotonin and plasma beta-endorphin in autistic probands and their first-degree relatives. *Biol Psychiatry*. 15 Ocak 1999;45(2):158-63.
92. Hadjikhani N. Serotonin, pregnancy and increased autism prevalence: Is there a link? *Med Hypotheses*. 01 Mayıs 2010;74(5):880-3.
93. Smalley SL. Genetic Influences in Autism. *Psychiatr Clin North Am*. 01 Mart 1991;14(1):125-39.
94. Gillberg C. Endogenous Opioids and Opiate Antagonists in Autism: Brief Review of Empirical Findings and Implications for Clinicians. *Dev Med Child Neurol*. 1995;37(3):239-45.
95. Aldred S, Moore KM, Fitzgerald M, Waring RH. Plasma Amino Acid Levels in Children with Autism and Their Families. *J Autism Dev Disord*. 01 Şubat 2003;33(1):93-7.
96. Moreno-Fuenmayor H, Borjas L, Arrieta A, Valera V, Socorro-Candanoza L. Plasma excitatory amino acids in autism. *Invest Clin*. 01 Haziran 1996;37(2):113-28.
97. Geier D, Kern J, Geier M. A Prospective Study of Oxidative Stress Biomarkers in Autistic Disorders. *Electron J Appl Psychol*. 15 Haziran 2009;5:2-10.
98. Volkmar FR, Rutter M. Childhood disintegrative disorder: results of the DSM-IV autism field trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34(8):1092-5.
99. Şener EF, Özkul Y. Otizmin genetik temellleri. *Sağlık Bilim Derg*. 2013;22(1):86-92.
100. Zhang H, Liu X, Zhang C, Mundo E, Macciardi F, Grayson DR, vd. Reelin gene alleles and susceptibility to autism spectrum disorders. *Mol Psychiatry*. 2002;7(9):1012-7.

101. Jill James S, Melnyk S, Jernigan S, Hubanks A, Rose S, Gaylor DW. Abnormal Transmethylation/transsulfuration Metabolism and DNA Hypomethylation Among Parents of Children with Autism. *J Autism Dev Disord*. 01 Kasım 2008;38(10):1966-75.
102. Kubota T, Miyake K, Hariya N, Mochizuki K. Epigenetics as a basis for diagnosis of neurodevelopmental disorders: Challenges and opportunities. *Expert Rev Mol Diagn*. 2014;14(6):685-97.
103. 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.
104. Lyall K, Croen L, Daniels J, Fallin MD, Ladd-Acosta C, Lee BK, vd. The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annu Rev Public Health*. 2017;38(1):81-102.
105. 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.
106. 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.
107. Croen LA, Grether JK, Yoshida CK, Odouli R, Hendrick V. Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(11):1104-12.
108. Kočovská E, Fernell E, Billstedt E, Minnis H, Gillberg C. Vitamin D and autism: Clinical review. *Res Dev Disabil*. 01 Eylül 2012;33(5):1541-50.
109. Tchernia G, Archambeaud MP, Yvart J, Diallo D. Erythrocyte ferritin in human neonates: maternofetal iron kinetics revisited. *Clin Lab Haematol*. 1996;18(3):147-53.
110. Miodovnik A, Engel SM, Zhu C, Ye X, Soorya LV, Silva MJ, vd. Endocrine disruptors and childhood social impairment. *NeuroToxicology*. 01 Mart 2011;32(2):261-7.
111. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br J Psychiatry*. Temmuz 2009;195(1):7-14.
112. Dufour-Rainfray D, Vourc'h P, Tourlet S, Guilloteau D, Chalon S, Andres CR. Fetal exposure to teratogens: Evidence of genes involved in autism. *Neurosci Biobehav Rev*. 01 Nisan 2011;35(5):1254-65.
113. Zerbo O, Yoshida C, Gunderson EP, Dorward K, Croen LA. Interpregnancy Interval and Risk of Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics*. 01 Ekim 2015;136(4):651-7.
114. Saghazadeh A, Rezaei N. Systematic review and meta-analysis links autism and toxic metals and highlights the impact of country development status: Higher blood and erythrocyte levels for mercury and lead, and higher hair antimony, cadmium, lead, and mercury. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 03 Ekim 2017;79:340-68.
115. Landa RJ, Gross AL, Stuart EA, Faherty A. Developmental trajectories in children with and without autism spectrum disorders: the first 3 years. *Child Dev*. 2013;84(2):429-42.
116. Landa RJ. Diagnosis of autism spectrum disorders in the first 3 years of life. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008;4(3):138-47.

117. Barger BD, Campbell JM, McDonough JD. Prevalence and onset of regression within autism spectrum disorders: a meta-analytic review. *J Autism Dev Disord.* 2013;43:817-28.
118. Mukaddes NM, Dursun OB. Otizm spektrum bozukluklarında tanım, prevalans ve klinik özellikler. *Nörogelişimsel Bozukluklar Eds Mukaddes NM Ve Ercan ES İstanbul Nobel Yayın.* 2018;261-84.
119. Uran P, Soykan AA. Yaşam boyu otizm spektrum bozukluğu: klinik gidiş. *Türk Klin J Child Psychiatry-Spec Top.* 2015;1(2):67-74.
120. Wing L. Syndromes of autism and atypical development. *Handb Autism Pervasive Dev Disorders.* 1987;3-19.
121. De-la-Iglesia M, Olivar JS. Risk factors for depression in children and adolescents with high functioning autism spectrum disorders. *Sci World J.* 2015;2015.
122. Dewinter J, Vermeiren R, Vanwesenbeeck I, Van Nieuwenhuizen C. Adolescent boys with autism spectrum disorder growing up: follow-up of self-reported sexual experience. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2016;25:969-78.
123. Rutter SMJ, Bishop D, Pine DS, Scott S, Stevenson JS, Taylor EA, vd. *Rutter's Child and Adolescent Psychiatry.* John Wiley & Sons; 2011. 2149 s.
124. Volkmar FR, Klin A. *Pervasive Developmental Disorders Chapter 38.* Aydın H Çev Ed Bozkurt E Çev Ed Türkçe Kaplan Sadock's Compr Textb Psychiatry. 2007;
125. Martin A, Volkmar FR, Lewis M. *Lewis's child and adolescent psychiatry: a comprehensive textbook.* Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
126. Köroğlu E. *Amerikan psikiyatri birliği: psikiyatride hastalıkların tanımlanması ve sınıflandırılması el kitabı, yeniden gözden geçirilmiş 4. Baskı Dsm-Iv-TrKöroğlu E Çev Ank Hekimler.* 2001;
127. Matson JL, Nebel-Schwalm MS. Comorbid psychopathology with autism spectrum disorder in children: An overview. *Res Dev Disabil.* 2007;28(4):341-52.
128. Hawks ZW, Constantino JN. Neuropsychiatric "comorbidity" as causal influence in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2020;59(2):229-35.
129. Ghaziuddin M. *Mental health aspects of autism and Asperger syndrome.* Jessica Kingsley Publishers; 2005.
130. Mutluer T, Genç HA, Morey AÖ, Eser HY, Ertinmaz B, Can M, vd. Population-based psychiatric comorbidity in children and adolescents with autism spectrum disorder: A meta-analysis. *Front Psychiatry.* 2022;13.
131. Rong Y, Yang CJ, Jin Y, Wang Y. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder in individuals with autism spectrum disorder: A meta-analysis. *Res Autism Spectr Disord.* 2021;83:101759.
132. Frazier JA, Biederman J, Bellordre CA, Garfield SB, Geller DA, Coffey BJ, vd. Should the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder be considered in children with pervasive developmental disorder? *J Atten Disord.* 2001;4(4):203-11.
133. Mukaddes NM, Fateh R. High rates of psychiatric co-morbidity in individuals with Asperger's disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2010;11(2-2):486-92.
134. Leyfer OT, Folstein SE, Bacalman S, Davis NO, Dinh E, Morgan J, vd. Comorbid psychiatric disorders in children with autism: Interview development and rates of disorders. *J Autism Dev Disord.* 2006;36:849-61.

