

T. C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ASPERGER BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUK VE ERGENLERDE
TALAMUS HACMİNİN VE KİMYASAL METABOLİTLERİNİN
İNCELENMESİ: MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME VE
¹H- MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ ÇALIŞMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gökçe SAY

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Seher AKBAŞ

SAMSUN

2010

ÖNSÖZ

Tüm uzmanlık eğitimim boyunca ve uzmanlık tezi çalışmamda önerilerini ve desteğini tüm içtenliği ile esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım, eğitimimde yol göstericiliği ve katkısı büyük olan tez danışmanım ve değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Seher Akbaş'a;

uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden her zaman yararlandığım, desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen anabilim dalı başkanımız, değerli hocam Doç. Dr. Koray Karabekiroğlu'na;

kısa süre beraber çalışma imkanı bulduğum değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Murat Yüce'ye;

tezimin uygulama aşamasında ve radyolojik değerlendirmenin yapılmasında büyük katkı sağlayan Yrd. Doç. Dr. Meltem Ceyhun ve Dr. Kerim Aslan'a;

olguların psikometrik değerlendirmesindeki katkılarından dolayı Uzm. Psikolog Tülay Keskin Çalık ve Arzu Aker'e;

tezimin istatistiksel değerlendirmesindeki desteklerinden dolayı Prof. Dr. Yüksel Bek'e;

rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum Psikiyatri Anabilim Dalı ve Pediatrik Nöroloji Anabilim Dalı hocalarıma;

tezimin uygulama aşamasında örneklem grubunun oluşturulmasına katkıda bulunan ve desteğini esirgemeyen asistan ve personel arkadaşlarıma;

çalışmama katılarak emek veren tüm çocuklara ve ailelerine;

özveri ve sevgisiyle her zaman beni destekleyen değerli eşime ve hayatım boyunca desteklerini arkamda hissettiğim sevgili aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
TABLOLAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.TANIMLAMA ve TARİHÇE	2
2.2.EPİDEMİYOLOJİ	11
2.3.ETİYOLOJİ.....	11
2.4.KLİNİK ÖZELLİKLER.....	13
2.5.AYIRICI TANI.....	16
2.6.KOMORBİDİTE	19
2.7.TEDAVİ.....	21
2.8.PROGNOZ	22
2.9.ASPERGER BOZUKLUĞU’NUN NÖROBİYOLOJİSİ VE GÖRÜNTÜLEME ÇALIŞMALARI.....	23
2.10.OTİZMİN NÖROBİYOLOJİSİNDE TALAMUSUN ROLÜ	34
2.11.AMAÇ.....	39
2.12.HİPOTEZLER.....	39
3. YÖNTEM ve GEREÇLER	40
3.1.YÖNTEM.....	40
3.2.GEREÇLER	45
3.3.VERİLERİN ANALİZİ	49
3.4.ETİK KURUL ONAYI.....	51
3.5.BÜTÇE.....	51
4. BULGULAR	52

4.1.SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER.....	52
4.2.ÖZGEÇMİŞ ve SOYGEÇMİŞ ÖZELLİKLERİ	53
4.3.KOMORBİD PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR ve İLAÇ KULLANIMI	55
4.4.PSİKOMETRİK DEĞERLENDİRME.....	56
4.5.METABOLİT KONSANTRASYONLARI	57
4.6.HACİM ÖLÇÜMLERİ	59
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇ	73
7. KAYNAKLAR.....	75
8. EKLER.....	93

KISALTMALAR DİZİNİ

AB	:	Asperger Bozukluğu
Ala	:	Alanin
AS	:	Asperger Sendromu
Cho	:	Kolin
Cr	:	Kreatin
ÇDŞG-ŞY	:	Çocuklar için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi – Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli
ÇDŞG-ŞY-T	:	Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi – Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli Türkçe Uyarlaması
DEHB	:	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
f MRG	:	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
Glu	:	Glukoz
Glx	:	Glutamat ve glutamin
¹ H	:	Hidrojen
lac	:	Laktat
mI	:	Myoinositol
MMR	:	Mental Motor Retardasyon
MRG	:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS	:	Manyetik Rezonans Spektroskopi
NAA	:	N-Asetylaspartat
OB	:	Otistik Bozukluk
ODK	:	Otistik Davranış Kontrol Listesi
OKB	:	Obsesif Kompulsif Bozukluk
PCr	:	Fosfokreatin
PFK	:	Prefrontal korteks
WÇZÖ	:	Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği-Yeniden gözden geçirilmiş formu
WEZÖ	:	Wechsler Erişkinler için Zeka Ölçeği- Yeniden gözden geçirilmiş formu
YGB	:	Yaygın Gelişimsel Bozukluk
YİO	:	Yüksek İşlevli Otizm

TABLÖLER DİZİNİ

	<u>Sayfa no</u>
Tablo 1. Asperger Sendromu Gillberg ve Gillberg Tanı Kriterleri	4
Tablo 2. Asperger Sendromu Szatmari Tanı Kriterleri	5
Tablo 3. ICD–10 Asperger Sendromu Tanı Kriterleri	6
Tablo 4. DSM-IV Asperger Bozukluğu Tanı Kriterleri	7
Tablo 5. Tanı Sistemlerinin Karşılaştırılması	10
Tablo 6. Grupların sosyodemografik özellikleri	52
Tablo 7. Ebeveynlerin sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması	53
Tablo 8. Grupların prenatal, natal ve postnatal özellikleri	54
Tablo 9. Grupların özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri	54
Tablo 10. AB olgularındaki komorbid psikiyatrik bozukluklar ve ilaç kullanımı	55
Tablo 11. Grupların IQ puanları	57
Tablo 12. Örneklem grubunun ODK alt ölçek ve toplam puanı	57
Tablo 13. Grupların metabolit konsantrasyonları ve oranları açısından karşılaştırılması	58
Tablo 14. Grupların sağ, sol ve toplam talamus hacmi açısından karşılaştırılması	59
Tablo 15. Grupların hemisfer ve toplam beyin hacmi açısından karşılaştırılması	60
Tablo 16. Grupların kendi içinde sağ ve sol talamus hacmi açısından karşılaştırılması	60
Tablo 17. Grupların hacim oranları açısından karşılaştırılması	61
Tablo 18. Örneklem grubunda hacimler, yaş ve IQ puanları arasındaki korelasyonlar	62
Tablo 19. Kontrol grubunda hacimler, yaş ve IQ puanları arasındaki korelasyonlar	62
Tablo 20. Talamus metabolitlerinin değerlendirildiği çalışmaların özellikleri	68
Tablo 21. Talamus hacimlerinin değerlendirildiği çalışmaların özellikleri	70

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa no

Şekil 1. Bazal gangliyonlar ve talamus düzeyinden geçen normal beyin MR görüntüleri	25
Şekil 2. TE 135 ms’de elde edilen metabolit spektrumu	30
Şekil 3. Talamusun anatomik yerleşimi	35
Şekil 4. Bilateral talamusları içine alacak şekilde spektroskopinin kurulması.....	48
Şekil 5. Sol talamustan TE 135 ms’de elde edilen metabolit spektrumu ve NAA’e ait renkli metabolit haritası	49
Şekil 6. Örneklem ve kontrol grubunda sağ ve sol talamus hacimleri	61
Şekil 7. Örneklem ve kontrol grubunda toplam talamus hacmi- toplam beyin hacmi ilişkisi	63

ÖZET

Amaç: Talamus, bilgi işleme ve duyuşal kapılamadaki rolünün anlaşılması sonucu, Asperger Bozukluğu (AB) ve otizmi olan bireylerde yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında son zamanlarda araştırılmaya başlanmıştır. Bu çalışmanın amacı AB olan çocuk ve ergenlerde ¹H-MRS ve MRG ile değerlendirilen talamus metabolit konsantrasyonlarının ve ortalama hacimlerinin sağlıklı kontroller ile karşılaştırılmasıdır.

Metod: DSM-IV AB tanı kriterlerini karşılayan, toplam IQ'su 70'in üzerinde olan 15 tane erkek çocuk ve ergen (yaş aralığı 7-18, yaş ortalaması 11,6± 3,79) ile 15 tane yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş sağlıklı kontrolden yapısal MRG ve multi-voksel ¹H-MRS ile bilateral talamus ölçümleri elde edilmiştir.

Bulgular: İki grup arasında talamus hacmi ve metabolitleri açısından fark olmadığı görülmüştür. İki grupta da talamus hacmi ile toplam beyin hacmi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. AB ve kontrol grubu arasında sözel, performans, toplam IQ ve sosyodemografik özellikler açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Gruplar kendi içinde sağ ve sol talamus arasındaki ilişki bakımından incelenmiştir. Her iki grupta sağ ve sol talamus hacmi arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Ayrıca, AB grubunda sağ ve sol talamus hacimleri arasında anlamlı farklılık olduğu ve lateralite indeksinin anlamlı olarak daha büyük olduğu, lateralite indeksinin Otizm Davranış Kontrol Listesi (ODK) dil becerileri puanı ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları, AB olgularında sağ ve sol talamus hacmi arasında anlamlı farklılık olduğunu, bu farklılık ile konuşma sorunları arasında ilişki bulunduğunu göstermiştir. Bu bulgu, talamusun, yaygın gelişimsel bozukluklarda kritik dönemlerde normal gelişimin bozulduğu beyin yapılarından birisi olduğunu göstermektedir. Bu sebeple, yaygın gelişimsel bozukluklarda gelişimsel seyrin ve özellikle konuşma sorunlarında talamusun rolünün anlaşılabilmesi için uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

Objective: Only recently the thalamus has begun to receive attention in neuroimaging investigations in individuals with Asperger Disorder (AD) and autism as a result of an increased awareness of the role of thalamus in information processing and sensory gating. The aim of the present study was to compare the metabolite concentrations and mean size of the thalamus in child and adolescents with AD and healthy controls using proton magnetic resonance spectroscopy (^1H -MRS) and magnetic resonance imaging (MRI).

Method: Structural MRI and multi-voxel ^1H -MRS measurements of bilateral thalamus were collected from 15 male child and adolescents (age range 7-18, mean age $11,6 \pm 3,79$) who met DSM-IV criteria for AD and had a total IQ over 70 and 15 age and sex matched healthy controls.

Results: There were no significant differences between the AD and control subjects for verbal, performance and full scale IQ and demographic variables. No differences in thalamic metabolites and volumes were observed between two groups. There were positive significant correlation between thalamic volume and total brain volume in both groups. We examined the relationship between right and left thalamus in each of the two groups. There were also positive significant correlation between right and left thalamic volume in both groups. In addition, the AD group showed a significant difference between right and left thalamic volumes as well as a significantly greater laterality index and a significant positive correlation between the laterality index and Autism Behavior Checklist (ABC) language scores.

Conclusion: Findings from this investigation point to a significant difference between right and left thalamic volumes in AD group and a relationship between this difference and language problems. This finding may reflect alterations from typical patterns of brain development in pervasive developmental disorders, which occur during critical time-points. For this reason, longitudinal studies are needed to understand the developmental course and the role of thalamus especially in the language problems in pervasive developmental disorders.

1.GİRİŞ

Asperger Bozukluğu (AB) ve Otistik Bozukluk (OB), sosyal etkileşimde bozukluk, sınırlı ilgi alanı ve tekrarlayıcı davranışlar ile karakterize Yaygın Gelişimsel Bozukluklar'dır (YGB). İki bozukluk arasındaki temel farklılık AB'de konuşma alanında ve bilişsel gelişimde belirgin bir gecikme ve bozukluk olmamasıdır (1).

AB'nin, 1993 yılında ICD-10'da, 1994 yılında DSM-IV'de ayrı bir tanı olarak yer almaya başlaması ile bozukluğun klinik özellikleri ve nörobiyolojisinin araştırıldığı çalışmalar yapılmaya başlanmıştır (2).

AB olan bireylerin, sağlıklı kontrollerle ve diğer otizm grupları ile karşılaştırıldığı nörobiyolojik çalışmaların sayısı kısıtlıdır ve AB'nin nörobiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Yapısal ve işlevsel beyin görüntüleme çalışmalarında, frontal korteks (3,4), amigdala (5,6,7), hipokampus (8,9,10), talamus (11,12,13) ve serebellumda (14,15) sağlıklı kontrollere göre hacimsel ve fonksiyonel farklılıklar tespit edilmiş olup, bu beyin bölgelerinin OB ve AB'nin nörobiyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir.

Talamus, beynin hemen hemen tüm bölgeleri ile karşılıklı bağlantıları olan, serebral korteksin fonksiyonel gelişiminde ve özelleşmesinde önemli role sahip beyin bölgesidir (16).

Talamusun, dikkat (17), hafıza (18), konuşma (19), duyguları işleme (20) gibi otizmde sorunlar olduğu bilinen alanlarda işlevi vardır. AB ve OB'nin temel klinik özelliklerinden olan alışılmadık duyuşsal ilgi alanları ve stereotipik hareketler, bazal gangliyonlar ve talamusun aktivitesi ile ilişkilidir (11).

AB'nin nörobiyolojisinde talamusun rolü halen aydınlatılması gereken bir soru olarak durmaktadır. Literatürde, AB olan çocuk ve ergenlerde talamus hacminin ve kimyasal metabolitlerinin incelendiği çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, AB olan çocuk ve ergenlerde, talamus hacminin ve nörokimyasının sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması, böylece talamusun AB'nin nörobiyolojisindeki rolünün aydınlatılmasına katkıda bulunulmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.TANIMLAMA ve TARİHÇE

Yaygın Gelişimsel Bozukluklar'dan (YGB) birisi olan Asperger Bozukluğu (AB) dil gelişiminde ve bilişsel gelişimde klinik açıdan belirgin bir gecikme olmaksızın, sosyal etkileşimde bozukluk ve sınırlı ilgi alanı ve davranış örüntüsü ile karakterize bir bozukluktur (1).

Avusturyalı bir pediatrist olan Hans Asperger, 1944 yılında sosyal etkileşimde bozukluğu olan dört erkek çocuğu olgusu bildirmiştir (21). Kendisinden bir sene önce yayımlanan Kanner'in "erken bebeklik otizmi" tanımlamasından (22) habersiz olarak tanımladığı bu duruma "Otistik Psikopati" adını vermiştir (21). Hans Asperger bu çocukların zeki görünmekle beraber beden dili ve ses tonu gibi sözel olmayan iletişimde yetersiz olduklarını, empati yeteneklerinin zayıf olduğunu, konuşmalarının tek taraflı ve alışılmadık konulardaki ilgi alanlarından oluştuğunu ve motor beceriksizliklerinin olduğunu belirtmiştir. Leo Kanner'in 1943 yılında "erken bebeklik otizmi" olarak tanımladığı olgulardan farklı olarak Asperger'in olguları, içedönük olmayan, normal veya yüksek zeka düzeyine sahip çocuklardır (21).

Asperger'den 20 yıl öce Rus nöroloji asistanı Ewa Ssucharewa çocuklarda "Şizoid Psikopati" konulu bir yazı yazmıştır (23). Olgular arasındaki benzerlikler sebebiyle Ewa Ssucharewa'nın Asperger'in "Otistik Psikopati" olarak adlandırdığı durum ile aynı durumu tarif ettiği düşünülmektedir (24).

Asperger'in "Otistik Psikopati"yi tanımladığı yazısı Almanca olduğundan, bu bozukluğun tüm dünya tarafından bilinmesi 1981 yılında İngiliz otizm uzmanı Lorna Wing'in benzer özellikler gösteren olguları anlattığı ve "Asperger Sendromu" (AS) olarak adlandırdığı yazısının yayınlanması ile olmuştur (25).

Hans Asperger ve Lorna Wing yazılarında bozukluğun özelliklerini tarif etmişlerdir, fakat tanı kriterlerini belirlememişlerdir (21,25). AS için tanı kriterleri ilk olarak 1989 yılında Carina Gillberg and Christopher Gillberg tarafından yayınlanmıştır (26) ve 1991 yılında

ayrıntılıdır (27). Gillberg ve Gillberg'in tanı kriterleri Asperger tarafından yayınlanan ilk dört olgunun özelliklerine dayanarak hazırlanmıştır. Sosyal etkileşimde bozukluk, sınırlı ilgi alanı, rutinlerde ısrar etme, konuşma ve dil alanında sorunlar, sözel olmayan iletişimde sorunlar ve motor beceriksizlik şeklinde altı ana tanı kriterinden oluşmaktadır (Tablo 1), (27).

1991 yılında Peter Szatmari, AS için tanı kriterleri yayınlamıştır (Tablo 2). Szatmari'nin tanı kriterleri Gillberg and Gillberg tarafından yayınlanan tanı kriterlerine büyük ölçüde benzemekle beraber, farklı olarak otizm tanı kriterlerinin karşılanması durumunda AS tanısı konulamamaktadır (28).

AS, ilk olarak 1993 yılında ICD-10'da resmi bir tanı olarak yer almıştır (Tablo 3). Bu tanı sisteminde, yaşamın ilk üç yılında dil gelişiminin ve bilişsel gelişimin normal olması vurgulanmaktadır ve otizm tanı kriterlerinin karşılanması durumunda AS tanısı konulamamaktadır (2).

AS, 1994 yılında "Asperger Bozukluğu" olarak DSM-IV'te yer almıştır (Tablo 4). Tanı kriterleri ICD-10'da yer alan tanı kriterlerine büyük ölçüde benzemekle beraber, ek olarak toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer alanlarda klinik olarak belirgin işlevsellik kaybı olması gerekmektedir (1).

AB, DSM-IV'te ve ICD-10'da YGB başlığı altında ayrı bir tanı olarak sınıflandırılmaktadır (1,2).

Tablo 1. Asperger Sendromu Gillberg ve Gillberg Tanı Kriterleri

1. Karşılıklı sosyal etkileşimde bozukluk

(Aşağıdakilerden en az ikisinin olması)

- a) Yaşıtlarla etkileşimde yetersizlik
- b) Yaşıtlarla ilişkiye istekli olmama
- c) Sosyal ipuçlarını değerlendirmede güçlükler
- d) Sosyal ve duygusal yönden uygunsuz davranma

2. Sınırlı ilgi alanı

(Aşağıdakilerden en az birinin olması)

- a) Diğer etkinlikleri dışlama
- b) Yineleyici saplantılar
- c) Anlamdan çok ezbere dayalı hareketler

3. Rutinlerde ısrar etme

(Aşağıdakilerden en az birinin olması)

- a) Kişinin günlük hayatının her alanını etkileyecek şekilde
- b) Başkalarını etkileyecek şekilde

4. Konuşma ve dilde alışılmadık özellikler

(Aşağıdakilerden en az üçünün olması)

- a) Konuşmada gecikme
- b) İfade edici dilde yüzeysel olarak mükemmellik
- c) Resmi, ayrıntıcı, bilgiçlik taslayan konuşma biçimi
- d) Tuhaf prozodi ve ses özellikleri
- e) Kastedilen anlamları yanlış yorumlamayı içeren kavramada yetersizlik

5. Sözel olmayan iletişim sorunları

(Aşağıdakilerden en az birinin olması)

- a) Jest ve mimiklerin sınırlı kullanımı
- b) Hantal/sakar beden dili
- c) Yüz ifadesinde sınırlılık
- d) Uygunsuz yüz ifadesi
- e) Acayip, dik bakışlar

6. Motor beceriksizlik

Nörogelişimsel değerlendirmede düşük performans

Gillberg and Gillberg (1989), Gillberg (1991).

Tablo 2. Asperger Sendromu Szatmari Tanı Kriterleri

1. Sosyal izolasyon

(Aşağıdakilerden en az ikisinin olması)

- a) Yakın arkadaşının olmaması
- b) Diğerlerinden kaçınma
- c) Arkadaşlık kurmaya istekli olmama
- d) Yalnızlığı sevmeme

2. Sosyal etkileşimde bozukluk

(Aşağıdakilerden en az birinin olması)

- a) Diğerlerine sadece kendi ihtiyaçlarının karşılanması için yaklaşma
- b) Beceriksizce bir sosyal yaklaşım tarzı
- c) Yaşıtlara tek yönlü cevap
- d) Başkalarının duygularını anlamada zorluk
- e) Başkalarının duygularına ilgisizlik

3. Sözel olmayan iletişimde bozukluk

(Aşağıdakilerden en az birinin olması)

- a) Kısıtlı yüz ifadesi
- b) Çocuğun yüz ifadesinden duygusunun okunamaması
- c) Gözlerle mesaj iletememe
- d) Başkalarına bakmaktan kaçınma
- e) Kendini ifade için elleri kullanmama
- f) Beceriksizce jestler
- g) Başkalarının fiziksel olarak çok yakınına girme

4. Konuşma ve dilde alışılmadık özellikler

(Aşağıdakilerden en az ikisinin olması)

- a) Tonlamada anormallikler
- b) Çok fazla konuşma
- c) Çok az konuşma
- d) Konuşmanın bütünlüğünde eksiklik
- e) Kelimelerin kendine özgü kullanımı
- f) Yineleyici konuşma şekli

Szatmari et al. (1989).

Tablo 3. ICD–10 Asperger Sendromu Tanı Kriterleri

1. Dil ve bilişsel gelişimde klinik olarak önemli gecikme olmaması.

Tanı için 2 yaşa geldiğinde tek tek sözcükler, 3 yaşa geldiğinde iletişim kurmaya yönelik cümlelerin olmasına ihtiyaç vardır. İlk üç yılda bilişsel gelişiminde ya da yaşına uygun kendi kendine yetme becerilerinin gelişiminde, uyumsal davranışta ve çevreye olan ilgide klinik açıdan belirgin bir bozukluk olmaması gerekmektedir. Buna karşın motor gelişim basamaklarında gecikme ve motor beceriksizlik beklenir (tanı için gerekli değildir). Olağan dışı aşırı uğraşlar ve özel yetenekler sıkça görülmekle birlikte tanı için şart değildir.

2. Karşılıklı sosyal etkileşimde niteliksel bozulma:

(Tanı için en az ikisinin olması gerekir.)

- a) Toplumsal etkileşim sağlamak için gerekli olan göz göze gelme, alınan vücut konumu, takınılan yüz ifadesi ve jestlerin kullanımında belirgin bir bozulmanın olması,
- b) İlgi alanları, etkinlikler ve duyguları karşılıklı paylaşmayı gerektiren yaşıt ilişkisinde gelişimsel düzeyine uygun ilişkiler geliştirememe,
- c) Diğer insanların mutluluklarını paylaşmama ya da ilgi alanlarını başkalarıyla kendiliğinden paylaşma arayışı içinde olmama,
- d) Diğer insanların duygularına uygun tepkiler verememe, sosyal duruma uygun davranışları ayarlama ve/ya da konuşmada yetersizlik, duygu ve davranışları bütünlemeyi içeren toplumsal ve duygusal karşılıklığı verememe.

3. Davranış, ilgi ve etkinliklerde kısıtlayıcı, yineleyici, stereotipik örüntülerin olması:

(Tanı için en az ikisinin olması gerekir.)

- a) Aşırı uğraşlar ve ilgi alanlarında sınırlılık ve basmakalıp örüntünün olması
- b) İşlevselliği olmayan, alışlageldiği üzere yapılan gündelik işlere ve törensel davranış biçimlerine hiç esneklik göstermeksizin sıkı sıkıya uyma
- c) Parmak şıklatma, el çırpma ya da burma ya da karmaşık vücut hareketlerini içeren basmakalıp ve yineleyici motor hareketler
- d) Eşyalarla ya da eşyaların bir parçasıyla işlevsel olmayan şekilde sürekli uğraşıp durma. Eşyaları işlevine uygun kullanmama (koklama, dokunma ya da ses çıkarma gibi)

ICD-10, (1993).

Tablo 4. DSM-IV Asperger Bozukluğu Tanı Kriterleri

A. Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı ile kendini gösteren toplumsal etkileşimde nitel bozulma

1. Toplumsal etkileşimi sağlamak için yapılan el-kol hareketleri, alınan vücut konumu, takınılan yüz ifadesi, göz göze gelme gibi sözel olmayan birçok davranışta belirgin bir bozulmanın olması
2. Yaşıtlarıyla gelişimsel düzeyine uygun ilişkiler geliştirememe
3. Diğer insanlarla eğlenme, ilgilerini ya da başarılarını kendiliğinden paylaşma arayışı içinde olmama (örn: ilgilendiği nesneleri göstermeme, getirmeme ya da belirtmeme)
4. Toplumsal ya da duygusal karşılıklar vermeme

B. Aşağıdakilerden en az birinin varlığı ile kendini gösteren davranış, ilgi ve etkinliklerde sınırlı, basmakalıp ve yineleyici örüntülerin olması

1. İlgilenme düzeyi ya da üzerinde odaklanma açısından olağandışı, bir ya da birden fazla basmakalıp ve sınırlı ilgi örüntüsü çerçevesinde kapanıp kalma
2. Özgül, işlevsel olmayan, alışlageldiği üzere yapılan gündelik işlere ya da törensel davranış biçimlerine hiç esneklik göstermeksizin sıkı sıkıya uyma
3. Basamaklıp ve yineleyici motor mannerizmler (örn: parmak şıklatma, el çırpma ya da burma ya da karmaşık tüm vücut hareketleri)
4. Eşyaların parçalarıyla sürekli uğraşıp durma

C. Bu bozukluk, toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında klinik olarak belirgin bir sıkıntıya neden olur.

D. Dil gelişiminde klinik açıdan önemli genel bir gecikme yoktur (örn. 2 yaşına gelindiğinde tek tek sözcükler, 3 yaşına gelindiğinde iletişim kurmaya yönelik cümleler kullanılmaktadır.)

E. Bilişsel gelişimde ya da yaşına uygun kendi kendine yetme becerilerinin gelişiminde, uyum davranışlarında (toplumsal etkileşim dışında) ve çocuklukta çevreyle ilgilenme konusunda klinik açıdan belirgin bir gecikme yoktur.

F. Başka özgül bir Yaygın Gelişimsel Bozukluk ya da Şizofreni için tanı ölçütleri karşılanmamaktadır.

DSM-IV (1994).

Günümüzde, AB ile ilgili bilimsel çalışmalarda yukarıda bahsi geçen tüm tanı sistemleri kullanılmaktadır. Fakat bu tanı sistemlerinin çeşitli farklılıkları ve kısıtlılıkları mevcuttur. Tanı sistemleri arasındaki karşılaştırma Tablo 5’te gösterilmiştir.

Gillberg ve Gillberg’e göre OB tanı kriterlerinin karşılandığı durumlarda da AS tanısı konulabilmektedir (27). Bu sebeple her iki bozukluğun tanı kriterlerinin karşılandığı durumlarda tanı koymakta sorun yaşanmaktadır. Szatmari’nin tanı kriterleri, DSM-IV ve ICD-10’a göre ise OB tanısının AB tanısına göre bir önceliği vardır ve ikili tanı mümkün değildir (28,1,2).

Szatmari ve Gillberg’in tanı kriterlerinin tersine, DSM-IV ve ICD-10’da hayatın ilk üç yılında normal dil ve bilişsel gelişimin gerekliliğinden bahsedilmektedir. Yapılan bir çalışmada, otistik spektrum bozukluğu olan 200 çocuk ve erişkinin ICD-10’a göre %1’inin, Gillberg tarafından tanımlanan kriterlere göre ise %45’inin Asperger Sendromu tanısı aldıkları bildirilmektedir. Bu farklılığın ICD-10’da yer alan hayatın ilk üç yılında normal dil ve bilişsel gelişimin gerekliliğinden kaynaklandığı belirtilmektedir (29).

Hans Asperger’in ilk makalesinde tarif ettiği dört olgunun klinik özellikleri DSM-IV’e göre değerlendirildiğinde, AB’den ziyade OB tanı kriterlerini karşıladıkları belirtilmektedir (30).

Hans Asperger ve ekibi tarafından “Otistik Psikopati” tanısı ile izlenen 74 çocuğun klinik özellikleri geriye dönük olarak incelendiğinde, ICD-10’a göre %68’inin AS, %25’inin otizm tanı kriterlerini karşıladıkları bildirilmektedir (31).

Prozodi ve tonlamada bozukluk, tek taraflı, aşırı detaycı ve bilgi konuşma Hans Asperger tarafından tanımlanan klinik özellikler olmasına rağmen, ICD-10 ve DSM-IV tanı kriterlerinde yer almamaktadır. Szatmari’nin tanı kriterlerinde ifade edici dilde bozukluk ve tuhaf konuşma, Gillberg & Gillberg’in tanı kriterlerinde ise ifade edici ve algılayıcı dilde bozukluk vurgulanmaktadır (32).

Asperger’in makalesinde olguların motor beceriksizlik gösterdiği bildirilmesine rağmen bu özellik sadece Gillberg & Gillberg’in tanı kriterlerinde yer almaktadır (31).

Gillberg, AS tanısı alan 23 çocuktan 19 tanesinde motor beceriksizlik, tuhaf yürüyüş ve postür bulunduğunu bildirmektedir (33).

Ghaziuddin ve ark. ise motor bozukluklar açısından otizm ve AS arasında anlamlı farklılık bulunmadığını belirtmektedirler (34).

