



**T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN VE OLMAYAN  
ÇOCUKLARDA TROMBOSİT FONKSİYONLARININ  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Nurdan ÇOBAN  
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Cem GÖKÇEN**

**ŞUBAT- 2017**

**T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN VE OLMAYAN  
ÇOCUKLARDA TROMBOSİT FONKSİYONLARININ  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Nurdan ÇOBAN  
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Cem GÖKÇEN**

Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından TF.UT.16.19 proje numarası ile desteklenmiştir.


## TEZ ONAY SAYFASI

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

Otizm Spekturum Bozukluğu Olan ve Olmayan Çocuklarda Trombosit Fonksiyonlarının Karşılaştırılması

Dr.Nurdan ÇOBAN  
Tarih:14.02.2017

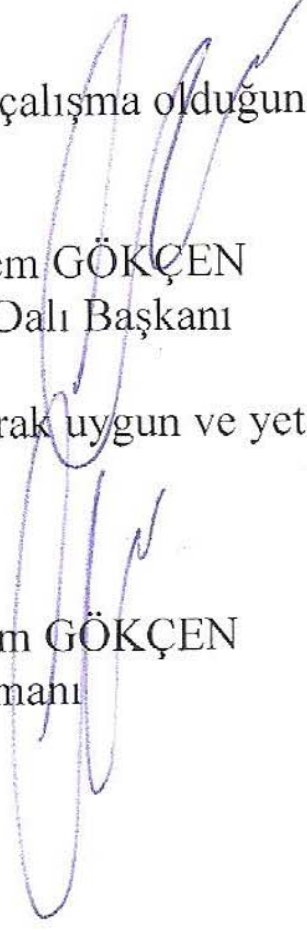
Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza)   
Prof.Dr. Y.Zeki ÇELEN  
Tıp Fakültesi Dekanı V.

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza)   
Doç.Dr.Cem GÖKÇEN  
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza)   
Doç.Dr.Cem GÖKÇEN  
Tez Danışmanı

### TEZ JÜRİSİ:

1. Doç.Dr.Cem GÖKÇEN (İmza).....

2. Doç.Dr.Ahmet ÜNAL (İmza).....

3. Yrd.Doç.Dr.Hatice ALTUN (İmza).....

## I. ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, mesleki oluşumuma büyük katkıları bulunan, tezimin hazırlanmasında yanımda olan çok değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Cem GÖKÇEN'e;

Tez dönemim boyunca benden yardımlarını esirgemeyen, olumlu bakış açısı ve öğrenme ve öğretme motivasyonu ile her zaman örnek alacağım değerli hocam Doç. Dr. Sinan AKBAYRAM'a;

Çalışma azmiyle her zaman bana örnek olan, hastalarımı anlama ve yardımcı olma konusunda ufkumu genişleten, değerli hocam Prof. Dr. Şükrü UĞUZ'a;

Rotasyonum sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum Psikiyatri Anabilim Dalının değerli hocalarına;

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan hep zevk aldığım, her zaman desteklerini gördüğüm ve kendilerinden çok şey öğrendiğim tüm asistan arkadaşlarıma;

Tez dönemim boyunca bana yardımcı yardımcı olan tüm personel arkadaşlara;

Çalışmama katılarak emek veren tüm çocuklara ve ailelerine;

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan, benden desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, sevgi ve ilgilerini her zaman yanı başımda hissettiğim, hayatımdaki en güzel mutluluk kaynağım ve sahip olduğum en kıymetli hazinem CANIM AİLEME,

Hayatıma güzellikler katıp anlamlandıran tüm sevdiklerime çok teşekkür ederim.

Dr. Nurdan Çoban

Gaziantep, 2017

## II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	I
II. İÇİNDEKİLER .....	II
III. ÖZET .....	IV
IV. ABSTRACT .....	V
V. KISALTMALAR.....	VI
VI. TABLO LİSTESİ .....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Otizm Spektrum Bozukluğu .....	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe .....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	6
2.1.3. Etiyoloji .....	7
2.1.3.1. Nöroanatomik Faktörler.....	7
2.1.3.2. Fonksiyonel Değişiklikler.....	8
2.1.3.3. Nörokimyasal Değişiklikler.....	8
2.1.3.4. Genetik Etmenler .....	8
2.1.3.5. Çevresel Etmenler.....	9
2.1.4. Klinik Görünüm ve Değerlendirme .....	9
2.1.5. Ayırıcı Tanı.....	11
2.1.6. Eşlik Eden Psikiyatrik bozukluklar.....	12
2.1.6.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB).....	12
2.1.6.2. Depresif Bozukluk .....	12
2.1.6.3. Bipolar Bozukluk (BPB).....	12
2.1.6.4. Anksiyete Bozuklukları .....	13
2.1.6.5. Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB) .....	13
2.1.6.6. Eşlik Eden Diğer Psikiyatrik Bozukluklar.....	13
2.1.7. Eşlik Eden Tıbbi Bozukluklar.....	13
2.1.8. Tedavi .....	14
2.1.9. Prognoz .....	15
2.2. Otizm Spektrum Bozuklukları ve Serotonin.....	16
2.3. Trombositler.....	18
2.3.1. Trombositlerin Yapısı ve İşlevi .....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. Araştırmanın Tipi.....	20

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri .....	20
3.3. Araştırmanın Evreni.....	20
3.4. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri .....	21
3.5. Araştırmanın Yürütülmesi .....	21
3.6. Veri Toplama Araçları .....	22
3.6.1. Sosyodemografik Veri Ölçeği .....	22
3.6.2. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ).....	22
3.7. Parametrelerin Ölçümü .....	23
3.7.1. Tam Kan Sayımı .....	23
3.7.2. Koagülasyon Testleri .....	23
3.7.3. Trombosit Fonksiyon Testleri.....	24
3.8. İstatistiksel Değerlendirme .....	24
4. BULGULAR.....	25
4.1. Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri.....	25
4.2. PLT sayısı, PDW, MPV, PCT, PT ve aPTT Değerleri.....	29
4.3. Kollagen-ADP ve Kollagen-EPI Değerleri.....	30
4.4. Ölçülen Parametrelerin Klinik Korelasyonu.....	30
5. TARTIŞMA .....	33
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	38
7. KAYNAKLAR .....	39
8. EKLER.....	52

### III. ÖZET

## OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU OLAN VE OLMAYAN ÇOCUKLARDA TROMBOSİT FONKSİYONLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

**Dr. Nurdan Çoban**

**Uzmanlık Tezi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Cem Gökçen**

**Şubat 2017, 51 sayfa**

**Amaç:** Serotonin sistemi ile ilgili değişikliklerin otizm spektrum bozukluğu (OSB) etyolojisinde önemli rolünün olduğu bilinmektedir. Trombositlerin serotonin sistemi ile ilişkili olduğu bilinmekle birlikte trombositlerin bu konudaki rolleri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada OSB'li çocuklarda trombosit fonksiyonlarının araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** DSM-5'e göre OSB tanısı almış 40 hasta ve 30 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Tam kan sayımı yapılarak trombosit morfolojisi ile ilişkili PLT sayısı, MPV, PDW, PCT parametreleri, koagülasyon testleri yapılarak da PT ve aPTT parametreleri değerlendirildi. Trombosit fonksiyonları ise PFA-100 cihazında kollagen-ADP ve kollagen-EPI kapanma zamanları ölçülerek değerlendirildi.

**Bulgular:** OSB'li hastalar PLT sayısı, MPV, PDW, PCT, PT, aPTT parametreleri açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Ancak trombosit fonksiyonları açısından karşılaştırıldığında OSB'li grupta kollagen-ADP ve kollagen-EPI kapanma zamanlarındaki uzama kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda daha fazlaydı ( $p=0,044$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda OSB'li hastalar kontrol grubu ile PLT sayısı, MPV, PDW, PCT, PT, aPTT parametreleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Ancak trombosit fonksiyonlarını değerlendiren parametreler açısından karşılaştırıldığında kollagen-ADP ve kollagen-EPI kapanma zamanlarındaki uzama OSB'li grupta kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha fazlaydı. Bu sonuçlar bize OSB'li çocuklarda trombosit parametrelerinden çok trombosit fonksiyonlarında bozulma olduğunu göstermektedir. Bu veriler ışığında OSB'de trombosit fonksiyonlarının araştırılması, hastalığın patogenezinin anlaşılması ve tedavisi konusundaki kısıtlı bilgilerimizi geliştirmeye katkı sağlayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Otizm, Serotonin, Trombosit, Trombosit fonksiyonu

#### IV. ABSTRACT

### COMPARISON OF THROMBOCYTE FUNCTIONS IN CHILDREN WITH AND WITHOUT AUTISM SPECTRUM DISORDERS

**Dr. Nurdan Çoban**

**Thesis, Department of Child and Adolescent Mental Health**

**Thesis advisor: Doç. Dr. Cem Gökçen**

**February 2017, 51 pages**

**Aim:** Changes related to the serotonin system play an important role in the etiology of autism spectrum disorders (ASD). Although it is known that platelets are associated with the serotonin system, their relation to ASD has not yet been elucidated. In this study, we aim to investigate platelet functions in children with ASD.

**Method:** 40 patients with ASD according to DSM-5 and 30 healthy controls were included in the study. A complete blood count was done to measure parameters relating to platelet morphology including platelet count, MPV, PDW and PCT parameters. Moreover PT and aPTT parameters were evaluated through coagulation tests. Lastly, platelet functions were assessed with a PFA-100 device by measuring collagen-ADP and collagen-EPI closure times.

**Results:** There was no significant difference between the groups in terms of PLT count, MPV, PDW, PCT, PT or aPTT parameters for ASD patients when compared to the control group ( $p > 0.05$ ). However, in terms of platelet functions, the elongation in collagen-ADP and collagen-EPI closure times were significantly higher for the ASD group when compared to the control group ( $p = 0.044$ ).

**Conclusion:** In our study, no significant difference was found between ASD patients and the control group in terms of PLT count, MPV, PDW, PCT, PT or aPTT parameters. However, for the parameters evaluating platelet functions, the elongation in collagen-ADP and collagen-EPI closure times were significantly higher in the ASD group when compared to the control group. These results may suggest an impairment in platelet function rather than in platelet parameters for children with ASD. In light of these results, further investigation of thrombocyte functions in the ASD may lead to a better understanding of the pathogenesis of ASD and to the development of our limited knowledge of this disease.

**Keywords:** Autism, Serotonin, Platelet, Platelet Function

## V. KISALTMALAR

<b>5-HT</b>	: 5-hidroksitriptamin, Serotonin
<b>ABA</b>	: Applied Behavior Analysis
<b>ADP</b>	: Adenozin 5'difosfat
<b>aPTT</b>	: Activated Partial Thromboplastin Time (Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı)
<b>BPB</b>	: Bipolar Bozukluk
<b>BTA YGB</b>	: Başka Türlü Adlandırılmayan YGB
<b>ÇODÖ</b>	: Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği
<b>DEHB</b>	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
<b>DSM</b>	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
<b>EPI</b>	: Epinefrin
<b>ICD</b>	: International Classification of Diseases
<b>MPV</b>	: Mean Platelet Volume (Ortalama Trombosit Hacmi)
<b>MR</b>	: Mental Retardasyon
<b>OKB</b>	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
<b>OSB</b>	: Otizm Spektrum Bozukluğu
<b>PCT</b>	: Plateleterit
<b>PDW</b>	: Platelet Distribution Width (Trombosit Dağılım Genişliği)
<b>PLT</b>	: Platelet (Trombosit)
<b>PT</b>	: Prothrombin Time (Pıhtılaşma zamanı)
<b>SERT</b>	: Serotonin Reuptake Transporter (Serotonin Geri Alım Taşıyıcısı)
<b>SSGİ</b>	: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
<b>VMAT-2</b>	: Vesiküler Monoamin Taşıyıcısı-2
<b>YGB</b>	: Yaygın Gelişimsel Bozukluk

## VI. TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> DSM-5 e Göre Otizm Spektrum Bozuklukları Tanı Kriterleri .....	5
<b>Tablo 2.</b> Gruplara Göre Tanımlayıcı Özellikler .....	25
<b>Tablo 3.</b> Gruplara Göre Gebelik ve Doğum Özelliklerinin Değerlendirmeleri.....	26
<b>Tablo 4.</b> Gruplara Göre Anne Özelliklerinin Değerlendirmeleri .....	27
<b>Tablo 5.</b> Gruplara Göre Baba Özelliklerinin Değerlendirmeleri .....	28
<b>Tablo 6.</b> OSB'li Grupta Ek Psikiyatrik Tanı Değerlendirmeleri .....	28
<b>Tablo 7.</b> OSB'li Grubun ÇODÖ'ye Göre Değerlendirmeleri .....	29
<b>Tablo 8.</b> Gruplara Göre PLT sayısı, PDW, MPV, PCT, PT ve aPTT Değerlerinin Karşılaştırması.....	29
<b>Tablo 9.</b> Gruplara Göre Kollagen-ADP ve Kollagen-EPI Kapanma Zamanlarının (sn) Karşılaştırması.....	30
<b>Tablo 10.</b> Gruplara Göre Kollagen-ADP ve Kollagen-EPI Kapanma Zamanlarının Uzama Açısından Karşılaştırması .....	30
<b>Tablo 11.</b> Parametrelerin Yaş ile Korelasyonu.....	31
<b>Tablo 12.</b> OSB'li Grupta PLT sayısı, MPV, PDW, PCT, PT, aPTT, Kollagen-ADP ve Kollagen-EPI Değerleri ile ÇODÖ Dereceleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirmesi.....	32

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Otizm Spektrum Bozuklukları (OSB), çocukluk çağı nörogelişimsel bozuklukları içinde yer alan bir klinik tanı grubudur. Belirtileri erken çocukluk çağında başlamakta olup, sosyal-iletişimsel alanda belirgin yetersizlikler ve sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar ve ilgi alanları ile seyreden bir bozukluktur (1). Son yıllarda yapılan çalışmalar OSB sıklığının %1'in üzerinde olduğunu göstermektedir. Cinsiyet açısından bakıldığında OSB'nin erkeklerde kızlardan 3-4 kat fazla görüldüğü bildirilmektedir (2).

OSB'nin henüz tam sebepleri bilinmemekle birlikte, pek çok faktörün rolü olabileceği, bu faktörler içinde genetik faktörlerin özel önemi olduğu ve otizmin nöropsikiyatrik bir hastalık olduğu artık bilinmektedir (2). Yapılan çalışmalarda OSB'lilerin beyinlerinde fazla nöropatolojik bulguya rastlanmaması, OSB'lilerin beyinde yaygın yapısal bir problemden ziyade işlevsel bir problem olabileceği düşüncesini destekler görülmektedir (3). Bu sebeple beyindeki nörokimyasal değişiklikler üzerinde duran bazı çalışmalar, OSB'de serotonin sistemi ile ilişkili değişiklikler bulmuştur. Nörotransmitterlerin işlevindeki değişimin beyin gelişimini de etkilemiş olabileceği düşünülmektedir (4).

Serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT)'in memeli beyinde iki önemli rolü vardır. Birincisi gelişen beyindeki serotonerjik büyümenin düzenlenmesi ve hedef bölgelerin maturasyonu, ikincisi ise yetişkin beyin plastisitesinin ve fonksiyonun modüle edilmesidir (5-7). Serotonin nörotransmisyonundaki bozukluklar, otizmin de içinde yer aldığı afektif bozukluklar, anksiyete bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk (OKB), şizofreni, alkol bağımlılığı, Alzheimer hastalığı gibi çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklardaki biyolojik belirteç olarak işaret edilmektedir (8). Pozitron emisyon tomografi çalışmaları otizmlili çocukların beyinlerindeki değişmiş serotonin sentez kapasitesini kanıtlamıştır (9, 10). 5-HT iletimi üzerindeki farmakolojik müdahalelerin bazı otistik semptomlar üzerinde etkisinin olduğu saptanmış ve serotonin

inhibitörleri ile otizm hastalarında görülen bazı semptomların düzeltilebildiği gösterilmiştir (11-13). Artmış kan 5-HT düzeyleri (hiperserotonemi), otistik hastaların yaklaşık üçte birinde devamlı olarak bulunmuştur (14). Artmış kan serotoninini otizm araştırmalarında belirlenen ilk biyomarkerdir (15, 16). Pek çok çalışmada otistik bireyler normal gelişim gösteren kontrollerle karşılaştırıldığında ortalama kan serotonin düzeyi otistik bireylerin yaklaşık %30'unda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (17). Otizm spektrum bozukluğunda kan serotonin düzeylerinin değerlendirildiği bir gözden geçirme ve metaanaliz çalışmasında 1970 ve 2012 yılları arasında yayınlanan 22 çalışma incelemeye alınmış ve OSB'de bir biyomarker olarak artmış kan serotonin seviyelerinin güvenilirliği doğrulanmıştır (18).

Tüm kandaki serotoninin %99'dan fazlası trombositler içinde barındırılmaktadır (14). Kandaki hiperserotoneminin nedenleri olarak olası açıklamalar getirilmekle birlikte, serotoninin trombositler içindeki yönetiminden kaynaklanan değişikliklerinden dolayı bu artışın olduğu hipotezi daha olası olarak gösterilmektedir (19). Bu kritik değişikliğin nedeni olan trombositlerin fonksiyonlarını araştırmak, kandaki hiperserotonemi ile otizmin etyolojisi arasındaki ilişkinin aydınlatılıp tedavisi hakkındaki kısıtlı bilgilerimizi geliştirmeye yardımcı olacaktır. Biz de bu çalışmamızda otizmlili çocuklar ile sağlıklı kontrol grubundaki çocukların trombosit fonksiyonlarını karşılaştırmayı amaçladık. Bu nedenle trombosit sayısı (PLT sayısı), trombosit dağılım genişliği (PDW), ortalama trombosit hacmi (MPV), plateletcrit (PCT), protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), kollajen/adenozin 5'difosfat (ADP) ve kollajen/Epinefrin (EPI) değerleri bakılarak her iki grup arasında karşılaştırılacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Otizm Spektrum Bozukluğu

#### 2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Otizm Spektrum Bozuklukları (OSB) belirtileri erken çocukluk çağında başlamakta olup, sosyal-iletişimsel alanda belirgin yetersizlikler ve sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar ve ilgi alanları ile seyreden bir bozukluktur (1).