135. Mukaddes NM, Hergüner S, Tanidir C. Psychiatric disorders in individuals with high-functioning autism and Asperger's disorder: similarities and differences. *World J Biol Psychiatry*. 2010;11(8):964-71.
136. Mukaddes NM, Tanidir C, Hekim S. Otizm spektrum bozukluklarında psikiyatrik komorbidite. *Türk Klin Child Psychiatry-Spec Top*. 2015;1(2):30-42.
137. Hofvander B, Delorme R, Chaste P, Nydén A, Wentz E, Ståhlberg O, vd. Psychiatric and psychosocial problems in adults with normal-intelligence autism spectrum disorders. *BMC Psychiatry*. 2009;9(1):1-9.
138. Stewart ME, Barnard L, Pearson J, Hasan R, O'Brien G. Presentation of depression in autism and Asperger syndrome: A review. *Autism*. 2006;10(1):103-16.
139. Mehtar M, Mukaddes NM. Posttraumatic stress disorder in individuals with diagnosis of autistic spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord*. 2011;5(1):539-46.
140. Pan PY, Bölte S, Kaur P, Jamil S, Jonsson U. Neurological disorders in autism: A systematic review and meta-analysis. *Autism*. 2021;25(3):812-30.
141. Magiati I, Tay XW, Howlin P. Cognitive, language, social and behavioural outcomes in adults with autism spectrum disorders: a systematic review of longitudinal follow-up studies in adulthood. *Clin Psychol Rev*. Şubat 2014;34(1):73-86.
142. Vismara LA, Rogers SJ. Behavioral treatments in autism spectrum disorder: what do we know? *Annu Rev Clin Psychol*. 2010;6:447-68.
143. Reichow B, Barton EE, Boyd BA, Hume K. Early intensive behavioral intervention (EIBI) for young children with autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev*. 17 Ekim 2012;10:CD009260.
144. Smith T. Applied behavior analysis and early intensive intervention. *Autism Spectr Disord*. 2011;1037-55.
145. DeFilippis M, Wagner KD. Treatment of Autism Spectrum Disorder in Children and Adolescents. *Psychopharmacol Bull*. 15 Ağustos 2016;46(2):18-41.
146. Bilgic A. Otizm Spektrum Bozuklukları. İçinde 2012.
147. Medavarapu S, Marella LL, Sangem A, Kairam R. Where is the Evidence? A Narrative Literature Review of the Treatment Modalities for Autism Spectrum Disorders. *Cureus*. 16 Ocak 2019;11(1):e3901.
148. Kaplan G, McCracken JT. Psychopharmacology of autism spectrum disorders. *Pediatr Clin North Am*. Şubat 2012;59(1):175-87, xii.
149. Davis NO, Kollins SH. Treatment for co-occurring attention deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. Temmuz 2012;9(3):518-30.
150. Randomized, Controlled, Crossover Trial of Methylphenidate in Pervasive Developmental Disorders With Hyperactivity | Attention Deficit/Hyperactivity Disorders | *JAMA Psychiatry* | *JAMA Network* [Internet]. [a.yer 02 Temmuz 2023]. Erişim adresi: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/209056>
151. Aman MG, Farmer CA, Hollway J, Arnold LE. Treatment of inattention, overactivity, and impulsiveness in autism spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2008;17(4):713-38.
152. Harfterkamp M, Buitelaar JK, Minderaa RB, van de Loo-Neus G, van der Gaag RJ, Hoekstra PJ. Long-term treatment with atomoxetine for attention-

- deficit/hyperactivity disorder symptoms in children and adolescents with autism spectrum disorder: an open-label extension study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013;23(3):194-9.
153. Green WH. Child and adolescent clinical psychopharmacology. Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
 154. Posey DJ, Stigler KA, Erickson CA, McDougale CJ. Antipsychotics in the treatment of autism. *J Clin Invest*. Ocak 2008;118(1):6-14.
 155. Politte LC, McDougale CJ. Atypical antipsychotics in the treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231:1023-36.
 156. Nadeau J, Sulkowski ML, Ung D, Wood JJ, Lewin AB, Murphy TK, vd. Treatment of comorbid anxiety and autism spectrum disorders. *Neuropsychiatry*. Aralık 2011;1(6):567-78.
 157. Weissman L, Patterson MC. Autism spectrum disorder in children and adolescents: Pharmacologic interventions. *UpToDate Periyod Na Internet*. 2020;
 158. Newcorn JH, Schulz K, Harrison M, DeBellis MD, Udarbe JK, Halperin JM. Alpha 2 adrenergic agonists. Neurochemistry, efficacy, and clinical guidelines for use in children. *Pediatr Clin North Am*. Ekim 1998;45(5):1099-1022, viii.
 159. Pandina G, Ring RH, Bangerter A, Ness S. Current Approaches to the Pharmacologic Treatment of Core Symptoms Across the Lifespan of Autism Spectrum Disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. Nisan 2020;29(2):301-17.
 160. Lofthouse N, Hendren R, Hurt E, Arnold LE, Butter E. A review of complementary and alternative treatments for autism spectrum disorders. *Autism Res Treat*. 2012;2012:870391.
 161. Sadock Benjamin James RP. Kaplan Sadock Psikiyatri. 11 ed. Bozkurt PDA, editor. 11. bs. Güneş Tıp Kitapevleri; 2016.
 162. Farley MA, McMahon WM, Fombonne E, Jenson WR, Miller J, Gardner M, vd. Twenty-year outcome for individuals with autism and average or near-average cognitive abilities. *Autism Res*. 2009;2(2):109-18.
 163. Zengeler KE, Lukens JR. Innate immunity at the crossroads of healthy brain maturation and neurodevelopmental disorders. *Nat Rev Immunol*. Temmuz 2021;21(7):454-68.
 164. Enstrom AM, Van de Water JA, Ashwood P. Autoimmunity in autism. *Curr Opin Investig Drugs Lond Engl* 2000. Mayıs 2009;10(5):463-73.
 165. Yenkovyan K, Grigoryan A, Fereshetyan K, Yepremyan D. Advances in understanding the pathophysiology of autism spectrum disorders. *Behav Brain Res*. 28 Temmuz 2017;331:92-101.
 166. Onore C, Careaga M, Ashwood P. The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. *Brain Behav Immun*. 01 Mart 2012;26(3):383-92.
 167. Theoharides TC, Asadi S, Patel AB. Focal brain inflammation and autism. *J Neuroinflammation*. 09 Nisan 2013;10(1):815.
 168. Noriega DB, Savelkoul HFJ. Immune dysregulation in autism spectrum disorder. *Eur J Pediatr*. 01 Ocak 2014;173(1):33-43.
 169. 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.