Hans Asperger tarafından “Otistik Psikopati” olarak adlandırılan tablo ilk olarak Lorna Wing tarafından “Asperger Sendromu” olarak adlandırılmış olup, DSM-IV’te “Asperger Bozukluğu” olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada, örneklem grubunda yer alan olguların tanısı DSM-IV tanı kriterlerine göre konulduğundan, “Asperger Bozukluğu” terimi kullanılmıştır.

Tablo 5. Tanı Sistemlerinin Karşılaştırılması

	DSM-IV	ICD-10	Gillberg	Szatmari
Konuşmada gecikme	yok	yok	olabilir	tanımlanmamış
Bilişsel gelişimde gecikme	yok	yok	tanımlanmamış	tanımlanmamış
Sosyal etkileşimde bozulma	var	var	var	var
Sözel olmayan iletişimde bozulma	olabilir	olabilir	var	var
Konuşma ve dilde alışılmadık özellikler	tanımlanmamış	tanımlanmamış	var	var
Resmi, bilgiçlik taslayan konuşma	tanımlanmamış	tanımlanmamış	var	tanımlanmamış
Ses tonunda anormallik	tanımlanmamış	tanımlanmamış	var	var
Kastedileni anlamada bozukluk	tanımlanmamış	tanımlanmamış	olabilir	tanımlanmamış
Yineleyici konuşma şekli	tanımlanmamış	tanımlanmamış	tanımlanmamış	var
Kelimelerin kendine özgü kullanımı	tanımlanmamış	tanımlanmamış	tanımlanmamış	var
Yineleyici ilgi ve davranış örüntüsü	var	var	var	tanımlanmamış
Stereotipik hareketler	olabilir	olabilir	tanımlanmamış	tanımlanmamış
Sınırlı ilgi alanı	olabilir	olabilir	var	tanımlanmamış
Rutin davranışlar	olabilir	olabilir	var	tanımlanmamış
Eşyaların parçalarıyla uğraşma	olabilir	olabilir	tanımlanmamış	tanımlanmamış
Motor beceriksizlik	tanımlanmamış	olabilir	var	tanımlanmamış
Özel yetenekler	tanımlanmamış	olabilir	tanımlanmamış	tanımlanmamış
İşlevsellikte bozulma	var	tanımlanmamış	tanımlanmamış	tanımlanmamış
Otizmin dışlanması şartı	var	var	yok	var

2.2.EPIDEMİYOLOJİ

AB'nin prevalansının değerlendirildiği epidemiyolojik çalışmaların sonuçları farklılıklar göstermektedir. AB'nin prevalansının 0.3/10.000 (35) ile 71/10.000 (36) arasında olduğu bildirilmektedir. AB'nin prevalansını araştıran çalışmaların sonuçları arasındaki büyük farklılık, kullanılan tanı kriterlerinin, metodolojinin, örneklemin özelliklerinin ve bilgi kaynaklarının çeşitlilik göstermesinden kaynaklanmaktadır (37). Çalışmalardaki erkek kız oranı 1.7/1 (38) ile 15.76/1 (39) arasında değişmektedir. Yazarlar, cinsiyetler arasındaki farklılığın, erkeklerde sosyal ilişkilerde kısıtlılık ve yıkıcı davranışların daha belirgin olması sebebiyle doktora başvurunun daha fazla olmasından (40) ve kızların daha çok Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB), Davranım Bozukluğu, Paranoid Bozukluk gibi yanlış tanıları almalarından kaynaklandığını bildirmektedirler (41).

2.3.ETİYOLOJİ

AB'nin etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. Hans Asperger'in olguları tanımladığı yazısında, takip ettiği 200 olgunun aile bireylerinin de sosyal etkileşim alanında alışılmadık özellikler gösterdiğini belirterek, erkek cinsiyetine özgü olabilecek ailesel geçişe vurgu yapması ve bozukluğun poligenetik olabileceğini belirtmesi ilgi çekicidir (42). Onun, günümüzden 65 yıl önce bozukluğun biyolojik olduğu ve genetik geçiş gösterdiğine dair hipotezlerinin doğruluğu birçok çalışmayla desteklenmiştir.

2.3.1.Genetik Faktörler

AB, otistik bozukluk spektrumunda yer almaktadır. Aynı spektrumda yer alan OB genetik geçişi, birçok aile ve ikiz çalışmalarında gösterilmiştir (43,44). Bu çalışmalar, genetik geçişin, AB'nin veya OB'nin birebir aktarılmasından çok, otistik özelliklerin geniş bir yelpazede aktarılması şeklinde olduğunu göstermektedir.

Çalışmalarda, AB olan bireylerin yakınlarının yalnız olmayı tercih etme, az sayıda arkadaş sahibi olma, aynılığı tercih etme, sabit fikirli olma, benmerkezci düşünme, sözel ve sözel olmayan iletişimde anormallikler gibi subklinik özellikler gösterdikleri tesbit edilmiştir (45,46). Bu durum günümüzde "geniş otizm fenotipi" olarak adlandırılmaktadır (46,47,48).

Bir aile çalışmasında, sosyal motivasyon ve sınırlı ilgi alanına dair özelliklerin en çok kalıtılan özellikler olduğu gösterilmiştir (49). Aile çalışmaları, OB ve AB'nin aynı ailelerde kalıtıldıklarını göstermiştir (48,50).

Otistik özelliklerin anneden kalıtımı bilinmekle beraber (50), yapılan çalışmalarda AB'nin daha çok babadan kalıtıldığı gösterilmiştir (51). Gillberg, AB olan erkek çocukların %50'sinin baba tarafında otizm spektrum bozukluğu öyküsü bulunduğunu tesbit etmiştir (52).

Kendisinde ve en az bir ebeveyninde AB olan kişilerden oluşan bir çalışmada 1q21-22, 3p14-24 ve 13q31-33 kromozomları AB ile ilişkili bulunmuştur (53).

Genetik incelemelerin bazılarında Y kromozomuna ait anormallikler bildirilmekle beraber (54,55,56), AB'nin daha çok X kromozomuna ait mutasyonlardan kaynaklandığı gösterilmiştir. Otistik özellikler gösteren üç kadında Xp delesyonu tesbit edilmiştir (57). Neuroliginler, glutamaterjik nöronların post sinaptik membranında yer alan, sinaps oluşumu, plastisite ve öğrenmede görevli proteinlerdir. AB'de X kromozomu üzerinde yer alan neuroligin genlerinde (NLGN3 ve NLGN4) mutasyon tespit edilmiştir (58,59,60). Reelin nöronların postsinaptik membranlarında bulunan (61,62), nöron göçünde ve nöronlar arası bağların oluşmasında görev yapan (63) bir proteindir. Otizm ve AB'de, 7. kromozomun uzun kolunda yer alan reelin geninde mutasyon tespit edilmiştir (64).

Genetik, ikiz ve aile çalışmalarının sonuçları değerlendirildiğinde, farklı kromozomlarda yer alan farklı genlerin otizme yatkınlık oluşturduğu, bu genlerin bir arada bulunması ile bozukluğun ortaya çıktığı, yani poligenetik bir geçiş olduğu sonucuna varılmıştır (45,65).

2.3.2.Çevresel Faktörler

Otizimde ve AB'de pre ve perinatal komplikasyonların daha fazla görüldüğü bildirilmekle beraber (52,66-68), obstetrik komplikasyonların etiyolojideki rolü birçok çalışmada gösterilememiştir (69-70). Obstetrik komplikasyonlar, otizmi olan bireylerde ve onların sağlıklı kardeşlerinde sağlıklı kontrollere göre daha sık görülmektedir (69-72). Bu sebeple, obstetrik komplikasyonların risk faktörü olmaktan çok, altta yatan genetik

faktörlerden kaynaklandığı bildirilmektedir (70). Düşük doğum ağırlığı (73), prematür ve postmatür doğum (66), ileri anne yaşı (73), alkol kullanımı (74) AB ile ilişkili olduğu düşünülen risk faktörleridir.

2.4.KLİNİK ÖZELLİKLER

Asperger, 1944 yılında yazdığı makalesinde “otistik psikopati” olarak adlandırdığı tablonun özelliklerini detaylı olarak tarif etmiştir. Bu çocukların sosyal alanda gelişimlerinin yeterli olmadığını, arkadaş ilişkisi geliştirmekte güçlük yaşadıklarını ve yaşatları tarafından dışlandıklarını bildirmiştir. Sözel ve sözel olmayan iletişimde, özellikle de karşılıklı konuşmada sorun olduğunu, bilgiçe ve detaylı konuşmanın, prozodi ve tonlamadaki bozuklukların görüldüğünü belirtmiştir. Bu çocukların kelime hazneleri ve gramerleri nispeten iyi olmasına rağmen, karşılıklı konuşma sırasında konuşmalarının tuhaf olduğu dikkat çekmektedir. Asperger ayrıca, bu çocukların duygularını kontrol etmedeki güçlüklerinden ve empati becerilerindeki yetersizlikten bahsetmiştir. Vakitlerinin büyük çoğunluğunu sınırlı ilgi alanındaki uğraşları alır. Bazı çocukların dikkati verme ve öğrenme güçlükleri olabilir. İşlerini düzenleme ve kendilerini idare etme konusunda sıklıkla yardıma ihtiyaç duyarlar. Motor koordinasyon ve yürümede beceriksizlik olabileceğini, bazılarının belirli seslere, kokulara, kokulara hassasiyet gösterdiğini bildirmiştir. Asperger, klinik özelliklerin bazı çocuklarda 2-3 yaşlarında ortaya çıktığını, bazılarında ise daha sonraki yıllarda belirginleştiğini belirtmiştir. Bu çocukların ebeveynleri özellikle babaları benzer özellikler gösterebilir. Asperger, bozukluğun psikolojik veya çevresel faktörlerden çok, genetik ve nörolojik faktörlere bağlı olduğunu, yaşam boyu devam eden bir kişilik çeşidi olduğunu belirtmiştir. Ayrıca, bazı çocukların iş sahibi olmalarını ve yakın ilişkiler kurmalarını sağlayabilecek özel yeteneklerinin olduğunu bildirmiştir (21).

AB olan çocuk ve erişkinler genellikle tanı almadan önce farklı tanımlar ile izlenmektedirler. AB tanısı ortalama 8-11 yaşlar arasında konulmaktadır (75).

2.4.1.Erken Çocuklukta Belirtiler

Günümüzde, bebeklik ve erken çocukluk döneminde otizm ve AB açısından taramayı ve teşhisi sağlayacak kriterler bulunmamaktadır. AB tanısı alan kişilerin çoğu, erken dönemlerde aile bireyleri ve diğer insanlar tarafından fark edilmeyecek kadar hafif düzeyde belirtiler göstermektedirler (75).

Erken çocukluk döneminde, uyku düzeninde bozukluklar, işitsel uyaranlara yeterince dikkat etmeme, aşırı hareketli veya aşırı pasif olma, detaylara takılma gibi özgül olmayan özellikler görülebilir. Bir yaşından önce yürümeye başlama nadiren görülürken, bir kısmı beklenen zamanda (11-13 aylar arası) yürümeye başlar. Büyük bir kısmında ise yürüme gecikmesi vardır. AB olan bireylerin bir kısmı yaşamın ilk yılında kolay, yalnız kaldığında mutlu olan, konuşma ve taklit becerileri iyi olan bebekler olarak tarif edilirken, bazıları huzursuz, çok ağlayan, uyku sorunları olan, hareketli ve çevreye ilgisiz bebekler olarak tarif edilmektedirler. Bu özellikleri gösteren çocuklarda erken dönemde Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) tanısı konulabilmektedir. Bazı çocuklar ise duyuşal hassasiyet, donuk bakışlar ve bilgiç konuşma şeklinde daha tipik özellikler gösterirler. Üç yaşından önce sosyal içe çekilme genellikle görülmez. ICD-10 ve DSM-IV’de bulunmamakla beraber, bazı çocuklarda hafif veya belirgin konuşma gecikmesi veya karşılıklı konuşmada yetersizlik görülebilir. Konuşmaya başlama ekolali veya beklenmedik kelimeler söyleme şeklinde olabilir. Bir kısmı konuşmaya başlamadan aylar hatta yıllar önce konuşma becerilerini kazanmıştır. Hiperleksi görülebilir. Yaşıtları ile ilişki kurma ve karşılıklı oyun oynama becerileri yetersizdir. Bazılarında özel yetenekler ve ilgi alanları erken yaşta vardır (75).

2.4.2.Okul Çağında Belirtiler

AB olan çocukların çoğu, okula başlayana dek bir sorun olduğu fark edilmeden hayatlarını sürdürürler. Altı yaşından ergenliğe kadar olan süreçte klinik tablo belirginleşir. Sosyal kuralları anlamakta ve uyum sağlamakta zorlanırlar. Erken okul yıllarında çoğu, arkadaş edinememe konusunda endişe duymazken zamanla “farklı” ya da “tuhaf” olduklarını fark etmeye başlarlar. Aşırı egosentrizm gösterdiklerinden ve empati yetenekleri

gelişmediğinden bazı şeyleri bazı ortamlarda söylememek gerektiği kestiremezler, yalan söyleyemezler. Diğer çocuklarla ilişki kurmaya çalışsalar da, konuşmalarının aşırı detaycı ve tek taraflı olması sebebiyle dışlanırlar. Çoğu yaşlılarından çok, erişkinlerle ve kendilerinden küçüklerle ilişki kurarlar. Bazıları, erişkinlere karşı gelerek tartışmaya girerler. Genellikle her şeye “hayır” deme eğilimleri ve negativizmleri vardır (75).

Sınırlı ilgi alanı sorun yaratan özelliklerden biridir. İlgi alanının içeriğinden çok, çocuğun takıntılı şekilde ilgilenmesi sıkıntı yaratır. Tarih, metereoloji, dinazorlar, başkentler, telefon rehberi gibi sınırlı ilgi alanları görülebilir. Kız çocuklarında sınırlı ilgi alanı olmayabilir veya ilk etapta daha “sosyal” görünebilir. Fakat, incelendiğinde kuru ezberden ibaret olduğu görülür (75).

Rutinler ve ritüeller, tekrarlayıcı hareket ve düşünceler genellikle görülür ve çocuğun hayatını zorlaştırır. Ayrıca OKB tanısı koymayı ve tedaviyi gerektirecek düzeyde ağır obsesyon ve kompulsiyonlar da görülebilir (75).

AB olan çocuklar farklı konuşma özellikleri gösterirler. Artikulasyon bozukluğu ve çocuksu konuşma görülebildiği gibi, erişkin gibi konuşma tarzı da görülebilir. Kelime haznesi geniş olan olgularda bile konuşmanın içeriğini anlamada güçlük vardır. Bir cümlelin farklı sosyal durumlarda farklı anlamlar taşıyabileceğini anlamakta zorlanırlar. Karşılıklı konuşma ve açık uçlu sorulara cevap vermede güçlük vardır. Ses tonu ve vurgulama monotondur, ses düzeyini ayarlamakta zorlanırlar (75).

Sözel olmayan iletişim alanında da sorunlar vardır. Mimikleri ve jestleri kısıtlı, bakışları sert, delip geçen veya boş olabilir. Konuşurken karşıdaki ile fiziksel mesafeyi ayarlamakta zorlanırlar, çok yakın veya uzak durabilirler. Beden dilini kullanmaları kısıtlı ya da uygunsuzdur (75).

Yürüyüşleri ve duruşları, hantal ve beceriksizce olabilir. bazılarında ince motor beceriksizlik görölse de çoğunlukla kaba motor alanda sorun vardır. Erken çocukluk döneminde stereotipiler olsa da genellikle bu yaş grubunda kaybolur (75).

2.4.3.Ergenlikte Belirtiler

Komorbid durumlar sebebiyle ergenlik döneminde AB tanısı koymak oldukça güçtür. Bazıları, kişisel hijyen, okulla ilgili görevler, yeme, uyku gibi günlük aktivitelerde zorlanabilirler. Akran ilişkilerinin önem kazandığı ergenlikle beraber diğerlerinden farklı olduklarını daha iyi anlarlar bu sebeple depresyon veya sosyal fobi gelişebilir. Madde kullanımı, şiddet görme ve yeme bozuklukları görülebilir (75) .

2.5.AYIRICI TANI

AB'nin diğer psikiyatrik bozukluklara benzer özellikleri olması sebebiyle, AB olan bireyler çoğunlukla, bu tanıyı almadan önce farklı tanımlar ile izlenmektedirler (76,77). Benzer özellikler göstermeleri sebebiyle, YİO (78-83), şizofreni (84-86), şizoid kişilik bozukluğu (78,87), şizotipal kişilik bozukluğu (88), obsesif kompulsif bozukluk (89,90) AB' nin ayırıcı tanısında yer alan bozukluklardır.

Yüksek İşlevli Otizm

YİO terimi ilk olarak 1981 yılında DeMyer ve arkadaşları tarafından, erken çocukluk döneminden itibaren otizmin klasik özelliklerini gösteren fakat, entelektüel kapasitesi daha yüksek olan ($IQ > 70$), sosyal etkileşim ve iletişim becerileri daha iyi olan bireyleri tanımlamak amacıyla kullanılmıştır (91). ICD-10 ve DSM-IV tanı kriterlerine göre, otizmi olan çocuklarda, hayatın ilk üç yılında, oyun, sosyal etkileşim ve iletişim alanlarında gecikme varken, AB olan çocuklar dil gelişiminde, bilişsel gelişimde, yaşına uygun kendi kendine yetme becerilerinin gelişiminde, uyumsal davranışta ve çevreye olan ilgide belirgin bir gecikme göstermezler. DSM-IV'de yer almamasına rağmen, AB olan bireyler, tek taraflı ve aşırı detaycı konuşma, prozodi ve tonlamada kısıtlılık gibi konuşma anormalliklerini sıklıkla gösterirler (92,93). AB olan bireylerin konuşma özellikleri, YİO'nun konuşma özelliklerinden farklılıklar gösterir (94). AB olan bireylerin sözel olmayan iletişimleri, YİO olanlara göre daha iyidir (95), AB'de ekolali ve zamirleri karıştırma YİO'ye göre daha nadir (96), detaycı konuşma ise daha sık görülür (93). AB olan bireylerin sözel IQ'ları (97), sözcük dağarcıkları

ve dili anlama becerileri, YİO olanlara göre daha iyidir (95). YİO ile karşılaştırıldığında, AB’de yürütücü işlevler (98) ve yürütücü işlevler sırasındaki sol hemisfer aktivitesi (99) daha iyidir. Sınırlı, stereotipik davranışlar ve sosyal etkileşimdeki bozukluklar, AB ve YİO’da büyük ölçüde benzerlik göstermekle beraber (94), AB olan bireylerin sosyal becerilerinin daha iyi olduğu (97), sosyal ilişkiye girme ve arkadaşlık kurma konusunda daha istekli oldukları (100) gösterilmiştir. AB olanlar bireyler, başkalarının düşünce ve niyetlerini anlamakta YİO olanlara göre daha başarılıdır (101).

Günümüzde, AB ile YİO’nun ayrı bozukluklar olup olmadığı konusunda tartışmalar sürmektedir.(95). Birçok yazara göre, AB’nin otizmden farkı, AB’de bilişsel gelişim ve dil gelişiminde belirgin bir gecikme olmamasıdır. Bazı yazarlar ise, otizm ile AB’nin aynı tanı sınıfında yer almaları gerektiğini ve aralarında semptom şiddeti açısından farklılık olduğunu savunmaktadırlar (102).

Şizofreni

Şizofreninin negatif semptomları, AB’de görülen sosyal etkileşim ve iletişim alanındaki bozukluklar ile benzerlik gösterir. Şizofrenide görülen yüz ifadesinin tepkisiz olması, göz göze gelinmemesi ve vücut dili kullanımında azalma olması ile karakterize affektif küntlük, AB’deki sözel olmayan iletişim bozukluğu ile karışabilir. Şizofren hastalardaki konuşma yoksulluğu, iş yapmaya ya da toplumsal etkinliklere katılmaya karşı ilgi göstermeme, AB’de görülen sosyal etkileşim alanındaki bozukluk ile benzerlik gösterir. Her iki bozuklukta da başkalarının düşüncelerini anlamada bozukluk vardır (103). Şizofrenide, zihin kuramındaki bozukluk daha hafif düzeydedir (104). Bu özelliklerin erken çocukluk yıllarından itibaren var olması, hezeyan ve halüsinasyonların olmaması ile AB, şizofreniden ayırt edilir (1).

Şizoid Kişilik Bozukluğu

Özellikle çocukluk dönemi hakkında bilgi sahibi olunamayan erişkinlerde AB’yi şizoid kişilik bozukluğundan ayırt etmek güç olabilir. Şizoid kişilik bozukluğunda görülen duygusal soğukluk, tekdüze duygulanım ve sosyal ilişkilerdeki kısıtlılık AB ile ortak özellikleridir. AB, toplumsal etkileşimde daha ağır bir bozulma olması, basmakalıp ilgi ve davranışların olması ile şizoid kişilik bozukluğundan ayırt edilir (1).

Şizotipal Kişilik Bozukluğu

Şizotipal kişilik bozukluğu, ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlardan bir diğeridir. DSM-IV-TR'e göre, şizotipal kişilik bozukluğu olan çocukları, toplumdan uzaklaşma, sıra dışılık, acayip bir dil kullanma şeklinde davranışları olan ve olası tanıları arasında AB olan, heterojen bir grup çocuktan ayırt etmek çok zor olabilir. AB olanlar gibi, şizotipal kişilik bozukluğu olan bireyler, sosyal ilişkilerde ve duyguları işlemede bozukluklar gösterirler (105-107). Hurst ve arkadaşları, toplum örnekleminde yaptıkları çalışmada, AB ile şizotipal kişilik bozukluğunun tanı kriterleri arasında belirgin bir örtüşme tespit etmişlerdir. Bu çalışmada, sosyal ve kişiler arası ilişkileri değerlendiren sorularda, iletişim ve dezorganize davranışlar alanına göre daha güçlü korelasyon bulunmuştur (88). Başka bir çalışmada, şizotipal kişilik bozukluğunda sosyal etkileşimde bozukluk olmasına rağmen, AB'den farklı olarak zihinselleştirme kuramında, duygusal değerlendirmede ve yürütücü işlevlerde bozukluk olmadığı gösterilmiştir (108). DSM-IV'de, AB'de sosyal farkındalık, duygusal karşılıklar verme, stereotipik ilgi ve davranışlarda şizotipal kişilik bozukluğuna göre daha ağır bir bozulma olduğu bildirilmektedir. Ayrıca, DSM-IV'e göre, herhangi bir YGB varlığında şizoid veya şizotipal kişilik bozukluğu tanısı konulamamaktadır (1).

Obsesif Kompulsif Bozukluk

AB olan bazı bireyler, OKB düşündürülen davranış örüntülerini sergileyebilirler, klinik olarak OKB'deki obsesyon ve kompulsiyonlar ile AB'deki yoğun zihinsel uğraşlar ve etkinlikler arasındaki ayrıma dikkat edilmelidir. AB'de bu davranışların kaynağı istek ve konfor olarak görünürken, OKB'de kaynağı anksiyetedir. Ayrıca, OKB'de toplumsal iletişim ve etkileşimde bozulma görülmez (DSM-IV). Otistik spektrumda yer alan kişilerin yaklaşık %50'sinde orta derecede obsesif kompulsif semptomlar vardır (89). OKB'de obsesif kompulsif semptomların şiddetinin, AB ve YİO'dakilerden çok daha fazla olduğu ve AB'de depresyon epizodu sırasında obsesif kompulsif semptomların şiddet ve sıklığının artabileceği bildirilmektedir (90). DSM-IV-TR'ye göre AB tanısına ek olarak OKB tanısı konulabilmektedir. Obsesyon ve kompulsiyonların, AB'de görülmesi beklenenden daha fazla sıkıntı ve işlevsellik kaybına yol açtığı durumlarda OKB eştanısının konulması önerilmektedir (1).

2.6.KOMORBİDİTE

AB'ye çeşitli fiziksel ve psikiyatrik bozukluklar eşlik edebilir.

2.6.1.Fiziksel Bozukluklar

AB ile beraber görülen genetik ve kazanılmış fiziksel bozukluklar bildirilmiştir. AB'ye eşlik eden medikal hastalıkların araştırıldığı bir çalışmada, AB olan erkeklerin %4'ünde epilepsi, %17'sinde ise klinik açıdan önemli bir fiziksel hastalık tespit edilmiştir (66).

Yazında, AB'nin Frajil X Sendromu (109) ve Tuberosklerozis (110) gibi genetik bozukluklar ile birlikteliğini gösteren yayınlar bulunmaktadır. Fakat bu bozuklukların AB'nin etiyopatogenezi ile ilişkili olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir.

Epilepsinin, OB ile komorbiditesinin oldukça yüksek olduğu bilinmektedir (111). AB olan bireylerde epilepsi görülme sıklığı, klasik otizme göre daha düşük olmakla beraber, sağlıklı popülasyona göre yüksektir. Yaşları 16-36 arası olan, AB olguları ile yapılan çalışmada, yaşam boyu epilepsi sıklığı %5 bulunmuştur. Bu oran, epilepsinin toplum örnekleminde görülme sıklığının yaklaşık 10 katı kadardır (66).

2.6.2.Psikiyatrik Bozukluklar

AB'ye nöbetler gibi medikal problemlerin yanı sıra, depresyon (112), anksiyete (113) ayrıca Tourette Bozukluğu (114) ve DEHB (112) gibi diğer gelişimsel bozukluklar eşlik edebilir.

DSM-IV'e göre, herhangi bir YGB varlığında DEHB tanısı konulamamaktadır (1). Fakat, birçok çalışma ve klinik deneyim, AB olan bireylerde, özellikle ergenlik öncesi dönemde DEHB'nin sık görüldüğünü göstermektedir. Ghaziuddin ve arkadaşları, AB tanısı olan 35 hastada ek psikiyatrik sorunları incelemiş ve 10 hastanın (%29) DEHB tanı ölçütlerini karşıladığını belirtmiştir (112). Birçoğu AB olan ve kliniğe başvuran YGB olguları ile yapılan bir çalışmada DEHB sıklığı %78 olarak değerlendirilmiştir (115). AB olan ve okul çağı çocuklarından oluşan toplum örnekleminde yapılan başka bir çalışmada, DEHB sıklığının %80 olduğu ve dikkat eksikliği alttipinin en sık görüldüğü bildirilmiştir (36).

AB olan kişilerde duygudurum bozuklukları görülür. Sosyal alanda yaşadıkları eksikliklerinin farkına varmaları sonucu, AB olan çocuk ve ergenlerde depresyon gelişebilir. Depresyon tablosunda, kendini eleştirme ve suisid gibi içevurum semptomları ön planda olabildiği gibi, agresif davranışlar ve zarar verme gibi dışavurum semptomları belirgin olabilir (116).

AB olan, ergen ve genç erişkinlerle yapılan bir çalışmada, 76 olgunun 3 tanesinde ciddi işlevsellik kaybına ve suisid girişimine yol açan depresif bozukluk, 9 tanesinde depresif duygudurum tespit edilmiştir (112).

AB, YİO ve YGB-BTA tanılarını alan 44 olgudan oluşan örneklemde, 16 olguda (%36.4) eşlik eden duygudurum bozukluğu saptanmıştır. Duygudurum bozukluğu tanısı alan olguların 4 tanesi major depresif bozukluk, 2 tanesi bipolar I bozukluk, 6 tanesi bipolar II bozukluk ve 4 tanesi BTA bipolar bozukluk tanısı almıştır. Bu çalışmanın sonucunda yazarlar, YİO grubunda temel duygudurum bozukluğunun depresyon değil, bipolar bozukluk olduğu ve otizm ile bipolar bozukluğun etiyolojisinin ortak olabileceği yorumunu yapmışlardır (117).

AB olan bireylerde sık görülen durumlardan biri de anksiyete ve anksiyete bozukluklarıdır. Bir çalışmada AB tanısı alan çocuklar, anksiyete düzeyi yüksek olan diğer çocuklarla ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmışlardır. AB olan çocukların anksiyete düzeyleri, anksiyete tanısı alan gruba benzer, sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca, AB olan çocuklarda, obsesif kompulsif belirtilerin ve fiziksel yaralanma korkularının anksiyöz çocuklara göre daha fazla olduğu bulunmuştur (118).

Tikler, otizme ve AB'ye sıklıkla eşlik ederler. Toplum örneklemine yapılan bir çalışmada, AB'nin motor veya vokal tikler ile komorbiditesi %80, Tourette sendromu ile komorbiditesi %20 bulunmuştur (36).

Psikoz (119), katatoni (120), selektif mutizm (121), yeme bozuklukları (122) ve cinsel kimlik bozukluğu (123) AB'ye eşlik edebilen nadir durumlardır.

2.7.TEDAVİ

AB'nin tedavisinde psikososyal ve psikofarmakolojik yöntemler uygulanır.