İlk kez Leo Kanner, konuyla ilgili 11 olgu sunarak bu durumdan infantil otizm (infantile autism) şeklinde söz etmiştir. Bu grupta tanımlanan olgularda, insanlarla ilişki kurma güçlüğü, ekolali, zamirleri tersten söyleme, tekrarlayıcı ve amaçsız davranışlar, değişime direnç belirtileri bildirilmiştir (20). Kanner'i takiben Avusturyalı çocuk doktoru Hans Asperger, 1944 yılında otistik psikopati olarak adlandırdığı bir klinik tabloda bahsetmiştir ve bu klinik tabloda yaşlılarıyla empati kuramayan, sözel olmayan iletişim becerisi olmayan, fiziksel olarak sakar olan bir grup çocuk tanımlanmıştır (21).

1970'lerden sonra bu durumun şizofreniden farklı bir kategori olduğu ortaya konulmuştur. Psikiyatri sınıflama sistemleri içinde ilk kez 1980'de Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından yayımlanan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı (DSM) olan DSM-III'te yerini almıştır. Bu sınıflama sisteminde tanı için gerekli 6 kriterin (2'si sosyal yetersizlik ile ilgili, 2'si dille ilgili, biri başlangıç yaşı ve biri de psikotik bozukluktan ayırt etmek için pozitif psikotik bulguların olmamasıyla) gerektiğini belirtilmiştir. Klinik tablonun 30 aydan önce başlamasının tanı için şart olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca güncel tanımlamalardan farklı olarak "rezidüel tip" tanımlanmaktaydı. DSM-III-R'de yer alan kriterlerde başlangıç yaşı sınırı belirtilmemiştir. 16 kriter (3 temel alanda) ortaya konularak, ancak bu kriterlerin 8'inin varlığı halinde tanı konabileceği ifade edilmiştir. Ayrıca artık "dil bozukluğu" terimi yerine "iletişimsel bozukluk" terimi kullanılmaya başlanmıştır (22).

1994 yılında yayınlanan DSM-IV’de “otistik bozukluk” yaygın gelişimsel bozukluklar grubunda yer alan beş bozukluktan biri olarak belirlenmiştir. Otistik bozukluk tanı kriterleri olarak üç temel alan, yani sosyal etkileşimde belirgin yetersizlik, iletişimde kalitatif yetersizlik ve tekrarlayıcı ilgi alanı ile aşırı uğraş başlıkları altında 12 belirti sıralanmıştır. DSM-IV’de ayrıca Yaygın Gelişimsel Bozukluk (YGB) kategorisinin alt kategorileri olarak Asperger Bozukluğu, Rett Bozukluğu, Çocukluk Çağı Dezintegratif Bozukluğu ve Başka Türü Adlandırılmayan YGB (atipik otizm) yer almaktaydı, Dünya Sağlık Örgütü hastalıkları sınıflandırma sistemi olan ICD-10’da ise DSM-IV’e yakın kriterler tanımlanmıştır (23).

Mayıs 2013’te yayınlanan DSM-5’te ise bu tanı kategorisi ciddi bir değişim geçirerek bozukluğun ismi “Yaygın Gelişimsel Bozukluk” yerine “Otizm Spektrum Bozukluğu” olarak değiştirilmiştir ve Rett bozukluğu, OSB’nin dışında bırakılarak diğer dört kategori (Otizm, Asperger Bozukluğu, BTA YGB ve Dezintegratif Bozukluk) aynı çatı altında “Otizm Spektrum Bozukluğu” olarak adlandırılmıştır (24). DSM-V’e göre OSB tanı kriterleri Tablo 1’de verilmiştir (Tablo 1).

**Tablo 1.** DSM-5 e Göre Otizm Spektrum Bozuklukları Tanı Kriterleri

<p><b>A.</b> Aşağıda belirtildiği gibi, şimdi veya geçmişte farklı şekillerde görülen toplumsal iletişim ve toplumsal etkileşimde sürekli yetersizliğin olması.</p> <p>1) Toplumsal-duygusal karşılık vermede yetersizlik (örn. olağandışı toplumsal yaklaşımdan karşılıklı diyalog yürütmekte çekilen güçlüğü; ilgilerini, duygularını veya duygulanımını paylaşmaktaki yetersizlikten, sosyal etkileşime cevap verememeye kadar olan yetersizlikler).</p> <p>2) Toplumsal etkileşim için kullanılan sözel olmayan iletişimsel davranışlarda 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 eksikliklerin varlığı)</p> <p>3) İlişkileri, geliştirmekte, devam ettirmede ve anlamakta güçlük, örneğin farklı toplumsal ortamlara uygun davranmamaktan, hayali oyun paylaşamamaya ve arkadaş edinememeye, arkadaşla ilgi duymamaya kadar görülen davranışlar.</p> <p>Şu anki şiddeti: Şiddet sosyal iletişimsel alanda yetersizlikler ve kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlara göre belirlenir.</p> <p><b>B.</b> Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı ile kendini gösteren, şu an ve geçmişte sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar, ilgiler ya da etkinlikler.</p> <p>1) Basmakalıp veya tekrarlayıcı motor hareketler, obje kullanımı veya konuşma (Basit motor stereotipler, oyuncakları dizme veya çevirme, ekolali, idiyosenkritik cümleler)</p> <p>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 etme).</p> <p>3) Konu veya yoğunluk açısından anormal olan sınırlı, sabitlenmiş ilgiler (yaygın olmayan nesnelere anormal aşırı bağlılık, aşırı tekrarlayıcı veya sınırlı ilgiler).</p> <p>4) Duyusal olarak aşırı ya da az duyarlılık veya çevrenin duyusal boyutuna aşırı ilgi (acıya/sıcağa karşı aşırı duyarsızlık, belirli ses ve dokunuşlara karşı beklenmeyen tepki, nesnelere aşırı koklama veya onlara aşırı dokunma, ışık veya hareketle görsel olarak çok meşgul olma).</p> <p>Şu anki şiddeti: şiddet sosyal iletişimsel alandaki yetersizlikler ve kısıtlı tekrarlayıcı davranışlara göre belirlenir.</p> <p><b>C.</b> Belirtiler gelişimin erken evrelerinde mevcut olmalı (toplumsal beklentiler sınırları</p>
---

aşıncaya 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 OSB sıklıkla birarada görülür, ancak OSB ve zihinsel engellilik tanısı konulması 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 (pragmatic) 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.

### **2.1.2. Epidemiyoloji**

Uzun yıllar boyunca otizmin nadir bir hastalık olduğu ifade edilmiş ancak 1990'lı yıllardan sonra artık çok nadir olmadığı bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalar OSB sıklığının %1'in üzerinde olduğunu göstermektedir (2). Amerika Birleşik Devletleri'nin "Hastalık Kontrol Merkezi" (Center for Disease Control) 2006 yılında otizm prevalansını 1/150, 2012 yılında yayımlanan raporunda ise 1/88 olarak bildirmiştir (25). Güney Kore'de yapılan kapsamlı bir epidemiyolojik çalışmada ise, 7-12 yaş arası 55 bin çocuğun değerlendirilmesi sonucunda, OSB prevalansı %2,64 olarak saptanmıştır (26). Prevalanstaki bu artışın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte prevalans oranındaki artışları değerlendiren çalışmalar, tanı ölçütlerindeki

değişimleri, hastalık hakkında daha fazla bilgi sahibi olmaya ve ebeveyn olma yaşının geçmişe oranla artmasını olası etkenler olarak bildirmektedir (27).

Pek çok araştırma OSB'nin erkeklerde kızlara göre daha sık rastlandığını ve erkeklerde 3-4 kat fazla görüldüğünü bildirilmiştir. (2). Yapılan bir çalışmada, normal zekalı OSB'li bireylerde erkek/kız oranını 5,75/1, zeka geriliği olan grup için ise bu oranı 1,9/1 olarak saptanmıştır (28). OSB erkeklerde daha sık görülse de kızlarda daha ağır seyrettiği ve daha fazla mental retardasyonun eşlik ettiği bilinmektedir (2).

### **2.1.3. Etiyoloji**

OSB nörobiyolojik bir bozukluktur. Etiyopatogeneizde nöroanatomik, fonksiyonel, nörokimyasal, genetik ve çevresel faktörlerin rolü incelenmiştir.

#### **2.1.3.1. Nöroanatomik Faktörler**

Otizimde beyin gelişimindeki anormalliklerin erken yaşlarda başladığı bildirilmektedir. Bu grupta 3 yaş öncesinde beyinde aşırı büyüme olur sonra büyüme durur; bu aşırı büyüme özellikle frontal lobda ve amigdalada görülür. Ayrıca erken dönemde serebral vermisin bazı alt bölgelerinde hipoplazi de söz konusudur (29). Bazı çalışmalar özellikle sol hemisferde korteksin incelmelerinden, işitsel-görsel alan gri madde artışından ve korpus kallosum hacminin azalmasından da söz etmektedir (30).

Diğer bir konu bu grupta saptanan hücresel değişimlerdir. İlk postmortem çalışmada, özellikle hipokampus, subikulum, septal nukleuslar ve bazı amigdala alt çekirdeklerinde küçük, yoğunlaşmış nöronlarla birlikte purkinje hücre yoğunluğunda azalma bildirilmiştir (31). Nöron sayısının bu bölgelerde azlığının doğuştan itibaren mi olduğu yoksa sonradan mı geliştiği tartışılmaktadır (3). Otizmin etiyolojisinde kortikal az bağlantılık (underconnectivity) kuramından bahsedilmektedir. Bu görüşe göre OSB tanımlı bireylerde frontal ve beynin arka bölümleri arasında birleşmeyi sağlayan iletişimsel bandın genişliği azalmıştır (2). Bu az bağlantılık anormal beyaz cevher şeklinde görülmektedir ve ayrıca frontal ve arka bölgeler arası senkronizasyon azalmıştır (32). Frontal erişimin azlığı arka bölümlere (görsel alan) daha çok iş yüklemektedir. Sonuçta bu kortikal az bağlantılık kuramı bu bireylerdeki görsel-

mekansal becerilerin neden güçlü olduğunu, karmaşık bilgi edinme süreçlerini, yürütücü işlevlerdeki yetersizlikleri ve zihin teorisini de açıklar görünmektedir (32).

### **2.1.3.2. Fonksiyonel Değişiklikler**

EEG anormallikleri %50 otizmlide bildirilmiştir (33). PET (Positron Emission Tomography) ve SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) çalışmaları kan dolaşımında global bir bozulma bildirmemiştir. Bir tek çalışmada küçük yaş grubu otizmlilerde frontal perfüzyonda azalma olduğu, ancak bunun da takiplerde düzeldiği bildirilmiştir. fMRI (Functional Magnetic Resonance İmaging) çalışmalarında, fotoğraflardan duyguları anlamaya çalışırken veya muhakeme anında amigdalanın aktive olmadığı belirtilmiştir. Benzeri bir yöntemle (yüz okuma), sağ fusiform girusta aktivasyonun azaldığı bildirilmiştir (34).

### **2.1.3.3. Nörokimyasal Değişiklikler**

Bu alanda yapılan çalışmalar serotonin, gabaerjik ve glutamat sistemlerini otizmle ilişkili bulmuştur. En tutarlı veriler serotonerjik sistemle ilgilidir (2). Artmış kan serotonin düzeyleri otistik hastaların yaklaşık üçte birinde devamlı olarak bulunmuştur (14). Nörotransmitterlerin işlevindeki değişimin beyin gelişimini etkilemiş olabileceği şeklinde yorumlanmaktadır. Bu kanıtlandığı takdirde bu belirtilerin farmakolojik tedavisi kolaylaşacaktır (4).

### **2.1.3.4. Genetik Etmenler**

İkiz çalışmalarında, tek yumurta ikizleri arasında konkordansın %36-%91, çift yumurta ikizleri arasında ise %5 olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular pek çok genin etkileşimini akla getirmektedir (35). İkiz ve aile çalışmaları otizmin ailevi yatkınlığını, özellikle geniş fenotip kavramını desteklemektedir (2). Kromozomal anomalileri inceleyen çalışmalar OSB'lilerde %10-37 oranında kromozomal anomali bildirmiştir (36). Pek çok kromozomal anomaliye otizmin eşlik ettiği bilinmektedir.

Son on yılda otizm ile ilgili yapılan bağlantı ve aday gen çalışmaları sonucunda, postsinaptik yoğunluk, sinaptogenez, hücre adezyonunda rolü olan genlerdeki hem yaygın hem nadir varyansların otizme yatkınlıkla ilgili olduğu bildirilmiştir (2). Otizmin

genetik etyolojisini aydınlatan çalışmalarda genlerden ziyade beynin önemli olduğunu, çünkü davranışların biyolojik temelini beyinde olduğunu unutmamak gerekir (37). Bir tek gen farklı ailelerde pek çok farklı mutasyon yapar, bu da farklı klinik fenotiplere yol açabilir.

### 2.1.3.5. Çevresel Etmenler

Bugüne dek üzerinde en çok durulan konular, ileri baba yaşı, ileri anne yaşı, annenin hamilelikte geçirdiği enfeksiyonlar, civaya maruziyet, az gelişmiş ülkelere gelişmiş ülkelere göç, hava kirliliği, hamilelikte egzoz dumanına maruz kalma, prematürite, hipoksi, beslenme, D vitamini eksikliği, aşılar vs.'dir (38).

Son yıllarda OSB ile ilgili risk etmenleri içinde 'ileri baba' ve 'ileri anne yaşına' dair kanıtlar artmaya başlamıştır (39, 40). Hatta bazı çalışmalar anne ve baba yaş farkının bile risk etmeni olduğunu vurgulamaktadır (39). Hamilelikte geçirilen enfeksiyonlara dair spesifik bilgiler yetersizdir. Aşıların otizmle ilgisinin olmadığı artık bilinmektedir. Diğer muhtemel çevresel risk faktörleri (hava kirliliği, toksik ajanlar ve diğer eksojen maddeler) ayrıntılı araştırmaya değer konulardır. Mevcut veriler bu etmenlere maruz kalmanın hiçbirisinin tek başına bir sebep olamayacağını ancak genetik yatkınlık ve çoğul çevresel faktörlere birlikte maruz kalmanın sinerjistik etkisinin bu sürece katkı sağladığını ifade etmektedir (38).

### 2.1.4. Klinik Görünüm ve Değerlendirme

OSB tanısı için tam ve ayrıntılı psikiyatrik değerlendirme yapmak gerekir. Ayrıntılı psikiyatrik muayene hem ebeveynlerden ayrıntılı bilgi ve öykü olarak hem de çocuğu gözleyerek ve gereken tıbbi incelemelerin yapılması ile gerçekleşir. Tanısal değerlendirmenin önemli bir kısmı klinik muayenedir ancak nöropsikolojik değerlendirme, dil becerilerinin değerlendirilmesi, gerektiğinde genetik ve nörolojik konsültasyon ve ayrıca muayene eden hekimin gerekli tıbbi incelemeleri istemesi uygundur (2). Klinik değerlendirmede ölçekler de kullanılabilir ancak ölçeklere aşırı güvenmek klinik hatalara yol açabilir ve bunlar klinik muayenenin yerini tutamazlar (41).

Otizmin temel klinik özellikleri sosyal-duygusal alanda kısıtlılık ve sapmalar, sözel ve sözel olmayan becerilerde kısıtlılık ve sapmalar ile tekrarlayıcı törensel

hareketler ve davranışlardan oluşmaktadır. Temel belirtiler bütün yaş dilimlerinde aynı olmakla birlikte, belirtilerin ortaya çıkış biçimi ve hayatı etkileme boyutu değişiklik gösterir (2).

0-1 yaş arasında bu grupta göz kontağı azdır, gülümseme ve seslenmeye yanıt azdır. Kucağa alınca mutlu olmazlar, motor taklit gelişmemiştir (42, 43). Görsel stimulusa daha az bakarlar ve duygusal yanıtları tuhaftır, isimleri çağrılınca bakmazlar (44, 45). 6 aylıkken beklenen agulama, 9 aylıkken beklenen hecelemeler seyrek yada yoktur. 1 yaşındayken beklenen anlamlı kelimeler bu çocukların büyük çoğunluğunda görülmez.

1-2 yaş arasındaki yaş diliminde de göz kontağında yetersizlik ve görsel takipte atipiklik söz konusudur, insan yüzünden ziyade nesnelere uzun uzun gözlemlemeyi tercih ederler. Motor taklit yetersizliği, örneğin bay bay yapamama, cee'yi taklit edememe, oyuncaklarla uygun biçimde oynayamama, sosyal gülümsemenin olmayışı, olumlu duygu paylaşımında kısıtlılık sıklıkla görülür. Dil becerileri çoğu zaman geridir, yaşitlarından farklı olarak hem komutları anlama hem de anlamlı kelime üretmede sıkıntıları vardır (2).

2-3 yaş arası en sık başvuru yaşıdır, sıklıkla aileler konuşma gecikmesi sebebi ile doktora başvurur. Bazı olgularda da mevcut olan becerilerde gerileme olduğu için başvurulur (22). Hem ikili ilişkiler (kucağa alınmak için kolları açma, göz kontağı vs.), hem de üçlü ilişkilerde (ortak dikkat) sorun vardır (46). Kısıtlı taklit, yalnızlığı tercih etme, başkalarına bakmama, sosyal gülümseme ve kısıtlı yüz ifadesi, boş gülme, başka çocuklar gibi oynamama söz konusudur (47). Dil gelişimi açısından da yaşitlarından geridirler. Cümle kurma, komutları anlama, yaşına uygun kelime dağarcığına sahip olma bu çocuklarda gelişmemiştir.

4-5 yaş arasında yaşitlarından farklılık, kısıtlı jest mimikler, başkaları ile etkileşime girmede isteksizlik, yaşit aramama ve yaşit ilişkileri sürdürmemeye belirgindir. Hayali oyunlar kuramama, senaryolu oyun oynayamama, empati yetersizliği görülmektedir. Dil gelişimi açısından olguların yarısında bu yaşta dil becerileri gelişmiştir, ancak bazı farklılıklar söz konusudur. Daha kısa cümleler, tekrarlayıcı konuşmalar, ekolali ve monoton ses tonu mevcuttur. Motor stereotipler devam etmektedir ve törensel davranışlar ve değişime direnç görülür (2).

Okul çağında temel belirtiler sürmekle birlikte eğitimin ve gelişimin katkısı ile belirtilerin bir kısmında hafifleme ve gelişme görülür. Wing ve Atwood okul çağındaki çocukları üç gruba ayırmıştır:

a) Soğuk-mesafeli grup; kendisi sosyal ilişki başlatmaz, zamanının çoğunu tekrarlayıcı davranışlarla geçirir, sosyal ilişkiye yanıtızsızdır. Engellendiğinde öfkelenir.

b) Pasif grup; başkalarının yaklaşımına izin verir ancak uygun yanıt veremez. Birinci gruba göre daha iyi işlevleri vardır.

c) Aktif ancak tuhaf grup; iyi işlevli otizmliler ve Asperger bozukluğu tanısı alanlardır. Başkaları ile iletişim başlatabilirler, ancak ilişki biçimleri tuhaftır. Sık sık tekrarlayıcı sorular sorarlar ve uygunsuz dokunmaları vardır (48).

Bu çocukların bir kısmında kısmi içgörü vardır, “farklı” olduklarının farkındadırlar. Yaşlıları ile birlikte olma çabaları vardır, ancak beceriksizlik ve tuhaflikları nedeniyle küçümsemeye maruz kalırlar, bunu fark ettiklerinde depresif belirtiler gelişebilir. Bir kısmı ise sosyal kısıtlılık sebebiyle dışlanmışlığı tam algılayamayabilirler (2).

Ergenlik döneminde mental retardasyonun (MR) eşlik ettiği alt düzey OSB’lilerde temel belirtiler devam etmekte, sıklıkla öfke, dürtü kontrol sorunlarına, özbakımda kısıtlılıklara, değişime dirence ve yıkıcı davranışlara sık rastlanmaktadır, iyi işlevli OSB’li bireylerde yaşıt ilişkisinde başarısızlıklar, karşı cins ilişkilerinde zorluk, farklı olmanın farkındalığının gelişmesi ve depresyona sık rastlanmaktadır. Bu yaş dilimindeki olguların ek problemleri sebebi ile psikiyatrik başvuruları siktir (2).

### 2.1.5. Ayrırcı Tanı

Çok küçük yaştaki çocuklarda ruhsal gelişimin bir alanında sorun varsa, genelde başka alanlarda da defisit sık görülmektedir. Örneğin dil gelişim geriliği olan bir bireyde duygusal yetersizliğin görülmemesi veya zihinsel geriliği olan çocuklarda dil gelişiminin iyi olması ve duygusal alanın tam olarak yaşlıları gibi gelişmesi beklenmemektedir (49). Özellikle yaş küçüldükçe ayrırcı tanıda güçlükler söz konusudur.

OSB ile en sık ayrırcı tanı gerektiren durumlar dil bozuklukları, sosyal-iletişimsel bozukluk, MR, tepkisel bağlanma bozukluğu, görme ve işitme engellilik, çok erken başlangıçlı şizofreni, selektif mutizm, Landau-Kleffner sendromudur (2).

### **2.1.6. Eşlik Eden Psikiyatrik bozukluklar**

Çalışmalar, OSB tanılı çocukların çoğunluğunun, eşlik eden en az bir psikiyatrik bozukluk tanısı aldığını göstermektedir (50). Bu olgularda çeşitli çalışmalarda %90-100 oranında komorbidite rapor edilmiştir (2).

#### **2.1.6.1. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB)**

OSB'lilerin %28-83'ünde DEHB komorbiditesinin varlığı bildirilmektedir (51-54). DEHB'nin eşlik etmesi sosyal uyumu, öğrenmeyi ve davranışsal problemleri artırmaktadır. Bu açıdan OSB'li her olgu DEHB açısından sorgulanmalı ve tanı konduğunda uygun medikal tedavi başlanmalıdır.

#### **2.1.6.2. Depresif Bozukluk**

Ergen ve yetişkin OSB'lilerde depresyon en sık görülen psikiyatrik bozukluktur (53, 55, 56). OSB tanılı grupta klinik özellikler yaş, zeka düzeyi, sözel beceriler ve bilişsel düzeye bağlıdır. Daha iyi zeka düzeyi ve sözel becerisi olanlar depresif duygudurum ve hüznü tanımlayabilmektedir. Sözel becerisi olmayanlar ağlama nöbetleri, hüznü, sosyal çekilme, uyku bozukluğu, işlevlerde gerileme, kilo kaybı ve mutizm sergilemektedir. OSB tanılı bir olguda sosyal çekilmede artış, daha fazla yalnızlığı tercih etme, obsesif kompulsif belirtilerde artış, beceri kaybı, kendine zarar verme, şüphecilik gibi psikotik bulgular söz konusu olursa depresyon ön tanısı düşünülmelidir (55).

#### **2.1.6.3. Bipolar Bozukluk (BPB)**

Klinik çalışmalar OSB'li çocuk ve ergenlerde BPB oranını %0,7-27 olarak bildirmiştir (52, 53, 56-58). OSB'de maninin klinik görünümü konuşmada artış, aşırı hareketlilik, dikkat dağınıklığı, tedaviye uyumsuzluk, neşeli görünüm, basınçlı konuşma, iştah artması, düşmanca duygular, yıkıcı davranışlar, irritabilite, duygudurum yükselmesi, bazen psikotik belirtiler, grandiozite, cinsel içerikli konuşmalarda ve davranışlarda artış olarak bildirilmiştir (55).

#### **2.1.6.4. Anksiyete Bozuklukları**

Bazı çalışmalar anksiyete bozukluklarını OSB'lilerde en sık rastlanan bozukluk olarak bildirmiştir (52, 59). Çalışmaların önemli bir kısmı yüksek işlevli olgularda anksiyete bozukluklarını değerlendirmiştir. Diğer psikiyatrik bozukluklarda olduğu gibi düşük işlevli, sözel becerisi olmayan olgularda kaygının değerlendirilmesinin zor olduğu bilinmektedir. Bu sebeple sözel becerisi olmayan grupta daha çok kalp atım hızı gibi otonom sinir sistemi belirtilerinin değerlendirilmesinin uygun olabileceği üzerinde çalışılmaktadır (59). Özgül fobi OSB'li çocuk ve ergenlerde en sık görülen anksiyete bozukluğudur (53, 59).

#### **2.1.6.5. Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB)**

OSB'lilerin yaklaşık %17-56'sında bu bozukluğun görülebileceği bildirilmektedir (52, 53, 59). OKB tanısı OSB'li bir bireyde ancak mevcut tekrarlayıcı davranışlarda kalitatif bir değişim ve kantitatif olarak aşırı artma olduğu zaman düşünülebilir. Eğer her zamanki takıntılarında daha fazla işlev kaybına yol açıyorsa, yeni obsesyonlar ve kompulsiyonlar eklenmişse bu tanı konulabilir (55).

#### **2.1.6.6. Eşlik Eden Diğer Psikiyatrik Bozukluklar**

Ayrıca eşlik eden diğer psikiyatrik bozukluklar tik bozuklukları, uyku bozuklukları, dışa atım bozuklukları, katatoni, cinsel kimlik bozukluğu, psikotik bozukluklardır (53, 60-64).

#### **2.1.7. Eşlik Eden Tıbbi Bozukluklar**

OSB'ye pek çok tıbbi bozukluk eşlik etmektedir. Bütün tıbbi bozukluklar içinde en sık görülen ve en sık araştırılmış konu epilepsi ile olan birlikteliğidir. Epilepsi otistik bireylerde genel nüfusa göre 10-30 kat daha fazla görülmektedir (2). Epilepsi ve EEG'de epileptiform aktivite özellikle zihinsel engelli OSB'lilerde daha siktir. Bir gözden geçirme yazısı zihinsel engelli OSB'lilerde epilepsi oranını %20, normal zekalı OSB'lilerde %8 olarak bildirmiştir (65).

Epilepsi dışında pek çok kromozomal anomali, duyuşal bozukluklar (görme ve işitme yetersizliği), nörokutanöz bozukluklar, metabolik bozukluklar, mitokondrial bozukluklar ile otizm komorbiditesi tespit edilmiştir (2).

En sık bildirilen kromozomal anomali Fragile-X'tir. Bununla birlikte Fragile-X premutasyonu, 22q11.2 delesyonu, 22q11.2 duplikasyonu, Down sendromu, Angelman sendromu, Klinifelter sendromu, Williams sendromu, CHARGE sendromu, Cohen sendromu gibi diğer kromozomal anomalilerinde de otizm ile birliktelik raporlanmıştır (66-68).

Duyusal bozukluklardan özellikle görme ve işitme engellilerle komorbidite sıklıdır. Yapılan bir çalışmada görme engelli çocuk ve ergenlerin %12'sinde OSB saptanmıştır (69). Yine işitme engelli çocuk ve ergenlerde OSB tarayan bir çalışmada bu grupta da %5 oranında bildirilmiştir (70).

Nörokutanöz bozukluklardan tuberoskleroz ve nörofibromatoziste OSB oranı genel nüfusun çok üstündedir. Tuberosklerozlularda otizm riski genel nüfustan 200 ile 1000 kat daha fazladır. Ayrıca otistiklerde tuberoskleroz, genel nüfustan 300-1000 kat daha fazladır. Metabolik bozukluklardan en sık Ehlers-Danlos Sendromu, mukopolisakkaridozlar ve galaktozeminin otizm ile birlikteliği bildirilmiştir. Çeşitli nöromuskuler bozukluklar örneğin Duchenne muskuler distrofi ve hareket bozuklukları, gelişimsel koordinasyon bozukluğu, katatoni ve serebral palsi ile komorbidite yine söz konusudur (36).

### **2.1.8. Tedavi**

OSB ile başvuran bireylerde birbirlerinden farklı düzeylerde problemler söz konusudur. Bu sebeple başvuran kişinin tedavi ve takip programı bireyin işlev düzeyi ve yetersizlik alanlarına göre yapılmalıdır. OSB'de radikal bir tedavi yöntemi henüz mevcut olmamakla birlikte tedavi yaklaşımları 'eğitsel tedaviler' ve 'farmakolojik tedaviler' olarak uygulanmaktadır (2).

OSB'de temel belirtileri hafifletmek ve işlevselliği artırmak için en etkin yaklaşım eğitsel yaklaşımlardır. Bu eğitsel yaklaşımlar sosyal-iletişimsel alanda gelişmeyi, istenmeyen davranışları azaltmayı, yeni beceriler kazandırmayı hedeflemelidir. Etkinliğine dair en çok kanıt bulunan eğitsel yaklaşım Uygulamalı Davranış Analizi (Applied Behavior Analysis-ABA) olarak adlandırılan yöntemdir (71).

Özellikle erken dönem müdahale programlarında iletişim becerilerini edinme, alıcı dilde ilerleme, vokal davranış taklidi, ilk kelimeleri çıkarma ve ifade edici dilin karmaşıklığını anlamada, çocuğun öğrenmesi ve hayatını olumsuz etkileyen davranışların azaltılmasında etkin bulunmuştur. Haftada 47 saatte kadar çıkan bu davranışçı tekniklerle, başarının %47 gibi yüksek bir düzeyde olduğu bildirilmiştir (72).

OSB'nin temel belirtilerini iyileştiren bir farmakolojik tedavi henüz geliştirilmemiş olmasına rağmen, bu grupta eşlik eden komorbid psikiyatrik durumlar ve davranışsal sorunlar nedeniyle ilaç kullanılmaktadır (2). Risperidon ve aripiprazol başta olmak üzere atipik antipsikotikler irritabilite, agresyon, tik ve tekrarlayıcı davranışlarda; seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) anksiyete ve kompulsif semptomların tedavisinde; stimulan ve stimulan olmayan ilaçlar hiperaktivite, dikkatsizlik ve dürtüsellik belirtilerini azaltmada etkilidirler. Duygudurum labilitesi ve agresyon belirtilerinin yönetiminde duygudurum düzenleyicileri ve antiepileptikler yararlı bulunmuştur. Melatonin OSB olgularının uyku sorunları için etkin ve güvenilirdir. OSB'nin ana semptomları üzerine etkinlik sağlamak bakımından ümit vaad eden klinik çalışmalar ve deneysel terapiler vardır. En ümit verici ajanlar tetrahidrobiopterin (BH4), vitamin D, antioksidanlar, oksitosin, naltrekson ve memantin, D-sikloserin, galantamin gibi glutamaterjik ajanlardır (73, 74).

### **2.1.9. Prognoz**

Tedavi öncesi IQ seviyesi, erken yaşta tedaviye başlanması, tedavinin miktarı-tedaviye devam edilme süresi, aile özellikleri, biyolojik faktörler (dismorfoloji, baş çevresi, nöbet, regresyon öyküsü, uyku problemleri), sosyal kaçınma tedaviye yanıtta önemli faktörler olarak belirlenmiştir (72).

Howlin ve arkadaşları 19 iyi zekalı otizmlili bireyin ebeveynleri ile yaptıkları görüşmeden bunların %17'sinde ciddi otistik belirtiler, %56'sında belirli düzeyde otistik davranışlar ve %11'inde minimal problemler bildirmişlerdir (75). Howlin, zekası normal olan otizmlili bireylerin bile erişkinlikte birbirinden çok farklılık gösterdiğini ifade etmiştir (76).

Farley ve arkadaşları, yaptıkları ortalama 24 yıllık izlem çalışmasında, 41 normal zekâlı otizm tanılı bireyler değerlendirilmiş; %39'nun üniversite bitirebildiğini, %27'sinin tam zamanlı, %27'sinin yarı zamanlı işi olduğunu, sadece %10'unun işsiz

kaldığını, %7'sinin evlendiğini, %33'ünün flört ilişkisi olduğunu, %27'sinin ehliyet alabildiğini ve araba kullandığını, %22'sinin kendi başına yaşadığını, %56'sının ebeveyni ile yaşadığını, az bir kesiminin grup evinde (%10) yaşamını sürdürdüğünü ve %8'inin sosyal kurumlar desteği ile kendi evinde yaşadığını bildirmişlerdir (77).

Daha ağır alt işlev düzeyli otizm tanılı bireylerin uzun süreli takip çalışmasında ise çok olumsuz gidiş bildirilmiştir. Bu çalışmadaki bireylerin yalnızca %4'ünün bağımsız hayat sürdürebildiği, büyük oranda çok kötü veya kötü gidiş olduğu belirtilmiştir (78).

## 2.2. Otizm Spektrum Bozuklukları ve Serotonin

Serotoninin merkezi sinir sisteminde bulunduğu ve davranış ve algı üzerindeki önemli etkilerinin olduğu ilk olarak 1950'lerde ortaya çıktığından beri serotoninin otizmdeki rolüne eskiden beri ilgi duyulmaktadır.

Serotoninin memeli beyinde iki önemli rolü vardır. Birincisi gelişen beyindeki serotonerjik büyümenin düzenlenmesi ve hedef bölgelerin maturasyonu, ikincisi ise yetişkin beyin plastisitesinin ve fonksiyonun modüle edilmesidir (5-7). Serotonin yetişkin beyinde sadece bir nörotransmitter olarak rol oynamayıp, çeşitli davranışsal, otonomik ve bilişsel fonksiyonların düzenlenmesinde ve aynı zamanda prenatal nörogelişim sırasında büyüme faktörü olarak da kritik bir rol üstlenir (79, 80).

Son hayvan modellerine göre, gebelik sırasında embriyonik serotonin, başlangıçta maternal triptofan kullanılarak plasenta yoluyla üretilirken, sonrasında serotonin sentezi rafe nükleusu ve kortekse uzanan projeksiyonları, bazal ganglion, amigdala, hipokampus ve talamusta lokalize olan serotonerjik nöronlar tarafından üstlenilir (81). Beyin serotonin sistemindeki anormallikler OSB'de rapor edilmiştir ve anormal nörogelişim otistik davranışların temelinde yatan nedendir (82, 83).

Serotonin nörotransmisyonundaki bozukluklar, otizmin de içinde yer aldığı afektif bozukluklar, anksiyete bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk (OKB), şizofreni, alkol bağımlılığı, Alzheimer hastalığı gibi çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklardaki biyolojik belirteç olarak gösterilmektedir (8). PET çalışmaları otizmlili çocukların beyinlerindeki değişmiş serotonin sentez kapasitesini kanıtlamıştır (9, 10). Serotonin iletimi üzerindeki farmakolojik müdahalelerin bazı otistik semptomlar

üzerinde etkisinin olduğu saptanmış ve serotonin inhibitörleri ile otizm hastalarında görülen bazı semptomların düzeltilebildiği gösterilmiştir (11-13).

Artmış kan serotoninini otizm araştırmalarında belirlenen ilk biyomarkerdir (15, 16). Pekçok araştırmada, otistik bireylerin ortalama kan serotonin düzeyleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında yaklaşık %30'unda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (84). Artmış kan 5-HT düzeyleri (hiperserotonemi), otistik hastaların yaklaşık üçte birinde devamlı olarak bulunmuştur (14). OSB'de kan serotonin düzeylerinin değerlendirildiği bir gözden geçirme ve metaanaliz çalışmasında 1970 ve 2012 yılları arasında yayınlanan 22 çalışma incelemeye alınmış ve OSB'de bir biyomarker olarak artmış kan serotonin seviyelerinin güvenilirliği doğrulanmıştır (18).

Periferik serotonin homeostazisindeki bozulma kanda serotoninin yüksek konsantrasyonlarına yol açar. Fetal gelişim sırasında kan beyin bariyerinin oluşumundan önce, bu yüksek kan serotonin seviyeleri serotonerjik nöronların gelişiminin engellenmesine ve otizm için beyindeki karakteristik anatomik ve fonksiyonel değişikliklere yol açar (85).

OSB'de artmış kan serotonin düzeyinin altında yatan mekanizmalara yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Fizyolojik olarak, periferik serotonin bağırsaklardaki enterokromofin hücreleri tarafından üretilir (86). Kandaki serotoninin yaklaşık %99'u antidepressanlara duyarlı serotonin taşıyıcısı (SERT) tarafından trombositler içine alınır ve vesiküler monoamin taşıyıcısı (VMAT-2) tarafından vesiküller içinde tutulur ve total serotoninin sadece %1'i plazmada serbest kalır ve böylece katabolik enzimlerin etkisine maruz kalır (87, 88). Trombositlerin plazma membranında SERT aktivitesinin ve trafiğinin düzenlenmesi, 5-HT kan seviyelerinin düzenlenmesinde önemli ve iyi araştırılmış bir mekanizmayı sunmaktadır.

SERT düzenleyici ağı içerisinde yer alan protein kompleksi,  $\alpha$ IIB $\beta$ 3 integrin, protein fosfataz-1 (PP1), protein fosfataz 2A (PP2A) ve 5-HT<sub>2A</sub> reseptörünü barındırmaktadır (89). Dikkat çekici bir şekilde, periferde ve merkezi sinir sisteminde 5-HT homeostazını düzenleyen proteinler büyük ölçüde korunmuştur: SLC6A4 ve HTR2A genleri hem trombositlerde hem beyinde sırasıyla aynı SERT ve 5-HT<sub>2A</sub> reseptörünü kodlamaktadır (90, 91). Nöronal SERT, serotoninin presinaptik nöron içine NaCl bağımlı geri alımına aracılık eder ve böylelikle serotoninin sinaptaki etkisinin

süresini ve boyutunu düzenler (92). Trombosit membranı üzerindeki SERT, serotoninin kan plazmasından trombosit içine aktif olarak taşır.

5-HT<sub>2A</sub> reseptörü G protein bağımlı bir reseptördür ve fosfotidil-inositol yoluyla ve sitozolik kalsiyum artışına yol açarak işlev görür. 5-HT<sub>2A</sub> reseptörü beyinde primer olarak cortex, klastrum ve bazal ganglionlarda lokalizedir (93). Trombosit membranı üzerindeki 5HT<sub>2A</sub> reseptörü, trombositlerden salınan serotoninin agregasyon sürecine dahil olur.

Trombositlerdeki 5-HT konsantrasyonu veya trombosit serotonin seviyesi, ya periferel 5-HT sentezi ve metabolizma oranını (diğer bir deyişle kan plazmasındaki konsantrasyonu) yada trombositler içine toplama veya trombositlerden salınma oranı kontrol eden çeşitli faktörler tarafından düzenlenir.

Otizmdeki hiperserotoneminin nedenleri olarak açıklamalar getirilmekle birlikte, serotoninin trombosit yönetimindeki değişikliklerinden dolayı bu artışın olduğu hipotezi daha olası olarak gösterilmiştir (19).

Bu nedenle, serotonin seviyelerini ölçmenin yanı sıra trombositlerin fonksiyonlarını araştırmak da önemlidir.

## **2.3. Trombositler**

### **2.3.1. Trombositlerin Yapısı ve İşlevi**

Trombositler metabolik aktiviteleri çok yüksek iç yapıları oldukça karmaşık, çekirdeksiz, disk şeklinde hücrelerdir. Bir milimetreküp kanda ortalama 150.000-400.000 trombosit bulunur ve ortalama ömürleri 8-10 gündür (94). Trombosit hücre membranı üzerinde, yüzey reseptörü olarak görev yapan ve trombosit fonksiyonları açısından önemli glikoproteinler bulunur. Yüzey reseptörü glikoproteinlerinden glikoprotein-Ib (GP-Ib), trombositlerin kollajene tutunmalarında önemli rol oynar. Bu reseptör protein von Willebrand faktörle (vWF) birleşerek kollajene, böylelikle de subendotelyuma bağlanır (94, 95). Son yıllarda GP-Ib'nin glikoprotein IX (GP-IX) ve glikoprotein V (GP-V)'le kompleks oluşturarak trombosit adezyonunda rol aldığı bildirilmektedir (9). Glikoprotein Iib-IIIa (GP Iib-IIIa) ise fibrinojen ile bağlanır ve trombosit agregasyonunda görev alır (94-96).

Trombosit içinde yüzey bağlantılı tübüler sistem ve dens tübüler sistem olmak üzere iki kanal sistemi bulunur. Yüzey bağlantılı tübüler sistem, trombosit membranının

derin ve girintili çıkıntılı invajinasyonundan oluşmaktadır. Trombositlerin dış ortamda ve kendi salgıladıkları maddelerle daha yoğun şekilde etkileşmelerine olanak sağlar. Dens tübüler sistem ise yüzey bağlantılı tübüler sisteme yakın yerleşim gösterir. Buralar prostaglandin ve tromboksan sentez yeridir (95, 97).

Trombositlerde dens granüller, alfa granüller ve lizozomlar ile peroksizomlar olmak üzere üç tip granül bulunur. Dens granüllerde adenin ve guanin nükleotitleri (ADP, ATP, GDP, GTP), serotonin, kalsiyum ve pirofosfat iyonları; alfa granüllerde genelde trombosit adezyonuyla ilgili çeşitli proteinler vardır. Alfa granüllerde bulunan proteinlerin bazıları megakaryositler, endotel hücreleri, damar adventisial hücrelerinde de salınır ve hem plazmada hem de damar duvarında bulunurlar (97).

Trombositlerin peroksizomlarında katalaz enzimi, lizozomlarında ise asit hidrolaz enzimi bulunmaktadır. Lizozomal enzimlerin homeostazisi izleyen dönemde hücre içi metabolizma atıklarının sindiriminden sorumlu olabilecekleri düşünülmektedir (94, 95, 97).

Bir kan damarı parçalandığında yada herhangi bir şekilde hasara uğradığında erken doğal yanıt olarak vazokonstriksiyon gelişir. Bundan sonra kanamanın durdurulmasında birbirinden bağımsız iki olay art arda gerçekleşir. Bu olaylar trombosit tıkaçı oluşumu ve pıhtılaşmadır. Trombositler her iki olayda da rol alırlar (94).

Trombosit aktivasyonu ADP, epinefrin, trombin ve kollajen gibi ajanların eklenmesinin ardından iki aşamada gerçekleşir. ADP ile aktivasyon sonrasında, trombosit aktivasyonunun primer fazı trombosit şekil değişimi ve trombosit agregasyonu ile karakterizedir. Bunu, serotonin içeren dens granül içeriğinin salınımını içeren sekonder faz takip eder ve serotonin 5HT<sub>2A</sub> reseptörüne bağlandıktan sonra trombosit agregasyonu daha da güçlenir (98). Otistik çocuklarda, serotonin ile güçlendirilmiş ve ADP'ye bağlı trombosit agregasyonunda azalma olduğu gösterilmiştir (99, 100).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Araştırmanın Tipi**

Bu araştırma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran en az son 6 aydır herhangi bir psikotropik ilaç tedavisi almayan OSB'li hastalarla, sağlıklı kontroller arasında trombosit fonksiyonlarını karşılaştırmayı amaçlayan kesitsel bir çalışmadır. Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubunda PLT sayısı, PDW, MPV, PCT, PT, aPTT, kollagen/ADP ve kollagen/EPİ düzeyleri ölçüldü.

Araştırma için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan 28.12.2015/368 karar numarası ile onay alınmıştır.

#### **3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri**

Gaziantep, sosyal, kültürel, ekonomik ve coğrafik açıdan Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nin en gelişmiş ili olup, 2015 yılı Türkiye İstatistik Kurumu adrese dayalı nüfus kayıt sistemi sonuçlarına göre Gaziantep'in toplam nüfusu 1.931.836'dır (101). Araştırma kapsamına, Gaziantep ilindeki araştırma ve uygulama hastanesi olan Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran ve OSB tanısı alan hastalar alınmıştır.

#### **3.3. Araştırmanın Evreni**

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda takip edilen hastalar içerisinde, Nisan 2016 ile Ocak 2017 tarihleri arasında tedavi için başvuran ve OSB tanısı almış hastalardan,

araştırmanın dahil edilme kriterlerini karşılayan 40 OSB hastası ve 30 sağlıklı gönüllü kontrol alınmıştır.

### **3.4. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri**

Araştırmaya dahil olma kriterleri; Gaziantep Üniversitesinde Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bölümünde DSM 5 tanı kriterlerine göre OSB tanısı alma, en az son 6 aydır herhangi bir psikotropik ilaç tedavisi almamış olma, en az 2 haftadır trombosit fonksiyonlarını bozacak herhangi medikasyon almama (NSAİ, antibiyotik vb.) ve 24-216 ay aralığında olma ve çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul etmektir. Kontrol grubu için ise herhangi bir psikiyatrik ve ek tıbbi hastalığı veya öyküsü olmamak ve çalışmaya katılmaya gönüllü olarak kabul etmektir.

Araştırmaya dahil olmama kriterleri; çalışmaya katılmak istememe, trombosit fonksiyonlarını bozacak ve serotonin sistemini etkileyecek herhangi bir medikal tedavi alıyor olma, bilinen ek kronik tıbbi hastalığı (DM, astım, kanser, epilepsi vb.) olmasıdır.

### **3.5. Araştırmanın Yürütülmesi**

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Nisan 2016 ile Ocak 2017 tarihleri arasında OSB tanısı almış hastalar içerisinde araştırmanın dahil edilme kriterlerini karşılayan OSB'li 40 hasta ve 30 sağlıklı çocuk çalışmaya alınmıştır.

Hastaların tıbbi kayıtları ve izlem notları incelendi; yaş, cinsiyet gibi bilgiler not edildi.

OSB olan hasta ve sağlıklı kontrollerden tam kan sayımı, koagülasyon testleri ve trombosit fonksiyon testleri için venöz kan örnekleri alındı. Gönüllülerden kan alma işlemi Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi kan alma ünitesinde yapıldı. Tam kan sayısı ve koagülasyon testleri Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya laboratuvarında, trombosit fonksiyon testleri ise Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genetik laboratuvarında çalışıldı.

Tam kan sayımı için EDTA'lı tüplere kan alındı. XN-1000 (Sysmex, Kobe, Japan) tam otomatik kan sayım cihazında floresans akış sitometrisi yöntemi kullanılarak

alınan örneklerin tam kan sayımı yapıldı. Tam kan sayımında; PLT sayısı, PDW, MPV ve PCT parametrelerinin araştırılması ve gruplar arasında karşılaştırılması hedeflendi.

Koagülasyon testleri ve trombosit fonksiyon testleri için alınan kan örneği %3.8 sodyum sitrat içeren tüplere alındı. Koagülasyon testleri için alınan kan örneği 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildi ve plazma örneği ayrıldı. STAR Evolution (Stago, France) tam otomatik koagülasyon cihazında STA-Neoplastine CI Plus kiti (Stago, France) ile floresans akış sitometrisi yöntemi kullanılarak PT parametreleri, STA-Cephascreen kiti (Stago, France) ile de yine floresans akış sitometrisi yöntemi kullanılarak aPTT parametreleri değerlendirilip gruplar arasında karşılaştırılması hedeflendi.

Trombosit fonksiyon testleri için alınan kan örneği ise bekletilmeden PFA-100 cihazında (Dade Behring, Marburg, Germany) çalışıldı. Kollajen/ADP ve kollajen/EPI değerlerinin sırasıyla Dade PFA Collagen/ADP Test Cartridge (Siemens, Marburg, Germany) ve Dade Collagen/EPI Test Cartridge (Siemens, Marburg, Germany) ile turbidometrik (optik) agregometri yöntemi kullanılarak kapanma zamanları değerlendirilip trombosit yanıtlarının gruplar arasında karşılaştırılması hedeflendi.

### **3.6. Veri Toplama Araçları**

#### **3.6.1. Sosyodemografik Veri Ölçeği**

Katılımcıların sosyodemografik verileri içinde yaşı, cinsiyeti, ailesel özellikleri (anne-baba birlikteliği, kardeş sayısı, sosyoekonomik durum), obstetrik öyküsü (gebelik seyri, doğum süresi, doğum şekli, doğumda komplikasyon olup olmadığı), gelişim basamakları (yürüme, konuşma ve tuvalet eğitimi), anne ve babada psikiyatrik hastalık olup olmadığı gibi bilgileri içermektedir (Bkz Ek 1). Ebeveynlerden alınan bilgiler doğrultusunda araştırmacı tarafından doldurulmuştur. Hasta ve kontrol grubunun psikiyatrik değerlendirmesi DSM-V tanı ölçütlerine dayalı klinik görüşme yoluyla yapılmıştır.

#### **3.6.2. Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ)**

Çocukluk Otizmi Değerlendirme Ölçeği otizm tanısında ve otistik bozukluğu olan çocuğun diğer gelişimsel bozukluğu olan çocuklardan ayırt edilmesinde yaygın

olarak kullanılmaktadır. Ölçek aile ile görüşme ve çocuğun gözlemlenmesi sonucunda elde edilen bilgiler temel alınarak doldurulmaktadır. Schopler ve arkadaşları tarafından 1971'de geliştirilen ÇODÖ'nin Türkçe uyarlaması Sucuoğlu ve arkadaşları tarafından 1996'da yapılmıştır. Görüşmeci ölçeğin doldurulmasıyla çocukta otizmin derecesini belirleyebilmektedir. Ölçek 15 maddeden oluşmuştur ve 1 normal sınırlarda, 4 çok anormal olmak üzere yarım derecelik puanlama sistemiyle öykü ve görüşmedeki gözlemle doldurulmaktadır (Bkz Ek 2). Ölçekte yer alan maddeler insanlarla ilişki, taklit, duygusal tepkiler, bedenin kullanımı, nesne kullanımı, değişikliğe tepki, görsel tepkiler, dinleme tepkileri, tat, koku ve dokunmanın kullanılması, korku/sinirlilik, sözel iletişim, sözel olmayan iletişim, davranışların etkinlik düzeyi, zihinsel tepkilerin düzeyi ve genel izlenimler başlıkları altında toplanmaktadır. 30 ve üzerinde puan alan çocukların otistik bozukluğu olduğu düşünülmektedir. 30-36,5 puan arası hafif-orta şiddette otizmi, 37-60 puan arası ise ağır şiddette otizmi göstermektedir. ÇODÖ'nün otistik bozukluğu olan çocukların zeka geriliği, gelişimsel geriliği ya da başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluğu olan çocuklardan ayırt edilmesinde özgüllük ve duyarlılığının yüksek olduğu gösterilmiştir (102).

### **3.7. Parametrelerin Ölçümü**

OSB olan hasta ve sağlıklı kontrollerden tam kan sayımı, koagülasyon testleri ve trombosit fonksiyon testleri için kan örnekleri alındı. Hastalardan; oturur pozisyonda ön kol antekubital bölgesi alkollü pamuk ile silinerek yapılan sterilizasyondan sonra tam kan sayımı için 2 ml'lik EDTA'lı tüplere, koagülasyon testleri ve trombosit fonksiyon testleri için ise 3ml'lik sodyum sitrat içeren tüplere venöz kan örnekleri alındı.

**3.7.1. Tam Kan Sayımı:** EDTA'lı tüplere alınan örneklerden tam otomatik kan sayım cihazı XN-1000 (Sysmex, Kobe, Japan) kullanılarak floresans akış sitometrisi yöntemi ile tam kan sayımı yapıldı. Tam kan sayımında; PLT sayısı, PDW, MPV ve PCT parametreleri değerlendirilip gruplar arasında karşılaştırıldı.

**3.7.2. Koagülasyon Testleri:** Koagülasyon testleri için venöz yoldan alınan kan örneği %3.8 sodyum sitrat içeren tüplere alındıktan sonra 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek plazma örneği ayrıldı. STAR Evolution (Stago, France) tam otomatik

koagülasyon cihazında STA-Neoplastine CI Plus kiti (Stago, France) kullanılarak clotting(pıhtılaşırma) yöntemi ile PT parametreleri, STA-Cephascreen kiti (Stago, France) kullanılarak da yine clotting yöntemi ile aPTT parametreleri değerlendirilip gruplar arasında karşılaştırıldı.

**3.7.3. Trombosit Fonksiyon Testleri:** Trombosit fonksiyon testleri için alınan kan örnekleri venöz yoldan %3.8 sodyum sitrat içeren tüplere alınarak bekletilmeden PFA-100 System (Dade Behring, Marburg, Germany) isimli platelet agregasyon analiz cihazında, Dade Collagen/ADP Test Cartridge (Siemens, Marburg, Germany) ve Coll/EPI Test Cartridge (Siemens, Marburg, Germany) kitleri kullanılarak turbidometrik (optik) agregometri yöntemi ile kapanma zamanları ölçüldü ve trombosit yanıtları değerlendirildi ve sırasıyla kollagen-ADP ve kollagen-EPI değerleri elde edilerek gruplar arasında karşılaştırıldı.

### **3.8. İstatistiksel Değerlendirme**

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılılan değişkenlerin 2 grupta karşılaştırılmasında Student T testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ki kare testi ile, sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler ise Pearson korelasyon katsayısı ile test edilmiştir. Analizlerde SPSS 22.0 paket programı kullanılmıştır.  $P < 0,05$  anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya OSB'li 40 çocuk ve 30 sağlıklı kontrol dahil edildi. OSB'li grubun 30'u (%75) erkek, 10'u (%25) kız çocuk iken kontrol grubunun 22'si (%73,3) erkek, 8'i (%26,7) kız çocuktur. Hasta grubunda yaş ortalaması 66,17±25,22 iken, kontrol grubunda 65,80±26,53 idi. OSB'li grup kontrol grubu ile yaş, cinsiyet, kardeş sayısı, aile durumu, aile yapısı, anne baba akrabalığı, gelir durumu açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2.** Gruplara Göre Tanımlayıcı Özellikler

		<b>Hasta Grubu (n=40)</b>	<b>Kontrol Grubu (n=30)</b>	<b>p</b>
<b>Yaş (ay)</b>	Ort±SD	66,17±25,22	65,80±26,53	0,952
<b>Kardeş Sayısı (n)</b>	Ort±SD	3,02±1,36	2,96±0,80	0,836
<b>Cinsiyet; n(%)</b>	<b>Kız</b> <b>Erkek</b>	10 (25) 30 (75)	8 (26,7) 22 (73,3)	0,875
<b>Aile Durumu n (%)</b>	<b>Birlikte</b> <b>Boşanmış</b>	40 (100) 0 (0)	29 (96,7) 1 (3,3)	0,190
<b>Aile Yapısı n (%)</b>	<b>Çekirdek aile</b> <b>Geniş aile</b> <b>Anne ile</b>	38 (95) 2 (5) 0	28 (93,3) 1 (3,3) 1 (3,3)	0,404
<b>Anne ve Baba Akrabalığı n (%)</b>	<b>Var</b> <b>Yok</b>	9 (22,5) 31 (77,5)	4 (13,3) 26 (86,7)	0,329
<b>Gelir Durumu n (%)</b>	<b>Düşük</b> <b>Orta</b> <b>Yüksek</b>	5 (12,5) 35 (87,5) 0 (0)	7 (23,3) 22 (73,3) 1 (3,3)	0,194

OSB'li grup kontrol grubu ile gebelik seyri, doğum süresi, doğum şekli, doğumda komplikasyon, annenin gebelikte sigara kullanımı ve babanın gebelikte sigara kullanımı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3.**Gruplara Göre Gebelik ve Doğum Özelliklerinin Değerlendirmeleri

		<b>Hasta Grubu (n=40)</b>	<b>Kontrol Grubu (n=30)</b>	<b>p</b>
<b>Gebelik Seyri n(%)</b>	<b>Normal</b> <b>Düşük tehdidi</b> <b>Sistemik hastalık</b>	37 (92,5) 2 (5) 1 (2,5)	30 (100) 0 (0) 0 (0)	0,177
<b>Doğum Süresi n(%)</b>	<b>Miadında</b> <b>Erken doğum</b>	39 (97,5) 1 (2,5)	29 (96,7) 1 (3,3)	0,837
<b>Doğum Şekli n(%)</b>	<b>Vajinal</b> <b>C/S</b> <b>Aletle</b>	24 (66) 14 (35) 2 (5)	16 (53,3) 14 (46,7) 0 (0)	0,229
<b>Doğumda Komplikasyon n(%)</b>	<b>Yok</b> <b>Kordondolanması</b> <b>Anoksi</b> <b>Uzamış travay</b>	36 (90) 1 (2,5) 2 (5) 1 (2,5)	29 (96,7) 0 (0) 1 (3,3) 0 (0)	0,487
<b>Annenin gebelikte sigara kullanımı n(%)</b>	<b>Var</b> <b>Yok</b>	2 (5) 38 (95)	4 (13,3) 26 (86,7)	0,219
<b>Annenin gebelikte sigara kullanımı n(%)</b>	<b>Var</b> <b>Yok</b>	27 (67,5) 13 (32,5)	16 (53,3) 14 (46,7)	0,228

Olguların anneleri; yaş, eğitim düzeyi, çalışma durumu ve psikiyatrik hastalığa sahip olma açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 4).

**Tablo 4.** Gruplara Göre Anne Özelliklerinin Değerlendirmeleri

		<b>Hasta Grubu (n=40)</b>	<b>Kontrol Grubu (n=30)</b>	<b>p</b>
<b>Anne Yaş</b>	Ort±SD*	32,20±6,26	31,30±7,13	0,577
<b>Anne İş n(%)</b>	<b>Çalışıyor</b> <b>Çalışmıyor</b>	3 (7,5) 37 (92,5)	5 (16,7) 25 (83,3)	0,235
<b>Anne Eğitim n(%)</b>	<b>İlkokul</b> <b>Ortaokul</b> <b>Lise</b> <b>Üniversite</b>	26 (65) 8 (20) 2 (5) 4 (10)	19 (63,3) 2 (6,7) 6 (20) 3 (10)	0,504
<b>Annede psikiyatrik hastalık n(%)</b>	<b>Var</b> <b>Yok</b>	3 (7,5) 37 (92,5)	3 (10) 27 (90)	0,713

\*ortalama±std.deviation

Olguların babaları; yaş, çalışma durumu, eğitim düzeyi ve psikiyatrik hastalığa sahip olma açısından karşılaştırıldıklarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5.** Gruplara Göre Baba Özelliklerinin Değerlendirmeleri

		<b>Hasta Grubu (n=40)</b>	<b>Kontrol Grubu (n=30)</b>	<b>p</b>
<b>Baba Yaş</b>	Ort±SD*	36,55±7,30	37,76±4,18	0,383
<b>Baba İş n(%)</b>	<b>Çalışıyor</b> <b>Çalışmıyor</b>	39 (97,5) 1 (2,5)	30 (100) 0 (0)	0,288
<b>Baba Eğitim; n(%)</b>	<b>İlkokul</b> <b>Ortaokul</b> <b>Lise</b> <b>Üniversite</b>	19 (47,5) 6 (15) 7 (17,5) 8 (20)	15 (50) 4 (13,3) 5 (16,7) 6 (20)	0,996
<b>Babada Psikiyatrik Hastalık n (%)</b>	<b>Var</b> <b>Yok</b>	1 (2,5) 39 (97,5)	2 (6,7) 28 (93,3)	0,396

\*ortalama±std.deviation

OSB'li grubun ek psikiyatrik tanı açısından değerlendirmesi DSM-V tanı ölçütlerine dayalı klinik görüşme yoluyla yapılmış ve OSB'li grubun 3'ünde (%7.5) MR, 7'sinde (%17,5) DEHB, 2'sinde (%5) MR+DEHB ek tanıları konmuş ve 28'inde (%70) ise herhangi bir ek psikiyatrik hastalık tespit edilmemiştir (Tablo 6).

**Tablo 6.** OSB'li Grupta Ek Psikiyatrik Tanı Değerlendirmeleri

		<b>Hasta Grubu (n=40)</b>	
		<b>n (sayı)</b>	<b>% (yüzde)</b>
<b>Ek Psikiyatrik Tanı</b>	<b>Yok</b>	28	70
	<b>MR</b>	3	7,5
	<b>DEHB</b>	7	17,5
	<b>MR+DEHB</b>	2	5

OSB'li grup ÇODÖ'ye göre değerlendirildiğinde grubun ortalama puanı  $34,03 \pm 3,29$  iken; 31'i (% 77,5) hafif-orta derece otistik, 9 'u (%22,5) ise ağır derece otistikdir (Tablo 7).

**Tablo 7.** OSB'li Grubun ÇODÖ'ye Göre Değerlendirilmeleri

		<b>Hasta Grubu (n=40)</b>
<b>ÇODÖ puan</b>	Ort±SD*	34,03±3,29
<b>ÇODÖ derece; n(%)</b>	<b>hafif-orta derece otistik</b>	31 (77,5)
	<b>ağır derece otistik</b>	9 ( 22,5)

\*ortalama±std.deviation

#### 4.2. PLT sayısı, PDW, MPV, PCT, PT ve aPTT Değerleri

OSB'li grup kontrol grubu ile PLT sayısı, PDW, MPV, PCT, PT ve aPTT değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktur ( $p > 0.05$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8.** Gruplara Göre PLT Sayısı, PDW, MPV, PCT, PT ve aPTT Değerlerinin Karşılaştırması

		<b>Hasta Grubu (n=40)</b>	<b>Kontrol Grubu (n=30)</b>	<b>p</b>
<b>PLT sayısı</b>	Ort±SD*	345,37±73,03	349,80±62,25	0,790
<b>MPV</b>	Ort±SD	9,51±0,71	9,27±0,70	0,165
<b>PDW</b>	Ort±SD	10,27±1,35	10,01±1,32	0,427
<b>PCT</b>	Ort±SD	3266,57±651,36	3231,02±567,58	0,812
<b>PT</b>	Ort±SD	12,64±0,79	12,92±0,61	0,117
<b>aPTT</b>	Ort±SD	33,12±3,18	31,82±2,92	0,084

\*ortalama±std.deviation

### 4.3. Kollagen-ADP ve Kollagen-EPI Değerleri

OSB'li grup kontrol grubu ile kollagen-ADP ve kollagen-EPI kapanma zamanları (sn) açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ( $p>0.05$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9.** Gruplara Göre Kollagen-ADP ve Kollagen-EPI Kapanma Zamanlarının (sn) Karşılaştırması

		Hasta Grubu (n=40)	Kontrol Grubu (n=30)	p
<b>Kollagen-ADP Kapanma zamanı (sn)</b>	Ort±SD	103,67±40,12	95,80±36,41	0,401
<b>Kollagen-EPI Kapanma zamanı (sn)</b>	Ort±SD	151,55±56,01	138,46±43,03	0,291

OSB'li grup, kontrol grubu ile kollagen-ADP ve kollagen-EPI kapanma zamanlarındaki uzama açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0.044$ ) (Tablo 10). Kollagen-ADP için 100 sn üzeri, kollagen-EPI için 150 sn üzeri kapanma zamanında uzama olarak değerlendirilmiştir.

**Tablo 10.** Gruplara Göre Kollagen-ADP ve Kollagen-EPI Kapanma Zamanlarının Uzama Açısından Karşılaştırması

			Hasta Grubu (n=40)	Kontrol Grubu (n=30)	p
<b>Kapanma zamanında uzama</b>	<b>Var</b>	<b>n</b>	12	3	<b>0,044</b>
		<b>%</b>	30	10	
	<b>Yok</b>	<b>n</b>	28	27	
		<b>%</b>	70	30	

### 4.4. Ölçülen Parametrelerin Klinik Korelasyonu

Yaş açısından yapılan korelasyon analizinde; olguların yaşları ile PDW değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olan pozitif yönde (yaş arttıkça, PDW değeri artan)

zayıf bir ilişki saptanmıştır ( $r=0,253$ ;  $p=0,034$ ;  $p<0,05$ ). Olguların yaşları ile PLT sayısı, PDW, MPV, PCT, PT, aPTT, kollagen-ADP ve kollagen-EPI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 11).

**Tablo 11.** Parametrelerin Yaş ile Korelasyonu

		Yaş
<b>PLT</b>	r	-,042
	p	,732
	N	70
<b>MPV</b>	r	,214
	p	,075
	N	70
<b>PDW</b>	r	<b>,253*</b>
	p	<b>,034</b>
	N	70
<b>PCT</b>	r	,031
	p	,798
	N	70
<b>PT</b>	r	,014
	p	,910
	N	70
<b>aPTT</b>	r	,195
	p	,107
	N	70
<b>Kollagen ADP</b>	r	,007
	p	,951
	N	70
<b>Kollagen EPI</b>	r	-,086
	p	,480
	N	70

OSB'li grupta PLT sayısı, MPV, PDW, PCT, PT, aPTT, kollagen-ADP ve kollagen-EPI değerleri ile olguların ÇODÖ dereceleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde MPV ile ÇODÖ dereceleri arasında anlamlı bir ilişki varken ( $p=0,047$ ); PLT sayısı, PDW, PCT, PT ve aPTT değerleri ile ÇODÖ dereceleri arasında anlamlı bir ilişki yoktur ( $p>0,05$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12.** OSB’li Grupta PLT Sayısı, MPV, PDW, PCT, PT, aPTT, Kollagen-ADP ve Kollagen-EPI Değerleri ile ÇODÖ Dereceleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

		<b>Hafif-Orta derece otistik ( n=31 )</b>	<b>Ağır derece otistik ( n=9)</b>	<b>P</b>
<b>PLT</b>	Ort±SD	336,29 ± 73,95	376,67 ± 63,87	0,147
<b>MPV</b>	Ort±SD	9,64 ± 0,73	9,1 ± 0,53	<b>0,047</b>
<b>PDW</b>	Ort±SD	10,49 ± 1,38	9,52 ± 0,98	0,058
<b>PCT</b>	Ort±SD	3222,42 ± 676,11	3418,66 ± 566,16	0,433
<b>PT</b>	Ort±SD	12,68 ± 0,81	12,52 ± 0,8	0,606
<b>aPTT</b>	Ort±SD	33,36 ± 3,38	32,3 ± 2,37	0,385
<b>Kollagen ADP</b>	Ort±SD	96,03 ± 23,05	130,00 ± 69,65	0,157
<b>Kollagen EPI</b>	Ort±SD	143,87 ± 49,85	178 ± 70,44	0,092

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda OSB'li çocukları sağlıklı kontrol grubu ile PLT sayısı, MPV, PDW, PCT, PT, aPTT parametreleri açısından karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Ancak kollagen-ADP ve kollagen-EPI kapanma zamanının uzaması açısından karşılaştırıldığında OSB'li grubun kapanma zamanındaki uzama kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha fazlaydı ( $p=0,044$ ).

OSB'li hastaların ortalama kan serotonin düzeyleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında genellikle %25-50 daha yüksek bildirilmiştir (14, 18). Hiperserotonemi ilk kez 1961'de bildirilmiş ve yıllarca iyi tanımlanmış olsa da, artışın mekanizması hakkında söylenebilecek hala çok az şey vardır (16, 103). Otizmdeki hiperserotonemi, serotonin metabolizmasını kontrol eden süreçlerden veya kan serotoninini neredeyse tamamen trombositlerde, trombosit sayıları ve özellikleri içinde barındırılmasından dolayı kaynaklanıyor olabilir (104). Ritvo ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada yaşları 33 ile 91 ay arasında değişen yaş eşleştirilmiş 24 OSB'li hasta ve 36 sağlıklı kontrolü, PLT sayısı açısından karşılaştırılmış ve çalışma sonucunda PLT sayısı OSB'li grupta kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (105). Bijl ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da, yaş ortalaması 11,9 yıl olan 158 OSB'li çocuk ve yaş ortalaması 15,6 olan 65 sağlıklı pediatrik kontrol PLT sayısı açısından karşılaştırıldığında OSB'li grubun PLT sayısı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (106). Anderson ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise yaşları 2,1-27,4 (ort:15) yıl arasında değişen 21 OSB'li hasta ile yaşları 2,0-32 (ort:14,2) arasında değişen 87 sağlıklı kontrol karşılaştırılmış ve PLT sayısı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (87). Geller ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş yaşları 20 ile 140 ay arasında değişen 19 OSB'li hasta ve 26 sağlıklı kontrol incelemeye alınmış ve gruplar arasında PLT sayısı açısından herhangi bir fark bulunmamıştır (104). Biz de çalışmamızda Anderson ve arkadaşları ve Geller ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarıyla uyumlu

olarak, OSB'li grup ile sağlıklı kontroller arasında PLT sayısını karşılaştırdığımızda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulmadık.

Trombosit hacmi trombosit serotonin içeriğini etkileyebilecek faktörler arasındadır. Trombositlerin hacim, yoğunluk ve biyokimyasal özelliklerde heterojen olduğu ve bireylerin kanlarında farklı hacimlerdeki trombositlerin göreceli oranlarında farklılıklar olduğu iyi bilinmektedir. Serotonin içeriği ve veziküler depolama kapasitesinin aynı zamanda farklı boyutlardaki trombositler arasında farklı olduğunu varsaymak mantıklı görünmektedir (104). Büyük trombositlerin küçük trombositlerden daha yoğun granüller içerdiği ve enzimatik ve metabolik olarak daha aktif oldukları için daha fazla trombotik potansiyele sahip oldukları bilinmektedir (107, 108). Ayrıca, bazı tartışmalara rağmen, büyük yoğun trombositlerin daha küçük olanlardan daha genç olduğu düşünülür, bu yüzden trombosit yarılanma ömrünü etkileyen süreçlerin trombosit hacmine ve dolayısıyla serotonin içeriğine yansiyabileceği düşünülmektedir (109-111). Bijl ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, OSB'li çocuk ve sağlıklı pediatrik kontroller MPV açısından karşılaştırılmış ve OSB'li grubun MPV değeri kontrol grubundan hafifçe düşük olsa da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (106). Geller ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise OSB'li hasta ve sağlıklı kontroller MPV açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (104). McBride ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada yaşları 2 ile 37 yıl arasında değişen 77 OSB'li birey ile 65 normal kontrol MPV açısından karşılaştırılmış ve tanı, ırk ve pubertenin MPV üzerindeki etkisi incelenmiştir (112). OSB'li bireyler ve sağlıklı kontroller puberte durumuna göre gruplandırıldığında puberte öncesi ve puberte sonrası grupta MPV açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Aynı şekilde MPV değerleri üzerinde ırk (siyah, beyaz, latin) etkisi incelendiğinde, hem puberte öncesi hem puberte sonrası grupta MPV değeri üzerinde ırkın herhangi bir anlamlı etkisi bulunmamıştır (112). OSB'li hasta ve sağlıklı kontrollerin MPV açısından karşılaştırıldığı önceki çalışmaların çoğunda bulgular OSB'li hastalarda MPV'nin hafifçe daha düşük olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı yönündedir (103). Biz de çalışmamızda OSB'li çocuklar ile sağlıklı kontrolleri MPV açısından karşılaştırdığımızda önceki çalışmalarla uyumlu olarak gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulmadık. Ancak OSB'li hastalar

ÇODÖ açısından hafif-orta ve ağır derece şeklinde gruplandırıldığında, ağır derece OSB'lilerde MPV, istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük bulunmuştur.

PDW, trombositlerin hacim değişkenliğinin bir göstergesidir ve trombosit anizositozu varlığında artar (113). PDW testi, kandaki platelet büyüklüklerinin dağılımını ölçmeye yarar. PDW doğrudan trombosit boyutundaki değişkenliği ölçer ve trombosit morfolojisindeki heterojenliği yansıtır (114, 115). PDW, platelet hücre hacminin direk flow akış sitometrik ölçümünden elde edilen bir testtir ve klinik rolleri için daha az belgelenmiştir (116, 117). Literatürde araştırdığımız kadarıyla OSB'li bireyler ve sağlıklı kontroller arasında PDW değerlerini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda PDW açısından OSB'li hasta ve sağlıklı kontrolleri karşılaştırdığımızda gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulmadık.

Trombosit parametrelerinden bir diğeri de PCT'dir. PCT'yi hesaplamak için kullanılan formül, trombosit sayısı x MPV / 1000'dir. Fizyolojik koşullar altında kandaki trombosit miktarı rejenerasyon ve eliminasyon yoluyla bir denge halinde tutulmaktadır (114). Sağlıklı bireylerde MPV trombosit sayıları ile ters ilişkilinken, aksine platelet kütlesi sabit olarak tutulması için yakından düzenlenir (118, 119). Irk, yaş, sigara içme durumu, alkol tüketimi ve fiziksel aktivite gibi genetik ve edinsel faktörler, kan trombosit sayısı ve MPV'yi değiştirir (120, 121). Literatürde araştırdığımız kadarıyla OSB'li bireyler ve sağlıklı kontroller arasında PCT değerlerini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda PCT açısından OSB'li hasta ve sağlıklı kontrolleri karşılaştırdığımızda gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulmadık.

Fizyolojik olarak bir kan damarı hasarlandığında aynı anda üç olay gerçekleşir; vazokonstriksiyon (vasküler faz), trombosit plağı oluşumu (primer hemostatik mekanizma-trombosit fazı), fibrin trombus oluşumu. Bu açıdan hemostaz için üç ayrılmaz bileşen vardır: 1. Endotel hücreleri, 2. Trombositler. 3. Plazma koagülasyon faktörleri. Plazma koagülasyon faktörlerini ve koagülasyon sistemini değerlendirmek için PT ve aPTT sık kullanılan testlerdir. Koagülasyon faktörü tarama testleri laboratuvar perspektifinden pıhtılaşma sistemini intrinsek yol, ekstrinsek yol ve ortak yola ayırır. PT ekstrinsek sistemi, aPTT ise intrinsek sistemi değerlendirir (122). Biz çalışmamızda OSB'li bireyler ile sağlıklı kontrollerin PT ve aPTT parametrelerini karşılaştırdık ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulmadık. Literatürde araştırdığımız kadarıyla

OSB'li bireyler ile sağlıklı kontroller arasında PT ve aPTT parametrelerini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Kandaki trombositler ve nöronların, monogenetik ve kompleks nörolojik hastalıklarda genellikle belirlenen subklinik trombosit anormallikleri gibi bazı tipik özellikleri paylaştıkları gözükmemektedir (123, 124). Bazı çalışmalarda transkripsiyon faktörleri, membran taşıyıcıları, G-protein sinyal iletimi ve hücre iskelet proteinlerindeki anormallikleri aydınlatarak bazı monogenetik nöropatolojilerdeki hastalık mekanizmalarını kavrayabilmek için ayrıntılı fonksiyonel trombosit testleri yapılmıştır (örneğin, Rett sendromu, zeka geriliği ve diğerleri) (125-128). Ancak, 1970'lerin başında çalışmalar ağırlıklı olarak, yalnızca serotonin metabolizmasında örtüşen nöronlar ve trombositler üzerinde odaklanmıştır (129, 130). Nöronlar ve trombositlerin her ikisi de serotonin için aktif transport sistemi, özelleşmiş dens çekirdek granüllerde depolama ve mitokondri içinde monoamin oksidaz varlığına sahiptir (91). Ondan sonraki ek araştırmalar nöronlar ve trombositlerin her ikisinin de örtüşen gen ekspresyon profilleri içerdiğini, ATP ve serotonin gibi aynı sinyal molekülleri ile yüklü benzer tip granüllere sahip olduğunu ve her iki hücre tipinin de granül sekresyon başlatıcısı olarak  $Ca^{2+}$ , hücre içi inositol fosfat ve prostaglandin yolunu kullandıkları göstermiştir. Dahası nöronlarda bulunan granül trafiği ve sekresyonunun düzenlenmesindeki son derece özelleşmiş süreç en azından kısmen trombositleri yansıtmaktadır (131, 132). Trombositler dens granüllerden serotonin aktivasyonu üzerine depolama ve salınım yaparlar. Bu nedenle trombosit serotonin metabolizmasındaki farklılıklar trombosit dens granül oluşumu, transportu ve sekresyonundaki anormalliklerinden kaynaklanıyor olabilir (106). Biz de içerisinde bu süreçlerin rol oynadığı trombosit fonksiyonlarını değerlendirmeyi amaçladık ve trombosit fonksiyonlarını PFA-100 cihazı ile değerlendirdik. Bu cihaz, membran boyunca akışı değerlendirir, ADP'ye ve epinefrine cevap olarak membran kapanma zamanı ölçülür ve kapanma zamanı trombosit fonksiyon bozukluklarında genellikle uzamıştır (122). Literatürde araştırdığımız kadarıyla OSB'li bireyler ile sağlıklı kontroller arasında trombosit fonksiyonlarını PFA-100 cihazı ile değerlendirip karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda OSB'li bireyler ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, OSB'li bireylerin kontrollere kıyasla anlamlı olarak kapanma zamanında daha fazla uzama gösterdiği tespit edilmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda OSB'li bireyler ile sağlıklı kontroller arasında trombosit morfolojisini değerlendiren ve koagülasyon sürecini değerlendiren testler arasında herhangi bir fark saptanmamış ancak trombosit fonksiyonunu değerlendiren testlerde OSB'li bireylerde kapanma zamanında anlamlı olarak daha fazla uzama tespit edilmiştir.

Çalışmamızın kısıtlılığı, trombosit fonksiyonlarını değerlendirirken aynı zamanda simültane kan serotonin düzeylerini ölçmemiş olmamızdır. Trombosit fonksiyonları üzerinde yapılacak daha ileri araştırmalar ve daha kapsamlı örneklem çalışmaları, OSB'de trombositlerin serotonin metabolizmasındaki kritik rolünü aydınlatacak ve OSB etyolojisinin aydınlatılmasında önemli katkı sağlayacaktır. OSB etyolojisinin daha fazla aydınlatılması da tedavi konusunda yeni gelişmeler kaydedilmesine yardım edebilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kliniğimizde yapılan bu araştırmanın sonucunda aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

1. OSB'li çocuklar ile sağlıklı kontrol grubu PLT sayısı, MPV, PDW, PCT, PT ve aPTT parametreleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.
2. OSB'li çocuklar ile sağlıklı kontrol grubu kollagen-ADP ve kollagen-EPI kapanma zamanı uzaması açısından karşılaştırıldığında OSB'li grupta kapanma zamanındaki uzama anlamlı olarak daha fazladır.
3. Çalışma sonuçlarına bakıldığında trombosit morfolojisinden ziyade trombosit fonksiyonlarındaki değişikliklerin OSB'nin etyolojisindeki serotonin metabolizmasına katkıda bulunuyor olması daha olası olarak görülmüştür.
4. OSB'de kan serotonin düzeyleri ile trombosit fonksiyonlarının eş zamanlı ölçülmesi ile ilgili yapılacak ileri çalışmalar trombositlerin OSB etyolojisi üzerindeki rolünü daha iyi aydınlatacaktır.
5. Trombositlerin serotonin metabolizması üzerindeki rollerinin aydınlatılması OSB'nin tedavisinde yeni gelişmelerin kaydedilmesine yardımcı olabilir.
6. Bu alanda daha ileri ve daha geniş kapsamlı örneklemeler üzerinde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

- 1 APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington. 2013.
- 2 Mukaddes NM. Otizm Spektrum Bozuklukları: Tanı ve Takip İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013.
- 3 Schumann CM, Noctor SC, Amaral DG. Neuropathology of Autism Spectrum Disorders: Postmortem Studies. In: Amaral D, Geschwind D, Dawson G, editors. Autism spectrum disorders: Oxford University Press; 2011. p. 539-65.
- 4 Chugani DC. Neurotransmitters. In: Amaral D, Geschwind D, Dawson G, editors. Autism spectrum disorders: Oxford University Press; 2011.
- 5 Whitaker-Azmitia PM. Serotonin and brain development: role in human developmental diseases. Brain research bulletin. 2001 Nov 15;56(5):479-85.
- 6 Catalano M. Functionally gene-linked polymorphic regions and genetically controlled neurotransmitters metabolism. European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology. 2001 Dec;11(6):431-9.
- 7 Lesch KP. Variation of serotonergic gene expression: neurodevelopment and the complexity of response to psychopharmacologic drugs. European neuropsychopharmacology. 2001 Dec;11(6):457-74.
- 8 Lesch KP, Mossner R. Genetically driven variation in serotonin uptake: is there a link to affective spectrum, neurodevelopmental, and neurodegenerative disorders? Biological psychiatry. 1998 Aug 1;44(3):179-92.
- 9 Chugani DC, Muzik O, Rothermel R, Behen M, Chakraborty P, Mangner T, et al. Altered serotonin synthesis in the dentatohalamocortical pathway in autistic boys. Annals of neurology. 1997 Oct;42(4):666-9.
- 10 Chugani DC, Muzik O, Behen M, Rothermel R, Janisse JJ, Lee J, et al. Developmental changes in brain serotonin synthesis capacity in autistic and nonautistic children. Annals of neurology. 1999 Mar;45(3):287-95.

- 11 McDougle CJ, Naylor ST, Cohen DJ, Volkmar FR, Heninger GR, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Archives of general psychiatry*. 1996 Nov;53(11):1001-8.
- 12 Hollander E, Phillips A, Chaplin W, Zagursky K, Novotny S, Wasserman S, et al. A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2005 Mar;30(3):582-9.
- 13 Devlin B, Cook EH, Coon H, Dawson G, Grigorenko EL, McMahon W, et al. Autism and the serotonin transporter: the long and short of it. *Molecular psychiatry*. 2005 Dec;10(12):1110-6.
- 14 Cook EH, Leventhal BL. The serotonin system in autism. *Current opinion in pediatrics*. 1996 Aug;8(4):348-54.
- 15 Hanley HG, Stahl SM, Freedman DX. Hyperserotonemia and amine metabolites in autistic and retarded children. *Archives of general psychiatry*. 1977 May;34(5):521-31.
- 16 Schain RJ, Freedman DX. Studies on 5-hydroxyindole metabolism in autistic and other mentally retarded children. *The Journal of pediatrics*. 1961 Mar;58:315-20.
- 17 Mulder EJ, Anderson GM, Kema IP, De Bildt A, Van Lang ND, Den Boer JA, et al. Platelet serotonin levels in pervasive developmental disorders and mental retardation: diagnostic group differences, within-group distribution, and behavioral correlates. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2004 Apr;43(4):491-9.
- 18 Gabriele S, Sacco R, Persico AM. Blood serotonin levels in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2014 Jun;24(6):919-29.
- 19 Anderson GM, Hertzig ME, McBride PA. Brief report: Platelet-poor plasma serotonin in autism. *Journal of autism and developmental disorders*. 2012 Jul;42(7):1510-4.

20 Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. 1943.

21 Wing L. Asperger's syndrome: a clinical account. *Psychological medicine*. 1981 Feb;11(1):115-29.

22 Mukaddes NM. Otistik Bozukluk. In: Çuhadaroğlu F, editor. *Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı*. Ankara: Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Derneği Yayınları; 2008. p. 242-53.

23 WHO. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders. Diagnostic criteria for research*. Geneva. 1993.

24 Swedo SE, Baird G, Cook EH, Happe FG, Harris JC, Kaufmann WE, et al. Commentary from the DSM-5 Workgroup on Neurodevelopmental Disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2012 Apr;51(4):347-9.

25 Center for Disease Control and Prevention. Literature. *MMWR Surveill Summ*. 2012; Mar 30;61(3):1-19.

26 Kim YS, Leventhal BL, Koh YJ, Fombonne E, Laska E, Lim EC, et al. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *The American journal of psychiatry*. 2011 Sep;168(9):904-12.

27 Buitelaar J. Sözel sunum. 24 ulusal çocuk ve ergen psikiyatri kongresi; 2014; Konya; 2014.

28 Fombonne E. Epidemiology of autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *The Journal of clinical psychiatry*. 2005;66 Suppl 10:3-8.

29 Bailey A, Luthert P, Dean A, Harding B, Janota I, Montgomery M, et al. A clinicopathological study of autism. *Brain : a journal of neurology*. 1998 May;121 ( Pt 5):889-905.

30 Minshew NJ, Williams DL. The new neurobiology of autism: cortex, connectivity, and neuronal organization. *Archives of neurology*. 2007 Jul;64(7):945-50.

- 31 Kemper TL, Bauman M. Neuropathology of infantile autism. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 1998 Jul;57(7):645-52.
- 32 Kana RK, Libero LE, Moore MS. Disrupted cortical connectivity theory as an explanatory model for autism spectrum disorders. *Physics of life reviews*. 2011 Dec;8(4):410-37.
- 33 Minshew NJ. Indices of neural function in autism: clinical and biologic implications. *Pediatrics*. 1991 May;87(5 Pt 2):774-80.
- 34 Lord K, Baily A. Autism Spectrum Disorder. In: Rutter M, Taylor E, editors. *Child and Adolescent Psychiatry*: Blackwell Publishing; 2003. p. 636-64.
- 35 Rutter M. Genetic Influences and Autism In: Volkmar F, Paul R, Klin A, Cohen D, editors. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*. New York John Wiley&Sons Inc; 2005. p. 425-53.
- 36 Gilberg C, Coleman M. *The biology of autistic syndrome*. 3 ed. London: Mac Keith Press; 2000.
- 37 Abrahams BS, Geschwind DH. Connecting genes to brain in the autism spectrum disorders. *Archives of neurology*. 2010 Apr;67(4):395-9.
- 38 Piccioto IH. Environmental risk factors in autism: results from large-scale epidemiological studies. In: Amaral D, Geschwind D, Dawson G, editors. *Autism Spectrum Disorder*: Oxford University Press; 2011.
- 39 Sandin S, Schendel D, Magnusson P, Hultman C, Suren P, Susser E, et al. Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. *Molecular psychiatry*. 2016 May;21(5):693-700.
- 40 Quinlan CA, McVeigh KH, Driver CR, Govind P, Karpati A. Parental Age and Autism Spectrum Disorders Among New York City Children 0-36 Months of Age. *Maternal and child health journal*. 2015 Aug;19(8):1783-90.
- 41 Rutter ML. Progress in understanding autism: 2007–2010. *Journal of autism and developmental disorders*. 2011;41(4):395-404.

42 Dawson G, Osterling J, Meltzoff AN, Kuhl P. Case study of the development of an infant with autism from birth to two years of age. *Journal of Applied Developmental Psychology*. 2000;21(3):299-313.

43 Prizant BM, Wetherby AM, Rubin E, Laurent AC. The SCERTS Model: A transactional, family-centered approach to enhancing communication and socioemotional abilities of children with autism spectrum disorder. *Infants & Young Children*. 2003;16(4):296-316.

44 Maestro S, Muratori F, Cavallaro MC, Pei F, Stern D, Golse B, et al. Attentional skills during the first 6 months of age in autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2002;41(10):1239-45.

45 Baranek GT. Autism during infancy: A retrospective video analysis of sensory-motor and social behaviors at 9–12 months of age. *Journal of autism and developmental disorders*. 1999;29(3):213-24.

46 Wimpory DC, Hobson RP, Williams JMG, Nash S. Are infants with autism socially engaged? A study of recent retrospective parental reports. *Journal of autism and developmental disorders*. 2000;30(6):525-36.

47 Hoshino Y, Kumashiro H, Yashima Y, Tachibana R, Watanabe M, Furukawa H. Early symptoms of autistic children and its diagnostic significance. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 1982;36(4):367-74.

48 Volkmar FR, Cohen DJ, Bregman JD, Hooks MY, Stevenson JM. An examination of social typologies in autism. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1989;28(1):82-6.

49 Gillberg C. The ESSENCE in child psychiatry: early symptomatic syndromes eliciting neurodevelopmental clinical examinations. *Research in developmental disabilities*. 2010;31(6):1543-51.

50 Mazefsky CA, Oswald DP, Day TN, Eack SM, Minshew NJ, Lainhart JE. ASD, a psychiatric disorder, or both? Psychiatric diagnoses in adolescents with high-functioning ASD. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*. 2012;41(4):516-23.

- 51 Frazier JA, Biederman J, Bellordre CA, Garfield SB, Geller DA, Coffey BJ, et al. Should the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder be considered in children with pervasive developmental disorder? *Journal of Attention Disorders*. 2001;4(4):203-11.
- 52 Mukaddes NM, Fateh R. High rates of psychiatric co-morbidity in individuals with Asperger's disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2010;11(2-2):486-92.
- 53 Mukaddes NM, Hergüner S, Tanidir C. Psychiatric disorders in individuals with high-functioning autism and Asperger's disorder: similarities and differences. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2010;11(8):964-71.
- 54 Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2008;47(8):921-9.
- 55 Ghaziuddin M. *Mental Health aspects of Autism and Asperger Syndrome*. London: Jessica Kingsley Publisher; 2005.
- 56 Hofvander B, Delorme R, Chaste P, Nydén A, Wentz E, Ståhlberg O, et al. Psychiatric and psychosocial problems in adults with normal-intelligence autism spectrum disorders. *BMC psychiatry*. 2009;9(1):1.
- 57 Leyfer OT, Folstein SE, Bacalman S, Davis NO, Dinh E, Morgan J, et al. Comorbid psychiatric disorders in children with autism: Interview development and rates of disorders. *Journal of autism and developmental disorders*. 2006;36(7):849-61.
- 58 Munesue T, Ono Y, Mutoh K, Shimoda K, Nakatani H, Kikuchi M. High prevalence of bipolar disorder comorbidity in adolescents and young adults with high-functioning autism spectrum disorder: a preliminary study of 44 outpatients. *Journal of affective disorders*. 2008;111(2):170-5.
- 59 van Steensel FJ, Bögels SM, Perrin S. Anxiety disorders in children and adolescents with autistic spectrum disorders: a meta-analysis. *Clinical child and family psychology review*. 2011;14(3):302-17.
- 60 Zappella M. Early-onset Tourette syndrome with reversible autistic behaviour: a dysmaturational disorder. *European child & adolescent psychiatry*. 2002;11(1):18-23.

61 Mazurek MO, Sohl K. Sleep and Behavioral Problems in Children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of autism and developmental disorders*. 2016;46(6):1906-15.

62 Bozkurt H, Mukaddes NM. Catatonia in a child with autistic disorder. *Turk J Pediatr*. 2010;52(4):435-8.

63 Mukaddes NM. Gender identity problems in autistic children. *Child: Care, Health and Development*. 2002;28(6):529-32.

64 Mukaddes NM, Topcu Z. Case report: homicide by a 10-year-old girl with autistic disorder. *Journal of autism and developmental disorders*. 2006;36(4):471-4.

65 Tuchman R. Autism and social cognition in epilepsy: implications for comprehensive epilepsy care. *Current opinion in neurology*. 2013;26(2):214-8.

66 Gilberg C. Autism as a medical disorder. In: Amaral D, Geschwind D, Dawson G, editors. *Autism Spectrum Disorders*: Oxford University Press 2011.

67 Mukaddes NM. Otistik Spektrum Bozukluklarında Psikiyatrik Komorbidite. *Turkiye Klinikleri Journal of Pediatrical Sciences*. 2007;3(3):25-30.

68 Motavalli Mukaddes N, Herguner S. Autistic disorder and 22q11. 2 duplication. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2007;8(2):127-30.

69 Mukaddes NM, Kilincaslan A, Kucukyazici G, Sevketoğlu T, Tuncer S. Autism in visually impaired individuals. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2007;61(1):39-44.

70 Şevketoğlu T, Kılınçslan A, Mukaddes NM. Autism spectrum disorders in individuals with severe hearing impairment. *Özet Kitap. 14th International Congress of ESCAP-European Society for Child and Adolescent Psychiatry; 2011 11-15 Haziran Helsinki 2011. p. 148-9.*

71 Smith T. Applied Behavior Analysis and Early Intensive Behavioral Intervention. In: Amaral D, Geschwind D, Dawson G, editors. *Autism Spectrum Disorders*: Oxford University Press; 2011.

72 McEachin JJ, Smith T, Ivar Lovaas O. Long-term outcome for children with autism who received early intensive behavioral treatment. *American Journal of Mental Retardation*. 1993;97:359-.

73 Wink LK, Erickson CA, McDougle CJ. Pharmacologic treatment of behavioral symptoms associated with autism and other pervasive developmental disorders. *Current Treatment Options in Neurology*. 2010;12(6):529-38.

74 Tahiroğlu AY. Yaygın Gelişimsel Bozukluklarda Psikofarmakolojik Tedaviler. *Turkiye Klinikleri Journal of Child Psychiatry-Special Topics*. 2015;1(2):43-66.

75 Howlin P. Outcome in adult life for more able individuals with autism or Asperger syndrome. *Autism*. 2000;4(1):63-83.

76 Howlin P. Outcomes in Autism Spectrum Disorders. In: Volkmar F, Paul R, Klin A, Cohen D, editors. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*. New York John Wiley&Sons Inc; 2005. p. 201-13.

77 Farley MA, McMahon WM, Fombonne E, Jenson WR, Miller J, Gardner M, et al. Twenty-year outcome for individuals with autism and average or near-average cognitive abilities. *Autism Research*. 2009;2(2):109-18.

78 Billstedt E, Gillberg C, Gillberg C. Autism after adolescence: population-based 13-to 22-year follow-up study of 120 individuals with autism diagnosed in childhood. *Journal of autism and developmental disorders*. 2005;35(3):351-60.

79 Murphy DL, Lesch K-P. Targeting the murine serotonin transporter: insights into human neurobiology. *Nature Reviews Neuroscience*. 2008;9(2):85-96.

80 Di Pino G, Moessner R, Lesch K, Lauder J, Persico A. Roles for serotonin in neurodevelopment: more than just neural transmission. *Current Neuropharmacology*. 2004;2(4):403-17.

81 Bonnin A, Goeden N, Chen K, Wilson ML, King J, Shih JC, et al. A transient placental source of serotonin for the fetal forebrain. *Nature*. 2011;472(7343):347-50.

82 DiCicco-Bloom E, Lord C, Zwaigenbaum L, Courchesne E, Dager SR, Schmitz C, et al. The developmental neurobiology of autism spectrum disorder. *The Journal of Neuroscience*. 2006;26(26):6897-906.

83 Goldberg J, Anderson, GM, Zwaigenbaum L, Hall GB, Nahmias C, Thompson A, et al. Cortical serotonin type-2 receptor density in parents of children with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2009; 39(1), 97–104.

84 Mulder EJ, Anderson GM, Kema IP, De Bildt A, Van Lang ND, Den Boer JA, et al. Platelet serotonin levels in pervasive developmental disorders and mental retardation: diagnostic group differences, within-group distribution, and behavioral correlates. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2004;43(4):491-9.

85 Whitaker-Azmitia PM. Behavioral and cellular consequences of increasing serotonergic activity during brain development: a role in autism? *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2005;23(1):75-83.

86 Gershon M. Review article: serotonin receptors and transporters—roles in normal and abnormal gastrointestinal motility. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;20(s7):3-14.

87 Anderson GM, Freedman DX, Cohen DJ, Wolkmar FR, Hoder EL, McPhedran P, et al. Whole blood serotonin in autistic and normal subjects. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1987;28(6):885-900.

88 Zalsman G, Aslanov-Farbstein D, Rehavi M, Roz N, Vermeiren R, Laor N, et al. Platelet vesicular monoamine transporter 2 density in the disruptive behavior disorders. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2011;21(4):341-4.

89 Veenstra-VanderWeele J, Blakely RD. Networking in autism: leveraging genetic, biomarker and model system findings in the search for new treatments. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2012;37(1):196-212.

90 Cook EH, Fletcher KE, Wainwright M, Marks N, Yan Sy, Leventhal BL. Primary Structure of the Human Platelet Serotonin 5-HT<sub>2A</sub> Receptor: Identity with Frontal Cortex Serotonin 5-HT<sub>2A</sub> Receptor. *Journal of Neurochemistry*. 1994;63(2):465-9.

- 91 Lesch KP, Wolozin BL, Murphy DL, Riederer P. Primary structure of the human platelet serotonin uptake site: identity with the brain serotonin transporter. *Journal of neurochemistry*. 1993;60(6):2319-22.
- 92 Yubero-Lahoz S, Robledo P, Farré M, de la Torre R. Platelet SERT as a peripheral biomarker of serotonergic neurotransmission in the central nervous system. *Current Medicinal Chemistry*. 2013; 20(11):1382-96.
- 93 Hoyer D, Hannon JP, Martin GR. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2002;71(4):533-54.
- 94 Guyton A, Hall J. *Textbook of Medical Physiology*. 9.th ed. Philadelphia: WB. Saunders Company; 1996. p. 463-72
- 95 Besa E, Catalano P, Kant C, Jefferies L. *Hematology*. Maryland: William&Wilkins; 1992. p. 201-41.
- 96 Harrington RA, Kleiman NS, Granger CB, Ohman EM, Berkowitz SD. Relation between inhibition of platelet aggregation and clinical outcomes. *American heart journal*. 1998;136(4):s43-s50.
- 97 Bithell T. Platelets and Megakaryocytes. In: Lee G, Bithell T, Foerster C, Athens J, Lukens J, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. London: Lea and Febiger; 1993. p. 511-39.
- 98 Puri RN, Colman RW, Liberman MA. ADP-Induced Platelet Activation. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*. 1997;32(6):437-502.
- 99 McBride PA, Anderson GM, Hertzog ME, Sweeney JA, Kream J, Cohen DJ, et al. Serotonergic responsivity in male young adults with autistic disorder: results of a pilot study. *Archives of general psychiatry*. 1989;46(3):213-21.
- 100 Safai-Kutti S, Denfors I, Kutti J, Wadenvik H. In vitro platelet function in infantile autism. *Folia haematologica (Leipzig, Germany: 1928)*. 1987;115(6):897-901.
- 101 <http://tuikapp.tuik.gov.tr/adnksdagitapp/adnks.zul>. htgttaaz. 2014 yılı Türkiye İstatistik Kurumu adrese dayalı nüfus kayıt sistemi sonuçları. Erişim tarihi 18.03.2015.

102 Perry A, Condillac RA, Freeman NL, Dunn-Geier J, Belair J. Multi-site study of the Childhood Autism Rating Scale (CARS) in five clinical groups of young children. *Journal of autism and developmental disorders*. 2005;35(5):625-34.

103 Anderson GM, Cook EH. Commentary on "Platelet Studies in Autism Spectrum Disorder Patients and First-Degree Relatives". *Molecular autism*. 2016;7(1):20.

104 Geller E, Yuwiler A, Freeman B, Ritvo E. Platelet size, number, and serotonin content in blood of autistic, childhood schizophrenic, and normal children. *Journal of autism and developmental disorders*. 1988;18(1):119-26.

105 Ritvo ER, Yuwiler A, Geller E, Ornitz EM, Saeger K, Plotkin S. Increased blood serotonin and platelets in early infantile autism. *Archives of general psychiatry*. 1970;23(6):566-72.

106 Bijl N, Thys C, Wittevrongel C, De la Marche W, Devriendt K, Peeters H, et al. Platelet studies in autism spectrum disorder patients and first-degree relatives. *Molecular autism*. 2015;6(1):57.

107 Kalkan A, Memetoğlu ME, Bilir Ö, Ersunan G, Kutlu R, Tutar N. Is Increased Mean Platelet Volume a Risk Factor in Patients with Acute Deep Vein Thrombosis? *Turkish Journal of Emergency Medicine*. 2012;12(2):082-6.

108 Giles H, Smith R, Martin J. Platelet glycoprotein IIb-IIIa and size are increased in acute myocardial infarction. *European journal of clinical investigation*. 1994;24(1):69-72.

109 Paulus J-M. Platelet size in man. *Blood*. 1975;46(3):321-36.

110 Amorosi E, Garg SK, Karpatkin S. Heterogeneity of human platelets: IV. Identification of a young platelet population with [75Se] selenomethionine. *British Journal of Haematology*. 1971;21(2):227-32.

111 Freedman ML, Karpatkin S. Heterogeneity of rabbit platelets. *British journal of haematology*. 1975;31(2):255-62.

- 112 McBride PA, Anderson GM, Hertzig ME, Snow ME, Thompson SM, Khait VD, et al. Effects of diagnosis, race, and puberty on platelet serotonin levels in autism and mental retardation. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1998;37(7):767-76.
- 113 Osselaer J-C, Jamart J, Scheiff J-M. Platelet distribution width for differential diagnosis of thrombocytosis. *Clinical chemistry*. 1997;43(6):1072-6.
- 114 Wiwanitkit V. Plateletcrit, mean platelet volume, platelet distribution width: its expected values and correlation with parallel red blood cell parameters. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*. 2004;10(2):175-8.
- 115 KA P. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia*. 2010;1(1):2-32.
- 116 van der Loo B, Martin JF. 6 Megakaryocytes and platelets in vascular disease. *Baillière's clinical haematology*. 1997;10(1):109-23.
- 117 Dixon LR. The complete blood count: physiologic basis and clinical usage. *The Journal of perinatal & neonatal nursing*. 1997;11(3):1-18.
- 118 Margetic S. Inflammation and hemostasis. *Biochemia Medica*. 2012;22(1):49-62.
- 119 Adibi P, Faghieh Imani E, Talaei M, Ghanei M. Population-based platelet reference values for an Iranian population. *International journal of laboratory hematology*. 2007;29(3):195-9.
- 120 Lippi G, Salvagno GL, Danese E, Skafidas S, Tarperi C, Guidi GC, et al. Mean platelet volume (MPV) predicts middle distance running performance. *PloS one*. 2014;9(11):e112892.
- 121 Hong J, Min Z, Bai-shen P, Jie Z, Ming-ting P, Xian-zhang H, et al. Investigation on reference intervals and regional differences of platelet indices in healthy Chinese Han adults. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2015;29(1):21-7.
- 122 Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD. *Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology*: Academic Press; 2016.

123 Goubau C, Buyse GM, Van Geet C, Freson K. The contribution of platelet studies to the understanding of disease mechanisms in complex and monogenetic neurological disorders. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2014;56(8):724-31.

124 Ehrlich D, Humpel C. Platelets in psychiatric disorders. *World journal of psychiatry*. 2012;2(6):91.

125 Goubau C, Devriendt K, Van der Aa N, Crepel A, Wieczorek D, Kleefstra T, et al. Platelet defects in congenital variant of Rett syndrome patients with FOXP1 mutations or reduced expression due to a position effect at 14q12. *European Journal of Human Genetics*. 2013;21(12):1349-55.

126 Goubau C, Jaeken J, Levtchenko EN, Thys C, Di Michele M, Martens GA, et al. Homozygosity for aquaporin 7 G264V in three unrelated children with hyperglyceroluria and a mild platelet secretion defect. *Genetics in Medicine*. 2012;15(1):55-63.

127 Di Michele M, Goubau C, Waelkens E, Thys C, De Vos R, Overbergh L, et al. Functional studies and proteomics in platelets and fibroblasts reveal a lysosomal defect with increased cathepsin-dependent apoptosis in ATP1A3 defective alternating hemiplegia of childhood. *Journal of proteomics*. 2013;86:53-69.

128 Freson K, Izzi B, Labarque V, Van Helvoirt M, Thys C, Wittevrongel C, et al. GNAS defects identified by stimulatory G protein  $\alpha$ -subunit signalling studies in platelets. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(12):4851-9.

129 Boullin D, Coleman M, O'brien R. Abnormalities in platelet 5-hydroxytryptamine efflux in patients with infantile autism. *Nature*. 1970;226:371-2.

130 Pletscher A. Platelets as models for monoaminergic neurons. *Essays in neurochemistry and neuropharmacology*. 1977;3:49-101.

131 Goubau C, Buyse GM, Di Michele M, Van Geet C, Freson K. Regulated granule trafficking in platelets and neurons: a common molecular machinery. *European journal of paediatric neurology*. 2013;17(2):117-25.

132 Reed GL, Fitzgerald ML, Polgár J. Molecular mechanisms of platelet exocytosis: insights into the "secrete" life of thrombocytes. *Blood*. 2000;96(10):3334-42.

## 8. EKLER

### Ek 1: Sosyodemografik Veri Formu

Hastanın adı soyadı:

Yaş: Cinsiyet:

Dosya no:

Tel.no:

Otizm alttipi:

Otizm teşhisi ne zaman kondu:

Komorbid psikiyatrik bzk:

Eşlik eden akut ya da kr. tıbbi h (epilepsi, DM, astım, kanser vs):

Daha önce geçirdiği önemli bir hastalık var mı?

7-10 gün içerisinde trombosit fnksiyonlarını bozacak (aspirin, NSAID) tedavi almış mı?

Şu an psikiyatrik bir tedavi alıyor mu?:

Daha önce herhangi bir psikiyatrik ilaç almış mı?: 1. evet 2. hayır

Evetse en son ne zaman ne almış?

Şu an başka bir ilaç tedavisi alıyor musunuz? 1. evet 2. hayır

Alıyorsa hangi ilaçlar:

Başvuru şekli: antep içi antep dışı

Toplam Kardeş sayısı: kaçınıcı çocuk: kendi cinsinden kardeşi:

Eğitimi: 1.okula hiç gitmemiş 2.anaokulu-kreş 3.özel eğitim 4.anasınıfı 5.özel alt sınıf 6.OÇEM 7.ilkokul 8.Ortaokul 9.lise

Özel eğitim alıyorsa kaç yıldır alıyor:

Anne: 1.var 2.yok

Annenin eğitimi: annenin işi: annenin yaşı:

Annede Tıbbi hastalık: 1.var 2.yok varsa ne?:

Annede psikiyatrik hastalık: 1.var 2.yok Varsa ne:

Baba: 1.var 2.yok

Baba eğitimi: baba işi: baba yaşı:

Babada tıbbi hastalık: 1.var 2.yok varsa ne?:

- Babada psikiyatrik hastalık: 1.var 2.yok varsa ne?:
- Baba alkol kullanıyor mu? 1.evete 2.hayır evetse ne sıklıkta?
- Ailenin durumu: 1.anne baba birlikte 2.boşanmış 3.parçalanmış
- Ailede ruhsal hastalıklar(1. Ve 2.derece):
- Anne baba arasında akrabalık: 1.var 2.yok
- Aile durumu: 1.çekirdek aile 2.geniş aile 3.anne ile 4. Baba ile 5.üvey anne yada baba ile 6.akraba ile 7.koruyucu ile 8.evlat edinilmiş 9.kurumda(anne baba ile görüşüyor) 10.kurumda(anne baba ile görüşmüyor)
- Ailenin sosyoekonomik düzeyi: 1.düşük 2.orta 3.yüksek
- Kardeş ölümü: 1.var 2.yok Düşük-kürtaj: 1.var 2.yok
- Gebeliğin seyri: 1.normal 2.düşük tehdidi 3.ilaç kullanımı 4.sistemik h. 5.dayak 6.TORCH 7.anemi
- Gebelikte doktor kontrolü: 1.var 2.yok
- Doğum: 1.evde 2.hastanede
- Doğum süresi: 1.miadında 2.erken doğum 3.geç doğum
- Doğum şekli: 1.vajinal 2.C/S 3.aletle
- Doğumda komplikasyon: 1.ters geliş 2.kordon dolanması 3.anoksi 4.uzamış travay 5.mekonyum aspirasyonu
- Bebeğin doğumdan sonraki ilk durumu:1.normal 2.mor ve ağlıyor 3.mor ve ağlamıyor 4.küvezde bakım
- İkiz ise: 1.teki yaşıyor 2.ölü
- Beslenme(ilk 6 ay): 1.anne sütü 2.mama 3.birlikte 4.diğer
- Yürüme ayı(desteksiz): konuşma ayı(cümle kurma):
- Tuvalet eğitimi(gece-gündüz):
- Bakan kişi: 1.anne 2.baba 3.anneanne,babaanne 4.bakıcı 5.diğer
- Menarş: 1.var 2.yok Sünnet: 1.var 2.yok
- Anne hamileyken sigara içeriyor muydu?:
- Baba gebelikte sigara içer miydi?:
- Şu ana kadar alternatif tıpla ilgili bir yöntem kullandınız mı?: 1.evete 2.hayır evetse ne?(bitkisel ilaç,oksijen tedavisi,berard yöntemi,şelasyon tedavisi):
- Hocaya götürdünüz mü(okuyup üfletmek için)?: 1.evete 2.hayır

## Ek 2: Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ)

### ÇOCUKLUK OTİZMİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (ÇODÖ)

**Yönerge:** Her bir kategori için, ölçeğin her maddesinin altında bırakılan yeri kullanınız. Çocuğu gözlemlemeyi bitirdikten sonra, ölçeğin maddelerinde yer alan davranışları değerlendiriniz. Her madde için çocuğu en iyi biçimde tanımlayan ifadenin numarasını daire içine alınız. İki ifade arasında değerlendirmeniz gerekiyorsa 1,5;2,5 ya da 3,5 değerinden birini kullanabilirsiniz. Her madde için kısaltılmış değerlendirme ölçütü gösterilmiştir.

#### Kategorileri Dereceleme Puanları

Her kategori için çocuğa verdiğiniz puanı aşağıya yazın ve sonrasında toplayın.

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

15-29 Otizm yok

30-36 Hafif-Orta Derecede Otistik

37-60 Aşırı Derecede Otistik

## I. İNSANLARLA İLİŞKİ

**1. İnsanlarla ilişki kurmada bir anormallik ya da zorluk belirtisi yok:** Çocuğun davranışları yaşına uygun. Bir şey yapması istendiğinde utangaçlık, mızımlık ya da rahatsızlık belirtileri gözlenebilir, ancak bunlar atipik derecede değildir.

1.5

**2. Hafif derecede anormal ilişki:** Çocuk yetişkinin gözüne bakmaktan kaçınabilir, yetişkinden kaçınabilir ya da etkileşime zorlandığı zaman huysuzlaşabilir, çok utangaç olabilir, yetişkine tipik tepkiler vermeyebilir ya da yaşlılarından biraz daha fazla anne-babaya yapışabilir.

2.5

**3. Orta derecede anormal ilişki:** Çocuk zaman zaman çevreden kopmuş (yetişkinin farkında değilmiş) gibi gözüktür. Çocuğun dikkatini çekebilmek için zaman zaman ısrarlı ve zorlayıcı girişimler gerekir. Çok az ilişki çocuk tarafından başlatılır.

3.5

**4. Aşırı derecede anormal ilişki:** Çocuk sürekli bir şekilde çevreden kopuktur ya da yetişkinin ne yaptığının farkında değildir. Hemen hemen hiçbir zaman yetişkine tepki vermez ya da yetişkinle iletişim başlatmaz. Çocuğun dikkatini çekmek için ancak çok ısrarlı girişimlerin bir etkisi olabilir.

**GÖZLEMLER:**

## II. TAKLİT

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

1.5

**2. Hafif derecede anormal taklit:** Çocuk çoğu zaman el çırpma, tek ses çıkartma gibi basit davranışları taklit eder; bazen sadece zorlandıktan sonra ya da gecikmeli olarak taklit eder.

2.5

**3. Orta derecede anormal taklit:** Çocuk, ara sıra ve ancak yetişkinin yoğun yardım ve ısrarı ile taklit eder; taklit çoğunlukla gecikmeli olarak ortaya çıkar.

3.5

**4. Aşırı derecede anormal taklit:** Çocuk, yetişkinin ısrar ve yardımına rağmen sesleri, kelimeleri, hareketleri çok seyrek taklit eder ya da hiç etmez.

**GÖZLEMLER**

### III. DUYGUSAL TEPKİLER

**1.Yaş ve duruma uygun duygusal tepkiler:** Çocuk, duygusal tepkilerini, uygun tarz ve derecede, yüz ifadesi duruş ve davranış değişikliği ile gösterir.

1.5

**2. Hafif derecede anormal duygusal tepkiler:** Ara sıra çocuk, kısmen uygun olmayan tarz ve derecede duygusal tepkiler gösterir. Tepkiler bazen, çevredeki nesnelere ve olaylarla ilişkili değildir.

2.5

**3. Orta derecede anormal duygusal tepkiler:** Çocuk belirgin olarak uygun olmayan tarz ve derecede duygusal tepkiler gösterir. Tepkiler azalmış ya da abartılı ya da durumla bağlantısız olabilir; duygu uyandıran belirgin olaylar ve nesnelere olmasa bile 'grimas', gülme ya da kaskatı kesilme görülebilir.

3.5

**4. Aşırı derecede anormal duygusal tepkiler:** Tepkiler nadiren duruma uygundur; çocuk belirli bir duygu durumunda iken bu durumu değiştirmek çok zordur. Buna karşın çocuk, hiçbir şey değişmediği halde aşırı duygu değişiklikleri gösterebilir.

**GÖZLEMLER:**

### IV. BEDENİN KULLANIMI

**1. Bedenin yaşa uygun kullanımı:** Çocuk normal yaşları ile aynı rahatlık, çeviklik ve koordinasyonla hareket eder.

1.5

**2. Bedenin hafif derecede anormal kullanımı:** Hantallık, yineleyici hareketler, koordinasyon zayıflığı gibi küçük, kendine özgü tuhaflikler olabilir ya da seyrek olarak alışılmadık beden hareketlerine rastlanabilir.

2.5

**3. Bedenin orta derecede anormal kullanımı:** Bu yaşta bir çocuk için alışılmadık ya da belirgin derecede garip olan parmak hareketleri, tuhaf parmak ve vücut duruşu, bedenin bir parçasına takılıp kalma ya da çimdikleme, kendine yönelik saldırganlık, sallanma, döneme, parmak oynatma, ayakuçlarında yürüme gibi davranışlar görülebilir.

3.5

**4. Bedenin ağır derecede anormal kullanımı:** Yukarıda sıralanan hareketlerin sık yada yoğun görülmesi, bedenin ağır derecede anormal kullanımının belirtileridir. Bu davranışlar, bunları engelleme ya da çocuğu başka etkinlikler içine sokma girişimlerine karşın ısrarlı bir devamlılık gösterebilir.

**GÖZLEMLER:**

## V.NESNE KULLANIMI

**1. Oyuncak ve diğer nesnelere uygun ilgi ve kullanım:** Çocuk, kendi beceri düzeyine uygun oyuncaklara ve diğer nesnelere normal ilgi gösterir ve bu oyuncakları normal şekilde kullanır.

**1.5**

**2. Oyuncak ve diğer nesnelere hafif derecede uygun olmayan ilgi ve kullanım:** Çocuk bir oyuncuğa atipik ilgi gösterebilir ya da onunla uygun olmayan, bebeksi biçimde oynar (örneğin; oyuncuğa vurma, emme)

**2.5**

**3. Oyuncak ve diğer nesnelere orta derecede uygun olmayan ilgi ve kullanım:** Çocuk oyuncaklara ve diğer nesnelere çok az ilgi gösterebilir ya da bir oyuncak yada nesneyi tuhaf bir şekilde kullanmaya kendini kaptırmış olabilir. Oyuncuğun önemsiz bir parçasına odaklanabilir, nesnenin yansıttığı ışıktan çok hoşlanabilir. Yineleyici bir biçimde oyuncuğun bazı kısımlarını hareket ettirebilir ya da yalnızca bir nesne ile yoğun bir şekilde oynar.

**3.5**

**4. Oyuncak ve diğer nesnelere aşırı derecede uygun olmayan ilgi ve kullanım:** Çocuk yukarıdaki davranışları daha sık ve yoğun olarak gösterebilir. Bu uygun olmayan etkinliklere kendini kaptırdığında, çocuğun dikkatini bir başka tarafa çekmek zordur.

**GÖZLEMLER:**

## VI. DEĞİŞİKLİĞE UYUM

**1. Değişikliğe yaşa uygun uyum:** Çocuk, alıştığı düzendeki değişiklikleri farketse ya da bunları (sözel olarak) belirtse de yersiz rahatsızlık göstermeden bu değişiklikleri kabul eder.

**1.5**

**2. Değişikliğe hafif derecede anormal uyum:** Yetişkin yapılan etkinliği değiştirmeye kalktığı zaman, çocuk aynı etkinliğe ya da araç-gereci kullanmaya devam eder.

**2.5**

**3. Değişikliğe orta derecede anormal uyum:** Çocuk alıştığı düzendeki değişikliklere ciddi biçimde direnir, eski etkinliğine devam etmeye çalışır, dikkatini başka tarafa çekmek çok zordur. Düzen değiştirildiği zaman mutsuz ve öfkeli olabilir.

**3.5**

**4. Değişikliğe aşırı derecede anormal uyum:** Çocuk değişikliğe ağır tepkiler verir. Eğer değişikliğe zorlanırsa çok fazla kızabilir ya da işbirliği yapmaz ve öfke nöbetleriyle tepki verebilir.

**GÖZLEMLER:**

## VII. GÖRSEL TEPKİ

**1.Yaşına uygun görsel tepki:** Çocuğun görsel davranışları normaldir ve yaşına uygundur. Görme, yeni bir nesneyi keşfetmek için diğer duyuyla birlikte kullanılır.

**1.5**

**2. Hafif derecede anormal görsel tepki:** Çocuğa zaman zaman nesnelere bakması hatırlatılmalıdır. Arkadaşları yerine ışığa ya da aynaya bakmakla daha çok ilgilenebilir, ara sıra boşluğa gözünü dikip bakabilir ya da insanların gözlerine bakmaktan kaçınabilir.

**2.5**

**3. Orta derecede anormal görsel tepki:** Çocuğa sık sık yaptığına bakması hatırlatılmalıdır. Boşluğa gözünü dikip bakabilir, insanların gözüne bakmaktan kaçınabilir, nesnelere alışılmadık bir açıdan bakabilir, nesnelere gözlerine çok yakın tutabilir.

**3.5**

**4. Aşırı derecede anormal görsel tepki:** Çocuk ısrarlı bir şekilde insanlara yada belirli nesnelere bakmaktan kaçınır ve yukarıda tanımlanan diğer görsel tepkilerin aşırı biçimlerini sergiler.

**GÖZLEMLER:**

## VIII. DİNLEME TEPKİSİ

**1.Yaşına uygun dinleme tepkisi:** Çocuğun dinleme davranışı normal ve yaşına uygundur. Dinleme diğer duyuyla birlikte kullanılır.

**1.5**

**2. Hafif derecede anormal dinleme tepkisi:** Belirli seslere karşı hafif tepkisizlik gösterebilir ya da hafif derecede fazla tepki verebilir. Seslere tepkileri gecikebilir, çocuğun dikkatini çekebilmek için seslerin tekrar edilmesi gerekebilir. Çocuğun dikkati yabancı (dıştan gelen) seslerle dağılabilir.

**2.5**

**3. Orta derecede anormal dinleme tepkisi:** Çocuğun seslere tepkileri değişkenlik gösterir, ilk birkaç defada sesi duymazlıktan gelebilir. Bazı günlük sesleri işittiği zaman ürkebilir ya da kulaklarını kapatabilir.

**3.5**

**4. Ağır derecede anormal dinleme tepkisi:** Çocuk, sesin türünden bağımsız olarak, seslere karşı aşırı derecede tepkisel ya da tepkisiz davranabilir.

**GÖZLEMLER:**

## IX. TATMA, KOKLAMA VE DOKUNMA TEPKİSİ VE KULLANIMI

**1. Tatma, koklama ve dokunmaya normal tepki ve kullanım:** Çocuk yeni nesnelere yaşına uygun şekilde, genellikle bakarak ve hissederek keşfeder. Tatma ve koklama duyularını gerektiğinde kullanabilir. Küçük, can yakıcı durumlar karşısında çocuk rahatsızlığını belirtir, ancak aşırı tepki göstermez.

### 1.5

**2. Tatma, koklama ve dokunmaya hafif derecede anormal tepki ve kullanım:** Çocuk nesnelere ısrarlı bir şekilde ağzına koyabilir, yenmeyen nesnelere koklayabilir, tadabilir, normal çocukların rahatsızlık ifade ettikleri orta şiddetli ağrıları fark etmiyor gibi davranabilir ya da aşırı tepki verebilir.

### 2.5

**3. Tatma, koklama ve dokunmaya orta derecede anormal tepki ve kullanım:** Çocuk insanlara ya da nesnelere dokunma, koklama ve tatmaya yönelik orta derecede bir eğilim gösterebilir, çok az ya da çok fazla tepki verebilir.

### 3.5

**4. Tatma, koklama ve dokunmaya ağır derecede anormal tepki ve kullanım:** Çocuk normal kullanım ve keşfetme yerine, sadece duyumsama amacı ile nesnelere koklar, tadar ya da onlara dokunur. Çocuk ağrıyı (acıyı) tümüyle algılamaz görünür ya da hafif derecede rahatsızlık veren durumlara çok aşırı tepki verir.

## GÖZLEMLER:

## X. KORKU YA DA SINİRLİLİK

**1. Normal korku ya da sinirlilik:** Çocuğun davranışları hem yaşına hem de durumuna uygundur.

### 1.5

**2. Hafif derecede anormal korku ya da sinirlilik:** Çocuk, aynı yaş ve benzer durumdaki çocuğun tepkileriyle karşılaştırıldığında, ara sıra çok az ya da çok fazla korku ve sinirlilik gösterir.

### 2.5

**3. Orta derecede anormal korku ya da sinirlilik:** Çocuk, benzer durumdaki daha küçük bir çocuk için bile tipik olandan biraz daha az ya da biraz daha fazla korku gösterir.

### 3.5

**4. Aşırı derecede anormal korku ya da sinirlilik:** Zararsız olaylar ve nesnelere ilişkin yineleyen deneyimlerden sonra bile korku sürer. Çocuğu sakinleştirmek ya da rahatlatmak çok zordur. Buna karşın, çocuk aynı yaştaki diğer çocukların kaçındığı tehlikelere karşı uygun davranışı göstermekte başarısızdır.

## XI. SÖZEL İLETİŞİM

### 1.Yaş ve duruma uygun normal sözel iletişim.

#### 1.5

**2. Hafif derecede anormal sözel iletişim:** Konuşma genel olarak gerilik gösterir. Konuşmanın çoğu anlamlıdır, ancak ekolali ve kişi zamirlerinin ters kullanımı görülebilir. Bazı özel sözcükler ve jargon kullanılabilir.

#### 2.5

**3. Orta derecede anormal sözel iletişim:** Konuşma olmayabilir. Konuşma olsa da sözel iletişim, 'anamlı konuşma' ile 'jargon, ekolali, zamirin ters kullanımı gibi kendine özgü konuşma' karışımından oluşabilir. Anamlı konuşmada yoğun soru sorma ve belirli konular üzerinde ısrarlı durma gibi özellikler görülebilir.

#### 3.5

**4. İleri derecede anormal sözel iletişim:** Anamlı konuşma kullanılmaz. Çocuk, bebeksi sesler, tuhaf ya da hayvan seslerine benzer sesler, konuşmayı andıran karmaşık sesler çıkarabilir ya da tanıdık kelimeler ve cümlelerin tuhaf kullanımı görülebilir.

### GÖZLEMLER:

## XII. SÖZEL OLMAYAN İLETİŞİM

### 1.Sözel olmayan iletişimin yaşa ve duruma uygun normal kullanımı

#### 1.5

**2. Sözel olmayan iletişimin hafif derecede anormal kullanımı:** Olgunlaşmamış sözel olmayan iletişim; yaşlılarının istediklerini daha belirgin işaret ettikleri ya da gösterdikleri durumlarda çocuk belirsizce işaret edebilir ya da istediğine uzanabilir.

#### 2.5

**3. Sözel olmayan iletişimin orta derecede anormal kullanımı:** Çocuk genellikle isteklerini ya da gereksinimlerini sözel olmayan şekilde ifade etmez ve diğerlerinin sözel olmayan iletişimini anlayamaz.

#### 3.5

**4. Sözel olmayan iletişimin ağır derecede anormal kullanımı:** Çocuk sadece belirgin bir anlamı olmayan garip ya da özel jestler kullanır ve diğerlerinin yüz ifadelerinin ya da jestlerinin farkında değildir.

### GÖZLEMLER:

### XIII. ETKİNLİK DÜZEYİ

**1.Yaşa ve koşullara uygun normal etkinlik düzeyi:** Çocuk benzer durumdaki normal bir yaşından ne daha fazla ne de daha az hareketlidir.

1.5

**2. Hafif derecede anormal etkinlik düzeyi:** Çocuk hafif derecede huysuzdur ya da biraz 'tembelce' ve yavaş hareket edebilir. Çocuğun etkinlik düzeyi onun performansını hafif biçimde etkiler.

2.5

**3. Orta derecede anormal etkinlik düzeyi:** Çocuk oldukça aktiftir ve onu zapt etmek zordur. Sınırsız enerjisi olabilir ve uykuya dalmakta güçlük çeker. Buna karşın, oldukça hareketsiz olabilir ve harekete geçebilmek için çok fazla çaba gerekebilir.

3.5

**4. Ağır derecede anormal etkinlik düzeyi:** Çocuk hareketlilik ya da hareketsizliğin en uç noktalarındadır ve bir aşırı uçtan diğerine geçebilir.

**GÖZLEMLER:**

### XIV. ZİHİNSEL TEPKİLERİN DÜZEYİ VE TUTARLILIĞI

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

1.5

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

2.5

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

3.5

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

**GÖZLEMLER:**

## XV. GENEL İZLENİMLER

**1. Otizm yok:** Çocuk otizme özgü belirtilerin hiçbirini göstermez.

1.5

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

2.5

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

3.5

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

**GÖZLEMLER:**



### **Ek 3: Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Aydınlatılmış Onam Formu**

Araştırmanın adı: Otizm Spektrum Bozukluğu Olan ve Olmayan Çocuklarda Trombosit Fonksiyonlarının Karşılaştırılması

#### **LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!**

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

#### **ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?**

Otizimli çocuklardaki trombosit fonksiyonlarının araştırılıp sağlıklı kontrol grubundaki çocuklarla karşılaştırılarak farklı olup olmadığının araştırılmasıdır.

#### **KATILMA KOŞULLARI NEDİR?**

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için çocuğunuza Otizm Spektrum Bozukluğu tanısı konulmuş olmalı ve çocuğunuzun halihazırda trombosit fonksiyonlarını bozacak ve serotonin sistemini etkileyecek herhangi bir medikal tedavi almıyor olması ve çalışmaya katılmaya gönüllü olmanız gerekir.

#### **NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?**

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr.Cem Gökçen veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından çocuğunuzdan kan alınarak trombosit fonksiyonlarında bir bozukluk olup olmadığı araştırılacak ve çocuk psikiyatrisinde kullanılan klinik ölçek sorularına cevap vermeniz istenecektir.

#### **KATILIMCI SAYISI NEDİR?**

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 80'dir.

#### **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?**

Bu araştırmadan tıbbi olarak bir yarar sağlamanız söz konusu değildir ancak bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar başka insanların yararına kullanılabilir.

#### **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?**

Bu araştırmada çocuğunuzun kolundan 10 ml (3-4) tüp kan almamız gerekmektedir. Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

#### **ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİLEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?**

Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu ilaç ve besinler yoktur.

#### **HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?**

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız, nedeniyle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

### **YENİ BULGULAR**

Araştırma sürecinde yapılan tedavi/uygulamaya yönelik sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir.

### **ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?**

Uygulama süresi boyunca, Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun ya da diğer rahatsızlıklarınız için 3606060 (76464) no.lu telefondan Dr.Cem Gökçen'e başvurabilirsiniz.

### **ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?**

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

### **ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?**

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

### **ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?**

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde çocuğunuzu araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da çocuğunuzun sonraki bakımını garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

### **KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?**

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

### **Çalışmaya Katılma Onayı:**

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 2 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne

yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

<b>GÖNÜLLÜNÜN</b>		<b>İMZASI</b>
<b>ADI &amp; SOYADI</b>		
<b>ADRESİ</b>		
<b>TEL. &amp; FAKS</b>		
<b>TARİH</b>		

<b>VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN</b>		<b>İMZASI</b>
<b>ADI &amp; SOYADI</b>		
<b>ADRESİ</b>		
<b>TEL. &amp; FAKS</b>		
<b>TARİH</b>		

<b>AÇIKLAMALARI YAPAN ARAŞTIRICININ</b>		<b>İMZASI</b>
<b>ADI &amp; SOYADI</b>		
<b>TARİH</b>		

<b>RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN</b>		<b>İMZASI</b>
<b>ADI &amp; SOYADI</b>		
<b>GÖREVİ</b>		
<b>TARİH</b>		