170. 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.
171. Jyonouchi H, Sun S, Le H. Proinflammatory and regulatory cytokine production associated with innate and adaptive immune responses in children with autism spectrum disorders and developmental regression. *J Neuroimmunol.* 11 Ocak 2001;120(1):170-9.
172. Lucchina L, Depino AM. Altered Peripheral and Central Inflammatory Responses in a Mouse Model of Autism. *Autism Res.* 2014;7(2):273-89.
173. Wei H, Zou H, Sheikh AM, Malik M, Dobkin C, Brown WT, vd. IL-6 is increased in the cerebellum of autistic brain and alters neural cell adhesion, migration and synaptic formation. *J Neuroinflammation.* 19 Mayıs 2011;8(1):52.
174. Chez MG, Dowling T, Patel PB, Khanna P, Kominsky M. Elevation of Tumor Necrosis Factor-Alpha in Cerebrospinal Fluid of Autistic Children. *Pediatr Neurol.* 01 Haziran 2007;36(6):361-5.
175. Zimmerman AW, Jyonouchi H, Comi AM, Connors SL, Milstien S, Varsou A, vd. Cerebrospinal fluid and serum markers of inflammation in autism. *Pediatr Neurol.* Eylül 2005;33(3):195-201.
176. Croonenberghs J, Bosmans E, Deboutte D, Kenis G, Maes M. Activation of the Inflammatory Response System in Autism. *Neuropsychobiology.* 10 Ocak 2002;45(1):1-6.
177. Galiatsatos P, Gologan A, Lamoureux E. Autistic Enterocolitis: Fact or Fiction? *Can J Gastroenterol Hepatol.* NaN/NaN/NaN;23:95-8.
178. Horvath K, Perman JA. Autism and gastrointestinal symptoms. *Curr Gastroenterol Rep.* 01 Haziran 2002;4(3):251-8.
179. Wasilewska J, Jarocka-Cyrta E, Kaczmarek M. [Gastrointestinal abnormalities in children with autism]. *Pol Merkuriusz Lek.* 01 Temmuz 2009;27(157):40-3.
180. Bennabi M, Gaman A, Delorme R, Boukouaci W, Manier C, Scheid I, vd. HLA-class II haplotypes and Autism Spectrum Disorders. *Sci Rep.* 16 Mayıs 2018;8(1):7639.
181. Harville T, Rhodes-Clark B, Bennuri SC, Delhey L, Slattery J, Tippet M, vd. Inheritance of HLA-Cw7 Associated With Autism Spectrum Disorder (ASD). *Front Psychiatry [Internet].* 2019 [a.yer 12 Temmuz 2023];10. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2019.00612>
182. Careaga M, Van de Water J, Ashwood P. Immune Dysfunction in Autism: A Pathway to Treatment. *Neurotherapeutics.* 01 Temmuz 2010;7(3):283-92.
183. Ashwood P, Van de Water J. Is autism an autoimmune disease? *Autoimmun Rev.* 01 Kasım 2004;3(7):557-62.
184. Comi AM, Zimmerman AW, Frye VH, Law PA, Peeden JN. Familial Clustering of Autoimmune Disorders and Evaluation of Medical Risk Factors in Autism. *J Child Neurol.* Haziran 1999;14(6):388-94.
185. Goines PE, Croen LA, Braunschweig D, Yoshida CK, Grether J, Hansen R, vd. Increased midgestational IFN- γ , IL-4 and IL-5 in women bearing a child with autism: A case-control study. *Mol Autism.* 02 Ağustos 2011;2(1):13.
186. 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.
187. Mustjoki S, Sidenius N, Sier C, Blasi F, Elonen E, Alitalo R, vd. Soluble urokinase receptor levels correlate with number of circulating tumor cells in

- acute myeloid leukemia and decrease rapidly during chemotherapy. *Cancer Res.* 15 Aralık 2000;60(24):7126-32.
188. Haupt TH, Kallemose T, Ladelund S, Rasmussen LJ, Thorball CW, Andersen O, vd. Risk Factors Associated with Serum Levels of the Inflammatory Biomarker Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor in a General Population. *Biomark Insights.* 16 Aralık 2014;9:91-100.
 189. Chew-Harris J, Appleby S, Richards AM, Troughton RW, Pemberton CJ. Analytical, biochemical and clearance considerations of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in healthy individuals. *Clin Biochem.* 01 Temmuz 2019;69:36-44.
 190. Wlazel RN, Szwabe K, Guligowska A, Kostka T. Soluble urokinase plasminogen activator receptor level in individuals of advanced age. *Sci Rep.* 22 Eylül 2020;10(1):15462.
 191. Svendsen MN, Ytting H, Br  nner N, Nielsen HJ, Christensen IJ. Preoperative concentrations of suPAR and MBL proteins are associated with the development of pneumonia after elective surgery for colorectal cancer. *Surg Infect. Ekim 2006;7(5):463-71.*
 192. Wu F, Catano M, Echeverry R, Torre E, Haile WB, An J, vd. Urokinase-Type Plasminogen Activator Promotes Dendritic Spine Recovery and Improves Neurological Outcome Following Ischemic Stroke. *J Neurosci.* 22 Ekim 2014;34(43):14219-32.
 193. Lino N, Fiore L, Rapacioli M, Teruel L, Flores V, Scicolone G, vd. uPA-uPAR molecular complex is involved in cell signaling during neuronal migration and neuritogenesis. *Dev Dyn.* 2014;243(5):676-89.
 194. Diaz A, Merino P, Manrique LG, Ospina JP, Cheng L, Wu F, vd. A Cross Talk between Neuronal Urokinase-type Plasminogen Activator (uPA) and Astrocytic uPA Receptor (uPAR) Promotes Astrocytic Activation and Synaptic Recovery in the Ischemic Brain. *J Neurosci.* 25 Ekim 2017;37(43):10310-22.
 195. Diaz A, Merino P, Manrique LG, Cheng L, Yepes M. Urokinase-type plasminogen activator (uPA) protects the tripartite synapse in the ischemic brain via ezrin-mediated formation of peripheral astrocytic processes. *J Cereb Blood Flow Metab.* 01 Kasım 2019;39(11):2157-71.
 196. Merino P, Diaz A, Jeanneret V, Wu F, Torre E, Cheng L, vd. Urokinase-type Plasminogen Activator (uPA) Binding to the uPA Receptor (uPAR) Promotes Axonal Regeneration in the Central Nervous System. *J Biol Chem.* 17 Şubat 2017;292(7):2741-53.
 197. Merino P, Diaz A, Manrique LG, Cheng L, Yepes M. Urokinase-type plasminogen activator (uPA) promotes ezrin-mediated reorganization of the synaptic cytoskeleton in the ischemic brain. *J Biol Chem.* 15 Haziran 2018;293(24):9234-47.
 198. Shmakova AA, Balatskiy AV, Kulebyakina MA, Schaub T, Karagyaour MN, Kulebyakin KYu, vd. Urokinase Receptor uPAR Overexpression in Mouse Brain Stimulates the Migration of Neurons into the Cortex during Embryogenesis. *Russ J Dev Biol.* 01 Ocak 2021;52(1):53-63.
 199. Powell EM, Campbell DB, Stanwood GD, Davis C, Noebels JL, Levitt P. Genetic Disruption of Cortical Interneuron Development Causes Region- and GABA Cell Type-Specific Deficits, Epilepsy, and Behavioral Dysfunction. *J Neurosci.* 15 Ocak 2003;23(2):622-31.