2.7.1.Psikososyal Tedaviler

Psikososyal tedavi, davranışçı müdahaleler ve eğitimden oluşur. Bu tedavinin temel amaçları; sosyal becerilerin geliştirilmesi, problem çözme becerilerinin kazandırılması, uyum bozucu davranışların azaltılması ve daha etkin iletişim becerilerinin kazandırılmasıdır. Temel yaklaşım, AB olan çocukların güçlü yönlerinin (sözel IQ yüksekliği, sosyal olmayan dil becerileri) kullanılarak zayıf yönlerinin geliştirilmesidir. Eğitim programları her çocuğun nöropsikolojik testlerle değerlendirilen bilişsel özelliklerine göre planlanmalıdır. Küçük gruplar halinde ve birebir verilen eğitimler daha faydalı olur. AB olan çocukların öğrendikleri sosyal becerileri uygulayabilmeleri için sağlıklı yaşlıları ile vakit geçirmeleri sağlanmalıdır (124).

2.7.2.Psikofarmakolojik Tedaviler

AB'ye eşlik eden semptomların büyük bir kısmı farmakolojik tedavilere yanıt verir. AB olan bireylerin farmakolojik tedavilere yanıtları diğer kişilerden belirgin farklılık göstermemekle beraber, bazen yan etkilere duyarlılıkları daha fazla olabileceğinden, tedaviye düşük dozlarla başlanması ve yavaş titrasyon yapılması önerilmektedir (125).

AB'ye eşlik eden DEHB'nin tedavisinde metilfenidat gibi psikostimulanlar ve atomoksetin gibi seçici noradrenalin geri alım inhibitörleri kullanılır. AB ve diğer YGB olan çocuk ve ergenlerde metilfenidatın etkinliği gösterilmiş olmakla beraber (125), stereotipiler ve tiklerde artma, sosyal içe çekilme ve psikoz gibi yan etkiler ortaya çıkabilmektedir (126). Atomoksetinin de AB'ye eşlik eden DEHB semptomlarının tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir (127).

Stereotipik düşünceler ve davranışlar, AB'nin farmakolojik ajanlar ile tedavi uygulanan klinik özelliklerinden birisidir. AB olguları ile yapılmış klinik çalışma bulunmamakla beraber, SSRI grubu ilaçlardan olan fluoksetin (128) ve fluvoksaminin (129) otizmde görülen stereotipik düşünce ve davranışların tedavisinde etkin olduğu yapılan

alışmalar ile gösterilmiştir. Fluvoksaminin otistik çocuklarda, hiperaktivite ve irritabilite artışı şeklinde yan etkilere yol açtığı ve dikkatli kullanılması gerektiği bildirilmiştir (129).

AB olan bireylerde tedaviden yarar gören özelliklerden biri de irritabilite ve agresyondur. Aralarında AB olan olgulardan oluşan örneklemlerde yapılan çalışmalarda sertralin (130) ve mirtazapinin (131) irritabilite ve agresyon tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir. İrritabilite ve agresyonun tedavisinde kullanılan diğer ilaç grubu ise antipsikotiklerdir. AB olgularının da bulunduğu otistik örneklemlerde yapılan bir çalışmada risperidonun irritabilite, agresif davranışlar ve öfke nöbetlerinin tedavisinde plaseboya anlamlı derecede üstün olduğu gösterilmiştir (132).

2.8.PROGNOZ

AB'nin erişkin dönem sonuçlarının araştırıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır. Howlin ve arkadaşları, 19 tane YİO olgusunu akademik başarı açısından takip etmişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda, olguların %50'sinin özel eğitim okullarına, %15'inin ise normal okullara devam edebildiği gösterilmiştir (133).

AB olan bireyler arasında işsizlik oranı yüksek olup, iş bulanların ise sosyal etkileşimdeki güçlükleri sebebiyle işlerini kaybedebildikleri görülmektedir. IQ puanları 50 ve üzerinde olan 68 tane YGB olgusunun izlendiği çalışmada, olguların üçte birinin düzenli bir işte çalışmakta olduğu gösterilmiştir (5). Bu çalışmada ayrıca, olgulardan sadece 3 tanesinin evlendiği ve daha sonra boşandığı, olguların %56'sinin hiç arkadaşının olmadığı, sadece %4'ünün tek başına yaşayabildiği ve cinsel ilişkide bulunma oranının çok düşük olduğu bildirilmiştir (134).

AB'de suç işleme oranının yüksek olduğuna dair az sayıda kanıt bulunmaktadır. Bazı olgu sunumlarında çeşitli suçlar işleyen AB vakaları bildirilmiştir (135,136). Kontrollu bir çalışmada AB'de suç oranının yüksek olmadığı gösterilmiştir (137). AB olan bireyler genel olarak yasalara sadık kişiler olmakla beraber, sosyal alandaki güçlükleri, obsesif özellikleri ve eylemlerin sosyal sonuçlarını kestirememeleri sebebiyle suç isleyebilirler (134).

Yapılan çalışmalarda, AB’de prognozu etkileyen faktörler de araştırılmıştır. Szatmari ve arkadaşları, sözel ve sözel olmayan iletişim becerilerinin iyi prognoz ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (138). Başka bir çalışmada ise, AB olanların ve IQ puanı yüksek olanların prognozlarının, otizmi olanlara ve IQ puanı düşük olanlara göre daha iyi olduğu bildirilmiştir (139,140).

2.9.ASPERGER BOZUKLUĞU’NUN NÖROBİYOLOJİSİ VE GÖRÜNTÜLEME ÇALIŞMALARI

2.9.1.Aspberger Bozukluğu ile İlişkili Beyin Bölgeleri

Özellikle, son 10 yıldır yapılan hayvan deneyleri, postmortem incelemeler ve nörogörüntüleme çalışmaları ile, otizmdeki temel yetersizlik alanı olan sosyal etkileşimlerden sorumlu beyin bölgelerinin sınırları büyük ölçüde belirlenmiştir. Prefrontal korteksin orbital ve medial bölgeleri, amigdala, temporal lobda yer alan fusiform girus ve süperior temporal sulkus “sosyal beyini” oluşturan beyin bölgeleridir (141). Yapılan çalışmalarda, bu bölgelerin yanı sıra, serebellum (14,15) ve talamusun (11,12,13) da otizmin nörobiyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir.

Frontal Lob

Frontal lob, motor fonksiyon, konuşma, kavrama ve üst seviyedeki emosyonel davranışlar ve yürütücü işlevlerden sorumludur. Dorsolateral prefrontal korteks, frontal lobun planlama, dikkati sürdürme, inhibisyon gibi yürütücü işlevlerden sorumlu bölgesidir. Orbital prefrontal korteks ve medial prefrontal korteks ise başkalarının duygu ve niyetlerini anlayabilme gibi sosyal ve duygusal işlevlerden sorumludur (7). Yapılan nöropsikolojik ve nörogörüntüleme çalışmaları frontal lobun otizmin nörobiyolojisindeki rolünü göstermiştir. Bu çalışmalar detaylı olarak anlatılacaktır.

Temporal Lob

Temporal lobun ventral tegmental bölgesinde yer alan fusiform girus, yüzleri tanımadan sorumlu beyin bölgesi olup “fusiform yüz alanı” olarak adlandırılır. Superior temporal sulkus ve orta temporal girus ise yüz ifadelerini ve bakışların yönünü değerlendirmede görev yapar (7). Otizmde yüzleri tanımada ve yüz ifadelerini değerlendirmede bozukluk olduğu bilinmektedir. Temporal lobun otizmin nörobiyolojisindeki rolü ve görüntüleme çalışmaları detaylı olarak anlatılacaktır.

Amigdala

Amigdala, medial temporal lob içinde yerleşmiş, badem şeklinde bir yapıdır. Amigdala duygusal uyarılmışlık, sosyal davranışların duygusal yönünü değerlendirme ve duygusal öğrenmede görev yapar. Amigdalanın temporal korteks, orbital ve medial prefrontal korteks ile karşılıklı bağlantıları vardır. Bu bağlantılar sayesinde amigdalalar-kortikal sistem sosyal ve emosyonel işlevleri gerçekleştirir. Bu sistemdeki bozukluk otizmin nörobiyolojisinin temelini oluşturur (7). Amigdalanın otizmin nörobiyolojisindeki rolü ve görüntüleme çalışmaları detaylı olarak anlatılacaktır.

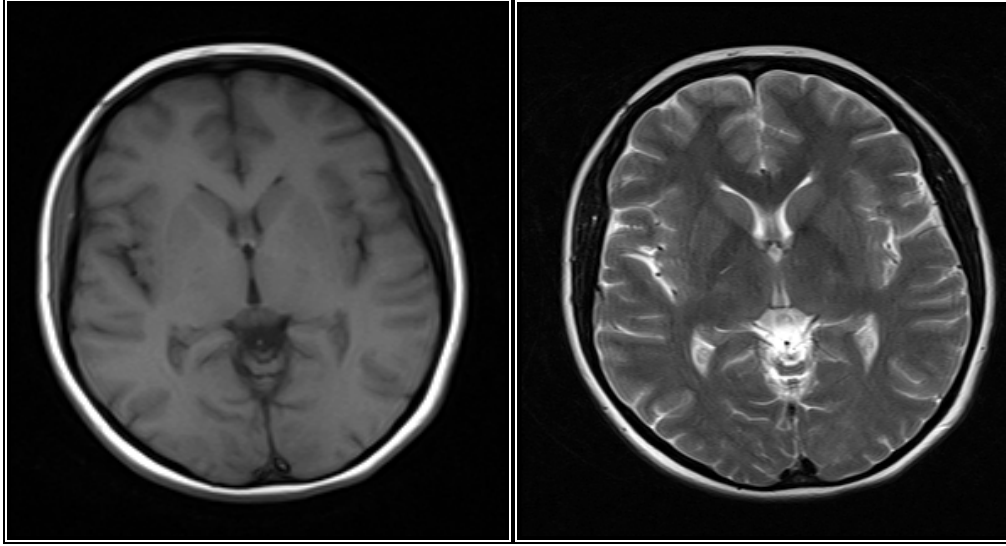
Talamus

Talamus, koku dışındaki tüm duyuların serebral kortekse iletilmesinde, serebellum ve bazal ganglionlardan gelen hareket ile ilgili impulsların motor kortekse iletilmesinde rolü olan bir merkezdir. Limbik sistem ile olan bağlantıları sayesinde, duyuların emosyonel ilişkilerinin değerlendirilmesinde önemli rol oynar (142). Talamusun otizmin nörobiyolojisindeki rolü ve görüntüleme çalışmaları detaylı olarak anlatılacaktır.

2.9.2.Manyetik Rezonans Görüntüleme Genel Bilgiler

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), psikiyatrik bozukluklardaki beyin değişikliklerini araştırmada invaziv olmayan en değerli araçlardan biridir. 1980’li yılların sonlarına doğru teşhis ve araştırma amacıyla yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. MRG, güvenli olmasının yanı sıra, posterior fossa gibi özel beyin bölgelerinin incelenebilmesi,

beyaz ve gri maddenin daha iyi ayırt edilebilmesi gibi avantajlar da sunmaktadır (Şekil 1),(143).



Şekil 1. Bazal gangliyonlar ve talamus düzeyinden geçen normal beyin MR görüntüleri (143)

MRG, manyetik bir alanda elektromanyetik radyo dalgalarının vücuda gönderilmesi ve geri dönen sinyallerin görüntüye dönüştürülmesi temeline dayanan bir görüntüleme yöntemidir. MRG, yumuşak doku kontrast çözümleme gücü en yüksek olan radyolojik görüntüleme tekniğidir. Bu özelliği ile başta merkezi sinir sistemi olmak üzere vücuttaki tüm yumuşak dokuların incelenmesinde kullanılır (143).

Yüksek İşlevli Otizm(YİÖ) ve AB arasında klinik benzerlikler bulunması ve ayırıcı tanı konusunda güçlükler olması sebebiyle, yazında sadece AB olgularından oluşan az sayıda nörogörüntüleme çalışması bulunmaktadır. Çalışmaların bir kısmında, örneklem grubu sadece YİÖ veya YİÖ ve AB olgularından oluşmaktadır. Bu yazıda, AB ve/veya YİÖ olguları ile yapılan nörogörüntüleme çalışmalarına yer verilecektir.

2.9.3.Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışmaları

Yüksek ve düşük işlevli otistiklerde saptanan artmış toplam beyin hacmi, otistik örneklemde yapılan görüntüleme çalışmalarının en tutarlı sonuçlarından biridir (144).

Yazında yer alan son çalışmalarda, kafa çapındaki veya toplam beyin hacmindeki artışın erken çocukluk döneminde görüldüğü, farklılığın yaş ilerledikçe azaldığı bildirilmektedir (145,146).

YİO veya AB olan ergen ve erişkinlerle yapılan iki çalışmada, artmış intrakranial hacim tespit edilmiştir (147,148). Mc Alonan, AB olguları ile yaptığı çalışmada, yaş ilerledikçe sağlıklı bireylerde gerçekleşen beyin hacmindeki azalmanın AB'de görülmediğini belirtmektedir (149).

Medial temporal lobda yer alan ve limbik sistem yapılarından biri olan amigdala, duygusal uyarılmışlık ve çevresel uyaranlara göre kaçma savaşıma yanıtını oluşturma, sosyal olayların ve davranışların duygusal yönünü ve önemini değerlendirme ve duygusal öğrenme görevi görür. Amigdala lezyonlarında, emosyonel ve sosyal davranışlarda bozukluklar görülür (150).

OB, AB ve YGB-BTA olan küçük çocuklardan oluşan bir çalışmada, bilateral amigdala hacminde artış tespit edilmiştir (151).

Otistik çocuklarla yapılan uzunlamasına bir çalışmada, 3-4 yaşlarında sağ amigdala hacmindeki büyüklük iletişim ve sosyal becerilerin kazanıldığı dönem olan 3-6 yaşlar arasındaki kötü klinik seyir ile ilişkili bulunmuştur (152).

Serebellum, motor hareketlerin zamanlama ve koordinasyonu, motor becerilerin öğrenilmesi, eylem ile eylemin amacı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi, dikkat ve inhibisyon gibi işlevleri bulunan, otizmin patobiyolojisinde rol oynayan beyin bölgelerinden biridir. Otistiklerde yapılan postmortem değerlendirmelerde, serebellar hemisferlerde inhibitor Purkinje hücrelerinin sayısında azalma görülmesi görüntüleme çalışmalarına öncülük etmiştir (154). İlk olarak, Courchesne ve arkadaşları infantil otizmi olan olgularda serebellar vermislerde hipoplazi bildirmişlerdir (155). Takip eden çalışmaların çoğunda vermis hipoplazisi gösterilememiştir.

Sonuç olarak, otizmde beyin bölgelerinin hacmini değerlendiren yapısal MRG çalışmalarının sayısı yetersiz olup, sonuçları örneklemin özellikleri ve kullanılan yöntemle ilgili olarak çeşitlilik göstermektedir. Beyin bölgelerindeki hacimsel değişiklikler farklı

gelişim basamakları sırasında ortaya çıktığından, örneklemin yaş aralığının dar olması ve klinik özellikler açısından homojen olması önerilmektedir. Ayrıca hacim ölçümleri, beyin bölgelerinin hücresel yapısı ve işlevselliği hakkında yeterli bilgi vermemektedir. Nörokimyasal değişikliklerin değerlendirildiği Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS) çalışmaları, beyin bölgelerinin işlevselliğinin değerlendirildiği Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (f MRG) çalışmaları otizmin nörobiyolojisini hakkında daha fazla bilgi sunmaktadır. Bu sebeple, beyin bölgelerinin hacimlerinin, kimyasal özelliklerinin ve işlevselliklerinin beraber değerlendirildiği çalışmaların yapılması ve sonuçlarının tekrar edilmesi önerilmektedir (156).

2.9.4.Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Genel Bilgiler

fMRG, nöronal aktiviteye bağlı olarak beyin kan akımındaki oksijen düzeyi değişikliklerine duyarlı bir yöntemdir (143).

2.9.5.Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışmaları

f MRG çalışmaları ile, sosyal etkileşimde, yürütücü işlevlerde, yüz tanıma ve yüz ifadesini işleme, duyuşal işleme bozukluklar gibi otizm ve AB'ye özgü sorunların nörobiyolojisi aydınlatılmaya çalışılmaktadır.

AB'de ve diğer YGB'lerde, insanların yüzlerindeki duygusal ifadeyi değerlendirme ve yüzleri tanıma bozuklukları olduğu bilinmektedir. Sağlıklı bireylerde, yüzlere bakarken inferior temporal lobda yer alan fusiform girusta aktivite artışı olmaktadır. YİO ve AB olgularında yapılan çalışmalarda bu bölgenin aktivitesinde azalma olduğu gösterilmiştir (157-159).

Duygusal yüz ifadesini değerlendirmedeki güçlüklerin ise, limbik sistemdeki, özellikle de amigdala sorundan kaynaklandığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (160-161).

Amigdala, temporal korteks, orbitofrontal korteks ve medial frontal korteks ile karşılıklı bağlantıları sayesinde uyaranların duygusal ve sosyal yönünü değerlendirir, önceki

deneyimler ve bilgiler ile ilişkilendirerek, frontal korteksin karar verme ve eylemi uygulama gibi yürütücü işlevleri gerçekleştirmesini sağlar. Amigdala, orbital frontal korteks ve superior temporal sulkus ve girustan oluşan yapı “sosyal beyin” olarak adlandırılmaktadır (141).

Corbett ve arkadaşları tarafından 2009 yılında yapılan bir çalışmada, yaşları 8-12 arasında olan, 12 tane YİO olgusunda amigdala hacmi ve yüzlerdeki duygusal ifadeyi değerlendirme sırasında amigdala aktivitesi değerlendirilmiştir. Amigdala hacminde sağlıklı kontrollere göre anlamlı fark bulunmazken, verilen görev sırasında önceki çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde amigdala ve fusiform girus aktivitesinde anlamlı derecede azalma tespit edilmiştir (162).

Bakışlardaki niyeti değerlendirmede yetersizlik, AB ve YİO’da sosyal etkileşim alanında sorunlara yol açan faktörlerden biridir. Baron- Cohen’in YİO ve AB olan erişkinler ile yaptığı çalışmada, katılımcılara bir çift göz resmi gösterilerek, resimdeki kişinin ne düşündüğünü veya hissettiğini en iyi tanımlayan kelimeyi seçmeleri istenmiştir. Bu görev sırasında, kontrol grubu (n=12) sol amigdala, sağ insula ve sol inferior frontal girusu (Broca alanı) daha çok aktive ederken, YİO ve AB grubunda (n=6) bilateral superior temporal girusta artmış aktivite saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, sağlıklı bireylerde özellikle sol amigdalanın duyguları anlamadaki ve sosyal zekadaki rolünü göstermektedir. Yazarlar, otizm grubunun, bu görev sırasında amigdalayı kullanmadığı, daha çok görsel uyarıyı sözcelleştirmeden sorumlu olan temporal lobu kullandığı, bu aktivasyonun amigdaladaki anormalliği kompanzasyon amacıyla olduğu sonucuna varmışlardır (163).

Yüzleri değerlendirme görevi sırasında amigdalanın diğer beyin bölgeleri ile fonksiyonel bağlantılarının araştırıldığı fMRI çalışmasında, otistik bireylerde sol amigdala ile sağ fuziform bölge arasındaki bağlantının kontrollere göre anlamlı ölçüde yetersiz olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, sağ fuziform bölge ile talamus arasındaki bağlantının da kontrollere göre azaldığı gözlenmiştir (164).

Ayna nöron disfonksiyonunun, AB’de ve YİO’da özellikle empati ve ZK bozukluğunda rol oynadığı düşünülmektedir. Ayna nöron sistemi, başkalarının eylemlerinin izlenmesi, taklit edilmesi ve eylemlerin niyetinin anlaşılması sırasında aktive olur. YİO olgularında, duygusal yüz ifadelerinin (165), ve parmak hareketlerinin (166) gözlenmesi ve

taklit edilmesi sırasında inferior frontal girusda yer alan ayna nöronların bulunduğu pars operculariste sağlıklı kontrollere göre daha az aktivite gözlenmiştir (165).

AB ve YİO'da semptomatolojide rol oynayan faktörlerden birisi de yürütücü işlevlerdeki bozukluktur. Yürütücü işlevler, bir kişinin amaçlı ve kendine hizmet eden davranışları yerine getirebilmesini sağlayan bilişsel faaliyetlerdir (167). Prefrontal korteksin, yürütücü işlevlerden sorumlu beyin bölgesi olduğu bilinmektedir (168). Yürütücü işlevler, planlama, dikkat, amaca yönelik eylem, işlem belleği, bilişsel esneklik ve inhibisyon gibi faaliyetlerden oluşur. AB'de görülen tekrarlayıcı davranışlar, sınırlı ilgi alanı ve aynılığın devamında ısrar etme gibi sorunların inhibisyon ve bilişsel esneklik gibi yürütücü işlevlerdeki bozukluklara bağlı olduğu düşünülmektedir (169).

Yürütücü işlevler ile zihin kuramı arasındaki ilişki birçok çalışmada araştırılmıştır. Baron-Cohen'e göre, zihin kuramı sadece başkalarının duygularını anlamaktan ibaret olmayıp, düşünceleri ve inançları da anlamayı kapsayan bilişsel bir süreçtir (170) Bir gözden geçirmede otistik bireylerin hem yürütücü işlevlerde hem zihin kuramında eksiklikler gösterdikleri, ve ikisinin ilişkili olduğu bildirilmektedir (171).

Orbital prefrontal korteks (PFK) ve medial PFK sosyal beceriler ve bilişsel-duygusal birleştirmede görev yapmaktadır (172). PET ile ölçülen medial PFK'daki dopaminerjik aktivite, OB'de düşük bulunmuştur (173). Sözel hafıza testi sırasında, OB'de anterior singulat girusdaki glukoz metabolizması düşük bulunmuştur (174).

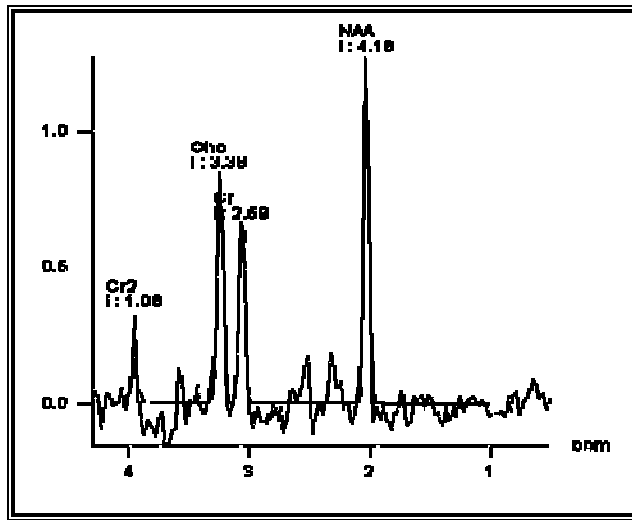
Başka bir çalışmada ise, sağlıklı bireylerde zihinselleştirme sırasında sol medial PFK (Brodmann alanı 8 ve 9) ve posterior singulat girus aktive olurken, AB olan bireylerde bu bölgenin daha önündeki ve aşağısındaki bir alanın (Brodmann alanı 9 ve 10) aktive olduğu gösterilmiştir (175).

Nörogörüntüleme çalışmaları, otizmin, beynin belirli bölgelerindeki anormallikten çok, nöral devrelerde ve beyin bölgeleri arasındaki bağlantılardaki sorunlardan kaynaklandığını göstermektedir. Bu sebeple, Just ve arkadaşları, otizmde "azalmış bağlantı teorisi"ni (underconnectivity theory) geliştirmişlerdir (176).

Son çalışmalar, serebral gri ve beyaz cevher arasındaki bağlantılarda sorun olduğunu, kortikal senkronizasyonda, inhibisyon ve eksitasyon arasındaki dengede anormallik olduğunu, interhemisferik bağlantılarda ve korteks ile subkorteks arasındaki bağlantılarda yetersizlik olduğunu göstermektedir (177).

2.9.6. Manyetik Rezonans Spektroskopi Genel Bilgiler

MRS dokuların biyokimyasal yapısını ve metabolitlerini noninvaziv olarak ölçebilen ve bunu bir spektrumda gösteren tanı tekniğidir (104), MRS' nin temel prensipleri, MRG'ye benzemekle birlikte bu iki teknik arasında önemli farklar vardır. Klinik olarak en önemli fark MRG görsel görüntüler oluştururken, MRS sayısal değerlerle gösterilen kimyasal metabolit bilgileri içerir. (Şekil 2). MRS, beyin dokularının kimyasal ve hücresel özellikleri, metabolik süreçleri hakkında bilgi vermesi, MRG'de normal olarak görünen beyin bölgelerindeki anormallikleri saptayabilmesi ve non-invaziv bir yöntem olması sebebiyle özellikle otizm ve şizofreni gibi nörogelişimsel bozukluklarla ilgili çalışmalarda sık kullanılmaktadır (143).



Şekil 2. TE 135 ms'de elde edilen metabolit spektrumu (143).

MRS inceleme için vücutta manyetik vektörü olan birçok atom; hidrojen (^1H), fosfor (P31), karbon (C13), sodyum (Na23), flor (F19), nitrojen (N15), potasyum (K39) ve lityum

(Li7) kullanılabilir. Ancak sadece fosfor ve hidrojen (^1H) rutin klinik değerlendirmede in vivo olarak yeterli konsantrasyonda bulunur. Hidrojen, organik dokularda doğal olarak yüksek miktarda bulunması ve diğer manyetik çekirdekler ile karşılaştırıldığında en yüksek manyetik duyarlılığa sahip olması nedeniyle MRS daha fazla kullanılmaktadır (143).

MRS dokunun biyokimyasal yapısını bir spektrumda göstermektedir. Spektrumdaki pik ile herhangi metabolitin varlığı ve ne oranda olduğu saptanır. N-Asetylaspartat (NAA), kreatin/fosfokreatin (Cr/PCr), kolin (Cho), glukoz (Glu), myoinositol (mI), laktat (lac), alanin (Ala), glutamat ve glutamin (Glx), sitrat ve etanol gibi biyokimyasal metabolitler MRS spektrumunda izlenebilmektedir (143).

NAA, nöronlarda ve aksonlarda bulunur. Nöron yoğunluğunu ve nöronal dokunun canlılığını gösterir (178). NAA, mitokondrilerde asetil-coA ve aspartattan sentezlenir. Bu sebeple NAA konsantrasyonu, nöronların metabolik aktivitesi ile ilişkilidir. Ozmotik regulasyonda, asetil kaynağı, aspartat ve glutamat deposu olarak görev yapar (179). Travmatik beyin hasarı gibi durumlarda, beyin hasarının şiddeti ile doğru orantılı olarak NAA konsantrasyonunda düşme gözlenir (180). Postmortem çalışmalarda, NAA konsantrasyonu ile hücre sayısı arasında ilişki gösterilmiştir (181).

MRS'deki Cho tepeleri, membranlar ve myelinden kaynaklanır. Membran yıkımında veya sentez ve yıkımdan oluşan döngünün hızlanması durumunda Cho konsantrasyonu artar. Cho miktarı, travma, inflamasyon gibi doku yıkımının olduğu durumlarda artar (143). NAA, nöronal yoğunluğu gösterirken, Cho nöron ve nöron dışı hücre yoğunluğunu gösterir (182). Beyin dokusuna ait hücre kültürlerinin ^1H -MRS ile incelenmesi sonucunda, astrosit ve oligodendrositlerin nöronlara göre daha fazla Cho içerdikleri gösterilmiştir. Beyin dokusundaki patolojiye bağlı astrositoz ve gliosis durumunda Cho konsantrasyonu artmaktadır (178).

Cre, oksidatif metabolizmada enerji kaynağı olarak görev yapar. Hipometabolik durumlarda (tümör, travma, hipoksi gibi) artar, hipermetabolik durumlarda azalır (143).

Lac, normal beyin dokusunda az miktarda bulunur ve hücresel enerji kaynağı olarak görev yapar (183). Hipoksik, iskemik durumlarda ve mitokondrial ensefalopatide konsantrasyonu artar (184).

mI, beynin osmotik basıncının düzenlenmesinde ve hücre membranında yer alan sekonder haberci sisteminde görev yapan fosfoinositidlerin öncülü olarak görev yapar (184).

MRS'nin otizm çalışmalarında kullanılmaya başlamasından sonra, nöropatolojisi ile ilişkili olduğu düşünülen beynin birçok bölümünde incelemeler yapılmıştır.

2.9.7. Manyetik Rezonans Spektroskopi Çalışmaları

Friedman ve arkadaşlarının, yaşları 3-4 arasında olan otistik çocuklar ile yaptığı çalışmada, NAA konsantrasyonu, sol frontal beyaz cevher (%23), bilateral singulat (sol %18, sağ %20), sağ talamus (%13) ve sağ parietal beyaz cevherde (%13) sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Cre konsantrasyonu ise; sol frontal beyaz cevher (%20), sol talamus (%12), sol insula (%13), anterior kallosum (%18), ve sol parietal beyaz cevherde (%16) sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Otizm grubunda, sol talamus(%14), sağ superior temporal girus (%14), sağ medial temporal lobda (%12) Cho miktarı anlamlı derecede düşük olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, YİO olgularında, hücresel bütünlük, enerji metabolizması ve membran öncüllerinde erken gelişim dönemlerinde anormallik bulunduğunu göstermektedir (185).

Yaşları 2-18 arasında olan, otistik çocuk ve ergenler ile yapılan çalışmada, sağ hipokampus-amigdala ve sol serebellar hemisferde, NAA konsantrasyonu örneklem grubunda anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Yazarlar, düşük NAA konsantrasyonunun, nöron maturasyonunda veya işlevselliğindeki yetersizliği gösterebileceğini bildirmişlerdir (186).

Bilateral frontal, parietal, temporal lob, beyin sapı ve singulat girus metabolitlerinin, 2-21 yaşları arasındaki otistik örneklemde incelendiği çalışmada, sağ ve sol temporal lobda NAA konsantrasyonu sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (187).

Yaş ortalaması 9.8 olan, YİO olgularından oluşan örneklemde, serebral ve serebellar gri cevherde NAA ve glutamat + glutamin (Glx) konsantrasyonları sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları, nöron migrasyonu, akson oluşumu ve plastisite gibi nörogelişimsel süreçlerde görevli glutamatin, otizmin nörokimyasındaki rolünü desteklemektedir (188).

YİO ve AB olan erişkinlerle yapılan bir çalışmada, hipokampus-amigdalada Glx ve Cre +PCre konsantrasyonlarının anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (189).

Hipokampus-amigdala ve serebellum metabolitlerinin toplam 13 tane YİO ve AB olan çocuk ve ergenlerde incelendiği başka bir çalışmada, örneklem grubunda, bilateral hipokampus-amigdalada NAA/Cre oranı düşük, sol hipokampus-amigdalada ve serebellumda Cho/Cre oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. AB ve YİO olguları karşılaştırıldığında ise, AB grubunda sol hipokampus-amigdalada ölçülen Cho/Cre oranının YİO grubundan anlamlı derecede düşük olduğu ve sağlıklı kontrol grubuna benzer olduğu görülmüştür. Bu bulgu, AB'nin klinik ve nörobiyolojik olarak otizmin hafif şiddetli bir formu olduğunu, normale yakın metabolit konsantrasyonlarının AB'deki normal dil gelişimi ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (190).

Kleinhans ve arkadaşları tarafından yapılan ¹H-MRS ve f MRG çalışmasında, kimyasal metabolitler ile yürütücü işlev görevi sırasındaki frontal lob aktivitesi arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. YİO olan ergen ve erişkinlerde yapılan bu çalışmada, örneklem grubunda NAA konsantrasyonu sol frontal lobda anlamlı derecede düşük ölçülmüştür. Ayrıca, örneklem grubunda, NAA düzeyi ile sol frontal lob aktivitesi arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. MRS çalışmalarında, otistik bireylerde tespit edilen düşük NAA düzeyinin, postmortem çalışmalarda gözlenen nöroinflamasyona bağlı olabileceği düşünülmüştür. Yazarlar, düşük NAA düzeyinin, otizmde rolü olduğu düşünülen bağlantılarda azalmaya ek olarak, primer nöronal disfonksiyonu gösterdiğini bildirmektedirler (191).

Yazında, sadece AB olgularından oluşan iki tane ¹H-MRS çalışması bulunmaktadır. Bu çalışmaların her ikisinde de örneklem grubu erişkinlerden oluşmaktadır.

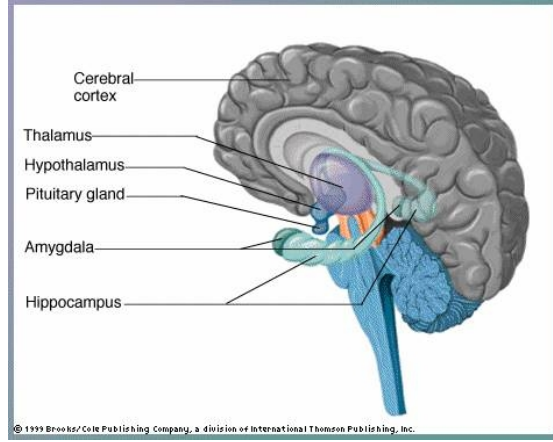
Bu çalışmaların ilkinde, yaş ortalaması 30 olan, 14 tane erkek AB olgusunun, medial prefrontal ve parietal loblardaki metabolit konsantrasyonları sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. AB grubunda prefrontal loblarda NAA, Cre+PCre ve Cho konsantrasyonları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yazarlar, prefrontal bölgedeki NAA ve Cre+PCre artışının, metabolik olarak aktif nöron yoğunluğunun artmasına veya hipermetabolik duruma, Cho konsantrasyonundaki artışın ise, nöronal membran döngüsünde artmaya bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (192).

AB olguları ile yapılan ikinci çalışmada ise, 17-38 yaş arası, sağ el dominansı olan, 14 tane erkek erişkinden oluşan örnekleme, anterior singulat kortekste NAA/Cho oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yüksek NAA konsantrasyonunun metabolik bozukluğa, glial hipoplaziye, anormal sinaptik budanmaya veya anormal nöronal bağlantılara bağlı olabileceği belirtilmiştir (193).

Yapılan MRS çalışmalarında, otizmin nörobiyolojisinde yer aldığı düşünülen beyin bölgelerinde nörokimyasal anormallikler gösterilmiştir. Fakat, çalışma sayısının az olması, örneklem özelliklerinin ve kullanılan yöntemlerin farklı olması sonuçların tutarlı olmamasına neden olmuştur.

2.10.OTİZMİN NÖROBİYOLOJİSİNDE TALAMUSUN ROLÜ

Diensefalonu oluşturan yapılardan biri olan talamus, serebral korteksin derinindeki substantia alba içinde yerleşmiş, yumurta şeklinde bir nukleus grubudur (Şekil 3). Talamusun ortasından geçen ve miyelinli liflerden oluşan lamina medullaris medialisin medial tarafında nuclei medialis thalami yer alır. Talamusun lamina medullaris medialis ile lamina medullaris lateralis arasındaki kısmının ventral yarımında nuclei ventrales thalami, dorsal yarımında nuclei dorsales thalami bulunur. Lamina medullaris medialis talamusun ön ucu hizasında ikiye ayrılır; bunların arasında kalan bölgede nuclei anteriores thalami yer alır. Bunlardan başka talamusun arka kısmında yerleşmiş nuclei posteriores thalami, medialinde yerleşmiş nuclei mediani thalami vardır. Lamina medullaris lateralisin içerisinde nucleus reticularis thalami adı verilen nukleus grubu yer alır. Talamusun arka ve laterale doğru uzanan genişlemiş kısmına pulvinar thalami adı verilir (142).



Şekil 3. Talamusun anatomik yerleşimi

Talamus, koku dışındaki tüm duyuların serebral kortekse iletilmesinde, serebellum ve bazal ganglionlardan gelen hareket ile ilgili impulsların motor kortekse iletilmesinde rolü olan bir merkezdir. Talamus, duyu impulslarının kortekse iletilmeden önce modifiye edilmesini ve integrasyonunu sağlayarak, duyuşal kapılama görevi yapar. Çevrede olanlardan haberdar olma ve bu durumlara karşı tetikte olma gibi işlevlerde rolü vardır. Talamus, korpus striatum ve serebellum ile olan bağlantıları sayesinde motor fonksiyonların integrasyonunda; limbik sistem ile olan bağlantıları sayesinde duyuların emosyonel ilişkilerinin değerlendirilmesinde önemli rol oynar (142).

İlk olarak 1978 yılında Damasio ve Maurer otizmin patofizyolojisinde talamusun rolünden bahsetmişlerdir (194). Bilgi işleme ve duyuşal kapılamadaki rolünün anlaşılması sonucu AB'nin nörogörüntüleme çalışmalarında talamus yeni çalışılmaya başlanmıştır (12).

Talamus hacminin değerlendirildiği, yaşları 11-37 arasında olan, 12 tane YİO olgusu ile yapılan MRG çalışmasında, örneklem grubu ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Fakat, sağlıklı kontrollerde bulunan talamus hacmi ile toplam beyin hacmi arasındaki pozitif korelasyonun, YİO grubunda olmadığı tespit edilmiştir (11).

Benzer bir çalışma, 8-45 yaş arası YİO olgularından oluşan, daha geniş bir örneklemde yapılmıştır. Önceki çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde, talamus hacmi açısından fark bulunmazken, talamus hacminin toplam beyin hacmine oranında anormallik bulunmuştur (12).

Hardan ve arkadaşları, 10-35 yaş arası, 12 tane AB olgusunda talamus hacmini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmışlardır. Talamus hacminin AB olgularında değerlendirildiği bu çalışmanın sonuçları, önceki iki çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde bulunmuştur (195).

Sağlıklı kontrollerde toplam beyin hacmi arttıkça talamus hacmi artarken, YİO ve AB’de bu orantının bulunmaması talamus hacminin değerlendirildiği üç çalışmanın ortak sonucudur. Yazarlar, bu durumla ilgili olarak, otizmdeki toplam beyin hacmindeki artışın sadece kortekste olduğunu, serebellum, amigdala, talamus gibi subkortikal yapılarda bu büyümenin gözlenmediğini, bunun ise korteks ile subkorteks arasındaki bağlantıların yeterince gelişmemesinden kaynaklandığını belirtmişlerdir (11,12,195).

Talamusun otizmdeki işlevselliği, PET çalışmaları ile araştırılmıştır. Bir çalışmada, AB ve OB’de talamus hacminde sağlıklı kontrollere göre fark bulunmazken, sözel öğrenme görevi sırasında hem AB hem OB grubunda anterior talamik çekirdekte sağlıklı kontrollere göre metabolik hız daha düşük bulunmuştur. AB grubunda medial dorsal ve pulvinar çekirdeklerde ise metabolik hız daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları, otizm ve AB’de farklı kompanzatuvar mekanizmaların rol aldığını düşündürmektedir (13).

Amigdalar-kortikal sistem uyaranların duygusal önemi ile ilgili bilginin kortekse taşınması, böylece sosyal davranışların biçimlenmesinde görev yapmaktadır (7). Bu sistemin bir parçası olan talamusun pulvinar çekirdeği, görsel uyaranların duygusal öneminin iletilmesinde ve ilgili uyaranın ilgisiz uyarandan ayırt edilmesinde görev yapmaktadır (196,197).

Muller ve arkadaşlarının yaptığı PET çalışmasında ise, cümleleri dinleme, tekrar etme ve oluşturma sırasında, otistik grupta sağ dentat nukleus, sol frontal bölge ve talamusta aktivitede azalma bulunmuştur (198).

Talamusun kortikotalamokortikal yolak aracılığı ile, bilgi işleme sürecinde görev yaptığı ve otizmde bilgi işleme sürecinde bozukluklar olduğu bilinmektedir. Cümle anlama görevi sırasında yapılan f MRI çalışmasında, talamusun bilişsel işlevlerde görev yaptığı bildirilmiştir (176).

Otizimde, talamusun incelendiği az sayıda MRS çalışması bulunmaktadır. Perich ve arkadaşları tarafından yapılan talamusun ¹H-MRS çalışmasında, işlev gören nöroaksonal dokunun belirteci olan NAA/Cre, 8-13 yaş arası otizmi olan grupta düşük bulunmuştur (199).

Yaş ortalaması 11.9 olan, 18 tane YİO çocuk ve ergen ile yapılan MRG ve 1H-MRS çalışmasında, otizm grubu ile sağlıklı kontroller arasında talamus hacmi açısından fark bulunmazken, otizm grubunda sol talamusta ölçülen NAA düzeyi anlamlı derecede düşük bulunmuştur (200)

Fetal hayattan itibaren kortekse uzanan talamik aksonlar kortekse ilk afferent uyarıyı göndererek, korteksin gelişmesini ve organize olmasını sağlarlar. Talamustan gelen girdilerin yetersiz olması kortikal nöronların farklılaşmasını engeller (201). Talamus aktivitesinin erken dönemden itibaren düzenli olması, gerekli sinapsları güçlendirerek, bağlantıların doğru bir şekilde oluşmasını ve nöral yolların organizasyonunu sağlar (202).

Talamusun görevlerinden biri de GABA'erjik inhibitör nöronlar ile uyarıların fazla miktarda kortekse ulaşmasını engellemektir. İnhibitör nöronların eksikliği durumunda da uyarı fazlalığı sebebiyle kortikal yapıların yeterince farklılaşması gerçekleşemez. Yapılan postmortem çalışmalarda otistiklerde prefrontal ve temporal lobda hücre kolonlarının daha küçük ve çok sayıda olduğu, ve hücrelerin dağınık yerleştiği tespit edilmiştir. Bu bulgunun talamusun uyarıyı yeterince inhibe edememesinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür (203).

Hayvan çalışmalarında, talamusun pulvinar çekirdeğinin görsel uyarının önemini değerlendirmede görev yaptığı gösterilmiştir (197). Sağlıklı insanlarda yapılan çalışmada, görsel uyarının değiştirilmesi ile, örneğin; duygusal ifade taşıyan yüzlere bakarken, sağ pulvinar çekirdek aktivitesinde artış tespit edilmiştir. Pulvinar aktivite, sağ amigdala aktivitesi ile ilişkili olup, bu iki yapı görsel uyarının emosyonel önemini değerlendirmede görev yapmaktadır (196).

Otizimde önemli ve dikkat çekici olan uyarıyı ayırt etme, bilgiyi birleştirme ve düzenlemeden oluşan bilgi işleme sürecinde bozukluklar olduğu bilinmektedir. Talamus, kortikal yapıların bilgiye ulaşma ve işleme şeklini etkilediğinden, otizmdeki bilgi işleme sürecindeki bozukluklar talamus ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (204).

Talamus, anatomik yerleşimi ve bağlantıları sebebiyle beyin fonksiyonunu yaygın olarak etkileyen subkortikal yapılardan birisidir. Subkortikal yapılardan biri olan amigdalanın otizmin ve AB'nin patobiyolojisindeki rolü, birçok çalışma ile büyük ölçüde aydınlatılmıştır. Fakat, amigdala gibi subkortikal bir yapı olan talamusun OB ve AB'deki rolünün araştırıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır (7).

Sonuç olarak; bilginin ve uyarıların alınması ve beyinde işlenmesi, gelişim sırasında korteksin organizasyonu ve farklılaşması, duyuşal kapılama, dikkat, bellek, konuşma, duyguları işleme gibi görevleri ve otizmde rolü olan diğere beyin bölgeleri ile olan bağlantıları sebebiyle talamus, OB ve AB'nin nörobiyolojisinde rol oynamaktadır. Fakat, mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Otizmde talamus hacminin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan iki tanesi YİO, bir tanesi AB olguları ile yapılmıştır. Bu çalışmalarda, YİO ve AB'de talamus hacmi sağlıklı kontrollerden farklı bulunmazken, sağlıklı kontrollerde tespit edilen talamus hacmi ile toplam beyin hacmi arasındaki doğru orantının YİO ve AB'de bulunmadığı tespit edilmiştir. Örneklem gruplarının çocuk, ergen ve erişkinlerden oluşması, yani yaş aralığının çok geniş tutulması bu çalışmaların ortak özelliği ve kısıtlılıklarıdır. Bu sebeple, çalışmamızda örneklemin sadece AB olan çocuk ve ergenlerden oluşması, böylece önceki çalışmalardan farklı olarak yaş aralığının daraltılması, tanı açısından homojen bir grup oluşturulması ve talamus hacminin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması hedeflenmiştir.

YİO ve AB'de talamusta hacimsel farklılık bulunmaması, histolojik, fonksiyonel ve nörokimyasal farklılıklar olmadığı anlamına gelmemektedir. MRS ile ölçülen metabolit konsantrasyonları, nöron bütünlüğü ve hücre metabolizması hakkında bilgi verdiğinden, MRS hücresel anormalliklerin görüldüğü, nörogelişimsel bozukluklar olan, otizm ve AB'nin nöropatolojisini anlamada değerli bir tekniktir (190). Ayrıca, non-invaziv olması, iyonize radyasyon içermemesi ve sağlığa bilinen bir zararının olmaması tekniğin diğere avantajlarıdır. Bildiğimiz kadarı ile, literatürde sadece AB olan çocuk ve ergenlerde talamustaki kimyasal metabolitlerin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı MRS çalışması bulunmamaktadır. Bu sebeple, hacim ölçümüne ek olarak ¹H-MRS ile talamustaki kimyasal metabolitler (NAA, Cho, Cre) değerlendirilmiştir.

2.11.AMAÇ

Bu çalışmanın amacı, AB olan çocuk ve ergenlerde, talamus hacminin, NAA, Cho, Cre konsantrasyonlarının ve oranlarının (NAA/Cho, NAA/Cre, Cho/Cre) sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması ve talamusun AB'nin nörobiyolojisindeki rolünün aydınlatılmaya çalışılmasıdır.

2.12.HİPOTEZLER

1. AB olan çocuk ve ergenlerde MRG ile değerlendiren talamus hacimleri sağlıklı kontrollere benzerdir. Talamus hacminin toplam beyin hacmine oranı AB olanlarda sağlıklı kontrollerden farklıdır.
2. AB olan çocuk ve ergenlerde ¹H-MRS ile değerlendirilen talamus metabolitlerinin konsantrasyonları ve birbirlerine oranları sağlıklı kontrollerden farklıdır.

3. YÖNTEM ve GEREÇLER

3.1.YÖNTEM

3.1.1.Örneklem Grubunun Oluşturulması

AB olguları polikliniğimizde takip edilen klinik örneklemden seçilmiştir. Örneklem grubu dahil edilme kriterlerini karşılayan 15 olgudan oluşmuştur.

Örneklem Grubuna Dahil Edilme Kriterleri

1. 6-18 yaş arası, erkek olması,
2. DSM-IV'e göre Asperger Bozukluğu tanısı alması,
3. IQ> 70 olması,
4. Sağ el dominansının olması.

Örneklem Grubundan Hariç Tutulma Kriterleri

1. Bilinen nörolojik veya santral sinir sistemini etkileyen medikal (genetik, metabolik, enfeksiyöz) hastalığın bulunması,
2. Kafa travması, asfiksi, epilepsi öyküsünün bulunması,
3. Manyetik Rezonans Görüntüleme için kontraendikasyon bulunması (kalp pili, protez kapak, hastanın uyumsuz olması vb.),
4. Eşlik eden psikotik bozukluk veya bipolar duygudurum bozukluğu bulunması.

Olguların bir kısmına poliklinik kontrolüne geldiklerinde ulaşılarak öngörüşme yapılmıştır. Olguların bir kısmı ise dosya kayıtlarından tespit edilerek telefon ile öngörüşme yapılmıştır. Öngörüşmede ebeveynler, çalışmanın amacı ve yapılacak olan işlemler hakkında bilgilendirilerek randevu verilmiştir. Telefon ile ulaşılmaya çalışılan olgulardan ikisine ulaşılamamıştır. Telefon görüşmesi yapılan dört ebeveyn çeşitli gerekçelerle çalışmaya katılmayı kabul etmemişlerdir. Polikliniğimize gelen ebeveynlerden, hasta bilgilendirme formunu okuyarak, onam formunu imzalamaları istenmiştir. Onay veren ebeveynlerden alınan bilgiler doğrultusunda araştırmacı tarafından, özgeçmiş, soygeçmiş, gelişim basamakları ve sosyodemografik özelliklerin değerlendirildiği sosyodemografik veri formu doldurulmuştur.

Cinsiyet ve el dominansına bağılı farklılıkları ortadan kaldırmak amacıyla sağ el dominansı olan erkek hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. El dominansı, çocuk ve ebeveyninden alınan bilgiye göre değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılmak üzere randevuya gelen olgulardan bir tanesi sol el dominansı olduğu için çalışma dışı bırakılmıştır. Daha sonra, klinik tanılarının değerlendirildiği psikiyatrik görüşme yapılmıştır. AB tanısı DSM-IV kriterlerine göre konulmuştur. Konuşma gecikmesi olan üç olgu YGB spektrumunda yer almakla beraber, AB tanı kriterlerini karşılamadıkları için çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Eşitlikler, Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi – Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (ÇDŞG-ŞY) [Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children-Present and Lifetime Version, K-SADS-PL] ile değerlendirilmiştir. AB tanısı konulan katılımcıların semptom şiddeti Otistik Davranış Kontrol Listesi (ODK) [Autistic Behaviour Checklist, ABC] ile değerlendirilmiştir. Katılımcıların psikometrik değerlendirmesi uzman psikolog tarafından, 16 yaşa kadar Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği-Yeniden gözden geçirilmiş formu (WÇZÖ) [Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised/ WISC-R] ile, 16 yaş üstü için Wechsler Erişkinler için Zeka Ölçeği- Yeniden gözden geçirilmiş formu (WEZÖ) [Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised/ WAIS-R] ile yapılmıştır. Toplam IQ puanı 70'in altında olan iki olgu çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu değerlendirmelerin ardından, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Radyoloji AD'de görevli araştırma görevlisi tarafından bilateral talamus hacmini değerlendirmek amacıyla MRG, bu bölgedeki beyin metabolitlerini değerlendirmek amacıyla MRS uygulanmıştır. Bir olgu MRG'ye koöper olamadığından çalışma dışı bırakılmıştır.

3.1.2.Kontrol Grubunun Oluşturulması

Kontrol grubu, genel pediatri polikliniğine başvuran, yaş, cinsiyet açısından örneklem grubu ile eşleştirilmiş, IQ açısından ise örneklem grubundan anlamlı farklılık göstermeyen, dahil edilme kriterlerini karşılayan, ailesi ve kendisinden onay alınan 15 sağlıklı gönüllüden oluşturulmuştur.

Kontrol Grubuna Dahil Edilme Kriterleri

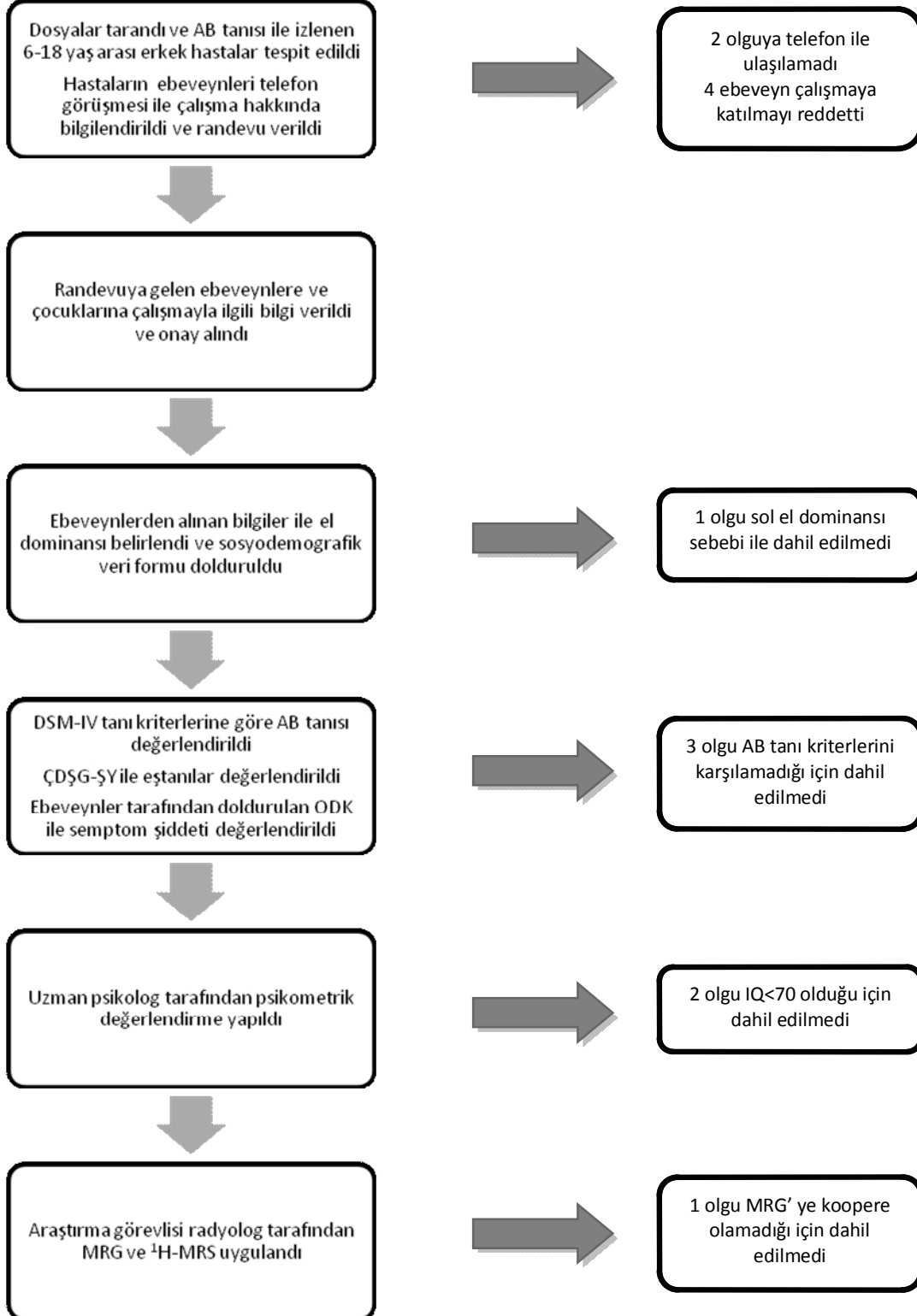
1. 6-18 yaş arası, erkek olması,
2. IQ> 70 olması,
- 3.. Sağ el dominansının olması.

Kontrol Grubundan Hariç Tutulma Kriterleri

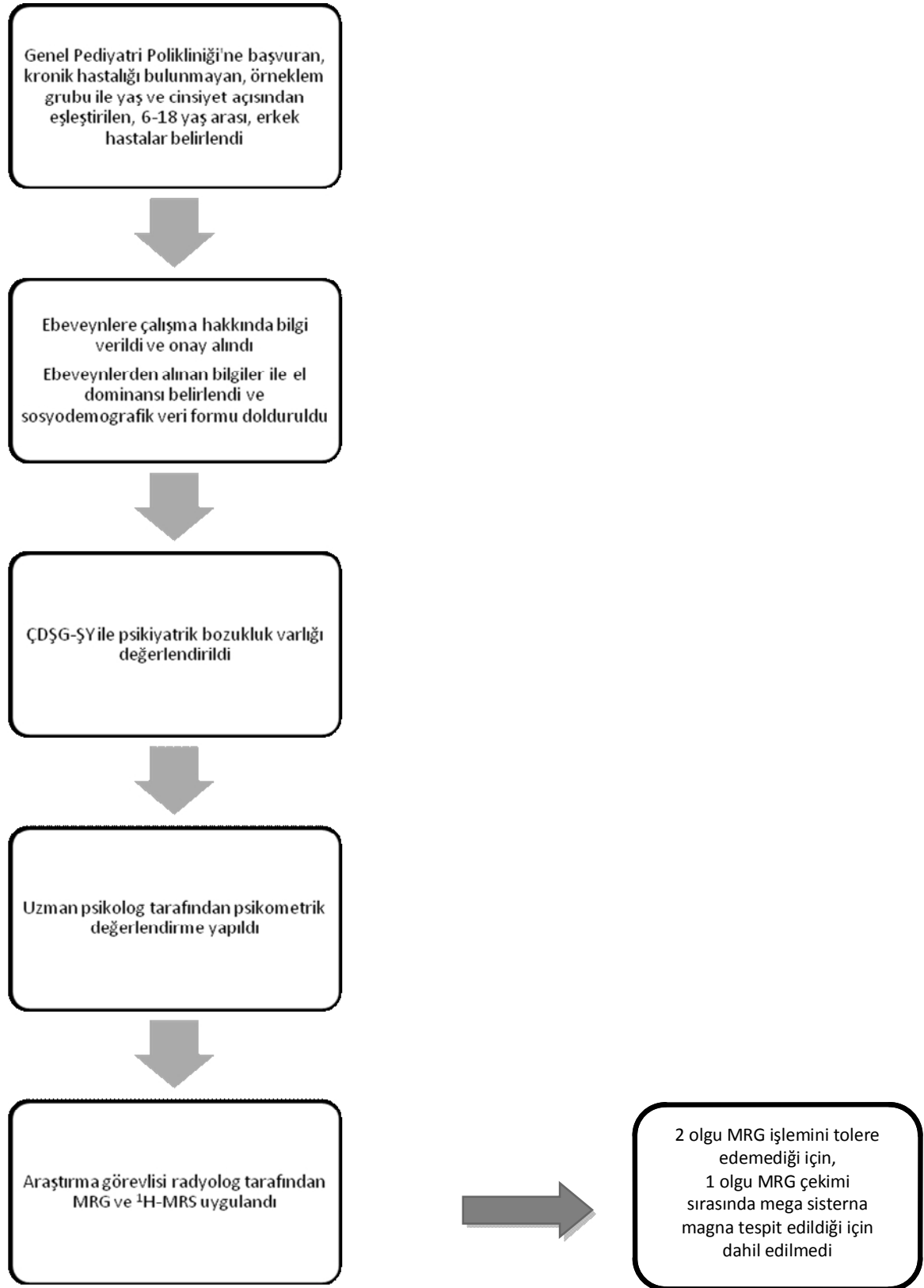
1. Nörolojik veya santral sinir sistemini etkileyen medikal (genetik, metabolik, enfeksiyöz) hastalığın bulunması,
2. Kafa travması, doğumda asfiksi, epilepsi öyküsünün bulunması,
3. Herhangi bir psikiyatrik bozukluk bulunması,
4. MRG için kontraendikasyon bulunması (kalp pili, protez kapak, hastanın uyumsuz olması vb.),
5. Birinci derece yakınlarında YGB, Mental Motor Retardasyon(MMR) veya şizofreni gibi nöropsikiyatrik bozukluk bulunması.