200. Wei Y, Lukashev M, Simon DI, Bodary SC, Rosenberg S, Doyle MV, vd. Regulation of integrin function by the urokinase receptor. *Science*. 13 Eylül 1996;273(5281):1551-5.
201. Hynes RO. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell*. 20 Eylül 2002;110(6):673-87.
202. Merino P, Yepes M. Urokinase-type Plasminogen Activator Induces Neurorepair in the Ischemic Brain. *J Neurol Exp Neurosci*. 2018;4(2):24-9.
203. Cai HQ, Catts VS, Webster MJ, Galletly C, Liu D, O'Donnell M, vd. Increased macrophages and changed brain endothelial cell gene expression in the frontal cortex of people with schizophrenia displaying inflammation. *Mol Psychiatry*. Nisan 2020;25(4):761-75.
204. Pollak TA, Drndarski S, Stone JM, David AS, McGuire P, Abbott NJ. The blood-brain barrier in psychosis. *Lancet Psychiatry*. 01 Ocak 2018;5(1):79-92.
205. Mahmood N, Mihalcioiu C, Rabbani SA. Multifaceted Role of the Urokinase-Type Plasminogen Activator (uPA) and Its Receptor (uPAR): Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Applications. *Front Oncol*. 12 Şubat 2018;8:24.
206. Rasmussen LJH, Schultz M, Gaardsting A, Ladelund S, Garred P, Iversen K, vd. Inflammatory biomarkers and cancer: CRP and suPAR as markers of incident cancer in patients with serious nonspecific symptoms and signs of cancer. *Int J Cancer*. 01 Temmuz 2017;141(1):191-9.
207. Eugen-Olsen J. suPAR – a future risk marker. *J Intern Med*. 2011;270(1):29-31.
208. Kofoed K, Eugen-Olsen J, Petersen J, Larsen K, Andersen O. Predicting mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome: an evaluation of two prognostic models, two soluble receptors, and a macrophage migration inhibitory factor. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. Mayıs 2008;27(5):375-83.
209. Nielsen J, Røge R, Pristed SG, Viuff AG, Ullum H, Thørner LW, vd. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor levels in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2015;41(3):764-71.
210. Genc A, Kalelioglu T, Karamustafalioglu N, Tasdemir A, Genc ES, Akkus M, vd. Serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor levels in male patients with acute exacerbation of schizophrenia. *Psychiatry Res*. 28 Şubat 2016;236:179-81.
211. Trotta A, Arseneault L, Danese A, Mondelli V, Rasmussen LJH, Fisher HL. Associations between childhood victimization, inflammatory biomarkers and psychotic phenomena in adolescence: A longitudinal cohort study. *Brain Behav Immun*. 01 Kasım 2021;98:74-85.
212. Bigseth TT, Engh JA, Egeland J, Andersen E, Andreassen OA, Bang-Kittilsen G, vd. Exploring low grade inflammation by soluble urokinase plasminogen activator receptor levels in schizophrenia: a sex-dependent association with depressive symptoms. *BMC Psychiatry*. 2021;21:1-10.
213. Bot M, Chan MK, Jansen R, Lamers F, Vogelzangs N, Steiner J, vd. Serum proteomic profiling of major depressive disorder. *Transl Psychiatry*. Temmuz 2015;5(7):e599-e599.
214. Gustafsson A, Ventorp F, Wisén AG, Ohlsson L, Ljunggren L, Westrin Å. Effects of Acute Exercise on Circulating Soluble Form of the Urokinase Receptor in Patients With Major Depressive Disorder. *Biomark Insights*. 01 Ocak 2017;12:1177271917704193.

215. Latham RM, Kielsing C, Arseneault L, Kohrt BA, Moffitt TE, Rasmussen LJH, vd. Longitudinal associations between adolescents' individualised risk for depression and inflammation in a UK cohort study. *Brain Behav Immun*. 01 Mart 2022;101:78-83.
216. Çetiner Batun G. Hafif evre alzheimer demans, hafif bilişsel bozukluk ve subjektif unutkanlığı olan yaşlı hastalarda plazma solubl ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptör (supar) düzeylerinin karşılaştırılması.
217. Rasmussen LJH, Moffitt TE, Arseneault L, Danese A, Eugen-Olsen J, Fisher HL, vd. Association of Adverse Experiences and Exposure to Violence in Childhood and Adolescence With Inflammatory Burden in Young People. *JAMA Pediatr*. 01 Ocak 2020;174(1):38-47.
218. Irmak A. Evaluation of Supar Levels in Attention Deficit and Hyperactivity Disorder Etiopathogenesis. *Erciyes Med J* [Internet]. 2019 [a.yer 06 Temmuz 2023]; Erişim adresi: <http://www.erciyesmedj.com/jvi.aspx?un=EMJ-48303>
219. Campbell DB, Li C, Sutcliffe JS, Persico AM, Levitt P. Genetic evidence implicating multiple genes in the MET receptor tyrosine kinase pathway in autism spectrum disorder. *Autism Res*. 2008;1(3):159-68.
220. Eagleson KL, Campbell DB, Thompson BL, Bergman MY, Levitt P. The autism risk genes MET and PLAUR differentially impact cortical development. *Autism Res*. 2011;4(1):68-83.
221. Bruneau N, Szepietowski P. The Role of the Urokinase Receptor in Epilepsy, in Disorders of Language, Cognition, Communication and Behavior, and in the Central Nervous System. *Curr Pharm Des*. 01 Haziran 2011;17(19):1914-23.
222. 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.
223. Lippincott W, Lippincott W (2009). *Diagnostic Tests Made Incredibly Easy!* (2nd ed). United States of America, Wolters Kluwer, S:60-61.
224. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein *. *J Biol Chem*. 19 Kasım 2004;279(47):48487-90.
225. Hengst JM. THE ROLE OF C-REACTIVE PROTEIN IN THE EVALUATION AND MANAGEMENT OF INFANTS WITH SUSPECTED SEPSIS. *Adv Neonatal Care*. Şubat 2003;3(1):3.
226. Yanik M, Erel Ö, Altındağ A, Kati M. Majör Depresyonda Hassas C-Reaktif Protein Düzeyleri ve Tedavi ile İlişkisi. *Klin Psikofarmakol Bul*. Mart 2004;14(1):9-13.
227. 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*. 01 Mart 2017;32(3):217-26.
228. 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*. 01 Kasım 2008;57(11):1518-23.
229. The Emerging Risk Factors Collaboration. C-Reactive Protein, Fibrinogen, and Cardiovascular Disease Prediction. *N Engl J Med*. 04 Ekim 2012;367(14):1310-20.