Örneklem grubuna benzer şekilde, ebeveynlerden alınan bilgiler doğrultusunda sosyodemografik veri formu doldurulmuş ve el dominansı belirlenmiştir. Daha sonra, ÇDŞG-ŞY ile psikiyatrik görüşme yapılmıştır. Katılımcıların psikometrik değerlendirmesi uzman psikolog tarafından, 16 yaşa kadar WÇZÖ ile, 16 yaş üstü için WEZÖ ile yapılmıştır. Ardından, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Radyoloji AD’de görevli araştırma görevlisi radyolog tarafından bilateral talamus hacmini değerlendirmek amacıyla MRG, bu bölgedeki beyin metabolitlerini değerlendirmek amacıyla MRS uygulanmıştır. Bir olguda MRG çekimi sırasında mega sisterna magna tespit edildiği için, iki olgu MRG işlemini tolere edemediği için çalışmaya dahil edilmemişlerdir.

ÖRNEKLEM GRUBU UYGULAMA AKIŞ ŞEMASI



KONTROL GRUBU UYGULAMA AKIŞ ŞEMASI



3.2.GEREÇLER

3.2.1.Sosyodemografik Veri Formu

Araştırmacı tarafından hazırlanan bu form (Ek – 1) ebeveynlerden alınan bilgilere göre araştırmacı tarafından doldurulmuştur. Veri formu dört bölümden oluşmaktadır:

1. Sosyodemografik bilgiler (çocuğun adı soyadı, cinsiyeti, doğum tarihi, adres ve telefon numarası, eğitim durumu, anne ve babanın her birinin yaşı, mesleği ve eğitim durumu, kardeş sayısı),
2. Özgeçmiş bilgileri (prenatal, natal, postnatal öykü, geçirilmiş hastalık, travma, cerrahi, ilaç kullanımı),
3. Çocuğun psikomotor gelişimi (yürüme, dil gelişimi, tuvalet eğitimi),
4. Soygeçmiş bilgileri (ailede psikiyatrik ve medikal hastalık öyküsü).

3.2.2.Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi – Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli (ÇDŞG – ŞY)(Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children – Present and Lifetime Version, K-SADS-PL)

Çocuk ve ergenlerin DSM – III – R ve DSM – IV tanı ölçütlerine göre geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptamak amacıyla Kaufman ve arkadaşları tarafından 1997 yılında geliştirilmiş olan yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur (205). Form üç bölümden oluşmaktadır. ‘Yapılandırılmış Başlangıç Görüşmesi’ olarak adlandırılan ilk bölümde çocuğun demografik bilgileri, sağlık durumu, şu anki yakınması, geçmişte aldığı psikiyatrik tedavilere ilişkin bilgilerle birlikte, çocuğun okuldaki durumu, hobileri, arkadaş ve aile ilişkileri gibi bilgiler edinilir. İkinci bölüm olan ‘Tanı Amaçlı Tarama Görüşmesi’ 200 kadar özgül belirti ve davranış değerlendirir. Her bir belirtiyi değerlendirmek için belirti tarayıcı sorular ve değerlendirme ölçütleri verilmiştir. Tarama görüşmesi ile pozitif belirtiler varsa tanıyı doğrulamak amacıyla 5 tanı alanında ek puanlama yapılmaktadır: Duygulanım Bozuklukları, Psikotik Bozukluklar, Anksiyete Bozuklukları, Davranış Bozuklukları, Madde

Kötüye Kullanımı ve Diğer Bozukluklar. Her bir ek belirti listesi, bozukluğun şimdiki ve geçmişteki en ağır ataklarını değerlendirmek üzere ölçütler içermektedir. Major Depresyon, Distimi, Mani, Hipomani, Siklotimi, Bipolar Bozukluk, Şizoaffektif Bozukluklar, Şizofreni, Şizofreniform Bozukluk, Kısa Tepkisel Psikoz, Panik Bozukluk, Agorafobi, Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu, Kaçınma Bozukluğu, Özgül Fobi, Sosyal Fobi, Aşırı Anksiyete//Yaygın Anksiyete Bozukluğu, Obsesif Kompulsif Bozukluk, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Davranım Bozukluğu, Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu, Enürezis, Enkoprezis, Anoreksiya Nervoza, Bulimia Nervoza, Geçici Tik Bozuklukları, Tourette Bozukluğu, Kronik Motor ya da Vokal Tik Bozukluğu, Alkol Kötüye Kullanımı, Madde Kötüye Kullanımı, Travma Sonrası Stres Bozukluğu ve Uyum Bozukluğu. Çocuğun şu anki işlev bozukluğunu belirlemek için düzenlenen üçüncü bölüm ise ‘Çocuklar İçin Genel Değerlendirme Ölçeği’ olarak adlandırılır (206).

ÇDŞG – ŞY’nin Türkçe çeviri ve geri çevirisi, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Gökler ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı’nda çalışan bir ekip tarafından ilk olarak Türkçeye çevrilmiş ve ÇDŞG – ŞY Türkçe Uyarlaması (ÇDŞG – ŞY – T) ortaya çıkmıştır. Bu uyarlamanın İngilizce geri-çevirisi yapıldıktan sonra gerekli gözden geçirme ve düzeltmeler yapılmıştır (206).

Geçerlilik güvenilirlik çalışması Gökler ve arkadaşları tarafından (2004) Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı’na başvuran 52 çocuk ve ergen ile yapılmıştır. Çocuk ve ergen psikiyatristleri tarafından DSM – IV ölçütlerine göre konulan, klinik tanıların ÇDŞG – ŞY – T ile yapılan görüşme sonucu konulan tanılarla olan uyumu (ortak görüş geçerliliği) istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Kappa değerleri, her iki görüşme arasındaki uyumun dışa atım bozuklukları için çok iyi (0,833), DEHB ve tik bozukluğu için iyi (0,721 ve 0,639), Duygulanım Bozuklukları, Anksiyete Bozuklukları ve KOKGB için ise orta derecede (0,561, 0,517 ve 0,458) olduğunu göstermiştir. ÇDŞG – ŞY – T ile yapılan görüşme sonucu konulan tanılarının diğer bir görüşme ile olan uyumu, istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (206).

Değerlendiriciler arası güvenilirlik açısından bakıldığında, kappa değerleri, her iki görüşmecisi arasındaki uyumun Dışa Atım Bozuklukları ve Tik Bozuklukları için çok iyi

(0,875 ve 0,733), DEHB ve Anksiyete Bozuklukları için iyi derecede (0,681 ve 0,625 olduğu ortaya konulmuştur. Test – tekrar test güvenilirliği açısından ise her iki görüşme arasındaki uyumun bu bozuklukların tümü için çok iyi derecede (DEHB için 0,984; Anksiyete Bozuklukları için 0,783; Dışa Atım Bozuklukları için 0,828; Tik Bozuklukları için 1,000) olduğu görülmüştür (206).

3.2.3. Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği-Yeniden gözden geçirilmiş formu (WÇZÖ) [Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised/ WISC-R] ve Wechsler Erişkinler için Zeka Ölçeği- Yeniden gözden geçirilmiş formu (WEZÖ) [Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised/ WAIS-R]

WÇZÖ, 6-16 yaş arası çocuklar için Wechsler tarafından geliştirilmiş bir zeka testidir (207). Türk çocukları için geçerliliği ve güvenilirliği yapılmıştır (208).

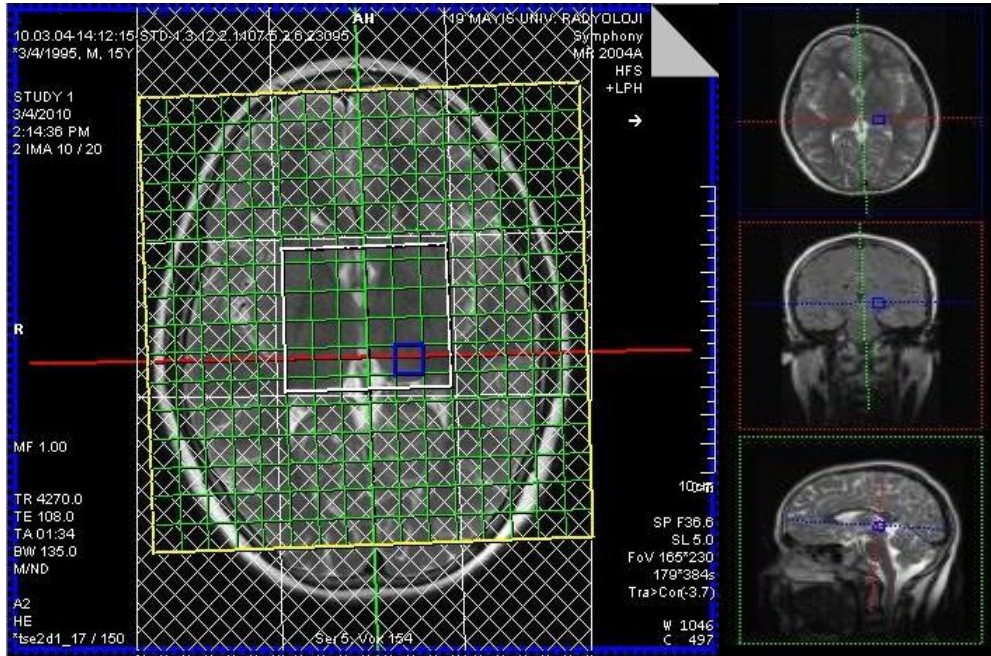
WEZÖ, 1955 yılında David Weschsler tarafından oluşturulmuştur (209). 16 yaş ve üstü için kullanılmaktadır. Bireysel olarak uygulanan bir zeka testidir. Sözel ve performans becerilerini ölçen 11 adet alt testten oluşmaktadır. Ölçeğin geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmış olmasına karşın Türkiye normları bulunmamaktadır. Türkçe çevirisi 1972 yılında Epir ve İskit tarafından gerçekleştirilmiştir (210).

3.2.4.Otizm Davranış Kontrol Listesi (ODK) [Autism Behavior Checklist-ABC]

Son yıllarda otizmi değerlendirme ve tarama amacıyla geliştirilen ölçeklerden biri de Otizm Davranış Kontrol Listesi'dir (ODK) [Autism Behavior Checklist-ABC]. Krug ve arkadaşları tarafından geliştirilen ölçek, pek çok ülkede otizmde tarama ve eğitimin değerlendirilmesi için sık kullanılan ölçeklerdendir (211). ODK, duygusal, ilişki kurma, beden ve nesne kullanımı, dil becerileri, sosyal ve öz bakım becerileri olmak üzere toplam beş alt ölçekten oluşan 57 maddelik bir değerlendirme aracıdır. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan ise 159'dur. ODK'nın en önemli avantajlarından biri, hem öğretmenlerden hem de ebeveynlerden bilgi almayı olanaklı kılan kolay uygulanabilir bir araç olmasıdır (212). Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması 2007 yılında yapılmıştır (213).

3.2.5.MRG ve MRS İşlemi

Tüm incelemeler 1,5 T manyetik alan gücüne sahip cihazda (Magnetom, Symphony – Quantum, Siemens, Erlangen, GERMANY) faz dizilimli kafa sarmalı kullanılarak supin pozisyonda gerçekleştirilmiştir. Katılımcılar çekim masasına baş tarafı magnet içinde ve önde olacak şekilde yatırılmıştır. İncelemeye pozisyonlama için T2A seriler ile üç düzlemde (aksiyel, koronal, sagittal) kesitler alınarak başlanmıştır. Elde olunan T2A kesitler üzerinden tüm beyni içerecek büyüklükte alan (FOV: Field Of View) kullanılarak, T2A aksiyel, T2A sagittal, FLAIR koronal ve Flash 3D görüntüler elde edilmiştir. Bilateral talamusları ve bazal ganglionları içine alacak şekilde multivoksel yöntemi kullanılarak spektroskopi kurulmuştur (şekil 4). Voksel boyutu 10x10x10 mm olarak belirlenmiştir. Cihaz tarafından otomatik olarak yapılan shimming ve su baskılama işlemlerinden sonra, CSI 2B SE, PRESS teknikleri kullanılarak, uzun TE süreli (135 ms), TR 1500 ms, voksel boyutu 1 cm³ olacak şekilde MR spektroskopi incelemesi gerçekleştirilmiştir.

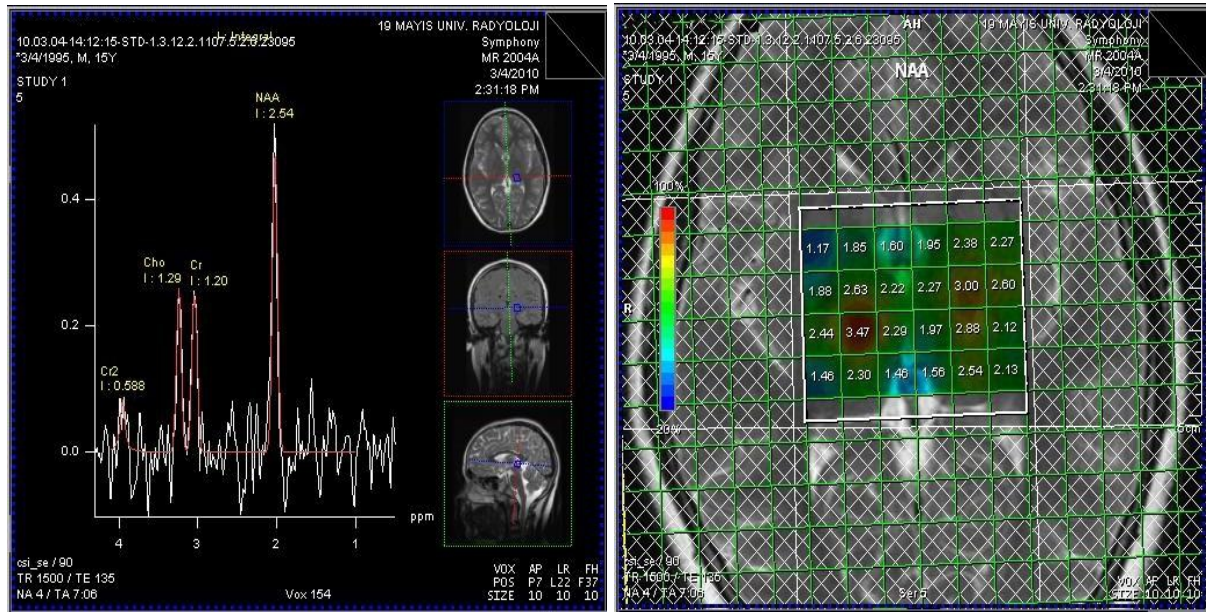


Şekil 4. Bilateral talamusları içine alacak şekilde spektroskopinin kurulması

3.3.VERİLERİN ANALİZİ

3.3.1. Metabolit Konsantrasyonlarının Değerlendirilmesi

Tüm görüntüler işlem sonrası analiz için iş istasyonuna (Leonardo, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany) aktarılmıştır. İnceleme sonrası değerlendirmeler ve tetkik sonrası işlemler (post processing) ile yapılan ölçümlerin tümü aynı hekim tarafından gerçekleştirilmiştir. Tüm görüntüler incelenerek kaydedilmiştir. Uzun TE (135 ms) değeri kullanılarak elde edilen multivoksel MRS datasının iş istasyonunda otomatik işlenmesi sonrası, bu TE değerinde görülebilen metabolitlerin rezonans lokalizasyonları saptanmıştır. NAA 2.02 ppm, Cr 3.02 ppm, Cho 3.22 ppm'de tanımlanmıştır. NAA, Cho, Cr düzeyleri ve oranları ölçülmüştür. Metabolit pikleri spektral eğri şeklinde ve kaynak MR görüntüsü üzerinde renk kodlamalı metabolit dağılım haritası oluşturularak kaydedilmiştir (şekil 5).



Şekil 5. Sol talamustan TE 135 ms'de elde edilen metabolit spektrumu ve NAA'ye ait renkli metabolit haritası

3.3.2.Hacim Ölçümleri

Talamus ve hemisfer hacimlerinin değerlendirilmesi Flash 3D görüntüler (TS=1mm, TR=11ms, TE=5,2ms, FOV=256 cm, matrix=224x256) kullanılarak yapılmıştır. Öncelikle, gruplara kör radyolog tarafından ImageJ bilgisayar programı kullanılarak talamus ve hemisfer alanları ölçülmüştür. Koronal kesitlerde talamusun ilk görüldüğü kesitten itibaren iki kesitte bir talamus alanları değerlendirilmiştir. Bir ile on arasında rastgele seçilen koronal bir kesitten itibaren, on kesitte bir hemisfer alanları değerlendirilmiştir. Talamus ve hemisfer alanlarının değerlendirilmesinin ardından, Cavalieri prensibi kullanılarak hacim hesaplamaları yapılmıştır.

Cavalieri prensibi, stereolojik yöntemlerde en sık kullanılan hacim hesaplama yöntemidir (214,215). Prensibin temeli, bilinen aralıklarla yapıdan sistematik rastgele olarak seçilen kalınlığı belli kesitlerin yüzeylerinden birinin alanının hesaplanması ve bu alanının, kesitin kalınlığı ile çarpılması ile o kesitin hacminin bulunması, diğer kesitler için benzer şekilde elde edilmiş hacim değerlerinin toplanması sonucu tüm yapının hacminin elde edilmesi esasına dayanmaktadır (216).

3.3.3.İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 15 yazılım programı kullanılmıştır. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren metabolit konsatrasyonları ve talamus hacimlerinin analizinde parametrik testler [Bağımsız Gruplar t-testi (Student t-testi), Eşleştirilmiş Gruplar t-testi], normal dağılım göstermeyen hemisfer hacimlerinin analizinde nonparametrik testler (Mann Whitney U testi) kullanılmıştır. Grupların sosyodemografik özellikler açısından karşılaştırılmasında Ki-kare Testi (beklenen frekansların göz başına beşten düşük olduğu durumlarda Fisher'in Kesin Testi) kullanılmıştır. Korelasyon analizleri Spearman Korelasyon Analizi ile yapılmıştır.

İlaç kullanan, ilaç kullanmayan ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Karıştırıcı faktörlerin değişkenler üzerine etkisini dışlamak için Kovaryans analizi (ANCOVA) kullanılmıştır. Tüm analizler için anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

3.4.ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, T.C. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından, 04.11.2009 tarihli ve 84 sayılı yazısı uyarınca etik açıdan uygun bulunmuştur.

3.5.BÜTÇE

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim dalında yapılan MRG ve MRS işlemlerine ait araştırma bedeli, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Destek fonu tarafından karşılanmıştır.

4. BULGULAR

4.1.SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Çalışmamızın örneklem grubuna dahil edilme kriterlerini karşılayan 15 tane erkek AB olgusu alınmıştır. Kontrol grubuna ise dahil edilme kriterlerini karşılayan, 15 tane erkek sağlıklı gönüllü alınmıştır. Kontrol grubundaki katılımcılar yaş bakımından örneklem grubu ile birebir eşleştirilmiş olup, her iki grup yaşları 7-18 arasında olan çocuk ve ergenlerden oluşmuştur. Her iki grubun yaş ortalaması $11,60 \pm 3,79$ olarak bulunmuştur. Örneklem ve kontrol grubunda yer alan katılımcıların yaş ve eğitim durumları tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Grupların sosyodemografik özellikleri

		Örneklem	Kontrol
Yaş		11,6± 3,79	11,6± 3,79
Eğitim durumu	İlkokul	%53,3 (8)	%53,3 (8)
	Ortaokul	%20,0 (3)	%20,0 (3)
	Lise	%26,7 (4)	%26,7 (4)

Örneklem ve kontrol grupları yaş bakımından birebir eşleştirilmiş olduğundan devam edilmekte olan okul açısından iki grubun birebir benzerlik gösterdiği görülmüştür. Ayrıca örneklem grubunun %6,7'sinin (n=1) özel eğitim almakta olduğu saptanmıştır

Örneklem ve kontrol grubu ebeveynlerin yaşı, eğitim durumu, iş durumu, medeni halleri açısından karşılaştırıldığında iki grubun ebeveynlerin sosyodemografik özellikleri açısından benzer oldukları görülmüştür. Ebeveynlerin sosyodemografik özellikleri tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Ebeveynlerin sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

		Örneklem	Kontrol		p
ANNELER					
Yaş		40,00± 5,08	37,87± 5,18	t= 1,138	0,265**
Eğitim durumu	≤ 8 yıl eğitim > 8 yıl eğitim	%60 (9) %40 (6)	%60 (9) %40 (6)	$\chi^2= 0$	1
İş durumu	Çalışmıyor Çalışıyor	%66,7 (10) %33,3 (5)	%93,3 (14) %6,7 (1)		0,169*
BABALAR					
Yaş		42,73± 4,44	39,40± 4,98	t= 1,933	0,063**
Eğitim durumu	≤ 8 yıl eğitim > 8 yıl eğitim	%26,6 (4) %73,3 (11)	%20 (3) %80 (12)		1*
İş durumu	Çalışmıyor Çalışıyor	%6,7 (1) %93,3 (14)	%13,3 (2) %86,7 (13)		1*
Anne babanın medeni durumu	Birlikte Boşanmış	%93,3 (14) %6,7 (1)	%100 (15) %0		1*

(Ki-kare testi , * Fisher'in kesin testi, ** T testi)

4.2.ÖZGEÇMİŞ ve SOYGEÇMİŞ ÖZELLİKLERİ

Örneklem ve kontrol grubu prenatal, natal ve postnatal özellikler açısından değerlendirilmiştir. Her iki grupta gebelikte ilaç kullanımı ve tıbbi hastalık saptanmamıştır. Doğum şekli ve doğum zamanı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Gruplarda doğumda asfiksi öyküsü saptanmazken, örneklem grubunda bir olguda sarılık sebebiyle küvozde kalma öyküsü saptanmıştır. Grupların prenatal, natal ve postnatal özellikleri ve istatistiksel değerlendirme sonuçları tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Grupların prenatal, natal ve postnatal özellikleri

		Örneklem	Kontrol	x ²	p
PRENATAL ÖZELLİKLER					
Gebelikte tıbbi hastalık		%0	%0		
Gebelikte ilaç kullanımı		%0	%0		
NATAL ÖZELLİKLER					
Doğum şekli	Normal doğum Sezeryan	%53,3 (8) %46,7 (7)	%66,7 (10) %33,3 (5)	0,139	0,709
Doğum zamanı	Term Pre / Postterm	%80 (12) %20 (3)	%86,7 (13) %13,3 (2)		1 *
POSTNATAL ÖZELLİKLER					
Doğumda asfiksi		%0	%0		
Küvozdde kalma		%6,7 (1)	%0		1 *

(Ki-kare testi; * Fisher'in kesin testi)

Yürüme, kelime söyleme, cümle kurma ve tuvalet eğitimi kazanma şeklindeki gelişim basamakları incelendiğinde iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca grupların geçirilmiş tıbbi hastalık, travma, cerrahi öyküsü ve soygeçmiş özellikleri açısından da benzer oldukları görülmüştür. Bu özellikler tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9. Grupların özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri

	Örneklem	Kontrol	t	p
GELİŞİM BASAMAKLARI				
Yürüme	13,20± 2,73	13,07± 1,43	0,167	0,869
Kelime söyleme	16,27± 5,43	13,73± 4,63	1,374	0,180
Cümle kurma	27,60± 8,72	22,40± 4,79	2,023	0,056
Tuvalet eğitimi	25,20± 8,75	22,80± 3,36	0,991	0,335
ÖZGEÇMİŞ ÖZELLİKLERİ				
Tıbbi hastalık öyküsü	%6,7 (1)	%0		1 *
Travma, cerrahi öyküsü	%0	%0		
SOYGEÇMİŞ ÖZELLİKLERİ				
Ailede tıbbi hastalık öyküsü	%6,7 (1)	%0		1 *
Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü	%13,3 (2)	%0		0,483*

(T testi, * Fisher'in kesin testi)

4.3.KOMORBİD PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR ve İLAÇ KULLANIMI

Örneklem grubunda AB'ye eşlik eden psikiyatrik bozukluklar ÇDŞG-ŞY kullanılarak yapılan yarı yapılandırılmış psikiyatrik görüşme ile değerlendirilmiştir.

Olguların %86,7'sinde (n=13) en az bir komorbid psikiyatrik bozukluk tespit edilmiş olup %13,3'ü (n=2) herhangi bir komorbid tanı almamıştır. Örneklem grubunun %33,3'ünde (n=5) bir tane, %46,7'sinde (n=7) iki tane, %6,7'sinde (n=1) dört tane komorbid psikiyatrik tanı tespit edilmiştir. Örneklem grubundaki komorbid psikiyatrik bozukluklar ve kullanmakta oldukları ilaçlar tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10. AB olgularındaki komorbid psikiyatrik bozukluklar ve ilaç kullanımı

Olgu	Komorbid Psikiyatrik Bozukluklar	Kullanmakta olduğu ilaç
1	DEHB (kombine)	Metilfenidat 36mg/gün
2	DEHB (dikkat eks.), Tourette Bzk.	Metilfenidat 36mg/gün, Risperidon 2mg/gün
3	DEHB (kombine)	Metilfenidat 18mg/gün
4	OKB	Fluoksetin 40mg/gün
5	DEHB (dikkat eks.), Enkopresis	Metilfenidat 36mg/gün
6	Davranım Bzk.	Risperidon 1mg/gün, Sertralin 25mg/gün
7	Depresif Bzk., Tik Bzk.	Fluoksetin 20mg/gün
8	OKB	Risperidon 1mg/gün, Sertralin 25mg/gün
9	DEHB (kombine), KOKGB	İlaç kullanmıyor
10	OKB, Tourette Bzk.	İlaç kullanmıyor
11	DEHB (kombine), Tik Bzk., YAB, ÖF	İlaç kullanmıyor
12	DEHB (kombine), ÖF	İlaç kullanmıyor
13	Komorbid tanı yok	İlaç kullanmıyor
14	Komorbid tanı yok	İlaç kullanmıyor
15	DEHB (kombine), KOKGB	İlaç kullanmıyor

Olguların %60'ı (n=9) en az bir yıkıcı davranım bozukluğu tanısı almıştır. DEHB sıklığı %53,3 (n=8), KOKGB sıklığı %13,3 (n=2), DB sıklığı %6,7 (n=1) olarak bulunmuştur. DEHB tanısı alanların %75'inin (n=6) kombine alt tip, %25'inin (n=2) dikkat eksikliği alt tipi olduğu görülmüştür.

Olguların %33,3'ünde (n=5) en az bir tane anksiyete bozukluğu saptanmıştır. OKB sıklığı %20 (n=3), özgül fobi sıklığı %13,3 (n=2), YAB sıklığı %6,7 (n=1) olarak bulunmuştur.

Tik bozukluğu sıklığı %26,7 (n=4) olarak saptanmıştır. Tik bozukluğu olanların 2 tanesinde (%13,3) Tourette bozukluğu, 1 tanesinde (%6,7) kronik motor tik bozukluğu, 1 tanesinde (%6,7) geçici tik bozukluğu tespit edilmiştir.

Depresif bozukluk sıklığı %6,7 (n=1), dışa atım bozukluğu sıklığı %6,7 (n=1) olarak bulunmuştur.

Örneklem grubunu oluşturan AB olgularının %53,3'ünün (n=8) psikotrop ilaç kullanmakta olduğu, %47,7'sinin ilaç kullanmadığı (n=7) tespit edilmiştir. İlaç kullananların %62,5'inin (n=5) bir, %37,5'inin iki (n=3) psikotrop ilaç kullandığı görülmüştür. İlaç kullanmayan olgulardan %42,8'inin (n=3) ilk başvurusu olduğu için henüz önerilen ilacı kullanmaya başlamadıkları, %28,6'sının (n=2) önerilen ilaçları kullanmadığı, %28,6'sının (n=2) ilaçsız takip edildiği öğrenilmiştir. Ortalama ilaç kullanma süresi $18,25 \pm 13,66$ ay olarak bulunmuştur.

4.4.PSİKOMETRİK DEĞERLENDİRME

4.4.1.IQ Puanları

Örneklem ve kontrol gruplarının WÇZÖ ve WEZÖ sonucu elde edilen sözel, performans ve toplam IQ puanları değerlendirilmiştir. Gruplar karşılaştırıldığında sözel IQ, performans IQ ve toplam IQ açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir (tablo 11).

Tablo 11. Grupların IQ puanları

	Örneklem			Kontrol			t	p
	Ort±SD	Med.	Değer Aralığı	Ort±SD	Med.	Değer Aralığı		
Sözel IQ	102,87± 14,99	107	74-122	101,93± 7,57	101	85-116	0,215	0,832
Performans IQ	99,93± 16,45	104	72-120	99,00± 10,03	99	84-116	0,188	0,853
Toplam IQ	102,33± 15,90	110	70-120	100,60± 9,45	99	87-115	0,363	0,720

(T testi)

4.4.2.ODK Puanları

Örneklem grubunun semptom şiddetini değerlendirmek amacıyla ebeveynler tarafından doldurulan ODK' nın alt ölçek puanları ve toplam puanı hesaplanmıştır. Yapılan değerlendirme sonucunda örneklem grubunu oluşturan AB olgularının ODK toplam puanının 3 ile 40 arasında değiştiği, ortalama değerinin $18,06 \pm 10,18$ olduğu görülmüştür. ODK alt ölçek ve toplam puanları tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Örneklem grubunun ODK alt ölçek ve toplam puanı

	Örneklem		
	Ort±SD	Med.	Değer Aralığı
Duyusal puan	1,26±1,62	0	0-4
İlişki kurma puanı	6,33±5,16	4	0-17
Beden ve nesne kullanımı puanı	2,33±3,37	0	0-10
Dil becerileri puanı	3,73±3,73	2	0-11
Sosyal ve öz bakım becerileri puanı	4,40±2,79	4	0-9
Toplam puan	18,06±10,18	17	3-40

4.5.METABOLİT KONSANTRASYONLARI

Yapılan ^1H -MRS ile örneklem ve kontrol grubunun sağ ve sol talamuslarındaki metabolit konsantrasyonları ve metabolit konsantrasyonlarının birbirlerine oranları değerlendirilmiştir.

Örneklem ve kontrol grubu arasında sağ ve sol talamusta ölçülen NAA, Cho, Cre konsantrasyonları ve bu metabolit konsantrasyonlarının birbirlerine oranları (NAA/Cho, NAA/Cre, Cho/Cre) açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Metabolit konsantrasyonları, oranları ve istatistiksel analiz sonuçları tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13. Grupların metabolit konsantrasyonları ve oranları açısından karşılaştırılması

	Örneklem			Kontrol			t	p
SAĞ TALAMUS METABOLİTLERİ	Ort ± SD	Med.	Değer Aralığı	Ort ± SD	Med.	Değer aralığı		
NAA konsantrasyonu	3,24± 0,60	3,35	2,3- 4,07	3,21± 0,76	3,25	1,82- 4,46	0,139	0,890
Cho konsantrasyonu	1,85± 0,66	1,80	0,73- 3,71	1,98± 0,36	1,94	1,41- 2,60	0,608	0,548
Cre konsantrasyonu	1,80± 0,39	1,65	1,36- 2,79	1,74± 0,45	1,80	0,81- 2,32	0,328	0,745
NAA/Cho oranı	1,89± 0,59	1,73	1,02- 3,11	1,62± 0,29	1,72	1,05- 2,05	1,514	0,146
NAA/Cre oranı	1,87± 0,48	1,88	1,02-2,76	1,91± 0,43	2,03	1,07- 2,57	0,226	0,823
Cho/Cre oranı	1,07± 0,44	1,14	0,49-2,18	1,22± 0,41	1,22	0,67- 2,16	0,898	0,377
SOL TALAMUS METABOLİTLERİ								
NAA konsantrasyonu	3,30± 0,53	3,29	2,42- 4,22	3,31± 0,73	3,27	2,07- 4,21	0,026	0,979
Cho konsantrasyonu	1,78± 0,41	1,86	0,92- 2,34	1,90± 0,43	2,01	0,90- 2,67	0,775	0,445
Cre konsantrasyonu	1,82± 0,54	1,82	1,11- 2,99	1,93± 0,33	1,89	1,5- 2,54	0,624	0,538
NAA/Cho oranı	1,94± 0,50	1,77	1,41- 3,23	1,79± 0,41	1,79	1,20- 2,58	0,846	0,406
NAA/Cre oranı	1,92± 0,46	2,07	1,07- 2,61	1,75± 0,45	1,80	0,88- 2,47	0,961	0,345
Cho/Cre oranı	1,03± 0,29	1,05	0,33- 1,46	1,02± 0,32	1,09	0,38- 1,42	0,095	0,925

(T testi)

Örneklem grubunun sağ talamusunda ölçülen NAA, Cho, Cre konsantrasyonları sol talamusta ölçülen metabolit konsantrasyonları ile karşılaştırılmıştır. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda sağ ve sol talamus arasında NAA (p= 0,608), Cho (p= 0,747) ve Cre (p=0,831) konsantrasyonları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Benzer şekilde kontrol grubunun sağ ve sol talamusunda ölçülen NAA (p= 0,329), Cho (p= 0,575) ve Cre (p= 0,319) konsantrasyonları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

İlaç kullanan ve kullanmayan olguların metabolit konsantrasyonları birbirleriyle ve kontrol grubu ile Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı

görülmüştür. [Sağ talamus NAA, (p= 0,123); sol talamus NAA, (p= 0,267); sağ talamus Cho, (p= 0,299); sol talamus Cho, (p= 0,290); sağ talamus Cre, (p= 0,688); sol talamus Cre, (p= 0,615)]

4.6.HACİM ÖLÇÜMLERİ

Örneklem ve kontrol grubu arasında sağ talamus, sol talamus ve toplam talamus hacmi açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Örneklem ve kontrol grubunda ölçülen talamus hacimleri tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo 14. Grupların sağ, sol ve toplam talamus hacmi açısından karşılaştırılması

	Örneklem			Kontrol			t	p
	Ort ± SD	Med.	Değer aralığı	Ort ± SD	Med.	Değer aralığı		
Sağ talamus hacmi	5,80± 0,59	5,85	4,97-6,69	5,79± 0,63	5,75	4,61- 6,64	0,045	0,965
Sol talamus hacmi	5,55± 0,59	5,47	4,72-6,40	5,68± 0,57	5,81	4,45- 6,53	-0,61	0,547
Toplam talamus hacmi	11,37±1,19	11,32	9,69-13,0	11,48±1,18	11,52	9,06- 13,12	-0,279	0,783

(T testi)

Örneklem ve kontrol grubu arasında sağ hemisfer, sol hemisfer ve toplam beyin hacmi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Hemisfer ve toplam beyin hacimleri tablo 15’de gösterilmiştir.

Tablo 15. Grupların hemisfer ve toplam beyin hacmi açısından karşılaştırılması

	Örneklem			Kontrol			z	p
	Ort ± SD	Med.	25p-75p	Ort ± SD	Med.	25p-75p		
Sağ hem. hacmi	598,83± 83,0	560,3	547,7-667,3	609,46± 48,77	621,85	584,8- 644,1	-0,394	0,713
Sol hem. hacmi	589,19± 83,29	552,3	532,5-651,3	599,25± 50,72	611,90	571,1- 629,2	-0,436	0,683
Toplam beyin hacmi	1188,03±166,17	1111,3	1080,3-1318	1208,72±99,32	1235,11	1157-1273,4	-0,436	0,683

(Mann Whitney U Testi)

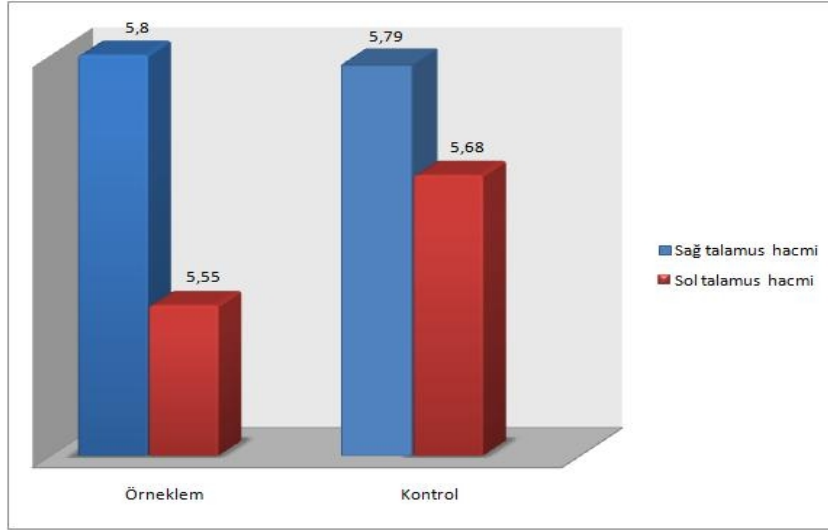
Gruplar kendi içinde sağ ve sol talamus hacimleri açısından karşılaştırılmıştır. Örneklem grubunda sağ talamus hacmi ile sol talamus hacmi arasında anlamlı farklılık saptanırken ($p<0,01$), kontrol grubunda sağ ve sol talamus hacimleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,064$) (tablo 16 ve şekil 6).

Tablo 16. Grupların kendi içinde sağ ve sol talamus hacmi açısından karşılaştırılması

	Sağ talamus hacmi	Sol talamus hacmi	t	p
Örneklem	5,80± 0,59	5,55± 0,59	9,723	<0,001*
Kontrol	5,79± 0,63	5,68± 0,57	2,010	0,064

(T testi) * $p < 0,001$

Sağ ve sol talamus hacimleri arasında kontrol grubundan farklı olarak örneklem grubunda anlamlı farklılık saptandığı için gruplar lateralite indeksi [(sol talamus hacmi- sağ talamus hacmi) / (sol talamus hacmi+ sağ talamus hacmi) × 100] açısından da karşılaştırılmıştır. Örneklem grubunun lateralite indeksi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($t=-2,301$, $p=0,029$). Örneklem grubunun lateralite indeksi ile ODK altölçek ve toplam puanları arasındaki ilişki incelendiğinde, dil becerileri puanı ile lateralite indeksi arasında orta derecede ve anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r =0,537$, $p=0,039$)



Şekil 6. Örneklem ve kontrol grubunda sağ ve sol talamus hacimleri

Toplam beyin hacminin ve beden büyüklüğünün talamus hacmi üzerine olası etkisini ortadan kaldırmak için gruplar talamus hacimlerinin hemisfer hacimlerine oranları (sağ talamus hacmi/ sağ hemisfer hacmi, sol talamus hacmi/ sol hemisfer hacmi, toplam talamus hacmi/ toplam beyin hacmi) açısından karşılaştırılmıştır. Hacim oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (tablo 17).

Tablo 17. Grupların hacim oranları açısından karşılaştırılması

	Örneklem	Kontrol	t	p
Sağ talamus/ sağ hemisfer	%0,97± 0,08	%0,95± 0,09	0,712	0,482
Sol talamus/ sol hemisfer	%0,94± 0,75	%0,95± 0,09	-0,095	0,925
Toplam talamus/ toplam hemisfer	%0,96± 0,07	%0,95± 0,09	0,325	0,748

(T testi)

Sağ talamus hacmi ile sol talamus hacmi arasındaki ilişki incelendiğinde hem örneklem grubunda ($r = 0,960$, $p < 0,01$) hem de kontrol grubunda güçlü ve anlamlı korelasyon ($r = 0,961$, $p < 0,01$) olduğu görülmüştür. Benzer şekilde sağ hemisfer ile sol hemisfer hacmi arasında örneklem ($r = 0,996$, $p < 0,01$) ve kontrol grubunda ($r = 0,954$, $p < 0,01$) güçlü ve anlamlı korelasyon saptanmıştır. Talamus ve hemisfer hacimleri ile yaş ve IQ puanları arasındaki ilişki incelendiğinde iki grupta da herhangi bir korelasyon olmadığı görülmüştür. Korelasyon analizlerinin sonuçları tablo 18 ve 19’da gösterilmiştir.

Tablo 18. Örneklem grubunda hacimler, yaş ve IQ puanları arasındaki korelasyonlar

	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1.Sağ talamus	.960** .000	.757** .001	.771** .001	.968** .000	.757** .001	-.079 .779	.284 .305	.504 .056	.472 .075
2.Sol talamus		.783** .001	.792** .000	.979** .000	.783** .001	-.104 .713	.132 .638	.456 .088	.341 .213
3.Sağ hemisfer			.996** .000	.754** .000	1**	.144 .608	.063 .825	.357 .191	.197 .482
4.Sol hemisfer				.771** .001	.996** .000	.153 .585	.105 .708	.379 .164	.233 .404
5.Toplam talamus					.754** .001	-.058 .838	.250 .368	.489 .064	.431 .109
6.Toplam hemisfer						.144 .608	.063 .825	.357 .191	.197 .482
7.Yaş							-.202 .470	.101 .720	-.122 .665
8.Sözel IQ								.497 .060	.904** .000
9.Performans IQ									.792** .000
10.Toplam IQ									1

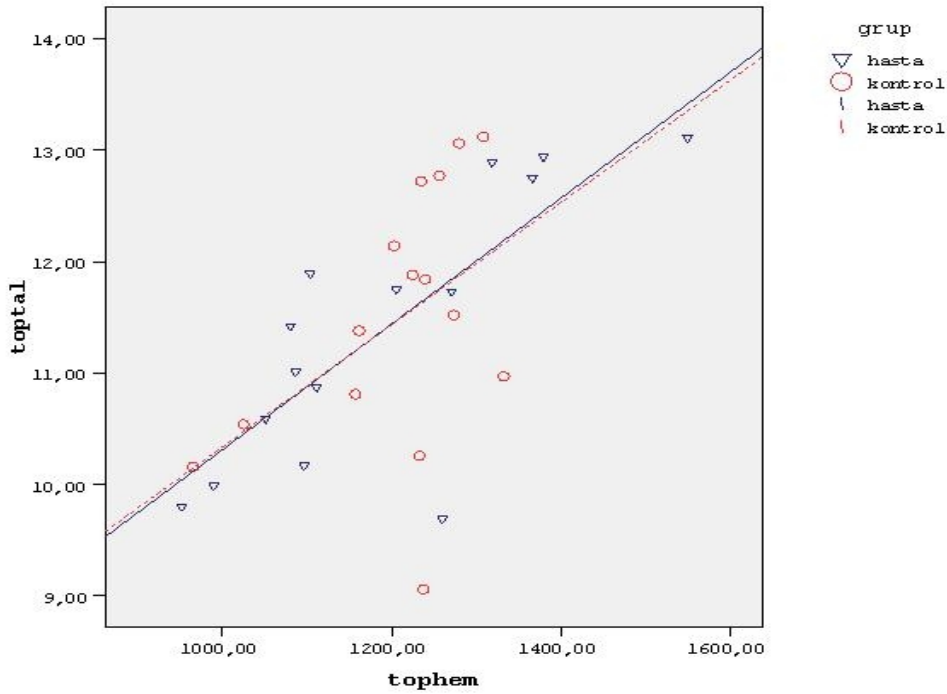
(Spearman Korelasyon analizi) * Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlı, ** Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlı
 (2: sağ talamus, 3: sağ hemisfer, 4: sol hemisfer, 5: toplam talamus, 6: toplam hemisfer, 7: yaş, 8: sözel IQ,
 9: performans IQ, 10: toplam IQ)

Tablo 19. Kontrol grubunda hacimler, yaş ve IQ puanları arasındaki korelasyonlar

	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1.Sağ talamus	.961** .000	.786** .001	.517* .048	.973** .000	.786** .001	-.425 .114	-.046 .871	.250 .368	.141 .617
2.Sol talamus		.681** .001	.702** .004	.996** .000	.681** .005	-.431 .109	-.102 .717	.218 .434	.098 .727
3.Sağ hemisfer			.954** .000	.704** .003	.996** .000	-.078 .784	-.063 .824	.329 .230	.354 .195
4.Sol hemisfer				.554* .032	.957** .000	.016 .954	.079 .780	.385 .157	.440 .101
5.Toplam talamus					.518* .048	-.408 .132	-.057 .839	.247 .375	.143 .611
6.Toplam hemisfer						-.060 .833	-.041 .884	.329 .230	.365 .181
7.Yaş							.347 .205	-.141 .616	.088 .756
8.Sözel IQ								.347 .204	.642** .010
9.Performans IQ									.888** .000
10.Toplam IQ									1

(Spearman Korelasyon analizi) * Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlı, ** Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlı
 (2: sağ talamus, 3: sağ hemisfer, 4: sol hemisfer, 5: toplam talamus, 6: toplam hemisfer, 7: yaş, 8: sözel IQ,
 9: performans IQ, 10: toplam IQ)

Talamus hacmi ile beyin hacmi arasındaki ilişki incelendiğinde; toplam talamus hacmi ile toplam beyin hacmi arasında örneklem grubunda güçlü ve anlamlı korelasyon ($r=0,754$, $p<0,01$), kontrol grubunda orta derecede ve anlamlı korelasyon ($r=0,518$, $p=0,048$) saptanmıştır. Toplam talamus hacmi ile beyin hacmi arasındaki pozitif korelasyonlar şekil 7’de gösterilmiştir.



Şekil 7. Örneklem ve kontrol grubunda toplam talamus hacmi- toplam beyin hacmi ilişkisi

Talamus hacmi ile toplam beyin hacmi arasında her iki grupta anlamlı korelasyon saptandığı için toplam beyin hacminin talamus hacmi üzerine karıştırıcı etkisini ortadan kaldırmak amacıyla kovaryans analizi (ANCOVA) yapılmıştır. Böylece örneklem ve kontrol grubu düzeltilmiş talamus hacimleri açısından karşılaştırılmıştır. İki grup arasında düzeltilmiş talamus hacmi açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,953$).

İlaç kullanan ve kullanmayan olguların talamus ve hemisfer hacimleri birbirleriyle ve kontrol grubu ile Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldığında üç grup arasında anlamlı fark

olmadığı görülmüştür [Sağ talamus hacmi, (p= 0,957); sol talamus hacmi, (p= 0,691); toplam talamus hacmi, (p= 0,849); sağ hemisfer hacmi, (p= 0,789); sol hemisfer hacmi, (p= 0,742); toplam beyin hacmi, (p= 0,770)].

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada AB olan çocuk ve ergenlerin bilateral talamus metabolit konsantrasyonları ve hacimleri yaş, cinsiyet ve IQ bakımından benzerlik gösteren sağlıklı kontroller ile karşılaştırılmıştır.

YGB olgularında talamus hacminin değerlendirildiği çalışmalar incelendiğinde yazında yer alan beş çalışmadan üçünde örneklemelerin çocuk, ergen ve erişkinlerden oluştuğu yani yaş aralığının çok geniş olduğu (11,12,195), birinde ise örneklemin erişkin hastalardan oluştuğu (13) görülmüştür. Bildiğimiz kadarı ile literatürde çocuk ve ergenlerde talamus hacminin ve metabolitlerinin değerlendirildiği bir tane çalışma bulunmaktadır ve örneklemini YİO olgularından oluşmuştur (200). Yazında yer alan son çalışmalarda, beyin bölgelerinde hacimsel değişikliklerin farklı gelişimsel basamaklar sırasında ortaya çıktığı, beyin hacmindeki artışın özellikle erken çocukluk döneminde görüldüğü ve yaş ilerledikçe farklılığın azaldığı bildirilmektedir (145,146). Bu sebeple bizim çalışmamızda örneklem grubunun yaş aralığı önceki çalışmalara nazaran daha dar tutulmuştur. Örneklem grubunun yaş aralığı 7-18 arasında olup, ortalaması $11,6 \pm 3,79$ olarak bulunmuştur. Yaş ve cinsiyete bağlı hacimsel değişiklikleri ortadan kaldırmak amacıyla çalışmamıza benzer yayınlarda olduğu gibi (11,195,200), sadece erkek cinsiyetinde olan olgular seçilerek, örneklem ve kontrol grubu yaş bakımından birebir eşleştirilmiştir. Gruplar yaş bakımından birebir eşleştirildiğinden, eğitim durumu bakımından da birebir benzerlik gösterdiği görülmüştür. Ebeveynlerin sosyodemografik özellikleri değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Yazında yer alan bazı çalışmalarda otizm ve AB'de prenatal ve perinatal komplikasyonların daha fazla görüldüğü (52,66-68), düşük doğum ağırlığı (73), prematür ve postmatür doğum (66), ileri anne yaşının (73) AB ile ilişkili risk faktörleri olabileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda yer alan örneklem grubu prenatal ve perinatal özellikler açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir.

Örneklem ve kontrol grubu yürüme, kelime, cümle söyleme ve tuvalet eğitimi becerilerini kazanma yaşı açısından değerlendirilmiştir. Yazında, AB olgularında bir yaşından önce yürümeye başlamanın nadiren görüldüğü, bir kısmının beklenen zamanda yürümeye

başladığı, bir kısmında ise yürüme gecikmesi olduğu bildirilmiştir. ICD-10 ve DSM-IV tanı kriterlerinde bulunmamakla beraber, bazı çocuklarda hafif veya belirgin konuşma gecikmesi veya karşılıklı konuşmada yetersizlik olabileceği belirtilmiştir (75). Çalışmamızda örneklem grubunun kelime ve iki kelimelik cümle söylemeye başlama ve tuvalet eğitimini kazanma yaşı kontrol grubuna göre daha geç olmakla beraber, gelişim basamaklarının hiçbirinde iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızda AB tanısı DSM-IV tanı kriterlerine göre konulduğundan konuşma gecikmesi olan olgular hariç tutulmuştur. Ayrıca gruplar mental motor retardasyonu olmayan ve IQ puanı bakımından benzer olan olgulardan oluşturulmuştur. Bu sebeple gruplar arasında konuşmaya başlama yaşı ve diğer gelişim basamakları açısından anlamlı fark bulunmaması beklenen bir sonuçtur.

AB’de komorbid psikiyatrik bozuklukların bulunması bir istisna değil neredeyse bir kuraldır (217). Ghaziuddin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada AB olgularının %65’inde komorbid psikiyatrik bir bozukluk olduğunu, DEHB ve depresyonun en sık komorbid tanımlar olduğunu bildirmişlerdir (112). AB’de komorbidite oranının yüksek olması ve çalışmamızın çoğunlukla komorbid duruma bağlı başvurusu olan klinik örneklem üzerinde yapılması sebebiyle psikotik bozukluk ve bipolar bozukluk harici komorbid durumların varlığı dışlama kriteri olarak alınmamıştır. Bizim çalışmamızda örneklem grubu ile ÇDŞG-ŞY ile yapılan yarı yapılandırılmış görüşme sonucunda komorbid psikiyatrik bozukluk oranı %86,7; en sık komorbid bozukluklar sıklık sırasına göre yıkıcı davranım bozuklukları, anksiyete bozuklukları ve tik bozuklukları olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda DEHB’nin, YGB olgularında en sık görülen psikiyatrik bozukluklardan biri olduğu bulunmuştur (218). Klin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, AB olgularında DEHB sıklığı % 58 olarak bildirilmiştir (219). Yazında yer alan bilgilere benzer şekilde çalışmamızda DEHB sıklığı %53,3 olarak tespit edilmiş olup, DEHB örneklem grubundaki en sık komorbid bozukluktur. İkinci en sık komorbid bozukluk OKB (%20), üçüncü sıradaki komorbid bozukluklar ÖF (%13,3), Tik Bozukluğu (%13,3) ve KOKGB (%13,3) olarak bulunmuştur. Leyfer ve arkadaşlarının OB tanısı alan çocuk ve ergenlerde ÇDŞG-ŞY kullanarak yaptığı çalışmada komorbidite oranının %72 olduğu, en sık eş tanımların ÖF (%44,3), OKB (%37,2) ve DEHB (% 30,6) olduğu bildirilmiştir (220). Çalışmamızın sonuçları genel hatları ile yazında yer alan komorbidite çalışmaları ile uyumlu olmakla beraber, örneklem sayımızın az olması sonuçlar hakkında genelleme yapmayı güçleştirmektedir.

Çalışmamızda her iki grubun sözel, performans ve toplam IQ'ları değerlendirilerek, yazında yer alan benzer çalışmalarda olduğu gibi IQ'nun özellikle beyin hacmi üzerine muhtemel etkisini ortadan kaldırmak amacıyla IQ bakımından benzer gruplar oluşturulmuştur. (11,12). Örneklem grubunun semptom şiddeti ODK ile değerlendirilmiş, toplam puan ortalama $18,06 \pm 10,18$ bulunmuştur. Yapılan psikometrik değerlendirmeler sonucunda, beklenildiği üzere örneklemimizin otistik spektrum içinde hafif düzeyde semptomlar gösteren, konuşma gecikmesi olmayan, bilişsel becerileri ve sözel iletişim becerileri iyi olan grubu temsil ettiği görülmüştür.

Çalışmamızda, AB olgularında talamusun kimyasal, hücresel özelliklerini ve metabolik süreçlerini değerlendirmek amacıyla örneklem ve kontrol grubu bilateral talamus metabolitleri açısından karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında NAA, Cho, Cre metabolitlerinin konsantrasyonları ve oranları açısından anlamlı farklılık olmadığı bulunmuştur. YGB'de talamus metabolitlerinin araştırıldığı çalışmalar incelendiğinde, yazında yer alan çalışmaların (185,199,200,221) tamamında örneklem gruplarının OB olgularından oluştuğu, sadece AB örnekleminde yapılan çalışma bulunmadığı görülmüştür. Bu çalışmalar ve bizim çalışmamızın özellikleri tablo 20'de özetlenmiştir.

Tablo 20. Talamus metabolitlerinin değerlendirildiği çalışmaların özellikleri

<i>Çalışmalar</i>	<i>Tanı</i>	<i>Yaş</i>	<i>Sayı Cinsiyet</i>	<i>IQ</i>	<i>Bulgular</i>
Friedman ve ark.(2003)	OB kontrol	4 (3-4) 3,5 (3-4)	38 E, 7 K 11E, 2 K	Bilgi yok	Sağ talamus NAA ↓ Sol talamus Cre ve Cho ↓
Perich ve ark. (2002)	OB kontrol	0-13 yaş 0-13 yaş	31, cinsiyet? 15, cinsiyet?	Bilgi yok	NAA/Cre ↓ (8-13 yaş grubunda)
Hardan ve ark. (2008)	YİO kontrol	11,9 (8-15) 11,6 (8-15)	18 E 16 E	IQ>70 grupların IQ'ları farklı	Sol talamus NAA ↓
Levitt ve ark. (2003)	OB kontrol	10,4 (5-16) 11,7 (7-16)	18 E, 4 K 10 E, 10K	IQ>70 grupların IQ'ları farklı	Kontrol grubu ile fark yok
Çalışmamız	AB kontrol	11,6 (7-18) 11,6 (7-18)	15 E 15 E	IQ>70 grupların IQ'ları benzer	Kontrol grubu ile fark yok

Friedman ve arkadaşlarının 3-4 yaş arası çocuklarda yaptıkları çalışmada, OB olan grupta sağ talamusta NAA konsantrasyonu, sol talamusta Cre ve Cho konsantrasyonları anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Yazarlar, bu sonucun otizmde erken çocukluk döneminde nöronal apoptozis ve budanmadaki yetersizlik sonucu nöron yoğunluğunda artma olduğu bilgisini desteklemediğini, aksine kortikal kolumnar organizasyonun bozulduğu ve hücre sayısının azaldığı bilgisiyle uyumlu olduğunu bildirmişlerdir (185).

Perich ve arkadaşlarının çalışmasında örneklem grubu yaş aralığına göre üç gruba (0-3 yaş grubu, 4-7 yaş grubu, 8-13 yaş grubu) ayrılmıştır. Talamusta ölçülen metabolit konsantrasyonları açısından kontrol grubu ile anlamlı fark saptanmazken ise NAA/Cre oranı

sadece 8-13 yaş arası grupta düşük bulunmuştur. Bu bulgu, nöronal maturasyon sürecinin ergenlikte bozulduğu şeklinde yorumlanmıştır (199).

Hardan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 8-15 yaş arası YİO olgularında sol talamusta NAA düzeyi düşük bulunmuştur. Yazarlar bu sonucun, nöron sayısında ve/veya işlevselliğindeki azalmaya bağlı olabileceğini bildirilmişlerdir (200).

Levitt ve arkadaşlarının 5-16 yaş arası OB olguları ile yaptığı çalışmada örneklem ve kontrol grubu arasında talamus metabolitleri arasında farklılık olmadığı gösterilmiştir (221). Bizim çalışmamızın sonuçları bu çalışmanın sonuçları ile uyumludur. Metabolit konsantrasyonları bakımından farklılık olmaması talamusun işlevselliğinin tamamen normal olduğu anlamına gelmemektedir. Yapılan çalışmalar otizmde nöronal ve kortikal organizasyonda, sinaps oluşumunda, nörotransmisyonunda anormallikler olduğunu göstermiştir (164).