230. Bora E. Peripheral inflammatory and neurotrophic biomarkers of cognitive impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2019;49(12):1971-9.
231. 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*. 2007;41(9):744-52.
232. 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*. 2018;73:717-24.
233. Brown AS, Sourander A, Hinkka-Yli-Salomäki S, McKeague IW, Sundvall J, Surcel HM. Elevated maternal C-reactive protein and autism in a national birth cohort. *Mol Psychiatry*. 2014;19(2):259-64.
234. Chaudhry M, Shahzad F, Aziz S. Serum Immunoglobulins and CRP levels in autistic children. *Biomedica*. 2015;31(3):215.
235. 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*. 01 Ağustos 2020;88:432-41.
236. SINGH V. elevation of serum C-reactive protein and S100 proteins for systemic inflammation in autistic children. *J Spec Educ Rehabil*. 2005;6(3-4):117-25.
237. 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*. Mayıs 2023;86(5):489-93.
238. 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.
239. 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*. 2016;51(1):12-6.
240. Zhou W, Li S. Decreased levels of serum retinoic acid in chinese children with autism spectrum disorder. *Psychiatry Res*. 01 Kasım 2018;269:469-73.
241. Zhang Q biao, Gao S ju, Zhao H xiang. Thioredoxin: A novel, independent diagnosis marker in children with autism. *Int J Dev Neurosci*. 2015;40(1):92-6.
242. Yan CL, Zhang J, Hou Y. Decreased plasma levels of lipoxin A4 in children with autism spectrum disorders. *NeuroReport*. 15 Nisan 2015;26(6):341-5.
243. Baune BT, Konrad C, Grotegerd D, Suslow T, Birosova E, Ohrmann P, vd. Interleukin-6 gene (IL-6): a possible role in brain morphology in the healthy adult brain. *J Neuroinflammation*. 06 Temmuz 2012;9(1):125.
244. Jung JE, Kim GS, Chan PH. Neuroprotection by IL-6 Is Mediated by STAT3 and Antioxidative Signaling in Ischemic Stroke. *Stroke J Cereb Circ*. Aralık 2011;42(12):3574-9.
245. Kong X, Gong Z, Zhang L, Sun X, Ou Z, Xu B, vd. JAK2/STAT3 signaling mediates IL-6-inhibited neurogenesis of neural stem cells through DNA demethylation/methylation. *Brain Behav Immun*. 01 Temmuz 2019;79:159-73.
246. Paul R, Koedel U, Winkler F, Kieseier BC, Fontana A, Kopf M, vd. Lack of IL-6 augments inflammatory response but decreases vascular permeability in bacterial meningitis. *Brain*. 01 Ağustos 2003;126(8):1873-82.

247. Kępa L, Oczko-Grzesik B, Boroń-Kaczmarek A. Cerebrospinal fluid interleukin-6 concentration in patients with purulent, bacterial meningitis-own observations. *Przegl Epidemiol.* 2014;68(4):645-9.
248. 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.
249. Kindler J, Lim CK, Weickert CS, Boerrigter D, Galletly C, Liu D, vd. Dysregulation of kynurenine metabolism is related to proinflammatory cytokines, attention, and prefrontal cortex volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry.* Kasım 2020;25(11):2860-72.
250. 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.
251. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology E-Book: Cellular and Molecular Immunology E-Book.* Elsevier Health Sciences; 2014. 547 s.
252. Krady JK, Lin HW, Liberto CM, Basu A, Kremlev SG, Levison SW. Ciliary neurotrophic factor and interleukin-6 differentially activate microglia. *J Neurosci Res.* 2008;86(7):1538-47.
253. Eskes C, Honegger P, Juillerat-Jeanneret L, Monnet-Tschudi F. Microglial reaction induced by noncytotoxic methylmercury treatment leads to neuroprotection via interactions with astrocytes and IL-6 release. *Glia.* 2002;37(1):43-52.
254. Wei H, Chadman KK, McCloskey DP, Sheikh AM, Malik M, Brown WT, vd. Brain IL-6 elevation causes neuronal circuitry imbalances and mediates autism-like behaviors. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis.* 01 Haziran 2012;1822(6):831-42.
255. 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.
256. 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* [Internet]. 2022 [a.yer 04 Eylül 2023];13. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.950275>
257. Tancredi V, D'Antuono M, Cafè C, Giovedì S, Buè MC, D'Arcangelo G, vd. The Inhibitory Effects of Interleukin-6 on Synaptic Plasticity in the Rat Hippocampus Are Associated with an Inhibition of Mitogen-Activated Protein Kinase ERK. *J Neurochem.* 2000;75(2):634-43.
258. Zoghbi HY, Bear MF. Synaptic Dysfunction in Neurodevelopmental Disorders Associated with Autism and Intellectual Disabilities. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 03 Ocak 2012;4(3):a009886.
259. Krasovska V, Doering LC. Regulation of IL-6 Secretion by Astrocytes via TLR4 in the Fragile X Mouse Model. *Front Mol Neurosci* [Internet]. 2018 [a.yer 16 Temmuz 2023];11. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnmol.2018.00272>

260. Hansel C. Deregulation of synaptic plasticity in autism. *Neurosci Lett*. 01 Ocak 2019;688:58-61.
261. Wei H, Ma Y, Liu J, Ding C, Jin G, Wang Y, vd. Inhibition of IL-6 trans-signaling in the brain increases sociability in the BTBR mouse model of autism. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis*. 01 Ekim 2016;1862(10):1918-25.
262. 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*. 2011;127(5):e1303-11.
263. Hollingshead AB, Redlich FC. Social class and mental illness: a community study. 1958. *Am J Public Health*. Ekim 2007;97(10):1756-7.
264. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disord*. 1980;
265. Schopler E, Reichler RJ, Renner BR. The childhood autism rating scale (CARS) Western Psychological Services. Los Angel CA. 1988;
266. Hergüner S, Özbaran B. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisinde Ölçütler ve Ölçekler. *Türkiye Çocuk Ve Genç Psikiyatr Derneği Yayın*. 2010;4.
267. Mesibov GB, Schopler E, Schaffer B, Michal N. Use of the childhood autism rating scale with autistic adolescents and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1989;28(4):538-41.
268. Sucuoglu B, Oktem F, Akkok F, Gokler B. A study of the scales for the assessment of the children with autism. *Psikiyatri Psikol Psikofarmakol* 3P. 1996;4:116-21.
269. Gassaloğlu Sİ, Baykara B, Avcil S, Demiral Y. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Derg*. 2016;27(4):266-74.
270. Krug DA, Arick JR, Almond PJ. Autism screening instrument for educational planning: An assessment and educational planning system for autism and developmental disabilities: Examiner's manual. Pro-Ed; 1993.
271. IRMAK TY, SÜTÇÜ ST, AYDIN A, SORİAS O. OTİZM DAVRANIŞ KONTROL LİSTESİNİN (ABC) GEÇERLİK VE GÜVENİRLİĞİNİN İNCELENMESİ. 2007;
272. Çuhadaroğlu FÇ, Taşyürek E, Karaer Y, Öktem F, Kültür SEÇ, Özdemir DF, vd. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-DSM-5 Kasım 2016 -Türkçe Uyarlamasının (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) Geçerlik ve Güvenirliği. *Türk Psikiyatri Derg*. 2019;30(1):42-50.
273. Sezgin N, Savasir I, Erol N. A developmental screening inventory for children 0-6 years old. *Turk Psikiyatri Derg*. 1993;4:9-17.
274. Mukaddes NM. Otizm spektrum bozuklukları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. 196 s.
275. Curtin C, Jojic M, Bandini LG. Obesity in children with autism spectrum disorders. *Harv Rev Psychiatry*. 2014;22(2):93.
276. 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.