Yazında yer alan talamusun MRS çalışmalarının sonuçların birbirleriyle ve bizim çalışmamızla farklılık göstermesinin çalışmalardaki örneklem sayılarının yetersiz olması, örneklemeleri oluşturan olguların semptom dağılımı, semptom şiddeti, IQ, yaş ve cinsiyet bakımından çeşitlilik göstermesi, kullanılan radyolojik yöntemlerin farklı olması gibi metodolojik farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda AB olan çocuk ve ergenlerde bilateral talamus ve hemisfer hacimleri değerlendirilerek sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. YGB spektrumunda talamus hacminin araştırıldığı çalışmalar incelendiğinde, yazında yer alan beş çalışmadan sadece bir tanesinde örneklem AB olgularından oluştuğu görülmüştür (195). Örneklem grubunun talamus ve hemisfer hacimleri ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark bulunmaması tüm çalışmaların ortak sonucudur (11,12,13,195,200). Bizim çalışmamızda yazındaki çalışmalarla uyumlu şekilde talamus ve hemisfer hacimleri açısından örneklem ve kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. YGB’lerde talamus hacminin incelendiği çalışmalar ve bizim çalışmamız tablo 21’de özetlenmiştir.

Tablo 21. Talamus hacimlerinin değerlendirildiği çalışmaların özellikleri

<i>Çalışmalar</i>	<i>Tanı</i>	<i>Yaş</i>	<i>Cinsiyet</i>	<i>IQ</i>	<i>Örneklemde talamus-beyin hacmi ilişkisi</i>	<i>Örneklemde sağ-sol talamus ilişkisi</i>	<i>Grupların talamus ve beyin hacmi</i>
Haznedar ve ark.(2006)	YİÖ, AB kontrol	27,7 (17-55) 28,8 (20-56)	15E, 2K 15E, 2K	IQ>70 IQ farklı	Bilgi yok	Bilgi yok	Fark yok
Hardan ve ark. (2006)	YİÖ kontrol	19,3 (8-45) 18,6 (9-43)	38E, 2K 39E, 2K	IQ>70 IQ benzer	Korelasyon yok	Pozitif korelasyon Lateralite indeksinde fark yok	Fark yok
Hardan ve ark. (2008)	AB kontrol	16,4 (10-35) 17,3 (9-33)	12E 12E	IQ>70 IQ benzer	Korelasyon yok	Lateralite indeksinde fark yok	Fark yok
Tsatsanis ve ark.(2003)	YİÖ kontrol	21 (11-37) 18,1 (10-30)	12 E 12 E	IQ>70 IQ benzer	Korelasyon yok	Pozitif korelasyon Hacim farkı anlamlı	Fark yok
Hardan ve ark. (2008)	YİÖ kontrol	11,9 (8-15) 11,6 (8-15)	18 E 16 E	IQ>70 IQ farklı	Pozitif korelasyon	Bilgi yok	Fark yok
Çalışmamız	AB kontrol	11,6 (7-18) 11,6 (7-18)	15 E 15 E	IQ>70 IQ benzer	Pozitif korelasyon	Pozitif korelasyon Hacim farkı anlamlı Lateralite indeksi farklı	Fark yok

Yazında yer alan çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda, talamus hacmi ile toplam beyin hacmi arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmamızda talamus hacmi ile beyin hacmi arasında örneklem ve kontrol grubunda pozitif korelasyon saptanmıştır. Yazındaki çalışmalardan üç tanesinde, kontrol grubundaki talamus hacmi ile toplam beyin hacmi arasındaki pozitif korelasyonun örneklem grubunda bulunmadığı ve talamus hacminin beyin hacmindeki artışa oranla sabit kaldığı tespit edilmiş olup, bu durumun kortikal yapılar ile subkortikal yapılar arasındaki bağlantıların yetersiz olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür

(11,12,195). Örneklem ve kontrol gruplarının yaş aralığının çok geniş olması ve erişkin hastaların da dahil edilmesi bu üç çalışmanın ortak özelliği olup, sonuçlarının birbirine benzer olmasına yol açmış olabilir.

Hardan ve arkadaşlarının 8-15 yaş arası YİO olguları yaptığı çalışmada ise talamus hacmi açısından gruplar arasında fark bulunmazken, talamus hacmi ile toplam beyin hacmi arasında hem kontrol hem örneklem grubunda pozitif korelasyon saptanmıştır (200). Bizim çalışmamızın yaş aralığı bu çalışmaya benzer olup, sonuçlarımız bu çalışmanın sonuçları ile uyumludur. Katılımcıları çocuk, ergen ve erişkinlerden oluşan üç çalışmanın sonuçlarının birbirine benzemesi fakat, çocuk ve ergen yaş grubunda yapılan Hardan ve arkadaşlarının çalışması ile bizim çalışmamızdan farklı olması dikkat çekicidir. Bu farklılık, çalışmalarda katılımcıların yaş aralıklarının farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmaların sonuçları YİO ve AB olan çocuk ve ergenlerde talamus hacmi ile toplam beyin hacmi arasında sağlıklı kontrollerdeki gibi pozitif korelasyon olduğu, bu korelasyonun yaş ilerledikçe kaybolduğu şeklinde yorumlanabilir. Talamus hacmi erken dönemlerde beyin hacmi ile orantılı şekilde büyürken, gelişimi bir yerde duraklamaya uğruyor olabilir. Bu durum, otizmin gelişimsel bir bozukluk olmasından ve beyin bölgelerinin hacimlerindeki değişikliklerin gelişim dönemlerine özgü olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda sağ ve sol talamus hacmi arasındaki ilişki de incelenmiştir. Örneklem ve kontrol grubunda sağ ve sol talamus hacmi arasında pozitif ve güçlü korelasyon saptanmıştır. Örneklem grubunda kontrol grubundan farklı olarak, sağ ve sol talamus hacmi arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür. Ayrıca örneklem grubunun lateralite indeksi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Hardan ve arkadaşlarının 8-45 yaş arası YİO olguları ile yaptığı çalışmada, sağ ve sol talamus hacmi arasında örneklem ve kontrol grubunda güçlü ve pozitif korelasyon olduğu fakat, lateralite indeksi açısından fark olmadığı bildirilmiştir (12). Hardan ve arkadaşlarının 10-35 yaş arası AB olguları ile yaptığı çalışmada da benzer şekilde lateralite indeksi açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır (195).

Tsatsanis ve arkadaşlarının çalışmasında, sağ talamus ile sol talamus hacmi arasında örneklem grubunda orta derecede, kontrol grubunda güçlü pozitif korelasyon saptanmıştır. Sağ ve sol talamus arasındaki hacim farkı otizm grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (11). Bizim çalışmamızda benzer şekilde, kontrol grubundan farklı olarak sağ ve sol talamus hacmi arasında anlamlı farklılığın yanı sıra, lateralite indeksi ile değerlendirilen talamus asimetrisinin örneklem grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiş olup, sonuçlarımız bu çalışma ile uyumludur. Tsatsanis ve arkadaşları otizm grubundaki asimetri artışının otizmde beyin bölgeleri arasında olması gereken büyüklük orantısının bulunmamasından kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir (11).

Chugani ve arkadaşlarının, 4-11 yaş arası, ağır semptomlar gösteren, düşük fonksiyonlu OB olguları ile yaptığı PET çalışmasında, otizm grubunda dentato-talamo-kortikal yolakta seratonin sentezinde asimetri olduğu bildirilmiştir (222). Bu çalışmada sol frontal korteks ve sol talamusta seratonin sentezinin azaldığı, kontralateral serebellumun dentat çekirdeğinde ise arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmayı takiben, ifade edici dil becerileri algılayıcı dil becerilerine göre daha iyi olan, mental retardasyonu bulunmayan, erişkin YİO olguları ile yapılan PET çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir. YİO grubunda, algılayıcı ve ifade edici konuşma görevi sırasında, sol frontal korteks ve sol talamus aktivitesinde azalma olduğu görülmüştür (198). Bu çalışmaların sonucu olarak yazarlar, seratonin sentezinin sol dentato-talamo-kortikal yolakta asimetric olarak azalmış olmasını, otizmde görülen algılayıcı ve ifade edici dil bozuklukları ve duyuşal işleme alanındaki bozukluklar ile ilişkilendirmişlerdir. ICD-10 ve DSM-IV’de bulunmamakla beraber, AB olan bireylerde, artikulasyon bozukluğu, konuşmanın içeriğini anlamada, karşılıklı konuşmada güçlük olduğu, ses tonu, vurgulama ve ses düzeyini ayarlamakta anormallikler olduğu bilinmektedir (75). Bizim çalışmamızda, sağlıklı kontrollerden farklı olarak, AB grubunda sol talamus hacminin sağa göre anlamlı ölçüde küçük olduğu ve sağ-sol asimetrisinin kontrollerden anlamlı olarak büyük olduğu bulunmuştur. Ayrıca örneklem grubunda lateralite indeksi ile ODK dil becerileri puanı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgu, PET çalışmalarında tespit edilen sol talamus aktivitesinde ve seratonin sentezindeki azalma ile ilişkili olabilir ve AB olgularında görülen hafif düzeydeki konuşma bozukluklarının ve duyuşal belirtilerin patofizyolojisini açıklayabilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda, AB olan çocuk ve ergenlerin talamus metabolitleri ve hacmi bakımından sağlıklı kontrollerle anlamlı farklılık göstermediği bulunmuştur. AB grubunda talamus hacmi ile beyin hacmi arasında sağlıklı kontrollerde olduğu gibi anlamlı pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. Çocuk ve ergenlerde yapılan çalışmalardan farklı olarak, erişkin yaş grubunu da içine alan örneklemelerde yapılan çalışmalarda pozitif korelasyonun bulunmamasının, gelişim sırasında talamusun hacim artışının duraklamasından kaynaklanıyor olabilir. Bu bulgu, otizm gibi gelişimsel bozuklukların nörobiyolojisini anlamada uzunlamasına çalışmaların önemini göstermektedir.

Çalışmamızda, AB grubunda talamusta sağ-sol asimetrisinin kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde büyük olduğu, lateralite indeksinin olguların dil becerilerindeki bozukluk ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu sonuç, otizmin patofizyolojisinde rol oynadığı gösterilen dentato-talamokortikal-yolak asimetrisi ile ilişkili olabilir ve AB’de görülen hafif düzeydeki konuşma bozukluğunu açıklayabilir.

AB grubunda, talamus metabolitleri ve hacmi bakımından sağlıklı kontrollerle anlamlı fark bulunmaması, altta yatan mekanizmanın beyin bölgelerinin metabolizması ya da büyüklüğü ile ilişkili olmaktan çok, nöronlar ve beyin bölgeleri arasındaki bağlantılardaki anormallikten kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

AB ve kontrol grubu arasında talamusta hacimsel ve metabolit konsantrasyonları açısından farklılık bulunmaması, histolojik ve fonksiyonel farklılıklar olmadığı anlamına gelmemektedir. Yapılan çalışmalar otizmde nöronal ve kortikal organizasyonda, sinaps oluşumunda, nörotransmisyonunda anormallikler olduğunu göstermiştir (164). Yazında yer alan çalışmaların ve bizim çalışmamızın sonuçları, talamustaki patolojinin makroskopik olmaktan çok, hücresel ve moleküler düzeyde olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda örneklem grubunun tanı bakımından homojen olması, grupların yaş, cinsiyet bakımından birebir eşleştirilmiş olması, IQ bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunmaması çalışmamızın güçlü yönleridir. Çalışmamızın kesitsel olması, klinik örnekleme yapılması, sadece erkek olgulardan oluşması, örneklem sayısının az olması, komorbiditesi ve ilaç kullanımı olan olguların dahil edilmesi çalışmamızın kısıtlılıkları olup, sonuçlar hakkında genelleme yapmayı güçleştirmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition. Text revision, DSM-IV. 1994; Washington, DC
2. WHO. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research. 1993; Geneva: WHO.
3. Ozonoff S. Executive functions in autism. In Schopler E, Mesibov GB, editors. Learning and Cognition in Autism. 1995; New York: Plenum Press, pp 199–219.
4. Zilbovicius M, Garreau B. Delayed maturation of the frontal cortex in childhood autism. *Am J Psychiatry* 1995;152:248–252.
5. Abell, F., Krams, M. The neuroanatomy of autism: a voxel-based whole brain analysis of structural scans. *Neuroreport* 1999;10 (8), 1647–1651.
6. Aylward, E.H., Minshew, N.J. MRI volumes of amygdala and hippocampus in nonmentally retarded autistic adolescents and adults. *Neurology* 1999;53 (9), 2145–2150.
7. Schultz RT, Romanski LM, Tsatsanis KD. Neurofunctional models of autistic disorder and asperger syndrome: Clues from neuroimaging. In: Klin A, Volkmar FR, Sparrow SS, editors. Asperger Syndrome. 2000; New York: Guilford Pres.
8. Bachevalier J. The contribution of medial temporal lobe structures in infantile autism: A neurobehavioral study in primates. In: Bauman ML, Kemper TL, editors. The Neurobiology of Autism. 1994; Baltimore: Johns Hopkins University Press, 146–169.
9. Bauman ML, Kemper TL. Neuroanatomic observations of the brain in autism. In: Bauman ML, Kemper TL, editors. The Neurobiology of Autism. 1994; Baltimore: Johns Hopkins University Press, 119–145.
10. Piven J, Bailey J, Ranson BJ, Arndt S. No difference in hippocampus volume detected on magnetic resonance imaging in autistic individuals. *J Autism Dev Disord* 1998; 28:105–110.
11. Tsatsanis, K. D., Rourke, B. P., Klin, A., Volkmar, F. R., Cicchetti, D., & Schultz, R. Reduced thalamic volume in high functioning individuals with autism *Biological Psychiatry*, 2003; 53:121–129.
12. Hardan, A. Y., Girgis, R. R., Adams, J., Gilbert, A. R., Keshavan, M. S., & Minshew, N. J. Abnormal brain size effect on the thalamus in autism. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2006; 147:145–151.

13. Haznedar, M. M., Buchsbaum, M. S., Hazlett, E. A., LiCalzi, E. M., Cartwright, C., & Hollander, E. Volumetric analysis and three-dimensional glucose metabolic mapping of the striatum and thalamus in patients with autism spectrum disorders. *American Journal of Psychiatry*, 2006; 163:1252–1263.
14. Courchesne E, Saitoh O, Yeung-Courchesne R, Press GA, Lincoln AJ, Haas RH, Schreibman L. Abnormality of cerebellar vermal lobules VI and VII in patients with infantile autism: Identification of hypoplastic and hyperplastic subgroups with MR imaging. *Am J Roentgenology* 1994; 162:123–130.
15. Piven J, Nehme E, Simon J, Barta P, Pearlson G, Folstein SE. Magnetic resonance imaging in autism: Measurement of the cerebellum, pons, and fourth ventricle. *Biol Psychiatry* 1992; 31:491–504.
16. Katz LC, Shatz CJ. Synaptic activity and the construction of cortical circuits. *Science* 1996; 274:1133–1138.
17. Paus T, Zatorre RJ, Hofle N, Caramanos Z, Gotman J, Petrides M, Evans AC. Time-related changes in neural systems underlying attention and arousal during the performance of an auditory vigilance task. *J Cogn Neurosci* 1997; 9:392–408.
18. Bentivoglio M, Aggleton JP, Mishkin M. The thalamus and memory formation. In: Steriade M, Jones EG, McCormick DA, editors. *Thalamus: Experimental and Clinical Aspects*, Vol. 2. Oxford, UK: Elsevier, 1997; 689–720.
19. Nadeau SE, Crosson B. Subcortical aphasia. *Brain Lang* 1997; 58:355–402.
20. Reiman EM, Lane RD, Ahern GL, Schwartz GE, Davidson RJ, Friston KJ, et al. Neuroanatomical correlates of externally and internally generated human emotion. *Am J Psychiatry* 1997; 154:918–925.
21. Asperger H. Die ‘Autistic Psychopathen’ im Kindesalter. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1944; 117:76–136.
22. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 1943; 2: 217–253.
23. Ssucharewa GE. Die schizoiden Psychopathien im Kindesalter. *Monatschrift für Psychiatrie und Neurologie* 1926; 60:235–61. In German.
24. Wolff S. *Loners: The Life Path of Unusual Children*. 1995; London: Routledge.
25. Wing L. Asperger’s syndrome: a clinical account. *Psychological Medicine* 1981; 11:115–29.
26. Gillberg IC, Gillberg C. Asperger syndrome: some epidemiological considerations: a research note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1989; 30:631–8.

27. Gillberg C. Clinical and neurobiological aspects of Asperger syndrome in six family studies. In U Frith, *Autism and Asperger Syndrome* 1991; 122–46. Cambridge: Cambridge University Press.
28. Szatmari P, Bremner R, Nagy J. Asperger's syndrome: a review of clinical features. *Can J Psychiatry* 1989; 34(6):554–560.
29. Leekam SR, Libby S, Wing L, et al. Comparison of ICD-10 and Gillberg's criteria for Asperger syndrome. *Autism* 2000; 4(1):11–28.
30. Miller JN, Ozonoff S. Did Asperger's cases have Asperger Disorders? A research note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1997;38:247–51.
31. Hippler K, Klicpera C. A retrospective analysis of the clinical case records of “autistic psychopaths” diagnosed by Hans Asperger and his team at the University Children's Hospital, Vienna. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2003; 358(1430):291–301.
32. Mattila ML, Kielinen M, Jussila K, et al. An epidemiological and diagnostic study of asperger syndrome according to four sets of diagnostic criteria. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46(5):636–646.
33. Gillberg C. Asperger Syndrome in 23 Swedish children. [Developmental Medicine & Child Neurology](#) 1989;31(4):520-531.
34. Ghaziuddin M, Butler E. Clumsiness in autism and Asperger Syndrome: a further report. *J Intellectual Disability Research* 1998;42(1):43-48.
35. Sponheim E, Skjeldal O. Autism and related disorders: epidemiological findings in a Norwegian study using ICD-10 diagnostic criteria. *J Autism Dev Disord* 1998; 28(3): 217–227.
36. Ehlers S, Gillberg C. The epidemiology of Asperger syndrome. A total population study. *J Child Psychol Psychiatry* 1993; 34(8):1327–1350.
37. Williams JG, Higgins JP, Brayne CE. Systematic review of prevalence studies of autism spectrum disorders. *Arch Dis Child* 2006; 91(1):8–15.
38. Mattila ML, Kielinen M, Jussila K, et al. An epidemiological and diagnostic study of asperger syndrome according to four sets of diagnostic criteria. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46(5):636–646.
39. Lauritsen M, Pederson C, Mortensen P. The incidence and prevalence of pervasive developmental disorders: a Danish population-based study. *Psychol Med* 2004; 34:1339–1346.
40. Attwood T, 2000. Asperger syndrome: some common questions: do girls have a different expression of the syndrome? Available at: www.asperger.org/asperger/asperger_questions.htm#girls. Accessed August 30, 2007.

41. Kopp S, Gillberg C. Girls with social deficits and learning problems: autism, atypical Asperger syndrome or a variant of these conditions. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1992; 1(2):89–99.
42. Asperger H. Autistic psychopathy in childhood. *Autism and Asperger's Syndrome*. 1 ed. Cambridge, U.K.: Cambridge University Press, 1991:37–92.
43. Folstein SE, Rosen-Sheidley B. Genetics of autism: complex aetiology for a heterogeneous disorder. *Nat Rev Genet* 2001; 2(12):943–955.
44. Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism. *Pediatrics* 2004; 113(5): e472–e486.
45. Folstein S, Santangelo S. Does Asperger syndrome aggregate in families? In: Klin A, Volkmar Fred R, Sparrow Sara S, eds. *Asperger Syndrome*. New York: The Guilford Press, 2000:161–168.
46. Piven J, Palmer P, Jacobi D, et al. Broader autism phenotype: evidence from a family history study of multiple-incidence autism families. *Am J Psychiatry* 1997; 154(2): 185–190.
47. Ghaziuddin M. A family history study of Asperger syndrome. *J Autism Dev Disord* 2005; 35(2):177–182.
48. Bailey A, Le CA, Gottesman I, et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* 1995; 25(1):63–77.
49. Sung YJ, Dawson G, Munson J, et al. Genetic investigation of quantitative traits related to autism: use of multivariate polygenic models with ascertainment adjustment. *Am J Hum Genet* 2005; 76(1):68–81.
50. Wing L. Asperger's syndrome: a clinical account. *Psychol Med* 1981; 11(1):115–129.
51. Van Krevelen DA. Early infantile autism and autistic psychopathy. *J Autism Child Schizophr* 1971; 1(1):82–86.
52. Gillberg C, Cederlund M. Asperger syndrome: familial and pre- and perinatal factors. *J Autism Dev Disord* 2005; 35(2):159–166.
53. Ylisaukko-oja T, Nieminen-von WT, Kempas E, et al. Genome-wide scan for loci of Asperger syndrome. *Mol Psychiatry* 2004; 9(2):161–168.
54. Blackman JA, Selzer SC, Patil S, et al. Autistic disorder associated with an isodicentric Y chromosome. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33(2):162–166.

55. Gillberg C, Wahlstrom J. Chromosome abnormalities in infantile autism and other childhood psychoses: a population study of 66 cases. *Dev Med Child Neurol* 1985; 27(3):293–304.
56. Nicolson R, Bhalerao S, Sloman L. 47,XXX karyotypes and pervasive developmental disorders. *Can J Psychiatry* 1998; 43(6):619–622.
57. Thomas NS, Sharp AJ, Browne CE, Skuse D, Hardie C, Dennis NR. Xp deletions associated with autism in three females. *Hum Genet* 1999; 104(1):43–48.
58. Jamain S, Quach H, Betancur C, et al. Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat Genet* 2003; 34(1): 27–29.
59. Laumonnier F, Bonnet-Brilhault F, Gomot M, et al. X-linked mental retardation and autism are associated with a mutation in the NLGN4 gene, a member of the neuroligin family. *Am J Hum Genet* 2004; 74(3):552–557.
60. Talebizadeh Z, Lam DY, Theodoro MF, et al. Novel splice isoforms for NLGN3 and NLGN4 with possible implications in autism. *J Med Genet* 2006; 43(5):e21.
61. Roberts RC, Xu L, Roche JK, et al. Ultrastructural localization of reelin in the cortex in post-mortem human brain. *J Comp Neurol* 2005; 482(3):294–308.
62. Fatemi SH. Reelin glycoprotein: structure, biology and roles in health and disease. *Mol Psychiatry* 2005; 10(3):251–257.
63. Roman GC. Autism: transient in utero hypothyroxinemia related to maternal flavonoid ingestion during pregnancy and to other environmental antithyroid agents. *J Neurol Sci* 2007; 262(1–2):15–26.
64. Zhang H, Liu X, Zhang C, et al. Reelin gene alleles and susceptibility to autism spectrum disorders. *Mol Psychiatry* 2002; 7(9):1012–1017.
65. Risch N, Spiker D, Lotspeich L, et al. A genomic screen of autism: evidence for a multilocus etiology. *Am J Hum Genet* 1999; 65(2):493–507.
66. Cederlund M, Gillberg C. One hundred males with Asperger syndrome: a clinical study of background and associated factors. *Dev Med Child Neurol* 2004; 46(10):652–660.
67. Ghaziuddin M, Shakal J, Tsai L. Obstetric factors in Asperger syndrome: comparison with high-functioning autism. *J Intellect Disabil Res* 1995; 39(pt 6): 538–543.
68. Rickaby G, Carruthers A, Mitchell M. Brief report: biological factors associated with Asperger syndrome. *J Autism Dev Disord* 1991; 21(3):341–348.

69. Bolton PF, Murphy M, Macdonald H, et al. Obstetric complications in autism: consequences or causes of the condition? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36(2):272–281.
70. Glasson EJ, Bower C, Petterson B, et al. Perinatal factors and the development of autism: a population study. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61(6):618–627.
71. Zwaigenbaum L, Szatmari P, Jones MB, et al. Pregnancy and birth complications in autism and liability to the broader autism phenotype. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41(5):572–579.
72. Hultman CM, Sparen P. Autism—prenatal insults or an epiphenomenon of a strongly genetic disorder? *Lancet* 2004; 364(9433):485–487.
73. Klevzon A, Gross R, Reichenberg A. Prenatal and perinatal risk factors for autism: a review and integration of findings. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161(4): 326–333.
74. Harris SR, MacKay LL, Osborn JA. Autistic behaviors in offspring of mothers abusing alcohol and other drugs: a series of case reports. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19(3):660–665.
75. Gillberg, C. *A Guide to Asperger Syndrome*: Cambridge university press, 2002, p. 178.
76. Tsatsanis KD. Outcome research in Asperger syndrome and autism. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2003; 12(1):47–63.
77. Chen PS, Chen SJ, Yang YK, et al. Asperger's disorder: a case report of repeated stealing and the collecting behaviours of an adolescent patient. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107(1):73–75.
78. Kay P, Kolvin I. Childhood psychoses and their borderlands. *Br Med Bull* 1987; 43(3):570–586.
79. Klin A, Volkmar FR. Asperger syndrome: diagnosis and external validity. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2003; 12(1):1–13.
80. Kerbeshian J, Burd L, Fisher W. Asperger's syndrome: to be or not to be? *Br J Psychiatry* 1990; 156:721–725.
81. Gillberg CL. The Emanuel Miller Memorial Lecture 1991. Autism and autistic-like conditions: subclasses among disorders of empathy. *J Child Psychol Psychiatry* 1992; 33(5):813–842.
82. Bowman EP. Asperger's syndrome and autism: the case for a connection. *Br J Psychiatry* 1988; 152:377–382.

83. Baron-Cohen S. An assessment of violence in a young man with Asperger's syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 1988; 29(3):351–360.
84. Silverstein SM, Palumbo DR. Nonverbal perceptual organization output disability and schizophrenia spectrum symptomatology. *Psychiatry* 1995; 58(1):66–81.
85. Rumsey JM, Andreasen NC, Rapoport JL. Thought, language, communication, and affective flattening in autistic adults. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43(8):771–777.
86. Frith CD, Frith U. Selective affinities in schizophrenia and childhood autism. In: Beggington PE, ed. *Social Psychiatry: Theory, Methodology and Practice*. New Brunswick, NJ: Transaction, 1991:65–88.
87. Wolff S, Chick J. Schizoid personality in childhood: a controlled follow-up study. *Psychological Medicine* 1980; 10:85–100.
88. Hurst RM, Nelson-Gray RO, Mitchell JT, et al. The relationship of Asperger's characteristics and schizotypal personality traits in a non-clinical adult sample. *J Autism Dev Disord* 2007; 37(9):1711–1720.
89. Russell AJ, Mataix-Cols D, Anson M, et al. Obsessions and compulsions in Asperger syndrome and high-functioning autism. *Br J Psychiatry* 2005; 186:525–528.
90. Stewart ME, Barnard L, Pearson J, et al. Presentation of depression in autism and Asperger syndrome: a review. *Autism* 2006; 10(1):103–116.
91. DeMyer, M., Hingtgen, J. and Jackson, R. 'Infantile autism reviewed: a decade of research. *Schizophrenic Bulletin* 1981; 7:388–451.
92. Ringman JM, Jankovic J. Occurrence of tics in Asperger's syndrome and autistic disorder. *J Child Neurol* 2000; 15(6):394–400.
93. Ghaziuddin M, Gerstein L. Pedantic speaking style differentiates Asperger syndrome from high-functioning autism. *J Autism Dev Disord* 1996; 26(6):585–595.
94. Gilchrist A, Green J, Cox A, et al. Development and current functioning in adolescents with Asperger syndrome: a comparative study. *J Child Psychol Psychiatry* 2001; 42(2):227–240.
95. Koyama T, Tachimori H, Osada H, et al. Cognitive and symptom profiles in Asperger's syndrome and high-functioning autism. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 61(1):99–104.
96. Szatmari P, Bartolucci G, Bremner R. Asperger's syndrome and autism: comparison of early history and outcome. *Dev Med Child Neurol* 1989; 31(6):709–720.
97. Szatmari P. Asperger's syndrome: diagnosis, treatment, and outcome. *Psychiatr Clin North Am* 1991; 14(1):81–93.

98. Delgado PL, Charney DS, Price LH, et al. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:411–418.
99. Rinehart NJ, Bradshaw JL, Brereton AV, et al. Lateralization in individuals with high-functioning autism and Asperger's disorder: a frontostriatal model. *J Autism Dev Disord* 2002; 32(4):321–331.
100. Khouzam HR, El-Gabalawi F, Pirwani N, et al. Asperger's disorder: a review of its diagnosis and treatment. *Compr Psychiatry* 2004; 45(3):184–191.
101. Ziatas K, Durkin K, Pratt C. Belief term development in children with autism, Asperger syndrome, specific language impairment, and normal development: links to theory of mind development. *J Child Psychol Psychiatry* 1998; 39(5):755–763.
102. Ariella RR, Ritvo ER, Guthrie D, et al. Clinical evidence that Asperger's disorder is a mild form of autism. *Compr Psychiatry* 2008; 49(1):1–5.
103. Jaime S Craig, Christopher H, Fiona BC, et al. Persecutory beliefs, attributions and theory of mind: comparison of patients with paranoid delusions, Asperger's syndrome and healthy controls. *Schizophrenia research* 2004; 69(1):29–33.
104. Pickup GJ, Frith CD. Theory of mind impairments in schizophrenia: symptomatology, severity and specificity. *Psychol Med* 2001; 31(2):207–220.
105. Mikhailova ES, Vladimirova TV, Iznak AF, et al. Abnormal recognition of facial expression of emotions in depressed patients with major depression disorder and schizotypal personality disorder. *Biol Psychiatry* 1996; 40(8):697–705.
106. Poreh AM, Whitman RD, Weber M, et al. Facial recognition in hypothetically schizotypic college students. The role of generalized poor performance. *J Nerv Ment Dis* 1994; 182(9):503–507.
107. Waldeck TL, Miller LS. Social skills deficits in schizotypal personality disorder. *Psychiatry Res* 2000; 93(3):237–246.
108. Jahshan CS, Sergi MJ. Theory of mind, neurocognition, and functional status in schizotypy. *Schizophr Res* 2007; 89(1–3):278–286.
109. Hagerman RJ, Hagerman PJ. The fragile X permutation: into the phenotypic fold. *Curr Opin Genet Dev* 2002; 12:278–283.
110. Gillberg IC, Gillberg C, Ahlström G. Autistic behaviour and attention deficits in tuberous sclerosis: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36:50–56.