277. Emond A, Emmett P, Steer C, Golding J. Feeding symptoms, dietary patterns, and growth in young children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2010;126(2):e337-42.
278. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and Neonatal Risk Factors for Autism: A Comprehensive Meta-analysis. *Pediatrics*. Ağustos 2011;128(2):344-55.
279. Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism. *Medicine (Baltimore)*. 05 Mayıs 2017;96(18):e6696.
280. Guinchat V, Thorsen P, Laurent C, Cans C, Bodeau N, Cohen D. Pre-, peri- and neonatal risk factors for autism. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(3):287-300.
281. Maimburg RD, Væth M. Perinatal risk factors and infantile autism. *Acta Psychiatr Scand*. 2006;114(4):257-64.
282. Ornoy A, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Prenatal factors associated with autism spectrum disorder (ASD). *Reprod Toxicol*. 15 Ağustos 2015;56:155-69.
283. Buchmayer S, Johansson S, Johansson A, Hultman CM, Sparén P, Cnattingius S. Can association between preterm birth and autism be explained by maternal or neonatal morbidity? *Pediatrics*. Kasım 2009;124(5):e817-825.
284. Langridge AT, Glasson EJ, Nassar N, Jacoby P, Pennell C, Hagan R, vd. Maternal conditions and perinatal characteristics associated with autism spectrum disorder and intellectual disability. *PloS One*. 2013;8(1):e50963.
285. Tran PL, Lehti V, Lampi KM, Helenius H, Suominen A, Gissler M, vd. Smoking during Pregnancy and Risk of Autism Spectrum Disorder in a Finnish National Birth Cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2013;27(3):266-74.
286. Beşenek M. What are the Sociodemographic and Clinical Risk Factors for Autism Spectrum Disorder? *Turk J Child Adolesc Ment Health*. 05 Kasım 2020;27(3):147-55.
287. Bhasin TK, Schendel D. Sociodemographic Risk Factors for Autism in a US Metropolitan Area. *J Autism Dev Disord*. 01 Nisan 2007;37(4):667-77.
288. Gong T, Lundholm C, Rejnö G, Bölte S, Larsson H, D'Onofrio BM, vd. Parental asthma and risk of autism spectrum disorder in offspring: A population and family-based case-control study. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. Haziran 2019;49(6):883-91.
289. 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.
290. van der Lubbe A, Swaab H, Vermeiren RRJM, Ester WA. Stress, Eating Behavior and Adverse Health in Parents of Young Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 25 Kasım 2022 [a.yer 02 Eylül 2023]; Erişim adresi: <https://doi.org/10.1007/s10803-022-05825-3>
291. 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*. 01 Temmuz 2016;9(3):544-51.
292. Seymour M, Giallo R, Wood CE. The psychological and physical health of fathers of children with Autism Spectrum Disorder compared to fathers of children with long-term disabilities and fathers of children without disabilities. *Res Dev Disabil*. 01 Ekim 2017;69:8-17.

293. Davis NO, Carter AS. Parenting stress in mothers and fathers of toddlers with autism spectrum disorders: Associations with child characteristics. *J Autism Dev Disord.* 2008;38:1278-91.
294. Hayes SA, Watson SL. The impact of parenting stress: A meta-analysis of studies comparing the experience of parenting stress in parents of children with and without autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* 2013;43:629-42.
295. Smith J, Braunack-Mayer A, Wittert G. What do we know about men's help-seeking and health service use? 2006;
296. Addis ME. Gender and depression in men. *Clin Psychol Sci Pract.* 2008;15(3):153.
297. Fountain C, King MD, Bearman PS. Age of diagnosis for autism: individual and community factors across 10 birth cohorts. *J Epidemiol Community Health.* 01 Haziran 2011;65(6):503-10.
298. Dodds L, Fell DB, Shea S, Armson BA, Allen AC, Bryson S. The Role of Prenatal, Obstetric and Neonatal Factors in the Development of Autism. *J Autism Dev Disord.* 01 Temmuz 2011;41(7):891-902.
299. Emerson E. Deprivation, ethnicity and the prevalence of intellectual and developmental disabilities. *J Epidemiol Community Health.* 01 Mart 2012;66(3):218-24.
300. Hartley SL, Barker ET, Seltzer MM, Floyd F, Greenberg J, Orsmond G, vd. The relative risk and timing of divorce in families of children with an autism spectrum disorder. *J Fam Psychol.* 2010;24(4):449-57.
301. Daniels JL, Forssen U, Hultman CM, Cnattingius S, Savitz DA, Feychting M, vd. Parental Psychiatric Disorders Associated With Autism Spectrum Disorders in the Offspring. *Pediatrics.* 01 Mayıs 2008;121(5):e1357-62.
302. Bedford R, Pickles A, Lord C. Early gross motor skills predict the subsequent development of language in children with autism spectrum disorder. *Autism Res.* 2016;9(9):993-1001.
303. Johnson CP. Recognition of autism before age 2 years. *Pediatr Rev.* 2008;29(3):86-96.
304. Al-Farsi YM, Al-Sharbati MM, Waly MI, Al-Farsi OA, Al-Shafae MA, Al-Khaduri MM, vd. Effect of suboptimal breast-feeding on occurrence of autism: A case-control study. *Nutrition.* 2012;28(7-8):e27-32.
305. Field SS. Interaction of genes and nutritional factors in the etiology of autism and attention deficit/hyperactivity disorders: a case control study. *Med Hypotheses.* 2014;82(6):654-61.
306. Mathur N, Pedersen BK. Exercise as a Mean to Control Low-Grade Systemic Inflammation. *Mediators Inflamm.* 11 Ocak 2009;2008:e109502.
307. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, vd. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med.* Aralık 2019;25(12):1822-32.
308. Tyler CV, Schramm SC, Karafa M, Tang AS, Jain AK. Chronic Disease Risks in Young Adults With Autism Spectrum Disorder: Forewarned Is Forearmed. *Am J Intellect Dev Disabil.* 01 Eylül 2011;116(5):371-80.
309. 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.

310. Cox D, Chan MK, Bahn S. The potential of immune biomarkers to advance personalized medicine approaches for schizophrenia. *J Nerv Ment Dis.* 2015;203(5):393-9.
311. El-Ansary A, Cannell JJ, Bjørklund G, Bhat RS, Al Dbass AM, Alfawaz HA, vd. In the search for reliable biomarkers for the early diagnosis of autism spectrum disorder: the role of vitamin D. *Metab Brain Dis.* 01 Haziran 2018;33(3):917-31.
312. El-Ansary AK, Ben Bacha AG, Al-Ayadhi LY. Proinflammatory and proapoptotic markers in relation to mono and di-cations in plasma of autistic patients from Saudi Arabia. *J Neuroinflammation.* 15 Ekim 2011;8(1):142.
313. El-Ansary A, Al-Ayadhi L. GABAergic/glutamatergic imbalance relative to excessive neuroinflammation in autism spectrum disorders. *J Neuroinflammation.* 19 Kasım 2014;11(1):189.
314. Xie J, Huang L, Li X, Li H, Zhou Y, Zhu H, vd. Immunological cytokine profiling identifies TNF- α as a key molecule dysregulated in autistic children. *Oncotarget.* 18 Temmuz 2017;8(47):82390-8.
315. Guloksuz SA, Abali O, Aktas Cetin E, Bilgic Gazioglu S, Deniz G, Yildirim A, vd. Elevated plasma concentrations of S100 calcium-binding protein B and tumor necrosis factor alpha in children with autism spectrum disorders. *Braz J Psychiatry.* 12 Ocak 2017;39:195-200.
316. Manzardo A, Henkhaus R, Dhillon S, Butler M. Plasma cytokine levels in children with autistic disorder and unrelated siblings. *Int J Dev Neurosci.* 2012;30(2):121-7.
317. Tsilioni I, Taliou A, Francis K, Theoharides T. Children with autism spectrum disorders, who improved with a luteolin-containing dietary formulation, show reduced serum levels of TNF and IL-6. *Transl Psychiatry.* 2015;5(9):e647-e647.
318. 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.
319. Pecorelli A, Cervellati F, Belmonte G, Montagner G, Waldon P, Hayek J, vd. Cytokines profile and peripheral blood mononuclear cells morphology in Rett and autistic patients. *Cytokine.* 2016;77:180-8.
320. Shaker N, Taha G, Kholeif H, Sayed N, El-Sheikh M, Abulmagd M. Serum levels of S100b, interleukin-6 and anti-transglutaminase Ii IgA as immune markers in a sample of Egyptian children with autistic spectrum disorders. *Autism Open Access.* 2016;6(5):1-7.
321. Gomez-Fernandez A, de la Torre-Aguilar MJ, Gil-Campos M, Flores-Rojas K, Cruz-Rico MD, Martin-Borreguero P, vd. Children With Autism Spectrum Disorder With Regression Exhibit a Different Profile in Plasma Cytokines and Adhesion Molecules Compared to Children Without Such Regression. *Front Pediatr [İnternet].* 2018 [a.yer 10 Eylül 2023];6. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2018.00264>
322. Bryn V, Aass HCD, Skjeldal OH, Isaksen J, Saugstad OD, Ormstad H. Cytokine Profile in Autism Spectrum Disorders in Children. *J Mol Neurosci.* 01 Ocak 2017;61(1):1-7.
323. Adıgüzel Akman Ö, Esnafoglu E. Evaluation of procalcitonin and C-reactive protein levels in children with autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder. *Int J Dev Disabil.* 25 Mayıs 2023;0(0):1-9.

324. Ricci S, Businaro R, Ippoliti F, Lo Vasco VR, Massoni F, Onofri E, vd. Altered Cytokine and BDNF Levels in Autism Spectrum Disorder. *Neurotox Res.* 01 Kasım 2013;24(4):491-501.
325. Rasmussen LJH, Ladelund S, Haupt TH, Ellekilde G, Poulsen JH, Iversen K, vd. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in acute care: a strong marker of disease presence and severity, readmission and mortality. A retrospective cohort study. *Emerg Med J.* 2016;33(11):769-75.
326. Botha S, Fourie CM, Schutte R, Eugen-Olsen J, Pretorius R, Schutte AE. Soluble urokinase plasminogen activator receptor as a prognostic marker of all-cause and cardiovascular mortality in a black population. *Int J Cardiol.* 2015;184:631-6.
327. Eugen-Olsen J, Ladelund S, Sørensen LT. Plasma su PAR is lowered by smoking cessation: a randomized controlled study. *Eur J Clin Invest.* 2016;46(4):305-11.
328. Zimmermann HW, Koch A, Seidler S, Trautwein C, Tacke F. Circulating soluble urokinase plasminogen activator is elevated in patients with chronic liver disease, discriminates stage and aetiology of cirrhosis and predicts prognosis. *Liver Int.* 2012;32(3):500-9.
329. Langkilde A, Jakobsen TL, Bandholm TQ, Eugen-Olsen J, Blauenfeldt T, Petersen J, vd. Inflammation and post-operative recovery in patients undergoing total knee arthroplasty-secondary analysis of a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017;25(8):1265-73.

EKLER

EK-1. Sosyodemografik Veri Formu

SOSYODEMOGRAFIK VERİ FORMU

Tarih:

1. Çocuğun adı – soyadı:
2. Cinsiyeti: Erkek () Kız ()
3. Adres:
4. İletişim numarası:
5. Boy: kilo: BMI:
6. Kreş-Okul: Gitmiyor () Kreş () sene Anaokulu() sene
7. Özel Eğitim: Gidiyor() Önceden gitmiş () Gitmiyor () Kaç yıldır:
8. Özel eğitim saatleri:
9. Görüşmeye Gelen: Anne () Baba () Anne-Baba birlikte () Diğer () (Belirtiniz)

Anne: Hayatta ()

Vefat ettiyse yılı-sebebi:

1. Anne yaşı:
2. Eğitim düzeyi: Okuryazar değil () Okuryazar () İlkokul () Ortaokul () Lise () Üniversite ()
3. Mesleği: Ev Hanımı () Çalışıyor ()
4. Psikiyatrik rahatsızlık: Var () Yok () Varsa belirtiniz:
5. Tıbbi hastalık: Var () Yok () Varsa belirtiniz:
6. Düzenli ilaç kullanımı: Var () Yok ()
7. Sigara kullanımı: Var () Yok () Alkol kullanımı: Var () Yok ()

Baba: Hayatta ()

Vefat ettiyse yılı-sebebi:

8. Baba Yaşı:
9. Eğitim Düzeyi: Okuryazar değil () Okuryazar () İlkokul () Ortaokul () Lise () Üniversite ()
10. Mesleği: Çalışmıyor () Çalışıyor ()
11. Psikiyatrik Rahatsızlık: Var () Yok () Varsa belirtiniz:
12. Tıbbi Hastalık: Var () Yok () Varsa belirtiniz:
13. Sigara kullanımı: Var () Yok () Alkol kullanımı: Var () Yok ()
14. Çocuğunuzun Doğumu: Normal () Sezaryen ()
15. Doğum zamanı: Zamanında () erken doğum() geç doğum()
16. Doğumda tıbbi sorun yaşandı mı?: Yok () Zor ya da Uzamış Doğum ()
Suni Sancı () Makat Gelişi () Kordon dolanması () Diğer:
17. Çocuğunuz Doğum sonrasında tıbbi bir sorun yaşadı mı?:Yok () Sarılık () Morarma () Kaka Yutma ()
Kuvöz Bakımı () Düşük doğum ağırlığı () Yeni doğan Enfeksiyonu () Solunum Yetmezliği () Havale ()
Diğer:
18. Gebelik durumu : planlı gebelik () plansız ama istenen gebelik() plansız istenmeyen gebelik()
19. Gebelikte enfeksiyon : Var () yok ()
20. Gebelikte ilaç kullanımı : Var () yok ()
21. Gebelikte sigara / alkol kullanımı: Var () yok ()
22. Gebelikte travma öyküsü : Var () yok ()
23. Gebelikte düşük riski: var () yok ()

24. Aile Tipi: Çekirdek Aile () Geniş Aile () Anne- baba aynı anne ile kalıyor() Anne- baba aynı baba ile kalıyor() Ebeveynlerden biri vefat etmiş()
25. Ailede Psikiyatrik Hastalık öyküsü: Var () Yok () Varsa Tanıyı ve Tedaviyi Belirtin:
26. Ailede Tıbbi hastalık öyküsü : Var () Yok () Varsa Tanıyı ve Tedaviyi Belirtin:
27. Ailenin maddi durumu: Düzenli geliri yok () Düşük () Orta () Yüksek ()
28. Toplam kardeş sayısı: Kaçınıcı sırada olduğu:
29. Anne sütü aldı mı : ek gıdaya kaçınıcı ayda geçti:
30. Yürüme : Var () Yok () yaş:
31. Konuşma: Var () kelime: cümle yok()
32. Tuvalet eğitimi: Var () Yok ()
33. Ameliyat öyküsü: Var () Yok ()
34. OSB şiddeti: Genel: Hafif () Orta () Ağır ()
35. Belirtileri İlk Farkeden: Anne () Baba () Anne-baba () Öğretmen () Doktor()Diğer.....
36. Tanı yaş:
37. İlk Başvuru Yaşı:.....
38. İlk Fark edilen Belirti: Konuşma gecikmesi () Göz teması kurmama () İsme bakmama () Tekrarlayıcı hareketler ()Hareketlilik () Davranım sorunları ()Yeme sorunları ()Uyku sorunları () Fark edilen belirti yok ()Diğer.....
39. Zihinsel yetersizlik: Var () Yok () Varsa derecesini belirtiniz:
40. Regresyon öyküsü: Var() Yok()
41. Self-mutilasyon: Var () Yok ()
42. Psikiyatrik ilaç kullanımı: Var () Yok ()
43. Non-psikiyatrik ilaç kullanımı: Var () Yok()
44. İşitme değerlendirmesi: Yok () Normal () İşitme kaybı
45. Çocuk Nöroloji Değerlendirmesi : Yok () EEG normal () EEG bozuk nöbet yok ()Nöbet öyküsü var
46. Genetik Test Yok () Normal () Tanılı Genetik bozukluk
47. Çocuğun Şu An Aldığı Tedaviler (Birden Çok İşaretleyiniz) :
Özel eğitim (devletin verdiği) () Özel eğitim (ailenin ekstra aldirdığı) ()Konuşma Terapisi () Duyu bütünleme() Diğer (.....)
- 48.Kanıtı Dayalı Uygulamalar Dışında Tedavi Denemesi: Yok ()Var()
(Belirtiniz.....)
49. Değişiklik Gözlenmiş mi: Hayır () Çok Az () Kısmen () Evet()

EK-2. Hollingshead-Redlich Ölçeği

Ailenin (Ebeveynin) Sosyoekonomik-Sosyokültürel Düzeyi

Her iki ebeveynin de meslek ve eğitim durumlarını esas alan, standart Hollingshead-Redlich Ölçeği'ni kullanarak sosyoekonomik sosyokültürel düzeyi özetleyin (belirleyin). Bu belirli süre için ulaşılmış en üst düzeyi yansıtan “genel ya da gestalt” bir ölçüm olacaktır. Eğer beklenmedik durumlar meydana gelmişse bunu not ediniz (örneğin; baba uzun yıllar büyük bir şirketin yöneticisi iken ağır bir depresyon nedeni ile elli yaşından sonra işsiz kalmışsa. Bu örnek bir miktar şüphe ile kesinlik arz etmeden “1” şeklinde kodlanmalıdır).

Varlıklı, eğitilmiş toplumsal katmanda aile	1
Üniversite eğitimi almış, meslek sahibi ya da yüksek idari konumda anne-baba	2
Küçük iş adamı, memur ya da vasıflı işçi, lise mezunu anne-baba	3
Yarı vasıflı işçi, lise düzeyinin altında eğitilmiş anne-baba	4
Yarı vasıflı işçi, eğitimsiz, ilkokul düzeyinde eğitilmiş anne-baba	5
Bilinmeyen	9

EK-3. Otizm Davranış Kontrol Listesi (ABC)

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

	Dayasal	İlişki kurma	Beden ve nesne kullanımı	Dil becerileri	Sosyal ve öz bakım
Kendi etrafında uzun süre döner			4		
Basit bir işi öğrenir fakat çabucak unuttur					2
Sosyal/çevresel uyaranlara çoğu zaman dikkat etmez		4			
Basit emirleri bir kere söylendiğinde yerine getirmez (otur, buraya gel, ayağa kalk gibi)				1	
Oyuncakları uygun şekilde kullanmaz (örn. tekerlekleri döndürür)			2		
Öğrenme sırasında görsel ayırt etmesi zayıftır (büyüklük, renk ya da pozisyon gibi bir özelliğe takılır kalır)	2				
Sosyal gülümsemesi yoktur		2			
Zamirleri ters kullanır (ben yerine sen)				3	
Belirli nesneleri bırakmamak için ısrar eder			3		
İşitmiyor gibi görünür, bu nedenle bir işitme kaybı olduğu kuşkusu uyandırır	3				
Konuşması detone ve aritmiktir				4	
Kendi kendine uzun süre sallanır			4		
Kendisine uzanıldığında kollarını uzatmaz (ya da bebekken uzatmazdı)		2			
Günlük programındaki/çevredeki değişikliklere aşırı tepkiler verir					3
Başka insanların arasındayken çağrıldığında kendi ismine tepki vermez (Ayşe, Can, Zeynep)				2	
Kendi etrafında dönme, parmak ucunda yürüme, el çırpma gibi davranışları keserek birden bağırır ve ani hareketler yapar			4		
Başka insanların yüz ifadelerine ve duygularına tepkisizdir		3			
“Evet” veya “ben” sözcüklerini nadiren kullanır				2	
Gelişimin bir alanındaki özel yetenekleri zeka geriliği 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 düşündürürcesine “irkilme” tepkisi göstermez.	3				
Ellerini amaçsızca sallar			4		
Büyük öfke nöbetleri ya da sık sık küçük öfke nöbetleri geçirir					3
Göz temasından aktif bir şekilde kaçınır		4			
Dokunulmaya ya da tutulmaya karşı koyar		4			
Bazen, çürükler, kesikler ve iğne yapıma gibi acı verici uyaranlara hiç tepki vermez	3				
Gergin ve kucaklanılması güçtür (şimdi ya da bebekken)		3			
Kucaklandığında pelte gibidir (sarılmaz, tutunmaz)		2			
İsteddiği şeyleri göstererek elde eder				2	
Parmak uçlarında yürür			2		

Başkalarını ısrarak, vurarak, tekmeleyerek incitir					2
Cümleleri defalarca tekrarlar				3	
Oyun oynarken başka çocukları taklit etmez		3			
Gözlerine parlak bir ışık tutulduğunda genellikle gözlerini kırpamaz	1				
Başını vurarak, ellerini ısrarak kendine zarar verir			3		
İhtiyaçlarının hemen yerine getirilmesini ister, bekleyemez					2
İsmi söylenen beş nesneden daha fazlasını işaret ederek gösteremez				1	
Hiç arkadaşlık ilişkisi geliştiremez		4			
Bir çok sese kulaklarını kapatır	4				
Sık sık nesneleri döndürür, çevirir ve çarpar			4		
Tuvalet eğitimine ilişkin sorunları vardır					1
İsteklerini ve ihtiyaçlarını belirtmek için ya hiç konuşmaz ya da bir günde kendiliğinden kullandığı sözcük sayısı beşi geçmez.				2	
Çoğunlukla korkar ya da çok kaygılanır		3			
Gün ışığı karşısında gözlerini kısar, kaşlarını çatar ya da gözlerini kapatır	3				
Yardımsız kendisi giyinemez					1
Sesleri ya da sözcükleri sürekli tekrar eder				3	
Bakışları insanları "delip geçer"		4			
Başkalarının cümlelerini ya da sorularını tekrarlar				4	
Çoğunlukla çevresindekilerin ve tehlikeli durumların farkında değildir					2
Cansız şeylerle oynamayı ve zaman geçirmeyi tercih eder					4
Çevresindeki nesnelere dokunur, koklar ve/veya tadar.			3		
Yeni bir kişiyle karşılaştığında sıklıkla hiç bir görsel tepki vermez	3				
Nesneleri sıralama gibi karmaşık ritüeller içine girer			4		
Çok zarar vericidir, oyuncaklarını ve ev eşyalarını kısa zamanda kırar			2		
Gelişimsel gecikme belirtileri 30. ayda ya da daha önce ortaya çıkmıştır.					1
Gün içinde kendiliğinden, iletişimi başlatmak için kullandığı ifadelerin sayısı otuzu geçmez.				3	
Uzun süreler boşluğa bakar	4				
TOPLAM :					

EK-4. Çocukluk Otizm Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ)

ÇOCUKLUK OTİZMİ PUANLAMA ÖLÇEĞİ

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

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

15-29 Otizm yok

30-36 Hafif-Orta Derecede Otistik

37-60 Aşırı Derecede Otistik