111. Danielsson S, Gillberg IC, Billstedt E, et al. Epilepsy in young adults with autism: a prospective population-based follow-up study of 120 individuals diagnosed in childhood. *Epilepsia* 2005; 46:918–923.
112. Ghaziuddin M, Weidmer-Mikhail E, Ghaziuddin N. Comorbidity of Asperger syndrome: a preliminary report. *J Intellect Disabil Res* 1998; 42:279–283.
113. Tantam D. Adolescence and adulthood of individuals with Asperger syndrome. In: Klin A, Volkmar FR. *Asperger syndrome*. The Guilford Press, New York, 2000; 367–399
114. Baron-Cohen S, Scahill VL, Izaguirre J, Hornsey H, Robertson MM. The prevalence of Gilles de la Tourette syndrome in children and adolescents with autism: a large scale study. *Psychol Med* 1999; 29:1151–1159
115. Lee DO, Ousley OY. Attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in a clinic sample of children and adolescents with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16:737–746.
116. Attwood, T. ‘Understanding and managing circumscribed interests.’ In M. Prior (ed) *Learning and Behavior Problems in Asperger Syndrome*. New York: The Guilford Press. 2003
117. Munesue, T., Ono, Y., Mutoh, K. et al.: High prevalence of bipolar disorder comorbidity in adolescents and young adults with high-functioning autism spectrum disorder: A preliminary study of 44 outpatients. *J Affect Disord*, 2008.
118. Russell, E., Sofronoff, K.: Anxiety and social worries in children with Asperger syndrome. *Aust N Z J Psychiatry*, 39: 633, 2005
119. Raja M, Azzoni A. Thought disorder in Asperger syndrome and schizophrenia issues in the differential diagnosis. A series of case reports. *World J Biol Psychiatry* 2007; 26:1–9.
120. Wing L, Shah A. Catatonia in autistic spectrum disorders. *Br J Psychiatry* 2000; 176: 357–362.
121. Kopp S, Gillberg C. Selective mutism: a population-based study: a research note. *J Child Psychol Psychiatry* 1997; 38:257–262.
122. Rastam M, Bjure J, Vestergren E, et al. Regional cerebral blood flow in weightrestored anorexia nervosa: a preliminary study. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 239–242.

123. Bernd Kraemer, Aba Delsignore, Ronnie Gundelfinger, Ulrich Schnyder, Urs Hepp. Comorbidity of Asperger syndrome and gender identity disorder. *Comorbidity of Asperger syndrome and gender identity disorder*. 2005; 14.(5).292-296.
124. Klin A, Volkmar FR. Treatment and intervention guidelines for individuals with Asperger syndrome. In: Klin A, Volkmar FR (eds) *Asperger syndrome*. The Guilford Press, New York, 2000; 340–366.
125. Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:1266–1274.
126. Scahill L, Martin A. Psychopharmacology. Volkmar F, Paul R, Klin A, Donald C (eds) *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. Wiley, Hoboken, 2005; 1102–1120.
127. Hazell P. Drug therapy for attention-deficit/hyperactivity disorder-like symptoms in autistic disorder. *J Paediatr Child Health* 2007; 43:19–24
128. Cook EH Jr, Rowlett R, Jaselskis C, Leventhal BL. Fluoxetine treatment of children and adults with autistic disorder and mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31:739–745.
129. 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. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:1001–1008.
130. McDougle CJ, Brodtkin ES, Naylor ST, Carlson DC, Cohen DJ, Price LH. Sertraline in adults with pervasive developmental disorders: A prospective open-label investigation. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18:62–66.
131. Posey DJ, Guenin KD, Kohn AE, Swiezy NB, McDougle CJ. A naturalistic open-label study of mirtazapine in autistic and other pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001; 11:267–277.
132. Sheas, Turgay A, Carroll A, et al. Risperidone treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics* 2004; 114(5):634–641.

133. Howlin P, Mawhood L, Rutter M. Autism and developmental receptive language disorder—a follow-up comparison in early adult life. II: Social, behavioural, and psychiatric outcomes. *J Child Psychol Psychiatry* 2000; 41(5):561–578.
134. Howlin P, Goode S, Hutton J, et al. Adult outcome for children with autism. *J Child Psychol Psychiatry* 2004; 45(2):212–229.
135. Kohn Y, Fahum T, Ratzoni G, et al. Aggression and sexual offense in Asperger's syndrome. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 1998; 35(4):293–299.
136. Milton J, Duggan C, Latham A, et al. Case history of co-morbid Asperger's syndrome and paraphilic behaviour. *Med Sci Law* 2002; 42(3):237–244.
137. Mouridsen SE, Rich B, Isager T, et al. Pervasive developmental disorders and criminal behaviour: a case control study. *Int J Offender Ther Comp Criminol* 2008; 52(2):196–205.
138. Szatmari P, Bryson SE, Boyle MH, et al. Predictors of outcome among high functioning children with autism and Asperger syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 2003; 44(4):520–528.
139. Starr E, Szatmari P, Bryson S, et al. Stability and change among high-functioning children with pervasive developmental disorders: a 2-year outcome study. *J Autism Dev Disord* 2003; 33(1):15–22.
140. Cederlund M, Hagberg B, Billstedt E, et al. Asperger syndrome and autism: a comparative longitudinal follow-up study more than 5 years after original diagnosis. *J Autism Dev Disord* 2008; 38(1):72–85.
141. Brothers L. The Social Brain: a Project for integrating primate behaviour and neurophysiology in a new domain. *Concepts in Neuroscience*. 1990; (1):27-51.
142. Fonksiyonel Nöroanatomi, odtü geliştirme vakfı yayıncılık ve iletişim A.Ş. 1999; 185-186.
143. Oyar O, Gülsoy UK. Tıbbi Görüntüleme Fiziği. Ankara: Rekmay Basım 2003; 281-328, 349-360.
144. Palmen SJ, van Engeland H. Review on structural neuroimaging findings in autism. *J Neural Transm* 2004; 111:903–929.
145. Lainhart JE, Bigler ED, Bocian M, et al. Head circumference and height in autism: a study by the collaborative program of excellence in autism. *Am J Med Genet A* 2006; 140:2257–2274.
146. Hazlett HC, Poe M, Gerig G, et al. Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: birth through age 2 years. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:1366–1376.

147. Herbert MR, Ziegler DA, Deutsch CK, et al. Dissociations of cerebral cortex, subcortical and cerebral white matter volumes in autistic boys. *Brain* 2003; 126:1182–1192.
148. Howard MA, Cowell PE, Boucher J, et al. Convergent neuroanatomical and behavioural evidence of an amygdala hypothesis of autism. *Neuroreport* 2000; 11:2931–2935.
149. McAlonan GM, Daly E, Kumari V, et al. Brain anatomy and sensorimotor gating in Asperger's syndrome. *Brain* 2002; 125:1594–1606.
150. Baron-Cohen, S., Ring, H.A., Bullmore, E.T., Wheelwright, S., Ashwin, C., Williams, S.C., The amygdala theory of autism. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2000; 24(3):355–364.
151. Sparks BF, Freidman SD, Shaw DW, Alyward DH, Echelard D, Artru A. Brain structural abnormalities in young children with autism spectrum disorders. *Neurology* 2002; 59(2):184–192.
152. Munson J, Dawson G, Abbott R, et al. Amygdalar volume and behavioral development in autism. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:686–693.
153. Schumann, C.M., Hamstra, J., Goodlin-Jones, B.L., Lotspeich, L.J., Kwon, H., Buonocore, M.H., Lammers, C.R., Reiss, A.L., Amaral, D.G., The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism; the hippocampus is enlarged at all ages. *Journal of Neuroscience* 2004; 24 (28):6392–6401.
154. Bauman, M., Kemper, T.L., Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology* 1985; 35(6):866–874.
155. Courchesne, E., Brainstem, cerebellar and limbic neuroanatomical abnormalities in autism. *Current Opinion in Neurobiology* 1997; 7(2):269–278.
156. Rausch J, Johnson M, Casanova M, Asperger's Disorder. Informa Healthcare, Newyork 2008;143.
157. Pierce K, Muller RA, Ambrose J, et al. Face processing occurs outside the fusiform 'face area' in autism: evidence from functional MRI. *Brain* 2001; 124:2059–2073.
158. Hubl D, Bolte S, Feineis-Matthews S, et al. Functional imbalance of visual pathways indicates alternative face processing strategies in autism. *Neurology* 2003; 61:1232–1237.
159. Dalton KM, Nacewicz BM, Johnstone T, et al. Gaze fixation and the neural circuitry of face processing in autism. *Nat Neurosci* 2005; 8:519–526.

160. Critchley HD, Daly EM, Bullmore ET, et al. The functional neuroanatomy of social behaviour: changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expressions. *Brain* 2000; 123(pt 11):2203–2212.
161. Ashwin C, Baron-Cohen S, Wheelwright S, et al. Differential activation of the amygdala and the ‘social brain’ during fearful face-processing in Asperger Syndrome. *Neuropsychologia* 2007; 45(1):2–14.
162. Corbett BA, Carmean V, Ravizza S, Wendelken C, Henry ML, Carter C, Rivera SM. Afunctional and structural study of emotion and face processing in children with autism. *Psychiatric Research:Neuroimaging*. 2009;173:196-205.
163. Baron-Cohen, S., Ring, H.A., Wheelwright, S., Bullmore, E.T., Brammer, M.J., Simmons, A., Williams, S.C., Social intelligence in the normal and autistic brain: an fMRI study. *European Journal of Neuroscience* 1999; 11(6):1891–1898.
164. Kleinhans NM, Richards T, Sterling L, Stegbauer KC, Mahurin R, Johnson LH. Abnormal functional connectivity in autism spectrum disorders during face processing. *Brain* 2008; 131:1000-1012.
165. Dapretto M, Davies MS, Pfeifer JH, et al. Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nat Neurosci* 2006; 9:28–30.
166. Williams JH, Waiter GD, Gilchrist A, et al. Neural mechanisms of imitation and ‘mirror neuron’ functioning in autistic spectrum disorder. *Neuropsychologia* 2006; 44:610–621
167. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological Assessment*. 4th ed. New York: Oxford University Press, 2004.
168. Royall DR, Lauterbach EC, Cummings JL, et al. Executive control function: A review of its promise and challenges for clinical research. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14:377–405.
169. Turner MA. Generating novel ideas: fluency performance in high-functioning and learning disabled individuals with autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1999; 40:189–201.
170. Baron-Cohen S. Social and pragmatic deficits in autism: Cognitive or affective? *J Autism Dev Disord* 1988; 18:379–402.
171. Hughes C, Graham A. Measuring executive functions in childhood: problems and solutions? *Child Adolesc Mental Health* 2002; 7:131–142.

172. Damasio AR. The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London - Series B: Biological Sciences*, 1996; 351:1413-20 .
173. Ernst, M., Zametkin, A.J., Matochik, J.A., Pascualvaca, D., & Cohen, R.M. Reduced medial prefrontal dopaminergic activity in autistic children. *Lancet*, 1997; 350, 638.
174. Haznedar, M.M., Buchsbaum, M.S., Metzger, M., Solimando, A., Spiegel-Cohen, J. & Hollander, E. Anterior cingulate gyrus volume and glucose metabolism in autistic disorder. *American Journal of Psychiatry*, 1997; 154(8):1047-1050.
175. Happé, F., Ehlers, S., Fletcher, P., Frith, U., Johansson, M., Gillberg, C., Dolan, R., Frackowiak, R., & Frith, C. 'Theory of mind' in the brain. Evidence from a PET scan Study of Asperger syndrome. *Neuroreport*, 1996; 8(1):197-201.
176. Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, Minshew NJ. Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. *Brain* 2004; 127: 1811–21.
177. Minshew NJ, Williams DL. The New Neurobiology of Autism. *Arch Neurol*.2007; 64(7):945-950.
178. Urenjak J, Williams SR, Gadian DG, et al. Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy unambiguously identifies different neural cell types. *J Neurosci* 1993; 13:981–989.
179. D.L. Taylor, S.E. Davies, T.P. Obrenovitch, M.H. Doheny, P.N. Patsalos, J.B. Clark, L. Symon, Investigation into the role of N-acetyl aspartate in cerebral osmoregulation, *J. Neurochem*. 1995; 65:275–281.
180. Friedman SD, Brooks WM, Jung RE, et al. Quantitative proton MRS predicts outcome after traumatic brain injury. *Neurology* 1999; 52:1384–1391.
181. Cheng LL, Newell K, Mallory AE, et al. Quantification of neurons in Alzheimer and control brains with ex vivo high resolution magic angle spinning proton magnetic resonance spectroscopy and stereology. *Magn Reson Imaging* 2002; 20:527–533.
182. B.L. Miller, L. Chang, R. Booth, T. Ernst, M. Cornford, D. Nikas, D. McBride, D.J. Jenden, In vivo ¹H MRS choline: correlation with in vitro chemistry/histology, *Life Sci*. 1995; 58:1929–1935.
183. Pellerin L. How astrocytes feed hungry neurons. *Mol Neurobiol* 2005; 32:59–72.

184. Ross B, Michaelis T. Clinical applications of magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Q* 1994; 10:191–247.
185. Friedman SD, Shaw DW, Artru AA, et al. Regional brain chemical alterations in young children with autism spectrum disorder. *Neurology* 2003; 60:100–107.
186. Otsuka H, Harada M, Mori K, et al. Brain metabolites in the hippocampus amygdala region and cerebellum in autism: an ¹H-MR spectroscopy study. *Neuroradiology* 1999; 41:517–19.
187. Hisaoka S, Harada M, Nishitani H, et al. Regional magnetic resonance spectroscopy of the brain in autistic individuals. *Neuroradiology* 2001; 43:496–98.
188. De Vito TJ, Drost DJ, Neufeld RWJ, Rajakumar N, Pavlovsky W, Williamson P, Nicolson R. Evidence for cortical dysfunction in autism: A proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Biol Psychiatry*, 2007; 61:465-473.
189. Page LA, Daly E, Schmitz N, Simmons A, Toal F, Deeley Q, Ambery F, McAloonan G, Murphy K, Murphy D. In Vivo ¹H- Magnetic Resonance Spectroscopy Study of Amygdala-Hippocampal and Parietal Regions in Autism. *Am J Psychiatry*, 2006; 163:2189-2192.
190. Gabis L, Huang W, Azizian A, DeVincent C, Tudorica A, Kesner- Baruch Y, Roche P, Pomeroy J. ¹H- Magnetic Resonance Spectroscopy Markers of Cognitive and Language Ability in Clinical Subtypes of Autism Spectrum Disorders. *Journal of Child Neurology*, 2008; (23),7:766-774.
191. Kleinhans N, Schweinsburg B, Cohen D, Müller R, Courchesne E. N- acetyl aspartate in autism spectrum disorders: Regional effects and relationship to f MRI activation. *Brain Research*, 2007; 1162:85-97.
192. Murphy D, Critchley H, DPhil MB, Schmitz N, McAlonan G, Amelsvoort T, Robertson D, Daly E, Rowe A, Russell A, Simmons A, Murphy KC, Howlin P. Asperger Syndrome: A Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study of Brain. *Arch Gen Psychiatry*, 2002, 59:885-891.
193. Öner Ö, Devrimci-Özgüven H, Öktem F, Yagmurlu B, Başkak B, Münir K.M. Proton MR Spectroscopy: Higher Right Anterior Cingulate N-Acetylaspartate/Choline Ratio in Asperger Syndrome Compared with Healthy Controls. *American Journal of Neuroradiology*, 2007, 28:1494-1498.
194. Damasio AR, Maurer RG. A neurological model for childhood autism. *Arch Neurol* 1978; 35:777–786.

195. Hardan AY, Girgis RR, Adams J, Gilbert AR, Melhem NM, Keshavan MS, Minshew NJ Brief Report: Abnormal Association Between the Thalamus and Brain Size in Asperger's Disorder, *J Autism Dev Disord*, 2008; 38:390-394.
196. Morris JS, Friston KJ, Dolan RJ. Neural responses to salient visual stimuli. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1997; 264:769–775.
197. Robinson DL, Peterson SE. The pulvinar and visual salience. *Trends Neurosci* 1992; 15:127–132.
198. Muller, R.A., Chugani, D.C., Behen, M.E., Rothermel, R.D., Muzik, O., Chakraborty, P.K., Chugani, H.T., Impairment of dentatothalamo-cortical pathway in autistic men: language activation data from positron emission tomography. *Neuroscience Letters* 1998; 245:1–4.
199. Perich-Alsina J, Aduna de Paz M, Valls A, Munoz-Yunta JA. Thalamic spectroscopy using magnetic resonance in autism. *Revista de Neurologia* 2002; 1:S68–71.
200. Hardan AY, Minshew NJ, Melhem NM, Srihari S, Jo B, Bansal R, Keshavan MS, Stanley JA, An MRI and proton spectroscopy study of the thalamus in children with autism, *Psychiatry Res, J Autism Dev Disord*, 2008; 163(2):97-105.
201. O'Leary DDS, Koester SE. Development of projection neuron types, axon pathways, and patterned connections of the mammalian cortex. *Neuron* 1993; 10:991–1006.
202. Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* 1993; 262:679–685.
203. Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE, Roy E. Minicolumnar pathology in autism. *Neurology* 2002; 58:428–432.
204. Minshew NJ, Goldstein G, Siegel DJ. Neuropsychologic functioning in autism: Profile of a complex information processing disorder. *J Int Neuropsychol Soc* 1997; 3:303–316.
205. Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D. et al.: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1997; 36: 980,
206. Gökler B, Ü. F., Pehlivan Türk B ve ark: Okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi-şimdi ve yaşamboyu şekli-Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenirliği. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 2004; 11: 109,

207. Wechsler D. WISC-R, manual for the Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised. New York (US): Psychological Corporation; 1974
208. Savaşır I, Şahin N. Wechsler çocuklar için zeka ölçeği (WISC-R) el kitabı. Ankara: Türk Psikologlar Derneği Yayınları; 1995.
209. Weschler D. WAIS-R, Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. New York (US): Psychological Corporation; 1955.
210. Epir S, İskit Ü. Wechsler yetişkinler zeka ölçeği Türkçe çevirisinin ön analizi ve üniversite danışmanlık merkezlerindeki uygulama potansiyeli. Hacettepe Sosyal Ve Beşeri Bilimler Dergisi, 1972; 4(2):198-205.
211. Bildt A, Sytema S, Krajier D. Adaptive functioning and behavior problems in relation to level of education in children and adolescents with intellectual disability. J Intellect Disabil Res 2005; 49:672-681.
212. Krug DA, Arick JR, Almond PA. Autism Screening Instrument for Educational Planning. Second Edition, Pro-ed Inc. 1993 Austin, Texas.
213. Irmak TY, Sütçü TS, Aydın A, Sorias O, Otizm Davranış Kontrol Listesinin (ABC) Geçerlik ve Güvenirliğinin İncelenmesi. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi: 2007; 14 (1):13-23
214. Howard CV, Reed MG. Unbiased Stereology: Three dimensional measurement in microscopy, Oxford, Bios Scientific Publishers, 1998.
215. Gundersen HJG, Jensen EB. The efficiency of systematic sampling in stereology and its prediction. J Microsc 1987; 147:229-63.
216. Royet JP. Stereology: A method for analysing images. Progress Neurobiol 1991; 37: 433-74.
217. Gillberg, C., Billstedt, E.: Autism and Asperger syndrome: coexistence with other clinical disorders. Acta Psychiatr Scand, 2000; 102:321
218. de Bruin, E. I., Ferdinand, R. F., Meester, S. et al.: High rates of psychiatric co-morbidity in PDD-NOS. J Autism Dev Disord, 2007; 37:877
219. Klin, A., Pauls, D., Schultz, R. et al.: Three diagnostic approaches to Asperger syndrome: implications for research. J Autism Dev Disord, 2005; 35:221

220. Leyfer, O. T., Folstein, S. E., Bacalman, S. et al.: Comorbid psychiatric disorders in children with autism: interview development and rates of disorders. *J Autism Dev Disord*, 2006; 36:849
221. Levitt JG, Oneil J, Blanton RE. Proton magnetic resonance spectroscopy imaging of brain in childhood autism. *Biological Psychiatry*. 2003; 54:1355-66.
222. Chugani DC, Muzik O, Rothermel R, Behen M, Chakraborty P, Manger T, da Silva EA, Chugani HT: Altered serotonin synthesis in the dentatohalamocortical pathway in autistic boys. *Ann Neurol* 1997; 42:666–669

8. EKLER

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Adı soyadı:

Cinsiyeti:

Doğum tarihi:

Eğitim durumu/ Özel eğitim:

Adres:

Telefon:

Annenin yaşı:

Babanın yaşı:

Annenin mesleği:

Babanın mesleği:

Annenin eğitim durumu:

Babanın eğitim durumu:

Anne baba birlikteliği: ()birlikte ()ayrı ()boşanmış ()anne/baba öldü.

Prenatal öykü:

Gebelikte tıbbi hastalık:

Gebelikte ilaç kullanımı:

Natal öykü:

Doğum şekli:

Doğum zamanı:

Postnatal öykü:

Asfiksi:

Küvözde kalma:

Gelişim öyküsü:

Yürüme:

Kelime:

Cümle:

Tuvalet eğitimi:

Geçirilmiş hastalık:

Travma ve Cerrahi:

Kullanmakta olduğu ilaç :

Soygeçmiş:

Ailede tıbbi hastalık öyküsü:

Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü:

OTİZM DAVRANIŞ KONTROL LİSTESİ KAYIT FORMU

Öğrencinin Adı :
 Öğrencinin Doğum Tarihi:
 Öğrencinin Eğitim Aldığı Kurum:

Uygulama Tarihi:
 Uygulayan :

YÖNERGE: Çocuğu en iyi tanımlayan maddenin karşısındaki sayıyı daire içine alınız.

	Duyusal	İşitme kurma	Beden ve nesne kullanımı	Dil Becerileri	Sosyal ve öz bakım
Kendi etrafında uzun süre döner			4		
Basit bir işi öğrenir fakat çabucak unuttur					2
Sosyal/çevresel uyaranlara çoğu zaman dikkat etmez		4			
Basit emirleri bir kere söylendiğinde yerine getirmes (otur, buraya gel, ayağa kalk gibi)				1	
Oyuncakları uygun şekilde kullanmaz (örn. tekerlekleri döndürür)			2		
Öğrenme sırasında görsel ayırt etmesi zayıftır (büyüklük, renk ya da pozisyon gibi bir özelliğe takılır kalır)	2				
Sosyal gülümsemesi yoktur		2			
Zamirleri ters kullanır (ben yerine sen)				3	
Belirli nesneleri bırakmamak için ısrar eder			3		
İşitmiyor gibi görünür, bu nedenle bir işitme kaybı olduğu kuşkusunu uyandırır	3				
Konuşması detone ve aritmiktir				4	
Kendi kendine uzun süre sallanır			4		
Kendisine uzanıldığında kollarını uzatmaz (ya da bebekken uzatmazdı)		2			
Günlük programındaki/çevredeki değişikliklere aşırı tepkiler verir					3
Başka insanların arasındayken çağrıldığında kendi ismine tepki vermez (Ayşe, Can, Zeynep)				2	
Kendi etrafında dönme, parmak ucunda yürüme, el çırpma gibi davranışları keserek birden bağırır ve ani hareketler yapar			4		
Başka insanların yüz ifadelerine ve duygularına tepkisizdir		3			
"Evet" veya "ben" sözcüklerini nadiren kullanır				2	
Gelişimin bir alanındaki özel yetenekleri zeka geriliği kuşkusunu dışlar niteliktedir					4
Yer bildiren sözcükleri içeren basit emirleri yerine getirmes ("topu kutunun üstüne koy" ya da "topu kutunun içine koy" gibi)				1	
Bazen yüksek bir sese sağır olduğunu düşündürürcesine "irkilme" tepkisi göstermez.	3				
Ellerini amaçsızca sallar			4		
Büyük öfke nöbetleri ya da sık sık küçük öfke nöbetleri geçirir					3
Göz temasından aktif bir şekilde kaçınır		4			

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

T.C.
SAMSUN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: 84

04/11/2009

Sayın Yrd.Doç.Dr.Seher AKBAŞ

Etik kurulumuza sunmuş olduğunuz “Asperger Bozukluğu olan çocuk ve Ergenlerde Talamus Hacminin ve Kimyasal Metabolitlerinin İncelenmesi:Manyetik Rezonans Görüntüleme ve H-Manyetik Rezonans Spektroskopi Çalışması” başlıklı Samsun Klinik Araştırmalar Etik Kurul 2009/44 Karar nolu ilaç dışı nitelikli araştırma projeniz, amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları, İKU ve Etik Kurul Standart İşleyiş Yöntemi Esaslarına göre 17.09.2009 tarihli etik kurulumuzda incelenmiş; etik açıdan uygun bulunmuştur. Ancak araştırma bütçesinin maddi desteği henüz sağlanamadığından projeye bütçe desteği sağlanıp, etik kurulumuza bildirilmesinden sonra *başlanmasına* oy birliği ile karar verilmiştir.

Sorumluluk araştırmacıya ait olmak üzere: ilgili mevzuata göre(*) projenizdeki her bir gönüllüden, 3 nüsha halinde (her bir hasta için) alacağınız ıslak imzalı Gönüllü Olur Formunun, bir nüshasını projenin bitimine kadar etik kurulumuza teslimi ve çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun etik kurulumuza bildirilmesi zorunludur.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof.Dr.Abdulkemal BEDİR

Samsun

Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

* Gönüllü Olur Formu isteminin dayanağı 23 Aralık 2008 Klinik Araştırmalar Yönetmeliği 5.

Madde d fıkrası,

d) Gönüllünün serbest iradesi ile araştırmaya dahil edileceğine dair oluru alınır ve bu durum (ç) bendinde yer alan bilgilendirmeye yönelik hususları kapsayan Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu ile belgelenir. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu üç nüsha halinde düzenlenir. Bu nüshalardan biri imza karşılığında gönüllüye verilir, biri araştırma ana dosyasına konulur, diğeri ise araştırmacıda kalır.

GÖNÜLLÜLERİ BİLGİLENDİRME FORMU

Üniversitemiz Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Bölümü'nde **“Asperger Bozukluğu Olan Çocuk ve Ergenlerde Talamus Hacminin ve Kimyasal Metabolitlerinin İncelenmesi: Manyetik Rezonans Görüntüleme ve H-Manyetik Rezonans Spektroskopi Çalışması”** adında bir çalışma yürütülmektedir. Yapacağımız çalışmaya gönüllü olarak katılmanız istenmektedir. Çalışmamızın amacı, otistik bozukluklardan biri olan ve sebebi tam olarak bilinmeyen Asperger Bozukluğu'nda, beyin bölgelerinden biri olan talamustaki değişikliklerin araştırılmasıdır. Çalışma sırasında öncelikle çocuğunuz ve sizinle psikiyatrik görüşme yapılacaktır ve çocuğunuza zeka testi uygulanacaktır, ardından çocuğunuz beyin görüntüleme yöntemi olan MRG ile değerlendirilecektir. Çalışmaya katılmanız yaklaşık bir buçuk saatinizi alacaktır. Kişisel bilgileriniz ve değerlendirme sonuçları tarafımızdan gizli tutulacaktır.

Çalışmanın ve uygulanacak yöntemin olası riskleri: Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG), beynin ve diğer vücut bölgelerinin incelenmesinde kullanılan radyolojik görüntüleme yöntemidir. Radyasyon içermemesi sebebiyle insan sağlığına bilinenen bir zararı yoktur.

Bu çalışmaya katılım gönüllülük esası ilelerdir. Çalışmaya katılmayı red edebilir ve çalışmadan istediğiniz anda ayrılabilirsiniz.

***Lütfen yukarıdaki bilgileri dikkatle okuyup, anlaşılmayan noktaları sorunuz.
Zaman ayırdığınız için teşekkür ederiz.***

ONAY FORMU

Yukarıdaki gönüllü bilgilendirme formunu okudum. Ayrıca sözlü ve yazılı açıklamalar da tarafıma yapıldı. Bu koşullarla klinik araştırmaya kendi rızamla ve hiçbir baskı altında kalmadan katılmayı kabul ediyorum.

Onayı veren kişinin

Adı soyadı:

İmzası:

Adresi:

Tel:

Açıklama yapan araştırmacının

Adı soyadı:

İmzası: