



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

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNDA İNFLAMASYON  
GÖSTERGESİ OLARAK ORTALAMA PLATELET  
HACMİ**

**Dr. Buse Pınar KIRMIZI  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Gonca GÜL ÇELİK**

**ADANA-2018**



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

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNDA İNFLAMASYON  
GÖSTERGESİ OLARAK ORTALAMA PLATELET  
HACMİ**

**Dr. Buse Pınar KIRMIZI  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Gonca GÜL ÇELİK**

**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ BİRİMİ  
TTU-2018-10361**

**ADANA-2018**

## TEŞEKKÜRLER

Tıp eğitimi hayatımın dönüm noktalarından biri olan uzmanlık eğitimimi tamamlarken; bölüme başladığım ilk andan itibaren kendimi bir aile ortamında hissetmemi kolaylaştıran, en zorlandığım anlarda manevi desteğini esirgemeyen, tezimin her aşamasına büyük emek veren, bu süreçte tecrübeleri ve bilgisiyle kendimi güvende hissetmemi sağlayan, değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Gonca GÜL ÇELİK'e çok teşekkür ederim.

Bilgi ve deneyimlerini büyük bir sabırla aktaran, kendisine hasta danışma fırsatı yakaladığım için çok şanslı hissettiğim, hoşgörülü yaklaşımı ile rahatlatan ve sorunları çözmemizi kolaylaştıran, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ayşegül YOLGA TAHİROĞLU'na, Çocuk Psikiyatrisi Bölümü ile beni tanıştıran, engin bilgisi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatına sahip olduğum için çok şanslı hissettiğim değerli hocam, Prof. Dr. Ayşe AVCI'ya, uzmanlık eğitimim boyunca farklı bakış açılarından da hastaları değerlendirmemi sağlayan, bilgisini sabırla paylaşmasının yanı sıra, en sıkıntılı anlarımda her zaman desteğini hissettiren, Dr. Öğr. Üyesi Özge METİN'e, bölüme ilk geldiği andan itibaren bize “abla” olan, bilgisini keyifle paylaşıırken, her türlü konuda yardımını ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Uzm. Dr. Perihan ÇAM RAY'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince Adli Olguları Değerlendirme Heyeti'nde birlikte çalışma fırsatına sahip olduğum için, kendimi çok şanslı hissettiğim, engin bilgi ve tecrübelerini aktarmalarının yanı sıra, hayatıma ve mesleğime farklı bir bakış açısı kazandıran, Prof. Dr. Necmi ÇEKİN ve Prof. Dr. Nurdan EVLİYAĞLU'na çok teşekkür ederim.

Psikiyatri ve Çocuk Nörolojisi rotasyonlarım sırasında; bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatına sahip olduğum hocalarım; Psikiyatri Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri; Prof. Dr. Lut TAMAM, Prof. Dr. Gonca KARAKUŞ ve Dr. Öğr. Üyesi Soner ÇAKMAK ve Çocuk Nörolojisi Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri; Prof. Dr. Şakir ALTUNBAŞAK, Prof. Dr. Mihriban Özlem HERGÜNER ve Prof. Dr. Faruk İNCECİK'e çok teşekkür ederim.

Tezimin biyoistatistik analizleri konusunda yardımını esirgemeyen, Prof. Dr. Gülşah SEYDAOĞLU'na çok teşekkür ederim.

Tanıştığımız ilk andan itibaren sıcacık gülümsemesiyle hayatıma giren, dostluğu uzmanlık eğitim sürecimin en güzel kazanımlarından biri olan, bilgisi ve tecrübesinden her zaman yararlandığım, sonrasında da yararlanmaya devam edeceğim, kıdemlim, dostum Uzm. Dr. Zeynep TUNÇ'a çok teşekkür ederim.

Asistanlık sürecim boyunca birlikte çalıştığım, bu sürede çok güzel anlar paylaştığımız tüm asistan arkadaşlarıma destekleri için çok teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığımız psikologlarımıza, hemşirelerimize, anabilim dalı sekreterlerimize ve tüm personellerimize destekleri için çok teşekkür ederim.

Tanıdığım ilk andan itibaren, hayatımı güzelleştiren, anlamlandıran, hayata farklı açılardan da bakmamı sağlayan, her anlamda hayatımı kolaylaştıran, desteğini ve sevgisini yanımda olamadığı anlarda bile derinden hissettiren, sevgili eşim Erman KIRMIZI'ya çok teşekkür ederim.

Son olarak; tüm hayatım boyunca, maddi-manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman yanımda olan, en zorlandığım anların üstesinden gelmemi sonsuz kolaylaştıran canım anneme ve babama çok teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	I
İÇİNDEKİLER .....	III
TABLolar LİSTESİ.....	VI
KISALTMALAR LİSTESİ .....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Tanımlamalar .....	6
2.2.1. DSM-IV-TR'ye Göre Yaygın Gelişimsel Bozukluklar.....	6
2.2.1.1. Otistik Bozukluk/Çocukluk Otizmi .....	6
2.2.1.2. Asperger Bozukluğu/Asperger Sendromu .....	7
2.2.1.3. Başka Türü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk/Atipik Otizm .....	8
2.2.1.4. Çocukluğun Tümlleşik Olmayan (Dezintegratif) Bozukluğu.....	9
2.2.1.5. Rett Bozukluğu/Rett Sendromu .....	10
2.2.2. DSM-V'te Yapılan Değişiklikler .....	11
2.3. Epidemiyoloji .....	14
2.3.1. Prevalans/İnsidans .....	14
2.3.2. Cinsiyet.....	14
2.3.3. Kültür ve Sosyo-ekonomik Durum .....	15
2.4. Klinik Özellikler.....	15
2.4.1. Sosyal Etkileşim ve İletişimde Yetersizlik.....	15
2.4.1.1. Sosyal Yetersizlik .....	15
2.4.1.2. İletişimsel Kısıtlılık.....	16
2.4.2. Tekrarlayıcı, Kısıtlı, Kalıplaşmış Davranış Kalıpları, Faaliyetler ve İlgi Alanları .....	16
2.4.3. Komorbid Semptomlar .....	17
2.5. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	17
2.5.1. Anatomik Değişiklikler .....	17

2.5.2. Fonksiyonel Değişiklikler .....	19
2.5.2.1 Nörofizyolojik Değişiklikler .....	19
2.5.2.2. Nörokimyasal Değişiklikler .....	20
2.5.3. Genetik Etmenler .....	21
2.5.4. Çevresel Etmenler .....	21
2.6. Komorbidite .....	23
2.6.1. Eşlik Eden Tıbbi Bozukluklar .....	23
2.6.1.1. Epilepsi .....	23
2.6.1.2. Uyku Bozuklukları .....	23
2.6.1.3. Gastrointestinal Problemler .....	23
2.6.2. Eşlik Eden Psikiyatrik Bozukluklar .....	24
2.7. Otizm Spektrum Bozukluğu ve İmmünite .....	24
2.7.1. Otizm Spektrum Bozukluğunda İmmün Sistemin Rolü .....	24
2.7.1.1. Maternal/Gestasyonel Çevre .....	25
2.7.1.1.1. Konjenital Enfeksiyon .....	25
2.7.1.1.2. Sitokinler .....	25
2.7.1.1.3. Maternal Otoantikorlar .....	26
2.7.1.2. Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Çocuklarda Anti-Beyin Antikorları .....	27
2.7.1.3. İmmünogenetik Faktörler .....	27
2.7.2. Otizm Spektrum Bozukluğu ve Otoimmünite .....	29
2.7.3. Otizm Spektrum Bozukluğu ve Streptokok Enfeksiyonu İle İlişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Hastalık (PANDAS)/Pediatrik Akut Başlangıçlı Nöropsikiyatrik Sendrom (PANS) .....	30
2.7.4. Otistik Regresyon .....	31
2.8. Tedavi .....	32
2.8.1. Eğitsel Tedavi Yaklaşımları .....	32
2.8.2. İlaç Tedavileri .....	32
2.9. İnflamasyon Göstergesi Olarak Hematolojik Parametreler .....	33
2.9.1. Ortalama Platelet Hacmi .....	34
2.9.2. Nötrofil/Lenfosit Oranı ve Platelet/Lenfosit Oranı .....	36
3. YÖNTEM .....	38
3.1. Çalışma Örnekleme .....	38

3.1.1.Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri.....	38
3.2. Kontrol Grubu .....	38
3.3. Veri Toplama Araçları .....	39
3.3.1.Ankara Gelişim Envanteri .....	39
3.3.2. Otizm Davranış Kontrol Listesi.....	39
3.3.3. Sosyo-demografik Veri Formu.....	39
3.4 Laboratuvar İncelemeleri .....	40
3.5. İstatistiksel Analiz.....	41
4. BULGULAR.....	42
4.1. Olguların ve Ailelerinin Sosyo-demografik Özellikleri.....	42
4.2. Olguların Klinik Özellikleri .....	44
4.3. Regresyon Alt Tipi Varlığına Göre Olguların Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi .....	47
4.4. Olguların ve Ailelerinin Ruhsal ve Organik Hastalık Öykülerinin Değerlendirilmesi .....	48
4.5. Olguların Psikometrik Ölçümlerinin Regresyon Tipi ile Değerlendirilmesi .....	52
4.6. Hematolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi .....	53
5. TARTIŞMA .....	61
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	72
KAYNAKLAR .....	74
EKLER.....	107
Ek-1: Ankara Gelişim Envanteri (AGTE).....	107
Ek-2: Otizm Davranış Kontrol Listesi (ABC) .....	119
Ek-3: Sosyo-demografik Veri Formu.....	121
ÖZGEÇMİŞ .....	122

## TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. DSM-IV-TR Otistik Bozukluk/Çocukluk Otizmi Tanı Ölçütleri .....	6
Tablo 2. DSM-IV-TR Asperger Bozukluğu/Asperger Sendromu Tanı Ölçütleri .....	8
Tablo 3. DSM-IV-TR Başka Türü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk/Atipik Otizm Tanı Ölçütleri .....	9
Tablo 4. DSM-IV-TR Çocukluğun Tümeşik Olmayan (Dezintegratif) Bozukluğu Tanı Ölçütleri .	10
Tablo 5. DSM-IV-TR Rett Bozukluğu/Rett Sendromu Tanı Ölçütleri .....	11
Tablo 6. DSM-V Otizm Spektrum Bozuklukları Tanı Ölçütleri .....	13
Tablo 7. Cinsiyet Dağılımına Göre Hasta ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması.....	42
Tablo 8. OSB Olguları ve Ailelerinin Klinik ve Sosyo-demografik Özellikleri .....	43
Tablo 9. OSB Olgularının Eğitim Durumu .....	44
Tablo 10. OSB Olgularının Anne ve Babasının Eğitim Durumu.....	44
Tablo 11. OSB Olgularının Anne ve Babasının Çalışma Durumu .....	44
Tablo 12. OSB Olgularının Polikliniğe İlk Başvuru Şikayeti.....	45
Tablo 13. OSB Olgularının Klinik Özellikleri.....	45
Tablo 14. OSB Olgularında Sık Rastlanan Uyku Problemleri .....	46
Tablo 15. OSB Olgularının Nörolojik ve İşitsel Değerlendirilmesi .....	46
Tablo 16. OSB Olgularının Nörolojik Öyküsü.....	46
Tablo 17. Regresyon Alt Tipi Varlığına Göre Klinik Özellikler .....	47
Tablo 18. Regresyon Alt Tipi Varlığına Göre OSB Klinik Bulgu Değerlendirilmesi .....	48
Tablo 19. Hasta ve Kontrol Grubu Arasında Organik Hastalık Öyküsünün Değerlendirilmesi ....	49
Tablo 20. Olguların Organik Hastalık Öykülerinin Değerlendirilmesi .....	49
Tablo 21. Olguların Psikiyatrik Komorbiditesinin Değerlendirilmesi.....	49
Tablo 22. PANS/PANDAS Varlığına Göre OSB'li Olguların Klinik Özellikleri .....	50
Tablo 23. Hasta ve Kontrol Grubu Arasında Ailede Ruhsal ve Organik Hastalık Öykülerinin Değerlendirilmesi .....	50
Tablo 24. Ailede Ruhsal ve Organik Hastalık Öykülerinin Değerlendirilmesi .....	51
Tablo 25. Regresyon Alt Tipi Varlığına Göre Psikometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi .....	52
Tablo 26. AGTE İle Gelişimin Değerlendirilmesi .....	52
Tablo 27. Hasta ve Kontrol Grubunun Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	53
Tablo 28. Hasta ve Kontrol Grubunun Biyokimya Parametrelerinin Karşılaştırılması .....	53
Tablo 29. Hasta ve Kontrol Grubu Arasında İnflamatuvar Belirteçlerin Karşılaştırılması.....	54
Tablo 30. Regresif, Regresif Olmayan OSB ve Kontrol Grubunun Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	54
Tablo 31. Regresif, Regresif Olmayan OSB ve Kontrol Grubunun Biyokimya Parametrelerinin Karşılaştırılması .....	55
Tablo 32. Regresif, Regresif Olmayan OSB ve Kontrol Grubu Arasında İnflamatuvar Belirteçlerin Karşılaştırılması .....	55
Tablo 33. Regresyon Alt Tipi Varlığına Göre Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Değerlendirilmesi .....	56
Tablo 34. Regresyon Alt Tipi Varlığına Göre Biyokimya Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	56
Tablo 35. Regresyon Alt Tipi Varlığına Göre İnflamatuvar Belirteçlerin Değerlendirilmesi .....	57
Tablo 36. Regresif OSB ve Kontrol Grubunun Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Değerlendirilmesi .....	57
Tablo 37. Regresif OSB ve Kontrol Grubunun Biyokimya Parametrelerinin Değerlendirilmesi ....	58
Tablo 38. Regresif OSB ve Kontrol Grubu Arasında İnflamatuvar Belirteçlerin Değerlendirilmesi .....	58
Tablo 39. Regresif Olmayan OSB ve Kontrol Grubunun Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Değerlendirilmesi .....	59
Tablo 40. Regresif Olmayan OSB ve Kontrol Grubunun Biyokimya Parametrelerinin Değerlendirilmesi .....	59
Tablo 41. Regresif Olmayan OSB ve Kontrol Grubunun İnflamatuvar Belirteçlerinin Değerlendirilmesi .....	60

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>5-HT</b>	: Serotonin
<b>5-HT2A</b>	: Serotonin Tip 2A Reseptörü
<b>5-HT3</b>	: Serotonin Tip 3 Reseptörü
<b>5-HTT</b>	: Serotonin Transporter
<b>ABC</b>	: Autism Behavior Checklist/Otizm Davranış Kontrol Listesi
<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>AGTE</b>	: Ankara Gelişim Envanteri
<b>Anti-DNAse-B</b>	: Anti-Deoxyribonuclease B
<b>Anti-GM1</b>	: Monosialotetrahexosyl-ganglioside Tip 1 Antikoru
<b>ANTI-NMDA</b>	: Anti-N-Metil-D-Aspartat
<b>ARA</b>	: Akut Romatizmal Ateş
<b>AS</b>	: Asperger Sendromu
<b>ASO</b>	: Anti-Streptolizin O
<b>C/S</b>	: Sezaryen Doğum
<b>C3</b>	: Kompleman 3
<b>C4B</b>	: Kompleman 4B
<b>CaMKII</b>	: Ca <sup>2+</sup> /Kalmodulin Bağımlı Protein Kinaz II
<b>CCL-5</b>	: Kemokin Ligand Tip 5
<b>CD</b>	: Cluster of Differentiation
<b>CD62P</b>	: P Selektin
<b>CRMP-1</b>	: Kollapsin Yanıt Mediyatör Proteinleri 1
<b>CRMP-2</b>	: Kollapsin Yanıt Mediyatör Proteinleri 2
<b>CRP</b>	: C-Reaktif Protein
<b>CXCL-4</b>	: CXC Kemokin Ligand Tip 4
<b>D3R</b>	: Dopamin D3 Reseptörü
<b>DEHB</b>	: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>DSM</b>	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders/Mental Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel Klavuzu
<b>DSM-III-R</b>	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-III Revised/Mental Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel Klavuzu Revize Edilmiş Üçüncü Baskı
<b>DSM-IV-TR</b>	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV Text Revised/Tanısal ve İstatistiksel Mental Hastalıklar Kılavuzu, Revize Edilmiş Dördüncü Baskı
<b>E/I</b>	: Eksitasyon/İnhibisyon
<b>EDTA</b>	: Etilen Diamin Tetra Asetikasit
<b>EEG</b>	: Elektroensefalografi
<b>ESR</b>	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
<b>FDA</b>	: U.S. Food and Drug Administration
<b>fL</b>	: Femtolitre
<b>FMF</b>	: Ailevi Akdeniz Ateşi
<b>FRAXA</b>	: Fragile X Sendromu
<b>GABA</b>	: Gamma-Aminobütirik Asit

<b>GAD</b>	: Glutamat Dekarboksilaz
<b>GIS</b>	: Gastrointestinal Sistem
<b>GM-CSF</b>	: Granülosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
<b>GÖRH</b>	: Gastroözofageal Reflü Hastalığı
<b>HLA</b>	: İnsan Lökosit Antijeni
<b>HMR</b>	: Hafif Düzeyde Zeka Geriliği
<b>HPCL</b>	: High Performance Liquid Chromatography/Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>ICD</b>	: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision/Hastalıkların ve İlişkili Sağlık Sorunları'nın Uluslararası İstatistiksel Sınıflaması'nın Gözden Geçirilmesi
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	: Interferon $\gamma$
<b>IgG</b>	: İmmunoglobülin G
<b>IL-1<math>\alpha</math></b>	: İnterlökin 1 $\alpha$
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	: İnterlökin 1 $\beta$
<b>IL-4</b>	: İnterlökin 4
<b>IL-5</b>	: İnterlökin 5
<b>IL-6</b>	: İnterlökin 6
<b>IL-12</b>	: İnterlökin 12
<b>IL-17</b>	: İnterlökin 17
<b>IQ</b>	: Intelligence Quotient
<b>IVIG</b>	: İntravenöz İmmünglobulin
<b>kDa</b>	: Kilodalton
<b>KIR</b>	: Öldürücü Hücre İmmünoglobülin Benzeri Reseptör
<b>LDH-A</b>	: Laktat Dehidrogenaz A
<b>LDH-B</b>	: Laktat Dehidrogenaz B
<b>MCP-1</b>	: Monosit Kemoatraktan Protein-1
<b>MPV</b>	: Mean Platelet Volume/Ortalama Platelet Hacmi
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>MSS</b>	: Merkezi Sinir Sistemi
<b>NIMH</b>	: Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü
<b>NK</b>	: Natural Killers Hücresi
<b>NLR</b>	: Nötrofil/Lenfosit Oranı
<b>OKB</b>	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
<b>OMR</b>	: Orta Düzeyde Zeka Geriliği
<b>OSB</b>	: Otizm Spektrum Bozukluğu
<b>OSB-R</b>	: Otistik Regresyon
<b>OT</b>	: Oksitosin
<b>PAF</b>	: Trombosit Aktive Edici Faktör
<b>PANDAS</b>	: Streptokok Enfeksiyonu İle İlişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Hastalık
<b>PANS</b>	: Pediatrik Akut Başlangıçlı Nöropsikiyatrik Sendrom
<b>PCT</b>	: Plateletcrit
<b>PDW</b>	: Trombosit Dağılım Genişliği
<b>PLR</b>	: Platelet/Lenfosit Oranı
<b>RA</b>	: Romatoid Artrit
<b>RBC</b>	: Eritrosit Sayısı

<b>S. Pyogenes</b>	: Streptococcus Pyogenes
<b>SK</b>	: Sydenham Koresi
<b>SLE</b>	: Sistemik Lupus Eritematozus
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for the Social Sciences/Sosyal Bilimler İçin
İstatistik Programı	
<b>SSRI</b>	: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
<b>STIP-1</b>	: Stres Kaynaklı Fosfoprotein 1
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	: Transforming Growth Factor $\beta$
<b>Th</b>	: Yardımcı T Lenfosit Hücresi
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tumor Necrosis Factor $\alpha$
<b>TNF-<math>\beta</math></b>	: Tumor Necrosis Factor $\beta$
<b>TSC</b>	: Tübero Skleroz Kompleksi
<b>TSH</b>	: Tiroid Stimulan Hormon
<b>TV</b>	: Televizyon
<b>TXA<sub>2</sub></b>	: Tromboksan A <sub>2</sub>
<b>ÜSYE</b>	: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
<b>YBX-1</b>	: Y-Box Bağlayıcı Protein 1
<b>YGB</b>	: Yaygın Gelişimsel Bozukluklar
<b>YGB-BTA</b>	: Başka Türü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk

## ÖZET

### Otizm Spektrum Bozukluğunda İnflamasyon Göstergesi Olarak Ortalama Platelet Hacmi

**Amaç:** Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) multifaktöriyel ve nörogelişimsel bir bozukluktur. Son zamanlarda İmmün sistemdeki değişikliklerin ve otoimmünitenin etiyolojide rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada; inflamasyon sürecini belirlemek için Ortalama Platelet Hacmi (MPV), Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR) ve Platelet/Lenfosit Oranı (PLR) ile OSB arasındaki olası ilişkiyi göstermeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** 01.01.2015-01.10.2017 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Polikliniği'ne başvuran OSB tanılı, daha önce tedavi almamış 80 hasta ve 50 sağlıklı kontrolün dosyaları retrospektif olarak tarandı. Olguların sosyodemografik verileri, klinik özellikleri, Ankara Gelişim Tarama Envanteri, ABC psikometrik testleri ve rutin kan tetkiklerinden elde edilen ASO, MPV, NLR, PLR değerleri retrospektif araştırıldı. İstatistiksel analiz SPSS 22.00 ile yapıldı.

**Bulgular:** MPV, OSB'lilerde istatistiksel anlamlılığı olmamasına rağmen kontrol grubundan daha yüksek bulundu ( $9,87\pm 0,94$ ;  $9,58\pm 0,84$   $p=0,076$ ). MPV, istatistiksel anlamlılığı olmamasına karşılık Regresif OSB (OSB-R) ve Regresif Olmayan OSB'de kontrol grubundan daha yüksekti ( $10,07\pm 1,11$ ;  $9,75\pm 0,81$ ;  $9,58\pm 0,84$   $p=0,069$ ). OSB-R'liler kontrol grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek MPV'ye sahipti ( $10,07\pm 1,11$ ;  $9,58\pm 0,84$   $p=0,030$ ). OSB'liler kontrol grubundan istatistiksel anlamlı daha düşük PLR'ye sahipti ( $80475,4\pm 24234,5$ ;  $94721,68\pm 37201,4$   $p=0,009$ ). OSB-R ve Regresif Olmayan OSB, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha düşük PLR değerine sahipti ( $78802,27\pm 22230,27$ ;  $81479,28\pm 25527,9$ ;  $94721,68\pm 37201,4$   $p=0,032$ ). ASO; istatistiksel olarak anlamlı biçimde OSB'lilerde kontrol grubundan daha yüksek bulundu ( $104,53\pm 168,43$ ;  $45,65\pm 37$   $p=0,016$ ). NLR açısından gruplar arası istatistiksel anlamlı bir fark yoktu.

**Sonuç:** Otizm heterojen etyolojili bir bozukluktur. MPV, PLR, NLR taraması kolay, maliyeti düşük ve subklinik inflamatuvar süreci predikte edebilecek hematolojik parametrelerdendir. Bu parametreler, OSB'de daha büyük klinik örneklem üzerinde ve özellikle otoimmün etyolojili alt gruplarda klinik açıdan yol gösterici olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** İnflamasyon, Nötrofil/Lenfosit Oranı, Ortalama Platelet Hacmi, Otizm Spektrum Bozukluğu, Platelet/Lenfosit Oranı

## ABSTRACT

### Mean Platelet Volume As A Biomarker Of Inflammation In Autism Spectrum Disorder

**Objective:** Autism Spectrum Disorder (ASD) is multifactorial and neurodevelopmental disorder. Recently, It is assumed that changes in the immune system and autoimmunity may play a role in etiology. In this study, we aimed to show a possible association between ASD and mean platelet volume (MPV), Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet/Lymphocyte Ratio (PLR) for determining inflammation process.

**Material and Methods:** A retrospective Chart review of 80 patients with ASD treatment naive and 50 healthy children who applied to Cukurova University Child and Adolescent Psychiatry Department, between 01.01.2015-01.10.2017 was completed. Sociodemographic data, clinical features, Ankara Developmental Screening Inventory, ABC psychometric tests and routine blood tests, ASO, MPV, NLR and PLR were evaluated. Statistical analysis was performed with SPSS 22.00.

**Results:** MPV was found to be higher in the ASD group than the control group although statistically nonsignificant ( $9,87\pm 0,94$ ;  $9,58\pm 0,84$   $p=0,076$ ). It is higher in the regressive ASD (ASD-R) and the non-regressive ASD group than the control group although statistically nonsignificant ( $10,07\pm 1,11$ ;  $9,75\pm 0,81$ ;  $9,58\pm 0,84$   $p=0,069$ ). ASD-R patients have higher MPV than the control group with statistically significant ( $10,07\pm 1,11$ ;  $9,58\pm 0,84$   $p=0,030$ ). Patients with ASD have lower PLR rates than the control group with statistically significant ( $80475,4\pm 24234,5$ ;  $94721,68\pm 37201,4$   $p=0,009$ ). ASD-R and non-Regressive ASD group have lower PLR than the control group with statistically significantly ( $78802,27\pm 22230,27$ ;  $81479,28\pm 25527,9$ ;  $94721,68\pm 37201,4$   $p=0,032$ ). The mean ASO titers were higher in the ASD than the control ( $104,53\pm 168,43$ ;  $45,65\pm 37$   $p=0,016$ ). There was no statistically significant difference between groups for NLR.

**Conclusions:** Autism is a disorder with heterogeneous etiology. MPV, PLR and NLR are easy and cost-effective hematological parameters that can predict the subclinical inflammatory process. These parameters may be clinically relevant on larger clinical samples and particularly in subgroups with autoimmune etiologies in ASD.

**Key Words:** Autism Spectrum Disorder, Inflammation, Mean Platelet Volume, Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Platelet/Lymphocyte Ratio

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB); belirtileri gelişimin erken evrelerinde başlayan, toplumsal iletişim ve etkileşimde belirgin yetersizliğin olmasının yanında; kısıtlı, tekrarlayıcı; davranış, ilgi veya aktivite paternleri ile seyreden nörogelişimsel bir bozukluktur.<sup>1</sup>

OSB'nin etiyojisi net olmamakla birlikte multifaktöriyel bir bozukluk olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda genlerin önemli bir rol oynadığı, ayrıca klinik tablonun şiddetlenmesi için, ek olarak çevresel faktörlere ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir.<sup>2</sup>

Otizimli bireylerin Merkezi Sinir Sistemi'nde (MSS); yaygın olarak immün sistem ile ilgili anormalliklerin gözlenmesi, beyinlerinde mikroglia ve astrositlerin aktivasyonunun artması sonucu sitokin ve kemokin üretiminin artması, OSB'de kronik bir nöroinflamasyonun var olabileceğini düşündürmektedir.<sup>3-5</sup>

Araştırmalar; inflamasyonu yordayan hematolojik belirteçlerden; *Mean Platelet Volume*/Ortalama Platelet Hacmi (MPV), Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR) ve Platelet/Lenfosit Oranı'nın (PLR) kardiyovasküler hastalıklar, kronik nefropatiler, neoplazmalar, serebrovasküler hastalıklar ve otoimmün hastalıklar gibi kronik hastalıklarda inflamasyonun göstergesi olabileceğini ve bu hastalıklarda inflamasyonu belirlemede değerli bir potansiyele sahip olabileceklerini bildirmektedir.<sup>6-8</sup>

Bu çalışmanın amacı; 01.01.2015-01.10.2017 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran, daha önce kliniğimizin rutin uygulama aşamalarında değerlendirilmiş, psikometrik ölçümleri tamamlanmış olguların arşiv dosyaları retrospektif olarak tarandıktan sonra, OSB tanısı alan ve daha önce tedavi almamış olan, 3-6 yaş arası olguların sosyodemografik verileri, klinik özellikleri ve rutin kan tetkik değerlendirmeleri ile; birinci olarak; poliklinik koşullarında istenmesi kolay ve uygulanması basit ve ucuz bir yöntem olan tam kan sayımı aracılığı ile elde edilen inflamasyon göstergesi parametreler ile OSB ve inflamasyonun ilişkisini araştırmaktır. İkinci olarak; MPV'nin OSB'de inflamasyonun tespiti ve semptom şiddetini göstermede uygun bir biyomarker olup olmadığını araştırmaktır. Üçüncü olarak; OSB tanısı alan

çocukların sosyodemografik ve klinik özelliklerini, Pediatrik Akut Başlangıçlı Nöropsikiyatrik Sendrom (PANS) ilişkili otoimmün nöropsikiyatrik bozukluklar sıklığını belirlemektir. Çalışmamızın, OSB'nin etyopatogenezinin aydınlatılmasına katkı sağlayacak yeni çalışmalarda yol gösterici olmasının yanı sıra, yeni tedavi olanaklarının gelişmesi açısından da yararlı olabileceği düşünülmektedir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe

Eugen Bleuler (1857–1939), İsviçre'de Şizofreni “*Schizophrenia*” ve Otizm “*Autism*” terimlerini bulmuştur. “Ben” anlamına gelen Yunanca “*Autos*” kelimesinden türettiği “Otizm” kelimesini şizofreni hastalarının dışsal algı ve deneyimlerle başa çıkmak için kendi fantazi dünyalarına aktif olarak geri çekilmesini tanımlamak için kullanmıştır.<sup>9</sup>

Otizm teriminin şu anki anlamıyla kullanımı, 1938 yılında Avusturyalı Pediatrist Hans Asperger'in, Viyana Üniversitesi Hastanesi'nde verdiği bir konferansta, Bleuler'in “Otistik Psikopati” terminolojisini benimsemesiyle başlamıştır. Sonrasında Asperger, “Otistik Psikopati”yi tanımladığı 2. Doktora tezini 1944 yılında yayınlamıştır. Tezinde, iyi sözel becerilere sahip, ancak sosyal etkileşim ve motor fonksiyonlarda büyük sorunları olan bir grup çocuk ve ergenin kısıtlayıcı ve tekrarlayıcı davranış paternlerini açıklamıştır.<sup>10</sup>

Asperger'in Almanca yayınladığı bu makalesi, Uta Frith tarafından İngilizce'ye çevrilip<sup>10</sup>, bulguları geniş çapta erişilebilir hale getirilene kadar büyük ölçüde bilinmemekteydi. Ayrıca bu fikirler İngiltere'de Lorna Wing tarafından daha da yaygın hale getirildi.<sup>11,12</sup>

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de Johns Hopkins Üniversitesi Hastanesi'nde çalışan Leo Kanner 1943'te, meşhur makalesi “*Autistic Disturbances Of Affective Contact*”da, zayıf sosyal iletişim, stereotipik ve saplantılı hareketler ve ekolaliyi kapsayan davranış kalıplarını paylaşan 11 çocuktan bahsetmiştir.<sup>13</sup> Bu 11 çocuk Asperger tarafından tasvir edilen çocuklara çarpıcı derecede benzer davranışsal özellikler taşımakla birlikte Asperger tarafından tanımlanan çocuklar, erken bilişsel veya dil gelişiminde önemli bir gecikme yaşamadıkları için Kanner'in bahsettiği çocuklardan farklıydı.<sup>12</sup>

1944 yılında Kanner, daha önce bahsettiği gruptaki çocukları andıran birkaç çocuktan daha bahsetti ve bu sefer çocukluk çağı psikozunun yeni bir kategorisi olarak “Erken İnfantil Otizmi” tanımladı.<sup>14</sup>

Kanner, Otizm terimini; aşırı yalnızlık anlamında kullanmıştır.<sup>13</sup> Kanner tarafından tanımlanan otistik mesafe koyma/uzak durma ve aynılığa karşı ısrar gibi pek çok ana semptom şu anda kullanılan sınıflandırmalarda halen OSB tanı kriterlerinin bir parçasıdır.<sup>12</sup>

Eisenberg ve Kanner “Erken İnfantil Otizm” tanısı için gerekli kriterleri ikiye indirgediler. Yaşamın ilk 2 yılında başlaması şartı ile; aşırı yalnızlık ve aynılığın korunması ile meşgul olma kriterlerine sahip olma “Erken İnfantil Otizm” tanısı için yeterli kabul edildi.<sup>15</sup>

Kanner’dan sonra, otizmin şizofreninin erken başlangıçlı bir formu olduğu düşünülüyordu. 1970’lerde otizmin güçlü bir genetik bileşene sahip beyin tabanlı bir bozukluk olduğu ileri sürüldü.<sup>16</sup>

Rutter (1978) “Çocukluk Çağı Otizmi” için 30. Aydan önce başlangıç, bir dizi özel niteliğe sahip olma ve çocuğun entelektüel seviyesi ile uyumsuz sosyal gelişiminde bozulma, gecikmiş ve normal olmayan dil gelişimi ve stereotipik oyun kalıpları, anormal kaygılar veya değişime direnç gibi görülen aynılıkta ısrar olmak üzere dört tanı kriteri oluşturmuştur.<sup>15</sup>

Rutter’ın tanısallık yaklaşımı *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*/Mental Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel Klavuzu (DSM) III’ü önemli derecede etkilemiştir. 1980’de DSM-III’te “İnfantil Otizm” tanısı resmi olarak yer alırken özgünlüğünü vurgulamak için otizmin atandığı bozukluğun sınıfı için Yaygın Gelişimsel Bozukluklar (YGB) adında yeni bir terim oluşturulmuştur.<sup>17</sup> DSM-III’te otizmin erken dönemde geliştiği üzerine odaklanılmıştı. Gelişimin erken döneminde “İnfantil Otizm” kriterlerini karşılayan ancak zaman içinde gelişimsel kazanımlar edinen olgular için “Rezidüel İnfantil Otizm” sınıfı tanımlanırken, normal gelişim periyodundan sonra otizm ile benzer durumların ortaya çıktığı olgular için de başka bir kategori oluşturulmuştur.<sup>18</sup>

Otizm tanımının büyük revizyonu; *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-III Revised*/Mental Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel Klavuzu Revize Edilmiş Üçüncü Baskı’sında (DSM-III-R) gerçekleştirilmiştir.<sup>19</sup> Kavramsal olarak bu değişimler bozukluğun isminin değişmesine yol açmıştır. “İnfantil Otizm”in yerini “Otistik Bozukluk”un alması otizme küçük çocuklarla sınırlı olmayan gelişimsel bir yaklaşımın önemini vurgulaması açısından önemliydi.<sup>20,21</sup>

DSM-III-R’de otizmde gözlenen karşılıklı sosyal etkileşimde bozukluk, iletişim alanında bozukluk ve kısıtlı ilgi alanlarını kapsayan üç temel işlev bozukluğuna ait on altı detaylı kriter oluşturulmuştur. Otizm tanısı için 16 kriterden 8 kriterin sağlanması; sağlanan kriterlerden en az ikisinin sosyal alan olmak üzere, diğer iki alanın her birinden de en az bir tane içermesi gerekiyordu.<sup>19</sup>

Uluslararası çalışmalara göre, *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision/Hastalıkların ve İlişkili Sağlık Sorunları’nın Uluslararası İstatistiksel Sınıflaması’nın Gözden Geçirilmesi (ICD)* ve DSM-III-R tanı yaklaşımları arasında farklardan kaynaklanan bir güçlüğü olması nedeniyle<sup>22</sup> DSM-IV’te tanı yaklaşımının revizyonu için ciddi değerlendirmeler yapılmıştır.<sup>23</sup>

ICD ve DSM tanısallık kodlama ile ilişkili konular olsa da bu sistemler farklı şekilde geliştirilmiştir. ICD-10, otizme ve daha kavramsal olarak tüm bozukluklara oldukça farklı bir yaklaşım benimsemiştir. DSM-III ve sonraki basımları hem araştırma hem de klinik amaçlar için tek bir kitap kullanırken, ICD-10 biri araştırma amaçlı kriterler içeren, diğeri klinik açıklamaya odaklanan iki ciltlik bir yaklaşımı benimseyerek araştırmalar için daha detaylı ve bol tanı kriteri avantajı sunuyordu.<sup>18</sup>

1994 yılında DSM-IV’te YGB; Otistik Bozukluk/Çocukluk Otizmi, Asperger Bozukluğu/Asperger Sendromu, Başka Türü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk/Atipik Otizm, Çocukluğun Tümlşik Olmayan (Dezintegratif) Bozukluğu ve Rett Bozukluğu/Rett Sendromu olacak şekilde beş alt gruba ayrılmıştır.<sup>23</sup> Ayrıca, DSM-IV ve ICD-10’un son versiyonlarında, klinik ve araştırma yararının dengesi güçlü bir şekilde sağlanmıştır. İki sistem arasındaki farklar oldukça azdır.<sup>24</sup>

2000 yılında DSM-IV revize edilerek *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV Text Revised/Tanısal ve İstatistiksel Mental Hastalıklar Kılavuzu, Revize Edilmiş Dördüncü Baskı (DSM-IV-TR)* olarak basıldı.<sup>24</sup>

Mayıs 2013’te DSM-V sınıflama sisteminde tüm tanımlar OSB altında toplandı. Rett Bozukluğu/Sendromu bu kategoriden çıkarıldı.<sup>1</sup>

## 2.2. Tanımlamalar

Son tanılama sistemlerinden DSM-V'e göre OSB; belirtileri gelişimin erken evrelerinde başlayan, toplumsal iletişim ve toplumsal etkileşimde belirgin yetersizliğin yanında kısıtlı, tekrarlayıcı; davranış, ilgi veya aktivite paternleri ile seyreden nörogelişimsel bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır.<sup>1</sup>

Son zamanlarda detaylı klinik tarama araçları ve yeni sınıflama kriterleri ile OSB'nin teşhisinin artması, aileler üzerindeki emosyonel etkileri, ayrıca destek ve tedavisi için zorlu finansal talepler, bu bozukluğu bilimsel, klinik ve halk sağlığı açısından önemli bir hastalık boyutuna taşımıştır.<sup>12</sup>

### 2.2.1. DSM-IV-TR'ye Göre Yaygın Gelişimsel Bozukluklar

#### 2.2.1.1. Otistik Bozukluk/Çocukluk Otizmi

Sosyal etkileşim ve iletişimde belirgin bozulma, kısıtlı ve tekrarlayıcı ilgi alanlarının varlığı ile karakterize OSB'nin prototipidir. Ayrıca belirtilerin bir kısmının 3 yaşından önce başlamış olması gerekmektedir.<sup>24</sup>

**Tablo 1. DSM-IV-TR Otistik Bozukluk/Çocukluk Otizmi Tanı Ölçütleri<sup>24</sup>**

<p>A. En az ikisi (1)'inci maddeden ve birer tanesi (2) ve (3)'üncü maddelerden olmak üzere (1), (2) ve (3)'üncü maddelerden toplam 6 ya da daha fazla maddenin bulunması:</p> <p>(1) Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı ile kendini gösteren toplumsal etkileşimde nitel bozulma:</p> <p>(a) Toplumsal etkileşim sağlamak için yapılan el-kol hareketleri, alınan vücut konumu, takınılan yüz ifadesi, göz göze gelme gibi sözel olmayan birçok davranışta belirgin bir bozulmanın olması.</p> <p>(b) Yaşlarıyla gelişimsel düzeyine uygun ilişkiler geliştirememesi.</p> <p>(c) Diğer insanlarla eğlenme, ilgilerini ya da başarılarını kendiliğinden paylaşma arayışı içinde olmama (Örneğin: İlgilendiği nesnelere göstermeme, getirmeme ya da belirtmeme).</p> <p>(d) Toplumsal ya da duygusal karşılıklar vermeme.</p> <p>(2) Aşağıdakilerden en az birinin varlığı ile kendini gösteren iletişimde nitel bozulma:</p> <p>(a) Konuşulan dilin gelişiminde gecikme olması ya da hiç gelişmemiş olması (El, kol ya da yüz hareketleri gibi diğer iletişim yollarıyla bunun yerini tutma girişimi eşlik etmemektedir).</p> <p>(b) Konuşması yeterli olan kişilerde başkalarıyla söyleşiyi başlatma ya da sürdürmede belirgin bir bozukluğun olması.</p> <p>(c) Basmakalıp ya da yineleyici ya da özel bir dil kullanma.</p> <p>(d) Gelişim düzeyine uygun çeşitli, imgesel ya da toplumsal taklitlere dayalı oyunları kendiliğinden oynamama.</p>
--

**(Tablo 1 devamı)**

- (3) Aşağıdakilerden en az birinin varlığı ile kendini gösteren davranış, ilgi ve etkinliklerde sınırlı, basmakalıp ve yineleyici örüntülerin olması:
- (a) İlgilenme düzeyi ya da üzerinde odaklanma açısından olağandışı, bir ya da birden fazla basmakalıp ve sınırlı ilgi örüntüsü çerçevesinde kapanıp kalma.
- (b) Özgül, işlevsel olmayan, alışlageldiği üzere yapılan gündelik işlere ya da törensel davranış biçimlerine hiç esneklik göstermeksizin sıkı sıkıya uyma.
- (c) Basmakalıp ve yineleyici motor mannerizmler (Örneğin: Parmak şıklatma, el çırpma ya da karmaşık tüm vücut hareketleri).
- (d) Eşyaların parçalarıyla sürekli uğraşp durma.
- B. Aşağıdaki alanlardan en az birinde, 3 yaşından önce gecikmelerin ya da olağan dışı bir işlevselliğin olması:
- (1) Toplumsal etkileşim,
- (2) Toplumsal iletişimde kullanılan dil,
- (3) Sembolik ya da imgesel oyun.
- C. Bu bozukluk Rett Bozukluğu ya da Çocukluk Tümüleşik Olmayan (Dezintegratif) Bozukluğu ile daha iyi açıklanamaz.

**DSM-IV-TR: Tanısal ve İstatistiksel Mental Hastalıklar Kılavuzu, Revize Edilmiş Dördüncü Baskı.**

### **2.2.1.2. Asperger Bozukluğu/Asperger Sendromu**

Asperger Sendromu (AS), iletişimde zorluk ve rutinleri değiştirmek gibi sosyal becerilerde bariz eksikliklerle karakterize nörobiyolojik bir bozukluktur.<sup>25</sup> AS, otizmin yüksek işlevli sonu olarak kabul edilmesine rağmen, AS'li çocukların normal zeka ve normale yakın dil gelişimine sahip olması gibi otizmden farklı özellikleri vardır.<sup>26,27</sup>

AS'de genellikle sözel beceriler korunmaktadır. Otistik Bozukluk'un aksine sözel bilişsel becerileri genellikle güçlü alanlarıdır. Ancak birey sözel olmayan öğrenmede yetersizlik profili sergileyebilmektedir. Bu bireylerde mizah duygularında eksiklikler olduğu bilinmektedir.<sup>28</sup> Sosyo-emosyonel ve iletişimsel davranışlarda stereotipik, takıntılı davranış ve anormallikler görülmektedir.<sup>29</sup> Bu çocuklarda sıklıkla kaba ve ince motor becerilerde gerilik vardır.<sup>16</sup> Proprioseptif ve vestibüler işleme bozukluğunun yanı sıra hareket performansında da önemli bir bozulma vardır.<sup>30</sup> Atipik göz hareketi ve motor öğrenmede eksiklikler gibi çeşitli motor bozukluklar görülür.<sup>31</sup>

AS; erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir. Yüksek fonksiyonlu otizimli ve AS'li erkeklerde temporal korteksin ventromedial bölgelerindeki azalmış gri madde yoğunluğu görsel uyarı entegrasyonunun etkilenmesinin yanında, duygusal bilgi işleme sürecinin de etkilenmesine neden olabilmektedir.<sup>32</sup>

Asperger; bu çocukların karakteristik pedantik stillerine ve özel ilgi alanlarına odaklanma eğilimlerine dikkat çekerek onları “Küçük Profesörler” olarak tanımlamıştır.<sup>33</sup>

**Tablo 2. DSM-IV-TR Asperger Bozukluğu/Asperger Sendromu Tanı Ölçütleri<sup>24</sup>**

<p>A. Aşağıdakilerin en az ikisinin varlığı ile kendini gösteren toplumsal etkileşimde nitel bozulma:</p> <p>(1) Toplumsal etkileşim sağlamak için yapılan el-kol hareketleri, alınan vücut konumu, takınılan yüz ifadesi, göz göze gelme gibi sözel olmayan birçok davranışta belirgin bir bozulmanın olması.</p> <p>(2) Yaşıtlarıyla gelişimsel düzeyine uygun ilişkiler geliştirememeye.</p> <p>(3) Diğer insanlarla eğlenme, ilgilerini ya da başarılarını kendiliğinden paylaşma arayışı içinde olmama (Örneğin: İlgilendiği nesnelere göstermeme, getirmeme ya da belirtmeme).</p> <p>(4) Toplumsal ya da duygusal karşılıklar vermeme.</p> <p>B. Aşağıdakilerden en az birinin varlığı ile kendini gösteren davranış, ilgi ve etkinliklerde sınırlı, basmakalıp ve yineleyici örüntülerin olması:</p> <p>(1) İlgilenme düzeyi ya da üzerinde odaklanma açısından olağandışı, bir ya da birden fazla basmakalıp ve sınırlı ilgi örüntüsü çerçevesinde kapanıp kalma.</p> <p>(2) Özgül, işlevsel olmayan, alışlageldiği üzere yapılan gündelik işlere ya da törensel davranış biçimlerine hiç esneklik göstermeksizin sıkı sıkıya uyma.</p> <p>(3) Basamaklıp ve yineleyici motor mannerizmler (Örneğin: Parmak şıklatma, el çırpma ya da burma ya da karmaşık vücut hareketleri).</p> <p>(4) Eşyaların parçalarıyla sürekli uğraşma durma.</p> <p>C. Bu bozukluk, toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında klinik olarak belirgin bir sıkıntıya neden olur.</p> <p>D. Dil gelişiminde klinik açıdan önemli genel bir gecikme yoktur. (Örneğin:2 yaşına gelindiğinde tek tek sözcükler, 3 yaşına gelindiğinde iletişim kurmaya yönelik cümleler kullanılmaktadır).</p> <p>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.</p> <p>F. Başka özgül bir Yaygın Gelişimsel Bozukluk ya da Şizofreni için tanı ölçütleri karşılanmamaktadır.</p>
---

**DSM-IV-TR: Tanısal ve İstatistiksel Mental Hastalıklar Kılavuzu, Revize Edilmiş Dördüncü Baskı.**

### **2.2.1.3. Başka Türü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk/Atipik Otizm**

DSM-IV-TR’ye göre Başka Türü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk (YGB-BTA); başka bir YGB kriterini karşılamayan iletişim bozukluğuyla birlikte basmakalıp davranış, ilgiler ve aktivitelerin varlığıyla karakterize bir sosyal etkileşim bozukluğu olarak tanımlanmaktadır.<sup>24</sup>

YGB’lerin en yaygın ve paradoksal olarak en az üzerinde çalışılan “Eşik Altı” form olarak adlandırılacak YGB-BTA veya Atipik Otizm’dir. YGB-BTA’nın görülme sıklığı 20,8/10000’dir.<sup>34</sup> Bu olgularda, otizmi düşündüren bazı özellikler mevcut olmakla birlikte, Otistik Bozukluk ya da başka türlü adlandırılacak bir YGB durumunun tam kriteri karşılanmamaktadır.<sup>35</sup> Bu tanının oluşması, otizm ve “Geniş

Otizm Fenotipi”nin genetik faktörlerle ilişkisine farkındalık kazandırmıştır.<sup>36</sup> YGB-BTA’nın klinik görünümü yüksek oranda değişkenlik göstermektedir.<sup>16</sup> Dikkat ve affektif semptomlar belirgindir.<sup>35</sup> Ayrıca çok çeşitli klinik görünüme sahip çocukların, daha iyi bir klinik tanım eksikliği nedeniyle YGB-BTA tanısı aldığı da düşünülmektedir.<sup>37</sup>

**Tablo 3. DSM-IV-TR Başka Türü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk/Atipik Otizm Tanı Ölçütleri<sup>24</sup>**

Karşılıklı toplumsal etkileşimde ağır ve yaygın bir gelişimsel bozukluk olmasının yanı sıra, sözel ve sözel olmayan iletişim becerilerinin gelişmesinde bir bozukluk olmasına ya da basmakalıp davranışlar, ilgiler ve etkinlikler bulunmasına karşın özgül bir Yaygın Gelişimsel Bozukluk, Şizofreni, Şizotipal Kişilik Bozukluğu ya da Çekingen Kişilik Bozukluğu için tanı ölçütleri karşılanmıyorsa bu kategori kullanılmalıdır. (Sözgelimi bu kategori Atipik Otizmi kapsar. Başlangıç yaşının geç olması ya da gözlenen semptomların tanı koymak için yetersiz kalması ya da bunların hepsinin bir arada bulunması nedeniyle otizm tanı ölçütlerini karşılamayan klinik görünümlerdir.)

**DSM-IV-TR: Tanısal ve İstatistiksel Mental Hastalıklar Kılavuzu, Revize Edilmiş Dördüncü Baskı.**

#### **2.2.1.4. Çocukluğun Tümlleşik Olmayan (Dezintegratif) Bozukluğu**

Heller Sendromu (1908'de ilk kez tarif eden kişi) ya da “Dezintegratif Psikoz” olarak adlandırılan bu durum, tipik olarak 3-4 yıl kadar uzun süreli normal gelişim döneminden sonra birden fazla alanda dramatik bir gelişimsel bozulma ve klasik bir otizm tablosunun gelişmesi ile karakterizedir.<sup>38</sup> Bulgularda gerileme oldukça sınırlıdır. Bunun öncelikle bir çocukluk demansı olduğu düşünülse de, gelişim gerilemesi daha düşük bir seviyede stabilize olur ve daha fazla bozulma meydana gelmez.<sup>39</sup>

Oldukça nadir görülmektedir. Alıcı ve ifade edici dil işlevleri kaybolur ve sıklıkla bir koordinasyon kaybı, fekal ve idrar inkontinansının gelişmesi söz konusudur.<sup>40</sup> Bu çocuklar, sosyal bağlılıktan çekinir ve otizmde görülenlere benzer el ve parmak stereotipleri ve basit ritüeller geliştirir.<sup>41</sup> Bazı durumlarda bozulma progresif bir seyir izler ve motor disfonksiyon, epileptik ataklar, lokalize nörolojik defisitler meydana gelebilir.<sup>42</sup>

**Tablo 4. DSM-IV-TR Çocukluğun Tümüleşik Olmayan (Dezintegratif) Bozukluğu Tanı Ölçütleri<sup>24</sup>**

<p>A. Doğumdan sonraki 2 yıl içinde yaşına uygun sözel ve sözel olmayan iletişim, toplumsal ilişkiler, oyunlar ve uyumsal davranışların olması ile kendini belli eden görünüşte olağan bir gelişmenin olması.</p> <p>B. Aşağıdakilerden en az iki alanda daha önce edinilmiş olan becerilerin (10 yaşından önce) klinik olarak önemli ölçüde yitirilmesi:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>(1) Sözel anlatım ya da dili algılama,</li><li>(2) Toplumsal beceriler ya da uyum davranışları,</li><li>(3) Bağırsak ya da mesane kontrolü,</li><li>(4) Oyun,</li><li>(5) Devinsel (Motor) beceriler,</li></ol> <p>C. Aşağıdakilerden en az iki alanda olağan dışı bir işlevselliğin olması:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>(1) Toplumsal etkileşimde nitel bir bozulma (Örneğin: Sözel olmayan davranışlarda bozulma, yaşlılarıyla ilişki kuramama, toplumsal ya da duygusal karşılıklar verememe).</li><li>(2) İletişimde nitel bozukluklar (Örneğin: Konuşulan dilin gelişiminde gecikme olması ya da hiç gelişmemiş olması, bir söyleşiyi başlatamama ya da sürdürmemeye, dilin basmakalıp ve yineleyici bir biçimde kullanılması, çeşitli imgesel oyunlar oynamama).</li><li>(3) Devinsel (Motor) basmakalıp davranışlar ve mannerizmde de içinde olmak üzere davranış, ilgi ve etkinliklerde sınırlı, basmakalıp ve yineleyici örüntülerin olması.</li></ol> <p>D. Bu bozukluk başka özgül bir Yaygın Gelişimsel Bozukluk ya da Şizofreni ile daha iyi açıklanamaz.</p>
--

**DSM-IV-TR: Tanısal ve İstatistiksel Mental Hastalıklar Kılavuzu, Revize Edilmiş Dördüncü Baskı.**

### **2.2.1.5. Rett Bozukluğu/Rett Sendromu**

Rett Bozukluğu; yaşamın ilk 6-18 ayı genel ve psikomotor gelişimin normal sınırlarda olması, izleyen yıllarda ise gelişimsel kazanımların durması, davranış ve ruhsal durumun hızlı bir şekilde bozulması, 18 aydan kısa bir süre içinde görünürde otistik özelliklere sahip olma ile sonuçlanacak gövde ve ekstremitelerde jerkler tarzında ve ataksi gibi ellerin amaca uygun kullanılmasında kayıp, garip, kararsız yürüyüş, edinilmiş mikrosefali, özellikle alt ekstremitelerde spastisitesi ve epilepsinin varlığı ile karakterize bir durumdur.<sup>43</sup> Metil-CpG Bağlayıcı Protein 2'yi kodlayan X bağımlı gen mutasyonları ile ortaya çıkmaktadır.<sup>44</sup>

Çok erken gelişim normal olmakla birlikte, daha sonra okul öncesi yıllarda sosyal tepkisizlik, motor ve respiratuvar problemler, nöbetler ve çok derin bir gelişimsel gecikmeyi içeren çarpıcı bir klinik paternle birlikte gelişimde kötüleşme meydana gelir. Rett Bozukluğu, diğer YGB kategorisindeki durumlarla arasında belirgin farklılıklar olmasına rağmen DSM-IV ve ICD-10'da YGB kategorisine dahil edilmiştir.<sup>45</sup> Sonrasında spesifik bir genetik etiyoloji tanımlanmıştır.<sup>46</sup>

**Tablo 5. DSM-IV-TR Rett Bozukluğu/Rett Sendromu Tanı Ölçütleri<sup>24</sup>**

<p>A. Aşağıdakilerin hepsi vardır:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>(1) Prenatal ve perinatal gelişme görünüşte normaldir.</li><li>(2) Doğumdan sonraki ilk 5 ay boyunca psikomotor gelişme görünüşte normaldir.</li><li>(3) Doğumda kafa çevresi normaldir.</li></ol> <p>B. Normal bir gelişme döneminden sonra aşağıdakilerin hepsi başlar:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>(1) 5 ile 48'nci aylar arasında başın büyümesinin yavaşlaması.</li><li>(2) Daha önce edinilmiş amaca yönelik el becerilerini 5 ile 30'ncü aylar arasında yitirmenin ardından basmakalıp el hareketleri yapmaya başlama (Örneğin: El burma ya da el yıkama).</li><li>(3) Bu bozukluğun gidişinin erken dönemlerinde toplumsal katılımın ortadan kalkması (Çoğu kez toplumsal etkileşim daha sonra gelişirse de).</li><li>(4) Koordinasyonu bozuk yürüme ya da vücut hareketlerinin olduğu bir görünüm.</li><li>(5) Ağır psikomotor retardasyonun yanı sıra sözel anlatım ve dili algılama ileri derecede bozuktur.</li></ol>
--

**DSM-IV-TR: Tanısal ve İstatistiksel Mental Hastalıklar Kılavuzu, Revize Edilmiş Dördüncü Baskı.**

### 2.2.2. DSM-V'te Yapılan Değişiklikler

Otizmle ilişkili bozukluklar, DSM-IV-TR<sup>24</sup> ve ICD-10'da<sup>47</sup>, YGB başlığı altında; Otistik Bozukluk/Çocukluk Otizmi, Asperger Bozukluğu/Asperger Sendromu, Başka Türü Adlandırılmayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk/Atipik Otizm, Çocukluğun Tümüleşik Olmayan (Dezintegratif) Bozukluğu ve Rett Bozukluğu/Rett Sendromu olacak şekilde sınıflandırılmıştır.

OSB terimi ise; 2013'te DSM-V'in yayınlanması ile resmi olarak sınıflama sistemleri içinde yer almıştır.<sup>1</sup>

2007 yılından itibaren 5 yıl boyunca Nörogelişimsel Bozukluklar Çalışma Grubu yüz yüze toplam 2500 saat ve telekonferanslar üzerinden 3500 saat süren toplantılar sonucunda Nörogelişimsel Bozukluklar için DSM-V tanı kriterlerini geliştirdiler. YGB başlığı, OSB olarak değiştirildi. Rett Sendromu, klinik bir tanı biçimi olarak OSB başlığından ayrıldı. Geriye kalan Otistik Bozukluk, Asperger Bozukluğu, Atipik Otizm ve Çocukluğun Tümüleşik Olmayan (Dezintegratif) Bozukluğu alt başlıkları OSB tek başlığı altında toplandı.<sup>48</sup>

OSB için DSM-IV tanı ölçütlerinde yapılan önemli değişiklikler, tanısal duyarlılık ve özgüllüğü artırmak için önerilmiştir. Huerta ve ark. önerilen DSM-V ve kullanılan DSM-IV tanı kriterlerinin özgüllük ve duyarlılığını değerlendirmek için DSM-IV tanı kriterlerine göre YGB tanısı konulan 4453 çocuk ve YGB tanısını karşılamayan 690 çocuktan oluşan bir çalışma yapmışlardır. Çalışmanın sonucunda; DSM-IV'e göre YGB tanısı alan çocukların % 91'inin önerilen DSM-V tanı kriterleri altında OSB tanısını uygun bir şekilde karşıladığı gösterilmiştir. Kriterler, YGB-BTA

ve AS için karşılaştırıldığında ise, DSM-V tanı kriterlerinin OSB için özgülüğünün daha yüksek olduğu bulunmuştur.<sup>49</sup>

Frazier ve ark.nın yapmış olduğu başka bir çalışmada ise, DSM-V'in DSM-IV-TR'ye göre özgülüğünün daha yüksek olduğu, yanlış pozitif tanıları azaltabildiği gösterilmiştir.<sup>50</sup>

DSM-V'te OSB tanı kriterlerinde yapılan değişiklikler özetlenecek olursa;

- DSM-IV YGB ana başlığı altında toplanan Otistik Bozukluk, Asperger Bozukluğu, Atipik Otizm, Çocukluğun Tümlşik Olmayan (Dezintegratif) Bozukluğu tanıları; DSM-V'te birleştirilerek OSB adı altında tek bir tanı olmuştur.
- Rett Sendromu; OSB tanısından çıkarılmıştır.
- OSB; Çocukluk Çağı Nörogelişimsel Bozuklukları içinde yer almıştır.
- Sosyal etkileşimde yetersizlik ve iletişimde yetersizlik alanları; toplumsal iletişim ve toplumsal etkileşimde yetersizlik şeklinde tek bir alanda toplanmıştır.
- DSM-IV'te temel belirti boyutları; sosyal etkileşimde yetersizlik, iletişimde yetersizlik ve kısıtlayıcı, tekrarlayıcı davranışlar, ilgiler ve etkinlikler alanları altında 3 boyutta ele alınırken, DSM-V'te toplumsal iletişim ve toplumsal etkileşimde yetersizlik, sınırlayıcı, tekrarlayıcı davranışlar, ilgiler ya da etkinlikler şeklinde 2 boyuta indirilmiştir.
- OSB tanısı konulabilmesi için; toplumsal iletişim ve toplumsal etkileşimde yetersizlik alanındaki üç ölçütten üçünün; sınırlayıcı, tekrarlayıcı davranışlar, ilgiler ya da etkinlikler alanındaki dört ölçütten en az ikisinin karşılanması gerekmektedir.
- Sınırlayıcı, tekrarlayıcı davranışlar, ilgiler ya da etkinlikler alanına, duyuşal olarak aşırı ya da az duyarlılık veya çevrenin duyuşal boyutuna aşırı ilgi ölçütü eklenmiştir.
- OSB tanısı konulan bireylerin ihtiyaç duydukları desteğe göre derecelendirme yapılmıştır.
  1. Düzey: Destek gerekir.
  2. Düzey: Az destek gerekir.
  3. Düzey: Çok az destek gerekir.

DSM-V’te tanı için belirtilerin 3 yaş öncesi başlama zorunluluğu kaldırılmış olmakla birlikte, belirtilerin gelişimin erken evrelerinde ortaya çıkması, ancak toplumsal beklentiler sınırları aşınca kadar fark edilmemiş veya daha sonra hayatta öğrendiği stratejilerle maskelenmiş olabileceğinin göz önünde bulundurulması gerektiği vurgulanmıştır.<sup>1,24</sup>

**Tablo 6. DSM-V Otizm Spektrum Bozuklukları Tanı Ölçütleri<sup>1</sup>**

<p>A. Aşağıda belirtildiği gibi, şimdi veya geçmişte farklı şekillerde görülen toplumsal iletişim ve toplumsal etkileşimde sürekli yetersizliğin olması.</p> <p>1) Toplumsal-duygusal karşılık vermedeki yetersizlik (Örneğin: Olağandışı toplumsal yaklaşımdan, karşılıklı diyalog yürütmekte çekilen güçlüğü; ilgilerini, duygularını veya duygulanımı paylaşmadaki yetersizlikten, sosyal etkileşime cevap verememeye kadar olan yetersizlikler).</p> <p>2) Toplumsal etkileşim için kullanılan sözel olmayan iletişimsel davranışlarda yetersizlik (Örneğin: Zayıf entegre olmuş sözel ve sözel olmayan iletişim, anormal göz kontaktı ve beden dili veya jestleri anlamakta ve kullanmakta yetersizlik ve yüz ifadesi ve beden diline kadar bariz eksikliklerin varlığı).</p> <p>3) İlişkileri; geliştirmekte, devam ettirmekte ve anlamakta güçlük (Örneğin: Farklı toplumsal ortamlara uygun davranmamaktan, hayali oyun paylaşmamaya ve arkadaş edinmemeye, arkadaşla ilgi duymamaya kadar görülen davranışlar). Şu anki şiddeti: Şiddet; sosyal iletişimsel alanda yetersizlikler ve kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlara göre belirlenir.</p> <p>B. Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı ile kendini gösteren, şu an veya geçmişte sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar, ilgiler ya da etkinlikler.</p> <p>1) Basmakalıp veya tekrarlayıcı motor hareketler, obje kullanımı veya konuşma (basit motor stereotipiler, oyuncakları dizme veya çevirme, ekolali, idiyosenkritik cümleler).</p> <p>2) Aynı olmakta ısrar, rutine sıkı sıkıya bağlı olma veya ritüelleşmiş sözel ve sözel olmayan davranışlar (ufak değişimlerde aşırı stres, geçişlerde zorluk, sert düşünce tarzı, selamlaşma ritüelleri, her gün aynı yolu veya aynı yemeği tercih etme).</p> <p>3) Konu veya yoğunluk açısından anormal olan sınırlı, sabitlenmiş ilgiler (yaygın olmayan nesnelere anormal aşırı bağlılık, aşırı tekrarlayıcı veya sınırlı ilgiler).</p> <p>4) Duyusal olarak aşırı ya da az duyarlılık veya çevrenin duyuşal boyutuna aşırı ilgi (acıya/sıcağa aşırı duyarsızlık, belirli ses veya dokunuşlara karşı beklenmeyen tepki, nesnelere aşırı koklama veya onlara aşırı dokunma, ışık veya hareketle görsel olarak çok meşgul olma). Şu anki şiddeti: Şiddet sosyal iletişimsel alanda yetersizlikler ve kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlara göre belirlenir.</p> <p>C. Belirtiler gelişimin erken evrelerinde mevcut olmalı (toplumsal beklentiler sınırları aşınca dek fark edilmemiş veya daha sonra hayatta öğrendiği stratejilerle maskelenmiş olabilir).</p> <p>D. Belirtiler; sosyal, mesleki ve başka önemli alanlarda klinik olarak anlamlı düzeyde bozukluğa yol açmalıdır.</p> <p>E. Bu bozukluk; zihinsel yetersizlik veya genel gelişimsel gerilik sebebi ile olmamalıdır. Gerçi zihinsel yetersizlik ve Otizm Spektrum Bozukluğu sıklıkla bir arada görülür, ancak Otizm Spektrum Bozukluğu ve zihinsel engellilik tanısı konulması için sosyal iletişimsel düzeyin genel gelişimin altında olması gerekir.</p>
--

**DSM-V: Tanısal ve İstatistiksel Mental Hastalıklar Kılavuzu, Beşinci Baskı.**

## 2.3. Epidemiyoloji

### 2.3.1. Prevalans/İnsidans

Yakın geçmişte OSB, yaygınlık oranı 10.000 kişide 4,5 olan, nispeten nadir görülen bir bozukluk olarak değerlendirilmekteydi.<sup>51</sup> Ancak arka arkaya yapılan daha güncel çalışmalar prevalansı daha yüksek oranda göstermekteydi.<sup>16</sup> Küresel olarak, özellikle son yirmi yılda OSB prevalansı artmıştır.<sup>52-54</sup> Fombonne'nun 2005 yılında yapmış olduğu kapsamlı bir çalışmada, OSB prevalansının 10.000'de 60 olduğu raporlanmıştır.<sup>34</sup> Dünya çapında medyan prevalansı şu anda yaklaşık % 1'dir.<sup>34,54,55</sup>

ABD'nin "Hastalık Kontrol Merkezi/*Center for Disease Control*" OSB prevalansını 2007'de 1/150<sup>56</sup>, 2009'da 1/110<sup>57</sup>, 2012'de 1/88<sup>58</sup>, 2014'te 1/68<sup>59</sup>, 2016'da 1/68 olarak raporlamıştır.<sup>60</sup>

Sun ve ark.nın 2013'te yapmış oldukları meta-analiz çalışmasında prevalans Çin'de 11,8/10000 bulunurken; Çin, Hong Kong ve Tayvan'ı kapsayan prevalans ise 26,6/10.000 olarak bulunmuştur.<sup>61</sup> Güney Kore'de ise 7-12 yaş arası 55266 çocukla yapılan bir başka çalışmada prevalans % 2,64 olarak bulunmuştur.<sup>62</sup>

### 2.3.2. Cinsiyet

OSB; erkeklerde kızlardan daha fazla oranda görülmektedir. Bu oran 3-4/1 olarak tahmin edilmekle birlikte son zamanlarda yapılan çalışmalar oranların daha yüksek ancak daha az belirgin olduğunu göstermektedir.<sup>34,56,57</sup> ABD'de yaklaşık 68 çocukta 1'ini etkilerken, erkeklerde (1/42) kızlardan (1/189) daha sık görülmektedir.<sup>60</sup> Özel ihtiyaçları olan çocuklarda otizm prevalansı incelendiğinde, erkeklerin kızlardan 15 kat daha fazla tanı aldığı gözlenmiştir.<sup>63</sup> Prevalans çalışmaları, geçmişte ve günümüzde tanı yaşının farklılığını da ortaya koymuştur. Kızlarda sıklıkla daha geç tanı konulmaktadır.<sup>64,65</sup>

Kim ve ark.nın, Güney Kore'de yapmış oldukları prevalans çalışmasında, OSB sıklığı yüksek riskli grupta (özel eğitim hizmeti alan çocuklar veya belirlenen engelli çocuklar) erkek/kız: 5,1/1 iken, genel popülasyonda erkek/kız: 2,5/1 oranında bulunmuştur.<sup>62</sup>

OSB’de cinsiyet farklılıklarını incelemek amacıyla yapılan en eski çalışmalarda kadınlarda erkeklerden daha yüksek oranlarda ağır bilişsel ve gelişimsel gecikme saptanmıştır.<sup>66</sup> Ancak çalışmalar arasında *Intelligence Quotient* (IQ) puanı dağılımı ve farklılığın büyüklüğü değişkenlik göstermektedir.<sup>67</sup>

Yüksek işlevsellik gösteren bireylerde E/K: yaklaşık 6/1, düşük işlevsellik gösteren örneklerde bu oran yaklaşık 1,5/1 iken, AS’de cinsiyetler arası fark 9/1 oranında olmak üzere daha da belirginleşmektedir.<sup>68</sup>

### **2.3.3. Kültür ve Sosyo-ekonomik Durum**

Kanner'ın, yüksek sosyoekonomik şartlarda yetişen çocuklarda OSB'nin daha sık görüldüğü şeklindeki ilk izlenimi sonraki araştırmalarda desteklenmemiştir. Prevalans çalışmaları ile, sosyo-ekonomik durumun yüksek olduğu ve maddi kaynakları daha yüksek olan ebeveynlerin tanısal değerlendirmelerden daha etkili bir şekilde yararlanmasına, dolayısıyla toplum örneklerine bu durumun orantısız olarak yansımaya rağmen, ırk ve sosyoekonomik gruplar arasında farklılık gösterilememiştir.<sup>69</sup>

## **2.4. Klinik Özellikler**

### **2.4.1. Sosyal Etkileşim ve İletişimde Yetersizlik**

#### **2.4.1.1. Sosyal Yetersizlik**

Bu alanda yetersizlik; sosyal etkileşimi düzenlemek için kullanılan sözel olmayan davranışlarda bozulmayı, çocuğun gelişim düzeyine uygun akran ilişkileri geliştirmemesini ve başkalarıyla zevk, ilgi ya da başarılarını spontan paylaşma arayışının bulunmamasını içermektedir. Ortak ilgiye cevap vermek ve ortak ilgiyi başlatmak sosyal öğrenmede oldukça önemli olup, dil ve bilişsel gelişim ile ilişkilidir. Ortak dikkat bozukluğu, otizmlili çok küçük çocuklarda dahi görülebilen önemli bir erken belirtidir. OSB’li bireylerde akran ilişkilerinde yetersizlik, farklı şekilde görülebilmektedir. Bazıları yaşlılarına hiç ilgi göstermezken bazıları da ilişki kurmak

isteyebilir, ancak karşısındakinin eylemlerini yorumlama ve karşılık vermede güçlük çekebilmektedirler.<sup>12</sup>

#### **2.4.1.2. İletişimsel Kısıtlılık**

OSB’de; dil gecikmesi, dil eksikliği ve konuşulan dildeki tuhafliklar oldukça yaygındır ve genellikle ebeveynleri ilk endişelendiren semptomdur. Diğer gelişimsel ve duyuşal engelli çocuklar jest kullanımı gibi iletişim için sözel olmayan yollar üzerinden iletişim eksikliklerini telafi etmeye çalışırken otizmlili bireylerde bu durumu telafi edici girişimlerde de eksiklikler görülmektedir. Başka bir kişinin, sözlerinin tekrarlanması, ekolali, OSB’de sık görülür. Ayrıca konuşma oranı, volüm ve ses tonlaması; bu bireylerde anormal derecede yüksek, düşük, hızlı, yavaş, sarsıntılı, monoton vb. olabilir. OSB’li bireyler kendi sözcüklerini veya cümlelerini icat edebilir, aynı ifadeleri uygunsuz bir şekilde defalarca tekrarlayabilir ve basmakalıp, tekrarlayan ve kendine özgü bir dile sahip olabilirler. OSB’li yüksek-işlevli bireyler bile, bir konuşmayı başlatmak ve sürdürmek konusunda sorun yaşayabilir. Bu durum kısıtlı ilgi alanlarıyla birleştirildiğinde, OSB’li kişilerle konuşmanın sürdürülmesi oldukça zor olabilir. Normal olarak gelişmekte olan çocuklar, çeşitli materyallerle esnek ve yaratıcı bir şekilde oynayabilirler. Bu çocuklar her şeyi yaratıcı bir şekilde kullanabilir (hayali oyun). Ancak bu gruplarda inandırıcı ve taklit oyunlarındaki problemler aşıkardır.<sup>12</sup>

#### **2.4.2. Tekrarlayıcı, Kısıtlı, Kalıplaşmış Davranış Kalıpları, Faaliyetler ve İlgi Alanları**

Tekrarlayan duyuşal ve motor davranışlar, küçük çocuklarda daha sık görülür ve daha düşük sözel olmayan zeka ile ilişkilidir. Bireyler ilgi alanlarının çok özel bir parçasına odaklanabilir, başka bir konuya geçme konusunda problem yaşayabilirler. Spesifik, fonksiyonel olmayan rutinelere veya ritüellere esnek olmayan bağlılık OSB’de tipiktir. Bu çocuklar rutinlerinde ve çevrelerinde meydana gelen küçük değişikliklere dirençlidirler. Bu durum aile ortamında ve günlük hayatlarında önemli sorunlara neden olabilir.<sup>12</sup>

Stereotipik hareketler; OSB'ye özgü değildir. Tourette Bozukluğu, Fragile X Sendromu (FRAXA), Rett Bozukluğu, Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB), sağırılık, körlük, Şizofreni ve OSB olmaksızın çeşitli zeka geriliği gibi diğer bazı durumlarda da gözlemlenebilir.<sup>12</sup>

### **2.4.3. Komorbid Semptomlar**

OSB'li çocukların bir kısmında hiperaktivite, saldırganlık ve kendine zarar verici davranışlar görülmektedir.<sup>62,70</sup> Bu semptomlar entellektüel yetersizliği olan bireylerde daha yaygındır.<sup>71</sup>

Erken çocukluk döneminde otizmliler çocuklar daha çok dil kusurları ve hiperaktivite ile ilgili sorunlar yaşarken, ergenlik döneminde semptomlar, sosyal ilişkiler ve duygudurum regülasyonu ile ilgili sorunlara dönüşebilir.<sup>71</sup> Ergenlik döneminde depresif ve psikotik belirtiler, intihar davranışı ortaya çıkabilir.<sup>72-75</sup>

## **2.5. Etiyoloji ve Risk Faktörleri**

### **2.5.1. Anatomik Değişiklikler**

Nöroanatomik ve nörogörüntüleme bulguları, tanısal olmamakla birlikte genişlemiş ventriküllerin yanı sıra gri ve beyaz cevheri etkileyen artmış serebral volümün varlığını ortaya koymaktadır.<sup>12</sup>

Otizmlilerde serebral ve serebellar değişiklikleri göstermek amacıyla 2-16 yaş arası 60 otizmliler erkek ve 52 kontrol erkek grubunun Manyetik Rezonans Görüntülemesi (MRG) kullanılarak yapılan bir çalışma da; 5 yaş ve üzeri 30 ve 2-4 yaş arası 30 otizmliler erkek çocuk değerlendirilmiştir. Son grup en az 2,5 yıl sonra tekrar değerlendirilmiştir. 2-5 yaş arası 15 otistik çocuktan 14'ünün klinik kayıtlardan elde edilen neonatal baş çevresi normal bulunurken, yalnızca 1 tanesinin baş çevresi % 95 persentilin üzerinde bulunmuştur. 2 ile 4 yaş arası, otistik erkek çocuklarının ise, % 90'ı normalden daha büyük bir beyin hacmine sahipken, % 37'si gelişimsel makrosefali kriterlerini karşılamaktaydı. Çalışmada, otistik 2-3 yaşındaki çocukların serebral (% 18) ve serebellar (% 39) beyaz cevheri ve serebral kortikal gri cevheri (% 12) normalden

daha fazla iken, yaşı daha büyük otistik çocukların ve adölesanların gri ve beyaz cevher volümlerinin kontrol grubundan daha fazla olmadığı gözlemlendi. Bu anormal beyin genişlemesinin çoğu durumda doğumda mevcut olmadığı, doğum sonrası yaşamın ilk iki yılında başladığı düşünülmektedir. Serebellumda, otistik erkeklerde daha az gri madde varlığı olmakla birlikte, gri beyaz madde oranı ve VI-VII vermiş lobüllerinin normal kontrollere göre daha düşük olduğunun saptanması; otizmlili bireylerde beyin gelişiminde anormal bir düzenleme olduğunu, erken dönemlerde mevcut olan beyin büyümesinin daha sonra anormal bir şekilde yavaşlaması ile sonuçlandığını, ayrıca serebral gri ve beyaz cevher ve serebellar beyaz cevher hücrelerinde erken dönemde hiperplazi varlığı gösterdiği düşünülmektedir.<sup>76</sup>

Minikolumnlar; çevreden gelen uyarılara cevap olarak gelişen ve uzmanlaşan temel kortikal bilgi işlem birimleridir. OSB'li hastalarda minikolumnların hacimleri azalmakla birlikte minikolumn başına düşen hücre sayısı normal gibi görünmektedir.<sup>77</sup>

Fusiform girusun OSB'li bireylerde yüz ve duygu tanımına yanıt olarak aktivasyonu önemli ölçüde azalmıştır.<sup>78</sup>

Otizmlili bireylerin beyinlerindeki volüm farklılıklarının bölgesel olup olmadığının değerlendirildiği başka bir çalışmada; serebral frontal, temporal, parietal ve oksipital bölgeler MRG aracılığıyla incelenmiştir. 2-3 yaş arası otistik çocuklarda frontal lob en büyük genişlemeyi gösterirken, oksipital lobun normalden farklı olmadığı gözlemlenmiştir. Ayrıca hiperplazi derecesi beynin anteriorundan posterioruna bir gradiyent oluşturmaktaydı. Olgu yaşı ile bölgesel beyin hacimleri arasındaki ilişki incelendiğinde ise, 2-11 yaş aralığında frontal, temporal ve parietal beyaz cevher ve frontal ve temporal gri madde volüm değişikliğinin otizmlili hastalarda kontrol grubundan daha yavaş olduğu bulunmuştur.<sup>79</sup>

Frontal korteksin, özellikle dorsolateral ve medial kısımları, yaşamın ilk yıllarında korteksin geri kalanından daha orantısız büyümektedir. 2 ile 9 yaş arasında, bu kısım, otistik çocuklarda kontrol grubundaki % 48'lik artışın aksine % 10'luk bir genişleme göstermektedir.<sup>80</sup> Yaşamın bu dönemleri, korteksteki piramidal nöronların dendritik bağlantılarının geliştiği ve bunların kompleks sinaptogenez ve miyelinasyon sürecine denk gelmektedir.<sup>81</sup>

Normal olarak, beynin dil işleme bölgesi, sol hemisferdeki Superior Temporal Girus ve Inferior Frontal Girusur.<sup>82</sup> Otizmlili küçük çocukların, varsayılan dil

alanlarında önemli ölçüde daha zayıf interhemisferik senkronizasyon sergilediği bulunmuştur.<sup>83</sup>

Otizmlı çocuklarda bilişsel stil ile ilişkili olduğu düşünülen frontal ve paryetal lob arasındaki bağlantılarda farklılıklar bulunması, etkilenen bölgelerin kognitif fonksiyonlarla ilişkili alanlar olması açısından önemlidir.<sup>84</sup>

Otizmlı çocuklarda ayrıca, duygusal işleme ve hafıza için hayati yapılar olan amigdala ve hipokampus ölçümleri, bilateral total serebral volümdeki genel artışla orantılı bir genişleme göstermektedir.<sup>85</sup> Amigdala büyümesinin otizmlı çocuklarda 3 yaşından önce başladığı bulunmuştur. 1-5 yaş arası otistik çocukların daha büyük sağ ve sol amigdalaya sahip olmasının yanı sıra amigdala büyüklüğünün bu çocuklarda sosyal ve iletişim bozukluklarının şiddeti ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.<sup>86</sup>

## **2.5.2. Fonksiyonel Değişiklikler**

### **2.5.2.1 Nörofizyolojik Değişiklikler**

Epilepsi, nöronal devrelerdeki uyarılma ve inhibisyon arasındaki bir dengesizlik sonucu meydana geldiği düşünülen, provoke edilmeden oluşan, nöronal aktivite patlamaları ile karakterize bir durumdur.<sup>87</sup> Eksitasyon/İnhibisyon (E/I) dengesindeki defekt uzun süredir OSB ile ilişkili patofizyolojik mekanizmalardan biri olarak kabul edilmektedir. Epilepsi OSB’de özellikle de daha düşük işlevsellik gösteren otistik bireylerde sık görülen komorbid bir durumdur.<sup>88</sup>

OSB ve epilepsinin sıklıkla aynı bireylerde birlikte bulunması iki durumunda nörogelişimsel zemininin olduğunu desteklemektedir. OSB ve epilepsinin genetik nedenlerinin, çeşitli beyin bölgelerindeki eksitatör ve inhibitör devrelerde işlev bozukluğuna bağlı olarak E/I dengesini bozduğu düşünülmektedir. E/I dengesizliği her iki hastalık içinde ortak patojenik mekanizmayı temsil edebilmektedir. Otizmde bu değişikliklere yol açan nörobiyolojik mekanizmalar embriyonik ve erken postnatal beyin gelişimi sırasında ortaya çıktığında, sinaptik plastisite ve bağlanabilirliği etkileyerek gelişmekte olan beyni aşırı uyarılmaya, bilişsel gecikmeye ve davranış bozukluklarına yatkın hale getirebilir.<sup>88</sup>

### 2.5.2.2. Nörokimyasal Değişiklikler

OSB'li bireylerin kanında yüksek düzeyde Glutamat tespit edilmiş olup, Glutamat upregülasyonu ile klinik görünüm şiddeti arasında anlamlı bir ilişki olduğu düşünülmektedir.<sup>89,90</sup>

Glutamat'ı Gamma-Aminobütirik Asit'e (GABA) çeviren enzim olan Glutamat Dekarboksilaz'ın (GAD), otizmlili hastaların parietal korteks ve serebellumunda da önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir.<sup>91</sup> Bu durum her iki nörotransmitter sistemin otizmin etiyojisinde yakın ilişkili olduğunu düşündürmektedir.<sup>92</sup>

Serotonin (5-HT); hiperserotonemi otistik hastaların yaklaşık üçte birinde bildirilmekle birlikte, klinik prezentasyonun şiddeti ve 5-HT seviyeleri arasında bir korelasyon bulunamamıştır. Normal gelişen çocuklarda 5-HT kan seviyeleri progresif bir düşüş gösterirken, otistik hastalarda 5-HT seviyeleri yaştan bağımsız yüksek bulunmuştur.<sup>93</sup> Ayrıca artmış 5-HT konsantrasyonu hiperserotonemili OSB hastalarının ebeveynlerinde ve kardeşlerinde de bulunmaktadır.<sup>93,94</sup> Bazı çalışmalar, yüksek 5-HT düzeylerinin dil öğrenme<sup>95</sup> ve kendine zarar verme davranışının<sup>96</sup> yanı sıra IQ düzeylerine de<sup>93</sup> olumsuz bir etkisinin olduğunu bildirmektedir. Depresyon, irritabilite ve OKB gibi otizm komorbiditelerinin Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI) tedavisi ile düzeldiğini gösteren çalışmalar da “Serotonin Hipotezi”ni desteklemektedir.<sup>97</sup>

Dopamin; OSB'de Dopamin üzerine yapılan araştırmalar, Dopamin D2 Reseptör Antagonistleri ile tedavi edilen hastalarda agresivite, hiperaktivite ve kendine zarar verici davranışlarda azalmaya dayanarak yapılmıştır. Bu semptomların düzelmesi, E/I dengesizliği teorisine işaret eden D2 Reseptörü aracılı Glutamat salınımına bağlanmıştır.<sup>98</sup>

Nöropeptidlerden; Vazopressin ve özellikle Oksitosin'in (OT) OSB'nin patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nöropeptidler, hipotalamusta üretilip hipofizden salgılanırlar. OT; doğum, emzirme ve cinsel uyarılma sırasında önemli rol oynar.<sup>99-101</sup> Daha da önemlisi sosyal tanıma ve bağlanma davranışının yanı sıra anne-çocuk bağlamasında hayati bir rol oynaması “Oksitosin Disregülasyonu”nun otizm etiyojisinde rol oynayabileceğini desteklemektedir.<sup>102-104</sup>

### 2.5.3. Genetik Etmenler

Günümüzde tanı konabilir tıbbi durumlar, sitogenetik anormallikler ve tek gen defektleri (Tüberoz Skleroz Kompleksi (TSC), FRAXA ve diğer nadir hastalıklar), otizm vakalarının az bir kısmını oluşturmaktadır.<sup>105</sup>

OSB'de en yaygın sitogenetik anormallik 15q11–q13 kromozomu üzerinde bulunmaktadır. Ayrıca OSB'de en sık görülen tek gen bozuklukları; TSC ve FRAXA'dır.<sup>106</sup>

Otizmden etkilenen çocukların kardeşlerinde otizm görülme oranı, genel popülasyondaki yaygınlık oranından daha yüksek<sup>107</sup> olup, bu oran tek gen hastalıklarından daha düşüktür. Ancak şu ana kadar otizmle ilgili genlerin kimliği ve sayısı net olarak bilinmemektedir.<sup>105</sup>

Otizimli bireylerin akrabalarında sosyal etkileşim ve iletişim eksikliği ile basmakalıp davranışlarda artış bulunmuştur.<sup>36</sup> OSB'de görülen geniş fenotipik değişkenlik, bir bireyin genomundaki çoklu genlerin etkileşimi ve otizmden etkilenenler arasında farklı genlerin ve gen kombinasyonlarının var olduğunu düşündürmektedir.<sup>105</sup> Birden fazla aile bireyinin otizmden etkilendiği ailelerde tüm genom taramalarından elde edilen veriler, 15 ve daha fazla gen etkileşiminin otizmin ortaya çıkmasında yüksek ihtimal, 10'dan daha az gen etkileşiminin ise otizm ile daha az uyumlu olduğunu göstermektedir. Bu da en az 10 gen etkileşiminin otizme neden olabileceğini güçlü bir şekilde desteklemektedir.<sup>108</sup>

Yapılan bir çalışmada, ikiz kardeşler arasında OSB değerlendirildiğinde; monozigot ikizler arasında risk oranı % 60, dizigot ikizler arasındaki risk oranı % 0 bulunmuştur. Ancak geniş otistik fenotipler değerlendirildiğinde ise, bu oran monozigot ikizlerde % 92'ye, dizigot ikizlerde ise % 10'a çıkmıştır.<sup>109</sup>

### 2.5.4. Çevresel Etmenler

Yapılan bir meta-analiz çalışmasında; aşı, annenin sigara kullanımı, timerosal maruziyeti ve yardımcı üreme teknikleri gibi pek çok çevresel faktörün OSB riski ile ilişkili olmadığı, travma, iskemi ve hipoksiyle ilişkili doğum komplikasyonlarının ise; OSB ile güçlü bir ilişki gösterdiği; maternal obezite, maternal Diyabetes Mellitus (DM)

ve sezaryen doğum (C/S) gibi gebelikle ilişkili diğer faktörlerin ise OSB riski ile daha az, ancak anlamlı bir ilişkisi olduğu bulunmuştur.<sup>110</sup>

Pregestasyonel DM % 74 ve Gestasyonel DM'nin % 43 oranında otizm riskini artırdığı, anne diyabeti ile çocukta OSB gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur.<sup>111</sup>

Gebelik öncesi veya gebelik boyunca annenin kilosu ile OSB riski karşılaştırıldığında; kilolu annelerin bebeklerinde % 7, aşırı kilolu anne bebeklerinde % 28 ve obez anne bebeklerinde % 36 oranında OSB riskinin arttığı bulunmuştur. Aşırı Maternal Beden Kitle İndeksi'nin, çocuklarda artmış OSB riski ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.<sup>112</sup>

İleri ebeveyn yaşının; daha yüksek OSB riski ile ilişkili olduğu görülmektedir.<sup>110</sup> Anne ve baba yaşlarındaki her 10 yıllık artış, çocuklarda OSB riskini sırasıyla % 18 ve % 21 artırmaktadır.<sup>113</sup>

Besin maddelerinden Folik Asit ve Omega 3 eksikliğinin OSB gelişme riski ile ilişkisine dair bilgiler yetersizdir, ancak otizmlili hastalarda D Vitamini eksikliği görülmektedir. Toksik elementlerden civa ve kurşun ile ilgili daha ileri düzeyde çalışmalara gereksinim vardır.<sup>110</sup>

Gebelikte Valproik Asit kullanımı ileri dönemde çocukta IQ puanı düşmesinin yanında, davranış problemleri, Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) ve OSB gibi nörogelişimsel bozukluk geliştirme riskini arttırmaktadır.<sup>114</sup>

Gebelikte SSRI kullanımının çocukta OSB gelişme riskini arttırdığı bulunmakla birlikte, çalışmalar psikiyatrik bozukluğa sahip annelerle sınırlandırıldığında SSRI kullanan ve kullanmayan grup arasında OSB gelişme riskinde artış saptanmamıştır. Annenin SSRI kullanımı ile çocukta OSB gelişme riski araştırılırken annenin psikiyatrik bozukluğa sahip olma faktörünün önemli bir karıştırıcı faktör olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>115</sup>

OSB için psikososyal risk faktörleri üzerine yapılan çalışmalar az olmakla birlikte OSB ile ilişkisi olabilecek tek faktörün maternal göç olabileceği düşünülmektedir.<sup>110</sup>

Çevresel faktörlerin; gen, oksidatif stres, enflamasyon, hipoksi/iskemi, endokrin bozulma, nörotransmitter değişimleri ve sinyal yolları ile etkileşim üzerinden etki gösterdiği düşünülmektedir.<sup>110</sup>

## **2.6. Komorbidite**

### **2.6.1. Eşlik Eden Tıbbi Bozukluklar**

#### **2.6.1.1. Epilepsi**

OSB'de epilepsi prevalansı, çalışmalar arasında farklılık göstermekle birlikte<sup>116</sup> bazı çalışmalarda yaklaşık % 50 oranında raporlanmıştır.<sup>117</sup>

Epilepsi zeka geriliğinin eşlik ettiği otizmlili bireylerde daha sık görülmektedir.<sup>118,119</sup> Epilepsisi olan otizmlili çocuklarla, epilepsisi olmayan otizmlili çocuklar karşılaştırıldığında, daha yüksek oranda kognitif defisit ve frontal lob epileptiform aktivitesi bulunmuştur.<sup>120</sup> Ayrıca epilepsili bireylerde OSB prevalansı genel popülasyondan oldukça yüksektir.<sup>119,121</sup>

#### **2.6.1.2. Uyku Bozuklukları**

OSB'li çocuklarda uyku ile ilgili problemler sık görülmektedir. Otizmlili küçük çocukların % 53'ünün en az bir uyku problemine sahip olabileceği bildirilmektedir.<sup>122</sup>

OSB'li çocuklarda uyku problemleri, % 54 uykuya direnç, % 56 uykusuzluk, % 53 parasomni, % 25 uykuda solunum bozukluğu, % 45 sabah uyanma problemleri ve % 31 gündüz uyku hali şeklinde görülmektedir.<sup>123</sup>

Otizmlili çocuklarda en sık rastlanan uyku ile ilgili şikayetlerin kısalmış uyku süresi, gece kalkmaları, uykuya direnç ve uykuya dalma ile ilgili problemler olduğu bulunmuştur.<sup>122</sup>

#### **2.6.1.3. Gastrointestinal Problemler**

OSB'de Gastrointestinal Sistem (GIS) bozukluklarının gerçek prevalansı büyük oranda bilinmemekle birlikte % 9 ile % 70 arasında olduğu tahmin edilmektedir.<sup>124</sup> Gastroözofageal Reflü Hastalığı (GÖRH), gastrit, özofajit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, çölyak hastalığı, crohn hastalığı ve kolit dahil olmak üzere OSB ile ilişkili birtakım GIS bozuklukları bildirilmiştir.<sup>125</sup>

## 2.6.2. Eşlik Eden Psikiyatrik Bozukluklar

OSB’de en sık görülen psikiyatrik komorbiditeler; DEHB, Anksiyete Bozukluğu, Karşıt Olma Karşıt Gelme Bozukluğu olarak bildirilmekle birlikte; tik bozukluğu, enürezis, enkoprezis ve depresif bozuklukta bazı olgulara eşlik edebilmektedir.<sup>126</sup>

AS’de; en yaygın görülen komorbidite, DEHB, depresyon veya her ikisinin birlikte olmasıdır.<sup>127</sup> Ayrıca AS’li bireylerde; depresyon, şizofreni ve geniş otistik fenotipli akrabalara sahip olma olasılığı normalden daha yüksektir.<sup>128</sup>

## 2.7. Otizm Spektrum Bozukluğu ve İmmünite

### 2.7.1. Otizm Spektrum Bozukluğunda İmmün Sistemin Rolü

Yaklaşık 50 yıl önce OSB ile ilişkilendirilen konjenital kızamıkçık vakasından sonra başka enfeksiyonlarında OSB’nin insidansı ile bağlantılı olabileceği düşünülmüştür. İnflamasyon, sitokin disregülasyonu, Anti-beyin antikollarını içeren immün disfonksiyon ve immün sistemin OSB üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu destekleyen pek çok çalışma vardır.<sup>129</sup>

OSB’de görülen MSS’de meydana gelen immün disfonksiyon birkaç şekilde oluşabilir; T ve Natural Killers (NK) hücre alt tiplerinin aktivitesi değişerek uyarıldıklarında verdikleri yanıt bozulmuş olabilir veya bazı sitokinler nörogenezisi inhibe edip, nöron ölümünü hızlandırabilir, bazı sitokinlerde oligodentrositlerin ve nöronların proliferasyonunu ve büyümelerini destekleyebilir. Bununla birlikte kompleman proteinleri ve mikroglialar, sinaptik ayıklama ve budama işlemine katılabilir ve beyin reaktif otoantikolar nöronların fonksiyon veya gelişimini değiştirebilirler. İmmün sistemin birkaç komponentinin bozulması, davranışlar ve nörogelişimde değişikliğin meydana gelmesi ile sonuçlanabilmektedir.<sup>129</sup>

### 2.7.1.1. Maternal/Gestasyonel Çevre

Gestasyonel çevre çocukta nörogelişimi birçok yolla etkileyebilir. Özellikle aktif enfeksiyonun varlığı ve bu enfeksiyona annenin vermiş olduğu immün cevabın etkileri önemlidir.<sup>129</sup>

Hayvan modelleri sayesinde annelerde herhangi bir enfeksiyon olmadan sadece aktive olmuş immün cevabın yavrularda değişikliğe yol açtığı bulunmuştur.<sup>130</sup>

#### 2.7.1.1.1. Konjenital Enfeksiyon

Konjenital geçirildiğinde otizm ile bağlantısı gösterilen tek virüs Rubella değildir.<sup>131,132</sup> Kızamık, Kabakulak<sup>133</sup>, Sitomegalovirüs<sup>134</sup>, Polyomavirüsler<sup>135</sup> ve Influenza'nın<sup>130,133,136,137</sup> OSB ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir.

Zerbo ve ark.nın 2015 yılında yapmış oldukları geniş kapsamlı bir çalışma da özellikle bakteriyel enfeksiyon tanısı alan annelerin çocuklarının artmış OSB riskine sahip olduğu bulunmuştur.<sup>138</sup>

Ayrıca; seçilmiş birkaç patojenin değil, enfeksiyona verilen cevabın da, çocukta OSB'ye yol açabildiği unutulmamalıdır.<sup>129</sup>

#### 2.7.1.1.2. Sitokinler

Sitokinler, immünomodülatör ve endokrin haberciler gibi davranan küçük hücre sinyal proteinleridir. MSS'nin gelişim süreci boyunca görev almaktadırlar.<sup>139,140</sup>

Sitokinleri üreten immün hücreler, doğal ve kazanılmış olmak üzere iki immün hücre popülasyonundan oluşmaktadır. Her iki hücre popülasyonu da inflamasyonla ilişkili sitokin üretebilme yeteneğine sahiptirler. Şizofreni ve otizm dahil olmak üzere pek çok nörogelişimsel bozuklukta sitokin seviyelerinin bozulmasının etyopatogeneizde önemli bir rol oynadığına dair güçlü kanıtlar vardır.<sup>141-145</sup>

Smith ve ark.nın 2007'de yapmış oldukları çalışmada, proinflamatuvar bir sitokin olan İnterlökin 6 (IL-6)'yı gebe fareye enjekte ettikten sonra yavruda otizm ile ilişkili davranışlar gözlenirken, bu sonuçlar İnterlökin 1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ), Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) veya Interferon Gamma (IFN- $\gamma$ ) proinflamatuvar sitokinlerinin

enjeksiyonu sonrasında gözlenmemiştir. Ayrıca araştırmacılar gebe fareye IL-6'yı nötralize eden Anti-IL-6 antikoru enjekte ettiklerinde transkripsiyonel değişikliklerin geri çevrildiğini ve yavruların anormal davranışlardan kurtulduğunu gözlemlemişlerdir. Bu kurtarıcı etkilerin IFN- $\gamma$  veya Interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) Antikoru ile gözlenmemesi, OSB etiolojisinde IL-6'nın spesifik bir rolünün olduğunu düşündürmüştür.<sup>146</sup>

Son insan çalışmalarında ise; IFN- $\gamma$ , Interlökin 4 (IL-4) ve Interlökin 5 (IL-5) seviyelerinin gebeliklerinin ortasındaki annelerin serumlarında arttığı<sup>147</sup>, amniyotik sıvıda ise; Monosit Kemoatraktan Protein-1 (MCP-1)<sup>148</sup>, IL-4, TNF- $\alpha$  ve Tumor Necrosis Factor  $\beta$  (TNF- $\beta$ ) seviyelerinin yükseldiği<sup>149</sup> bulunurken, ayrıca gebeliğin ortasındaki annelerde Granülosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör (GM-CSF), TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4 ve IL-6'yı içeren inflamatuvar sitokin ve kemokin seviyelerinin entelektüel yetersizliğin eşlik ettiği OSB'de, entelektüel yetersizliğin eşlik etmediği OSB, OSB olmayan ancak gelişimsel gecikmesi olan çocuklar ve normal gelişim gösteren çocuklara oranla daha yüksek seyrettiği gözlenmiştir.<sup>150</sup>

### **2.7.1.1.3. Maternal Otoantikolar**

Fetal kompartmandaki elementlerde, maternal otoantikolarların nörogelişimsel değişiklikler ortaya çıkarabileceği fikri yaklaşık 25 yıl önce ortaya atılmıştır. Çalışmada 11 annenin serum örnekleri incelenmiştir ve 6'sında çocuklarının lenfosit antijenlerini hedef alan antikoların dolaştığı bulunmuştur.<sup>151</sup>

Otizimli çocukların annelerinin serumunda yüksek oranda Anti-fetal beyin antikoları<sup>152</sup> bulunmakla birlikte, maternal otoantikoların davranışı değiştirebileceği fikrini destekleyen çok az kanıt vardır.<sup>129</sup> Bir otoantikor bağlanma paternine sahip annelerden doğan çocukların, otoantikor-negatif annelerden doğan OSB'li çocuklara ve tipik gelişim gösteren kontrol grubu çocuklarına kıyasla daha yüksek toplam serebral hacme sahip oldukları gözlenmiştir.<sup>153</sup>

Braunschweig ve ark. iki boyutlu Jel Elektrofrezisi ve ardından Tandem Kütle Spektrometresi Peptid Dizilemesi kullanılarak, maternal otoantikolar tarafından tanınan fetal beyinde Laktat Dehidrogenaz A (LDH-A) ve Laktat Dehidrogenaz B (LDH-B), Stres Kaynaklı Fosfoprotein 1 (STIP-1), Kollapsin Yanıt Mediyatör Proteinleri 1 (CRMP-1) ve Kollapsin Yanıt Mediyatör Proteinleri 2 (CRMP-2), Cypin ve Y-Box

Bağlayıcı Protein 1 (YBX-1) olmak üzere 7 gelişimsel düzenleyici protein tanımlanmıştır. Ayrıca, LDH, STIP-1 ve CRMP-1 kombine reaktivitesi olan annelerin % 7'sinin çocuklarında stereotipik davranışlarda artış gözlenmiştir.<sup>154</sup> Bu durum laboratuvar araştırması düzeyinde olmasına rağmen, OSB'nin farklı, maternal otoantikör odaklı bir alt kümesinin varlığını düşündürmektedir.<sup>129</sup>

Ayrıca; çocuklar maternal otoantikörlerden farklı atipik gelişim ile bağlantılı kendi endojen anti-beyin otoantikörlerine de sahip olabilirler.<sup>129</sup>

### **2.7.1.2. Otizm Spektrum Bozukluğu Olan Çocuklarda Anti-Beyin Antikörleri**

Pek çok çalışmada OSB'li hastalarda anti-beyin antikörlerinin varlığı gösterilmiştir.<sup>129</sup>

Çocuklarda beyin proteinlerine yönelik antikörlerin, OSB ile ilişkili temel davranışların yanı sıra daha düşük adaptif ve bilişsel işlevlerle ilişkili olduğu bulunmakla birlikte, bu antikörlerin doğrudan hasara sebep olduğu ya da daha önce oluşan hasara bir cevap olarak oluşup oluşmadığı belirsizdir.<sup>155</sup>

Serebellumu hedef alan maternal antikörlerden 45 ve 62 kilodalton (kDa) protein bantlarına karşı üretilmiş antikörleri olanlar OSB'de anormal davranışlar ve daha düşük adaptif ve kognitif fonksiyonlar ile ilişkilirken, fetal beyni hedef alan 37, 39 ve 73 kDa protein bantlarına karşı üretilmiş maternal antikörler ise; otizm spektrum, irritabilite, anormal beyin büyümesi ve bozulmuş ifade edici dil ile karakterizedir.<sup>156</sup>

### **2.7.1.3. İmmünojenetik Faktörler**

Kromozom 6 üzerinde bulunan İnsan Lökosit Antijeni (HLA) genleri, pek çok doğal ve kazanılmış immün yanıtta etkilidir. Ayrıca HLA genleri/haplotipleri immün sistem bozuklukları ve otoimmün hastalıklarda da rol oynamaktadır. Antijen içermeyen HLA genlerinin birçoğu otoimmün hastalıkların ortaya çıkmasına katkı sağlar. OSB'nin de HLA genlerinin aracılık ettiği immün sistem bozukluğu olduğu düşünülmektedir.<sup>157</sup>

İlk olarak HLA Haplotip 44.1 (B44-SC30-DR4)'in otizm ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>158</sup> DRβ1'in 3. Hipervariable bölgesinde epitop bağlayıcı ceplerin (DRβ1\*0401, \*0404ve\*0101) otizm ile güçlü bir ilişkisinin olduğu gösterilmiştir. AH

44.1 (HLA-A2, Cw5, B44, Bf\*S, C2\*C, C4A3, C4BQ0, DRβ1\*0401, DQB1\*0301) ve AH 62.1 (HLA-A2, Cw3, B15, Bf\*S, C2\*C, C4A3, C4B3, DRβ1\*0401, DQB1\*0302) HLA haplotiplerinden birine sahip olan kişilerde otizm için 19.8'lik bir relatif risk bildirilmiştir. Bu haplotiplerin her ikisi de özellikle DRβ1\*0401 içermesi gibi bir çok alellik benzerliğe sahiptir.<sup>159</sup>

HLA DR4 allelinin OSB ile ilişkisi olduğu doğrulanırken, DR13 ve DR14 allellerinin otizmlı hastalarda daha az sıklıkta var olduğu ve olası bir otizmden koruyucu mekanizma olabileceği düşünülmektedir.<sup>160</sup> Otizmlı erkek çocuklar ve onların annelerinin daha yüksek oranda DR4 sıklığına sahip olmaları<sup>161</sup> ve maternal büyük anne ve büyük babalardan, otizmlı çocukların annelerine HLA-DR4'ün geçişindeki dengesizlik<sup>162</sup>, maternal-fetal immün etkileşimin OSB'de rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Otizmlı bireylerde Kompleman 4B (C4B) gen delesyonu olduğu bulunduktan sonra<sup>158</sup>, otizmlı bireylerin plazma C4B proteininde eksiklik olduğu da raporlanmıştır.<sup>163</sup>

C4B Null Allel sıklığı otistik hastalarda daha yüksek oranda bulunmasının yanı sıra, otistik çocukların ailelerinde otoimmün hastalık sıklığı da daha yüksek oranda bulunmuştur.<sup>164</sup>

HLA-G uterusu fetal maternal ara yüzde trofoblastlarda Öldürücü Hücre İmmünoglobülin Benzeri Reseptör (KIR) molekülü tarafından maternal NK hücrelerinde eksprese edilir. HLA-G polimorfizmlerinin, prenatal immün aktivasyonun bir sonucu olarak OSB gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.<sup>165</sup>

Reseptör Tirozin Kinazı Kodlayan MET onkojeni tipik olarak kanser metastazı ile ilişkilidir. Bu onkojenin serebellum ve serebral korteksin gelişimi sırasında nöronal göçte kritik bir görevinin olmasının yanında antijen sunan hücreler üzerinde de negatif bir immün regülatör olarak işlev görmektedir. Otizmin genetik faktörlerini araştıran pek çok çalışmada, immün sistem ile OSB'nin bağlantılı olduğu bulunmuştur. Yapılan araştırmalarda OSB ve sağlıklı kontrol grubu arasında farklılık gösteren 31 gen grubundan 19'unun immün sistem ile bağlantılı olduğu raporlanmıştır.<sup>157</sup>

## 2.7.2. Otizm Spektrum Bozukluğu ve Otoimmünite

Otoimmünitenin OSB ile etiyolojik olarak ilişkili olabileceği fikrini destekleyen ilk araştırmalar, ailesel otoimmün bozukluk öyküsü olan otizmlilerden bir çocuk üzerinden sunulan 1971 tarihli olgu sunumu ile ortaya atılmıştır.<sup>166</sup> Sonrasında, artmış OSB riski ile ilişkili pek çok başka otoimmün veya immün aracılı bozukluk çalışmaları yayınlanmıştır.<sup>167-172</sup>

Otoimmün hastalığı olan annelerden doğan çocuklarda OSB gelişme riski % 34'ün üzerinde bulunmuştur.<sup>173</sup>

Bugüne kadar 700.000 çocuğun dahil edildiği en büyük çalışmalardan birinde, Romatoid Artrit (RA) ve çölyak hastalıklı annelerin çocuklarında ve ailesel Tip I DM öyküsü olan çocuklarda OSB gelişme riskinin arttığı bulunmuştur.<sup>169</sup> Ayrıca; Hipotiroidizm, Tip I DM, RA ve Sedef Hastalığı olan ailelerde OSB ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.<sup>174</sup>

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) hastalarında SLE ile ilişkili otoantikorlar bulunmaktadır. Genel popülasyondaki çocuklarla karşılaştırıldığında, SLE'li kadınlardan doğan çocukların OSB riski artmış olarak raporlanmıştır.<sup>170</sup>

OSB güçlü ailesel yatkınlık ve anormal immün fonksiyonla ilişki gibi otoimmün bozuklukların tipik olarak pek çok özelliğini paylaşmaktadır. OSB'de genetik yatkınlık karmaşıktır ve bu bozukluğun poligenik olduğu düşünülmektedir. OSB'de çevresel faktörler riski artırabilir veya modüle edebilir. Ayrıca cinsiyetler arası önemli farklar bulunmaktadır.<sup>168,175</sup>

Otoimmünitede rol oynayan genlerin pek çoğu otizmlilerde sahip ailelerde kümelenmekle birlikte, otoimmün hastalıklarda görüldüğü gibi bazı durumlarda genetik faktörlere ek olarak çevresel faktörlerde OSB'ye katkıda bulunmaktadır.<sup>176</sup>

İnflamasyon ve immün sinyalleme disregülasyonu, OSB'nin dışında nöropsikiyatrik davranışları güçlü bir şekilde etkileyebilmekte,<sup>177</sup> bipolar bozukluk, Travma Sonrası Stres Bozukluğu<sup>140</sup> ve şizofreni<sup>142,178-180</sup> gelişiminde rol oynayabilmektedir. Şizofreni ve OSB'li hastaların, maternal enfeksiyon ve immün aktivasyon etiyolojisine sahip alt grup hastaları bir çok immün benzerlik paylaşmaktadır.<sup>180-186</sup> OSB ve otoimmünite bulguları arasındaki benzerlikler, bağışıklıkla ilişkili bir OSB alt tipi olduğunu düşündürmektedir. Bağışıklık sisteminin

sağlıklı nörogelişimdeki rolü, özellikle gebelik döneminde immün disregülasyonun davranış paternlerini etkileme yeteneği, immün sistem disfonksiyonunun OSB etiolojisinde önemli bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.<sup>187-190</sup>

### **2.7.3. Otizm Spektrum Bozukluğu ve Streptokok Enfeksiyonu İle İlişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Hastalık (PANDAS)/Pediatrik Akut Başlangıçlı Nöropsikiyatrik Sendrom (PANS)**

Streptokok Enfeksiyonu İle İlişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Hastalık (PANDAS), poststreptokokkal otoimmün bozukluk olan Sydenham Koresi'nin (SK) varyantı olarak düşünülen nöropsikiyatrik bir bozukluktur.<sup>191</sup> Her iki bozukluğun da ortak bir patojenik mekanizmaya sahip olduğu düşünülse de, PANDAS'ta psikiyatrik belirtiler baskındır.<sup>192</sup> Etkilenen bireyler, OSB'li hastalarda görülen sosyal defisitler ve kısıtlı davranış kalıpları gibi benzer özellikler göstermektedir.<sup>1</sup>

PANDAS'ın Streptokok enfeksiyonu ile tetiklenmeyen akut başlangıçlı OKB tanısını karşılamaması PANS tanımının yapılmasına ve kriterlerinin geliştirilmesine neden olmuştur.<sup>193</sup> Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü'ne (NIMH) göre PANS tanı kriterleri:

1. Aniden ve çarpıcı bir şekilde başlayan, OKB veya ciddi kısıtlanmış gıda alımı
2. Eş zamanlı var olan psikiyatrik belirtiler (ciddi ve akut başlangıçlı) aşağıdaki yedi kategoriden en az ikisini içerir:
  - a. Anksiyete,
  - b. Emosyonel labilite/depresyon,
  - c. İritabilite, agresyon ve/veya ciddi karşı olma davranışları,
  - d. Davranışsal gelişimsel regresyon,
  - e. Okul başarısında kötüleşme (DEHB benzeri belirtiler, bellek defisitleri, bilişsel değişiklikler),
  - f. Duyusal ve motor anormallikler,
  - g. Uyku bozuklukları, enürezis, sık idrara çıkma gibi somatik belirti ve bulgular.
3. Bulgular, SK gibi bilinen nörolojik/tıbbi bozukluk ile daha iyi açıklanamaz.<sup>194</sup>

Beyinde, özellikle striatumda endojen proteinlerle çapraz reaksiyona giren konak antikorlar, moleküler taklit mekanizmasıyla PANS/PANDAS patogenezinde rol oynamaktadır.<sup>192</sup>

PANDAS'lı hastaların otoantikorlarının dopaminerjik nöronlara bağlanarak reseptörlerin duyarlılığını değiştirdikten sonra fonksiyonel değişikliklere neden olduğu<sup>195</sup> ve PANDAS'ta davranışsal özelliklerin ortaya çıkmasında dopamin sinyal anormalliklerinin rolü olduğu düşünülmektedir.<sup>196</sup> Ayrıca, çalışmalar PANDAS antikorlarının Ca<sup>2+</sup>/Kalmodulin Bağımlı Protein Kinaz II (CaMKII) sinyal yolağını aktive ettiğini göstermektedir.<sup>197</sup> CaMKII, yüksek dereceli beyin fonksiyonlarında anahtar rolleri olan çeşitli sinyal kaskadlarında yer alan bir protein kinazdır.<sup>198</sup> Dopaminerjik nöronlarda CaMKII, doğrudan Dopain D3 Reseptörü'ne (D3R) bağlanır ve bu reseptörün işlevini azaltır. OSB'de D3R ve CaMKII sinyal bozukluklarının rolünü destekleyen çalışmaların varlığı<sup>199-202</sup>, PANDAS ve OSB arasında ortak bir patofizyoloji olabileceğini düşündürmektedir.

#### **2.7.4. Otistik Regresyon**

OSB'nin bir varyantı olarak kabul edilen Otistik Regresyon'un (OSB-R) etiyolojisinin OSB'den farklı olabileceği ve immün disregülasyonun bazı OSB-R vakalarının patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir.<sup>203,204</sup>

OSB-R ile ilgili olarak, otoimmün Anti-N-Metil-D-Aspartat (Anti-NMDA) Reseptör ensefaliti ile bağlantılı bir OSB-R gelişimi<sup>205,206</sup> ve kortikosteroid tedavisine belirgin şekilde yanıt veren Otoimmün Proliferatif Sendrom ile ilişkili otistik dil regresyonu<sup>207</sup> bildirilmiştir.

OSB grubundaki hastalara göre OSB-R'li hastalarda ailevi otoimmünite prevalansı daha yüksek oranda bulunmuştur.<sup>208</sup> Ayrıca OSB-R ve Ailesel Otoimmün Tiroid Hastalığı arasında bir bağlantı olduğu gösterilmiştir.<sup>209</sup>

Yaşamın ilk 6 ayı içinde ateşli bir hastalık geçirme insidansı, OSB-R grubunda OSB grubuna oranla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.<sup>208</sup>

OSB-R'de otoimmün ve inflamatuvar patoloji kavramı, potansiyel immün modülatör müdahaleler göz önüne alındığında önemlidir. Kortikosteroidler ile tedaviyi takiben OSB-R'li hastalarda çeşitli gelişimsel parametrelerde iyileşme

gözlenmiştir.<sup>204,210</sup> Ancak literatürde henüz OSB-R ve olası otoimmünite ilişkisini araştıran çalışma sayısı oldukça yetersizdir.

## **2.8. Tedavi**

### **2.8.1. Eğitsel Tedavi Yaklaşımları**

Eğitsel tedavi yaklaşımları, uzun süreli yoğun programlarla bilişsel, dil, duyumsal ve adaptif davranışlar gibi becerilerin kazandırılmasını hedeflemektedir. Uygulamalı Davranış Analizi ve Yapılandırılmış Öğretme olarak gruplandırılır.<sup>211-213</sup>

Uygulamalı Davranış Analizi'ne dayanan modeller Lovaas Metodu'ndan<sup>214</sup> geliştirilmiştir. Topluca Erken Yoğun Davranışsal Müdahale olarak adlandırılır. Erken dönemdeki yoğun davranışsal müdahale; bilişsel, iletişim ve adaptif işlevlerin gelişimini ve daha az ölçüde dil, günlük yaşam becerileri ve sosyalleşmeye yardımcı olmaktadır.<sup>215</sup>

Yapılandırılmış Öğretme ise, Otistik ve İlgili İletişim Engelli Çocukların Tedavisi ve Eğitimi (TEACCH) modelinden kaynaklanmaktadır. Geniş yaş aralığında yaygın olarak kullanılır, ancak randomize kontrollü çalışmalardan çok az kanıt mevcuttur.<sup>213</sup>

### **2.8.2. İlaç Tedavileri**

Sosyal iletişimi iyileştirmek için henüz biyomedikal bir ajan bulunmamaktadır. Çeşitli sistemlerin (Örneğin: Oksitosin, kolinerjik ve glutamaterjik ajanlar) hedeflendiği ilaç çalışmaları devam etmektedir.<sup>216</sup> Psikofarmakolojik yaklaşımlar; etkili olmasına rağmen, multimodal müdahalelerle; eğitsel, davranışsal ve sosyal işlevselliği ele alan daha kapsamlı bir tedavinin bileşeni olarak görülmelidirler.<sup>217</sup>

OSB'de kullanılan ilaçlardan bazıları;

Haloperidol; Haloperidol'ün, negativizm, öfke ve duygulanımda labilite için plasebodan daha etkili olduğu<sup>218</sup> gösterilmekle birlikte, sedasyon yan etkisine çocukların yaklaşık üçte birinde distoni ve çekilme diskinezisi gibi motor semptomların gelişmesine yol açması, yüksek diskinezi riski<sup>219</sup> ve atipik antipsikotiklerin kullanıma girmesi nedeni ile daha az tercih edilen bir seçenek haline gelmiştir.<sup>220</sup>

Risperidon; *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), 5 ile 16 yaş arasındaki çocuklarda ve ergenlerde, OSB ile ilişkili saldırganlık semptomları, kendine zarar verme, öfke nöbetleri ve hızlı duygudurum değişimlerini içeren sinirlilik tedavisinde maksimum 3 mg/gün olacak şekilde 2006 yılında kullanımı için onay vermiştir.<sup>217</sup>

Aripiprazol; FDA tarafından 2009 yılında 6-17 yaş arası hastalarda OSB ile ilişkili irritabilitenin tedavisi için onaylanmıştır. Aripiprazol doz ve yanıtı önemli ölçüde değişebilmekle birlikte önerilen klinik doz 5 ile 15 mg/gün arasındadır.<sup>217</sup>

Antipsikotik sınıftaki Olanzapin<sup>221</sup>, Ziprasidon<sup>222</sup> ve Ketiyapin<sup>223</sup> gibi diğer ajanlar ise geniş ölçekli, kontrollü büyük çalışmalardan yoksun olup, yararları değişkendir.<sup>217</sup>

SSRI'ların; kısıtlı, tekrarlayan ve kalıplaşmış davranış kalıpları, ilgi alanları ve aktiviteler için etkili olabileceği düşünülmektedir.<sup>217</sup> Sitalopram ile yapılan çalışmada; plasebo ile karşılaştırıldığında, tekrarlayıcı davranışlar açısından otizmlili çocuklarda anlamlı bir fark gözlenmezken,<sup>224</sup> Fluoksetin ile yapılan bir çalışmada ise plasebo ile karşılaştırıldığında daha iyi yanıt alınmıştır.<sup>225</sup> Ayrıca, Essitalopram'ın yapılan çalışmalarda sinirlilik üzerine etkisi daha olumlu bulunmuştur.<sup>226</sup>

Stimülanlar; Yaşları 5-13 arasında olan 72 otizmlili çocuğun araştırıldığı, yan etki olasılığını en aza indirmek için tipik olarak gelişmekte olan çocuklar için önerilen Metilfenidat dozundan daha düşük miktarda ilacın kullanıldığı, bir çalışmada hiperaktivite ve dürtüselliliği azaltmada plasebodan üstün olduğu 0,20-0,54 etki boyutu ile gösterilmiştir. Ancak hastalarda ortaya çıkan irritabilitenin yaygın bir şikayet olması ve hastaların % 18'inin, yan etkilerinden dolayı ilacı kullanmayı bırakmasının göz önünde bulundurulması gerektirmektedir.<sup>227</sup>

Atomoksetin; Atomoksetin'in hiperaktivite ve dürtüsel davranışlara etkisi Metilfenidat ile yapılan çalışmalardaki sonuçlara benzemekle birlikte,<sup>217</sup> OSB'li çocuklarda daha tolere edilebilir olduğu düşünülmektedir.<sup>228</sup>

## **2.9. İnflamasyon Göstergesi Olarak Hematolojik Parametreler**

Otoimmün ve/veya romatolojik hastalıklarda inflamasyonu yordayan hematolojik göstergelerden, özellikle MPV ve NLR son zamanlarda ilgi odağı olmuştur.<sup>229</sup>

### 2.9.1. Ortalama Platelet Hacmi

Trombositler olarak da adlandırılan plateletler, ortalama 2,5 mm çapında ve diskoid şekle sahip üç ana kan hücresinin en küçüğüdür. Plateletlerin çekirdeği yoktur. Bu hücreler kemik iliği megakaryositlerinin sitoplazma parçalarından oluştuğundan sonra dolaşıma girerler.<sup>230</sup>

Trombositlerin temel işlevi kanamayı önlemektir. Hemostatik sürece iki farklı şekilde katılırlar. İlk olarak, yapıştırıcı ve yapışkan fonksiyonları sayesinde hemostatik bir tıkaç oluştururlar. İkinci olarak ise, pıhtılaşma mekanizmalarını hemostatik tıkaçın koagülasyon ve konsolidasyonu için aktive ederler.<sup>231</sup>

Trombositler önemli salgı fonksiyonlarına sahip hücrelerdir. Plateletler; aktivasyonları sırasında, iç zar proteinlerini eksprese eder, adezyon proteinlerini, pıhtılaşma ve büyüme faktörlerini salgırlar. Bazı proteinler ise, trombositlerin lökositler ve endotel hücreler ile çapraz bağlantılar kurmasını kolaylaştırarak,<sup>232</sup> bu hücrelerin inflamatuvar ve proliferatif olaylarda önemli bir rol oynamasına neden olurlar. Ayrıca dokuların yeniden şekillenmesi ve yara iyileşmesinde de plateletler kritik bir rol oynamaktadırlar.<sup>233</sup>

Trombosit hacmi, trombosit üretimi sırasında mevcut olan megakaryosit sayısına göre belirlenir ve bu faktör trombosit fonksiyonu ve aktivasyonu ile ilişkilidir. Normal olarak, trombositlerin büyüklüğü ve sayısı ters korelasyon gösterir.<sup>234,235</sup> Trombosit büyüklüğüne ilişkin parametreler trombosit aktivitesini yansıtır. Bu parametreler arasında MPV, Trombosit Dağılım Genişliği (PDW) ve Plateletcrit (PCT) bulunmaktadır.<sup>236</sup>

Günümüzde trombosit fonksiyonunu ölçmeye yönelik testler mevcuttur, ancak pahalı olması nedeniyle rutin klinik uygulamalarda değil, araştırmalar için kullanılmaktadır.<sup>237</sup>

Trombositler aktive olduklarında hacimleri artar. MPV; rutin tam kan sayımı testindeki parametrelerden biridir ve trombositlerin dolaşımdaki ortalama hacmini gösterir. Şizofreni, unipolar depresyon ve bipolar bozukluk gibi psikiyatrik bozuklukların çoğunda anormal (çok düşük veya çok yüksek) trombosit sayısı ve MPV parametreleri olduğu düşünülmektedir. Örneğin; şizofreni hastalarında trombosit sayısı daha düşükken; unipolar depresyonu olan hastalarda daha yüksektir.<sup>238</sup>

Cinsiyetler arasındaki tutarsız farklardan bağımsız olarak, çalışmalar sonucunda MPV'nin ortalama değerleri sağlıklı bireyler arasında 7,7 ile 10,5 femtolitre (fL) arasında değişmektedir.<sup>239</sup>

Büyük trombositler daha fazla granül ve yüksek Tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) seviyelerine sahiptir, kolajen ile daha hızlı agregasyon olur, küçük trombositlerden daha fazla Glikoprotein Ib ve IIb/IIIa reseptörleri ekspresyon ederler.<sup>237</sup> Büyük trombositlerin normal boyuttaki trombositlerden daha reaktif olduğu ve tromboz eğilimini artırdığı gösterilmiştir.<sup>240</sup> MPV'nin Akut Miyokard İnfarktüsü ile ilişkili olduğu ve kardiyovasküler hastalığı olanlarda prognostik bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir.<sup>241,242</sup> Hiperkolesterolemi, Hipertansiyon (HT), obezite, sigara ve DM gibi koroner risk faktörleri olan hastalarda daha yüksek MPV görülmektedir.<sup>241</sup>

MPV düzeylerinin, inflamasyon ile karakterize çeşitli hastalıklarda da yükseldiği bulunmuştur.<sup>6,243</sup> Bu nedenle MPV, bir inflamasyon belirteci olarak kabul edilmektedir. Çeşitli kronik inflamatuvar bozukluklarda inflamasyonun, hastalık aktivitesi ve tedavi etkinliğinin bir göstergesi olduğu düşünülmektedir.<sup>244-248</sup>

Akut gastroenterit ve İdrar Yolu Enfeksiyonu gibi bir çok akut enfeksiyonda ve Juvenil SLE, RA ve Polikistik Over Sendromu gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda, MPV artışı C-Reaktif Protein (CRP) ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR) gibi inflamasyon parametreleri ile pozitif korelasyon göstermektedir.<sup>246,249-252</sup> Ayrıca MPV artışı, subakut tiroidit ve psöriyazis gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda ise; inflamasyon ile negatif korelasyon göstermiştir.<sup>253,254</sup> Yapılan çalışmalarda; Aktif RA, Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) atakları, Ankilozan Spondilit ve SLE Artriti gibi yüksek dereceli inflamatuvar hastalıklarda inflamatuvar bölgelerdeki trombositlerin yoğun olarak bozulmasına bağlı olarak<sup>245,255,256</sup> MPV düzeylerinin azaldığı, buna karşılık kardiyovasküler hastalıklar gibi daha düşük dereceli inflamatuvar hastalıklarda artmış MPV düzeylerinin gözlemlendiği bildirilmektedir.<sup>244,257</sup>

MPV çeşitli inflamatuvar durumlarda hastalık aktivitesinin bir göstergesi olarak da çalışılmıştır.<sup>246-248</sup> Juvenil SLE'li hastalarda MPV'nin anlamlı olarak arttığına gösterilmesinin yanı sıra MPV düzeylerindeki artışın, çocukluk başlangıçlı SLE hastalık aktivitesinin bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir. Bu çocuklarda MPV ve Akut Faz Reaktanları arasında anlamlı korelasyonlar olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca MPV ve proteinüri arasındaki pozitif bağlantı, MPV'nin Lupus Nefriti sırasında böbrek hasarını

yansıtabilmektedir. MPV'nin, bu hastalarda hastalık aktivitesini izlemek için kullanılmasının ESR ve Kompleman 3'ten (C3) daha uygun olacağı düşünülmektedir.<sup>251</sup>

Trombositler farklı psikiyatrik koşullar altında beyindeki biyokimyasal değişiklikleri yansıtabilirler.<sup>258</sup> Merkezi serotonerjik fonksiyonu yansıttığı için periferik trombosit modelleri yaygın olarak merkezi 5-HT metabolizmasının göstergesi olarak da kullanılmaktadır.<sup>258</sup> Trombositler, membranlarında Serotonin Tip 2A Reseptörü (5-HT<sub>2A</sub>), Serotonin Tip 3 Reseptörü (5-HT<sub>3</sub>) ve Serotonin Transporter (5-HTT) gibi 5-HT reseptörleri içerir.<sup>259,260</sup> Depresyon tedavisinde özellikle SSRI'larla tedavi sonrası trombosit aktivitesinde azalma olduğu gösterilmektedir.<sup>261,262</sup>

MPV, depresyonlu hastalarda depresyonu olmayanlara oranla daha yüksek bulunmuştur.<sup>263</sup> Bu hastalarda 8 haftalık antidepresan tedavisinden sonra MPV'nin normale döndüğü bildirilmiştir.<sup>262</sup>

## **2.9.2. Nötrofil/Lenfosit Oranı ve Platelet/Lenfosit Oranı**

NLR ve PLR subklinik inflamasyonu gösteren yeni biyobelirteçlerdir. Çeşitli hastalıkların tanı ve prognozunda kullanımı kolay ve pratik bir yöntemdir.<sup>264-267</sup> NLR; DM, Koroner Arter Hastalığı, Ülseratif Kolit ve İnflamatuvar Artrit gibi sistemik veya lokal inflamatuvar yanıt ile karakterize bazı patolojilerde tanısal değere sahiptir.<sup>268,269</sup> Lökositlerin, inflamasyonda merkezi bir rol oynaması nedeniyle, inflamasyon sırasında farklı lökosit popülasyonundaki değişiklikler bağışıklık sisteminin dinamik cevabını yansıtmaktadır.<sup>270</sup> NLR, kronik düşük dereceli inflamasyonun yeni bir göstergesi ve nöroimmun bozukluklarda klinik sonuçların prediktörü olarak düşünülen, ucuz ve tekrarlanabilir bir testtir.<sup>271-273</sup> NLR; CRP ve İnterlökin-17 (IL-17) ve diğer proinflamatuvar sitokinler gibi inflamasyon markerları ile anlamlı korelasyon göstermektedir.<sup>274,275</sup>

Nötrofiller; aktif non-spesifik bir inflamatuvar hücre olup, ilk savunma hattını başlatır ve çeşitli inflamatuvar mediatörler salgılayarak fagositik ve apoptotik etkiler gösterirler. Lenfositler ise; bağışıklık sisteminin düzenleyici ve koruyucu bileşenini temsil ederler. NLR hem bağışıklık yollarını yansıttığı hemde karıştırıcı koşullardan daha az etkilendiği için, IL-6, TNF $\alpha$  ve CRP gibi yaygın olarak kullanılan diğer belirteçlerden inflamasyonla ilgili daha güvenli sonuçlar verebilir.<sup>276</sup>

NLR'nin akut bakteriyel menenjit, crohn hastalığı, alerjik rinit, FMF ve çocuklarda obezite gibi spesifik inflamasyonlarla ilişkili durumlarda yükseldiği bulunmuştur.<sup>274,277-280</sup> Kolorektal, mide, akciğer ve pankreas kanserinde prognostik bir değerinin olduğu düşünülmektedir.<sup>281-284</sup> Ayrıca, çoğunlukla affektif semptomları olan psikiyatri ve şizofreni hastalarında NLR'nin arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.<sup>271,285-288</sup>

Trombositler anti-inflamatuvar sürecin yanı sıra proinflamatuvar mediyatörlerin salgılanmasında rol oynayarak lökosit ve progenitör hücrelerin iltihaplı bölgelerde birikmesine yol açmaktadırlar. PLR; kardiyovasküler hastalıklar, malignensiler, kronik hastalıklar ve enfeksiyonlar ile ilişkili gibi görünen, yaygın olarak kullanılan basit bir belirteçtir.<sup>243</sup> PLR'nin duyarlı bir inflamatuvar belirteç olduğu, ayrıca pek çok malignitede prognostik faktör olduğu düşünülmektedir.<sup>289</sup> PLR; periferik arter tıkanıklığı olan hastalarda ateroskleroz ve aterotrombozda kilit rol oynamakla birlikte bu hastalarda kötü prognoz ile ilişkilidir.<sup>290</sup> PLR'nin epitelyal yumurtalık kanserinin evresi ile ilgili bağımsız bir prognostik faktör olduğu,<sup>291</sup> yumurtalık kanserinin evresi arttıkça arttığı<sup>292</sup> ve Gastrointestinal Stromal Tümörlü hastalarda yüksek PLR'nin azalmış nüksüz sağkalım ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.<sup>291</sup>

## 3. YÖNTEM

### 3.1. Çalışma Örnekleme

Çalışmaya 01.01.2015-01.10.2017 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran, daha önce kliniğimizin rutin uygulama aşamalarında değerlendirilmiş, rutin testleri ve psikometrik ölçümleri tamamlanmış olguların arşiv dosyaları retrospektif olarak tarandıktan sonra, DSM-V'e göre OSB tanısı alan ve daha önce tedavi almamış olan 3-6 yaş arası 14 kız ve 66 erkek toplam 80 olgu alındı. Olguların sosyo-demografik verileri, klinik özellikleri ve rutin kan tetkikleri retrospektif olarak araştırıldı.

#### 3.1.1.Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri

1. 3-6 yaş arasında olmak,
2. DSM-V tanı kriterlerine göre OSB alt tiplerinden birisine tanısına sahip olmak,
3. Daha önce antipsikotik ve antiepileptik gibi psikotrop bir ilaç tedavisi almamış olmak,
4. Ağır Düzeyde Mental Retardasyon ve Konjenital Anomali veya dismorfik görünümüne sahip olmamak.

### 3.2. Kontrol Grubu

01.01.2015-01.10.2017 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran, daha önce kliniğimizin rutin uygulama aşamalarında değerlendirilmiş, rutin testleri ve psikometrik ölçümleri tamamlanmış olguların, arşiv dosyaları retrospektif olarak tarandıktan sonra, 3-6 yaş arası bilinen tıbbi bir hastalığı olmayan ve psikiyatrik bir hastalık tanısı almayan 20 kız ve 30 erkek toplam 50 olgu seçilmiştir.

### **3.3. Veri Toplama Araçları**

Çalışmaya alınan olguların, daha önce klinisyen tarafından uygulanan Ankara Gelişim Envanteri (AGTE) ve olguların aileleri tarafından doldurulan; Otizm Davranış Kontrol Listesi (*ABC-Autism Behavior Checklist*) ile sosyodemografik bilgi formu ile toplanan, hasta ve ailelerine ait demografik verileri ve geniş tıbbi öyküleri mevcuttu.

#### **3.3.1. Ankara Gelişim Envanteri**

AGTE; ülkemizde 0-6 yaş bebek ve çocukların genel, dil bilişsel, ince motor, kaba motor, sosyal beceri ve özbakım gelişimi ve becerilerini değerlendiren bir gelişim testidir. Anne veya çocuğun bakım vereninden alınan bilgilere dayanan 154 maddeden oluşmaktadır.<sup>293</sup> Savaşır ve ark. tarafından 1992 yılında geliştirilmiştir.<sup>294</sup> (Ek-1).

#### **3.3.2. Otizm Davranış Kontrol Listesi**

ABC; duyuşsal, ilişki kurma, beden ve nesne kullanımı, dil becerileri, sosyal ve öz bakım becerileri olmak üzere toplam beş alt ölçekten oluşan, otizmde tarama ve eğitimin değerlendirilmesi amacı ile sıklıkla kullanılan, 57 maddelik bir değerlendirme aracıdır. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan ise 159'dur. Krug ve ark. tarafından 1993 yılında geliştirilmiştir.<sup>295</sup> Bu çalışmanın Türkçe Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması Yılmaz Irmak ve ark. tarafından 2007 yılında yapılmıştır.<sup>296</sup> (Ek-2).

#### **3.3.3. Sosyo-demografik Veri Formu**

Polikliniğimize başvuran her çocuk ve ergen için kullanılan veri formunda çocuk-ergen (yaş, kardeş sayısı, eğitim düzeyi, doğum seyri, doğum komplikasyonu, doğum haftası, doğum kilosu, anne sütü ile beslenme ayı, gelişim basamakları, bakım veren kişi, düzenli ilaç kullanımı, geçirdiği fiziksel hastalık, enfeksiyon sıklığı, fiziksel şiddet, ders başarısı, günlük TV (Televizyon) ve bilgisayar izleme saatleri, katkılı gıda tüketimi, uyku ve iştah durumu) ve ebeveynlere ait sosyo-demografik veriler (yaş, eğitim düzeyi, meslek, fiziksel ve/veya ruhsal hastalık, alkol kullanımı, aile yapısı,

fiziksel şiddet) sorgulanmıştır (Ek-3). Annelerde gebelikte stres ve ilaç kullanım öyküsü ile çocuklarda ve aile üyelerinde; tonsillektomi, adenoidektomi, alerji, otoimmün hastalık, Akut Romatizmal Ateş (ARA), penisilin profilaksisi, kafa travması ve epilepsi varlığı sorgulanmıştır. Ayrıca OSB grubundaki olgular; geçirilmiş enfeksiyon sonrası daha önce edindiği dil-bilişsel becerilerde gerileme ve otistik belirtilerin ortaya çıkması öyküsü ile OSB-R ve Regresif Olmayan OSB olarak sınıflandırılmıştır.

### **3.4 Laboratuvar İncelemeleri**

Çalışmaya katılan olguların; NLR, PLR, MPV ve diğer tam kan sayımı parametreleri ile Anti-Streptolizin O (ASO), CRP, Vitamin D, Vitamin B12, Tiroid Stimulan Hormon (TSH), Ferritin, Demir ve Demir Bağlama Kapasitesi düzeyleri retrospektif olarak incelenmiştir.

NLR ve PLR; Hemogram testinden elde edilen tam kan sayımı parametreleri aracılığı ile hesaplanmıştır. NLR; Nötrofil sayısı Lenfosit sayısına, PLR ise; Platelet sayısı Lenfosit sayısına bölünerek hesaplanmıştır.

TSH, Vitamin B12, ASO, CRP, Ferritin, Demir ve Demir Bağlama düzeylerini belirlemek için düz tüplere 10 cc, tam kan sayımı ve Vitamin D için Etilen Diamin Tetra Asetikasit'li (EDTA) tüplere 2'şer cc kan örnekleri alınarak; ASO ve CRP; Immunonephelometric, kinetic yöntemle (Beckman Coulter IMMAGE, U.S.A cihazında), Demir; Ferrozine-deproteinization yöntemiyle, Demir Bağlama ise; Ferrozine yöntemiyle (Beckman Coulter Unicel DXC 800, U.S.A cihazında), Vitamin D; *High Performance Liquid Chromatography*/Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) yöntemiyle (Thermo Scientific Ultimate 300, GERMANY cihazında), TSH; Chemiluminescence yöntemiyle (Beckman Coulter Unicel DXI 800, U.S.A cihazında), Hemogram ise; Lightscattering yöntemiyle (Sysmex XN 1000 SERSİ, JAPAN cihazında) çalışılmıştır.

### 3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel incelemeler; Windows için *Statistical Package for the Social Sciences*/Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı (SPSS) 22.0<sup>297</sup> sürümü, bilgisayar paket programı yardımı ile yapılmıştır.

Verilerin normal dağılımına uygunluğu test edilmiş, normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin analizinde bağımsız gruplarda t testi ve tek yönlü varyans analizi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin analizinde ise; Mann Whitney U veya Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde ise; ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar ortalama±standart sapma veya medyan (min-max), n ve yüzde olarak ifade edilmiştir. P değerinin <0,05 olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

ASO, MPV ve ABC skorları alt puanları olası ilişkisi; Spearman Korelasyon testi ile değerlendirilmiştir.

## 4. BULGULAR

Bu çalışmada 3-6 yaş arasında (ortalama  $49,8 \pm 11,027$  yaş aralığında; kız; n=34, % 26,15; erkek; n=96, % 73,85) toplam 130 çocuk yer aldı. Bunların 80'i (% 61,54) OSB olgusu (ortalama  $47,78 \pm 10,177$  yaş; kız; n=14, % 17,5; erkek; n=66, % 82,5), 50'si (% 38,46) ise; benzer yaş aralığında sağlıklı çocuklar idi (ortalama  $53,04 \pm 11,651$  yaş; kız; n=20 % 40; erkek; n=30, % 60). Cinsiyet dağılımına göre hasta ve kontrol gruplarını karşılaştırdığımızda; toplam 130 olgunun 34'ü kız cinsiyette olup, 14'ü (% 41,2) hasta, 20'si (% 58,8) kontrol; 96'sı erkek cinsiyette olup, 66'sı (% 68,8) hasta, 30'u (% 31,3) kontrol grubundaydı. Cinsiyet Dağılımına Göre Hasta ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması Tablo 7'de verilmiştir.

**Tablo 7. Cinsiyet Dağılımına Göre Hasta ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması**

CİNSİYET	OSB n (%)	KONTROL n (%)	p
Kız	14 (% 41,2)	20 (% 58,8)	<b>0,05</b>
Erkek	66 (% 68,8)	30 (% 31,3)	
Toplam	80	50	130

OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu.

### 4.1. Olguların ve Ailelerinin Sosyo-demografik Özellikleri

OSB olgularının gebelik/doğum öyküleri incelendiğinde, 32'sinin (% 55,2) gebelikte stres yaşadığı, 19'unun (% 24,4) annesinin prenatal problem yaşadığı, 14'ünün (% 17,5) küvezde bakım öyküsü olduğu, 11'inin (% 14,1) preterm doğduğu, 5'inin (% 12,5) gebelikte ilaç kullandığı, bunlardan 3'ünün (% 60) Enoksaparin (Clexane) kullandığı; aile öyküsü alındığında; 14'ünün (% 17,5) anne-babasının akraba evliliği yaptığı, 6'sının (% 7,7) annesinden 1,5 aydan uzun süre ayrı kaldığı, 2'sinin (% 2,6) ebeveyninin aile içi fiziksel şiddete, 12 OSB'li çocuğun (% 15,2) ise ebeveynlerinden fiziksel şiddet gördüğü, 74 olgunun (% 93,7) anne-babası ile birlikte yaşadığı, 66'sının (% 82,5) çekirdek aile yapısına sahip olduğu bildirilmiştir. OSB Olguları ve Ailelerinin Klinik ve Sosyo-demografik Özellikleri Tablo 8'de verilmiştir.

**Tablo 8. OSB Olguları ve Ailelerinin Klinik ve Sosyo-demografik Özellikleri**

	Sayı (n)	Oran (%)
<b>Gebelik/Doğumla İlgili Öyküler</b>		
C/S doğum öyküsü	57	89,1
Stres	32	55,2
Prenatal problem	19	24,4
Küvezde bakım	14	17,5
Preterm doğum	11	14,1
Annenin ilaç kullanımı	5	12,5
<b>Aile İle İlgili Öyküler</b>		
Akraba evliliği varlığı	14	17,5
Çocuğa fiziksel şiddet varlığı	12	15,2
Anneden uzun süre ayrı kalma	6	7,7
Babanın alkol kullanımı	5	6,5
Ebeveyne fiziksel şiddet varlığı	2	2,6
<b>Aile Durumu</b>		
Anne ve baba birlikte	74	93,7
Boşanma	4	5,1
Parçalanma	1	1,3
<b>Aile Yapısı</b>		
Çekirdek aile	66	82,5
Geniş aile	9	11,3
Anne ile yaşama	4	5
Baba ile yaşama	1	1,3

C/S: Sezaryen doğum, OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu.

Hasta ve kontrol grupları arasında annelerin eğitim düzeylerini karşılaştırdığımızda; istatistiksel olarak fark bulunmamaktaydı ( $p>0,05$ ). Sırasıyla; eğitimsiz olan anneler için; ( $n=3$  % 100;  $n=0$  % 0); İlkokul mezunu anneler için; ( $n=19$  % 24,7;  $n=12$  % 28,6); ortaokul mezunu anneler için; ( $n=11$  % 14,3;  $n=6$  % 14,3); lise mezunu anneler için; ( $n=25$  % 32,5;  $n=19$  % 45,2); üniversite mezunu anneler için; ( $n=19$  % 24,7;  $n=5$  % 11,9).

Hasta ve kontrol grupları arasında babaların eğitim düzeyleri karşılaştırıldığında da iki grup arasında fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ ). Sırasıyla; eğitimsiz babalar için; ( $n=2$  % 2,6;  $n=0$  % 0); ilkokul mezunu babalar için; ( $n=17$  % 22,1;  $n=9$  % 22); ortaokul mezunu babalar için; ( $n=10$  % 13;  $n=9$  % 22); lise mezunu babalar için; ( $n=30$  % 39;  $n=13$  % 31,7); üniversite mezunu babalar için; ( $n=18$  % 23,4;  $n=10$  % 24,4).

Olguların polikliniğimize başvurdukları sırada; 80 olgudan; 18'i (% 22,5) sadece özel eğitime devam ederken, 8'i (% 10) kreş ve özel eğitime, 4'ü (% 5) anaokulu ve özel eğitime birlikte devam etmekteydi. Olguların ailelerinin eğitim durumu ise; 25'inin (% 32,5) annesi lise, 19'unun (% 24,7) annesi ise üniversite mezunuyken, 64'ü (% 80) ev hanımıydı. 30'unun (% 39) babası lise, 18'inin (% 23,4) ise üniversite mezunu olup,

78'i (% 98,7) bir işte çalışmaktaydı. OSB Olgularının Eğitim Durumu Tablo 9'da, OSB Olgularının Anne ve Babasının Eğitim Durumu Tablo 10'da ve OSB Olgularının Anne ve Babasının Çalışma Durumu Tablo 11'de verilmiştir.

**Tablo 9. OSB Olgularının Eğitim Durumu**

<b>Çocuğun Eğitim Durumu</b>	<b>Sayı (n)</b>	<b>Oran (%)</b>
Eğitime devam etmeyen	<b>42</b>	<b>52,5</b>
Özel Eğitim	<b>18</b>	<b>22,5</b>
Özel eğitim ve Kreş	8	10
Kreş	4	5
Anaokulu	4	5
Özel eğitim ve Anaokulu	4	5

OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu.

**Tablo 10. OSB Olgularının Anne ve Babasının Eğitim Durumu**

<b>Eğitim durumu</b>	<b>Anne n (%)</b>	<b>Baba n (%)</b>
Lise	<b>25 (% 32,5)</b>	<b>30 (% 39)</b>
Üniversite	19(% 24,7)	18 (% 23,4)
İlköğretim	19 (% 24,7)	17 (% 22,1)
Ortaöğretim	11 (% 14,3)	10 (% 13)
Eğitim almayan	3 (% 3,9)	2 (% 2,6)

OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu.

**Tablo 11. OSB Olgularının Anne ve Babasının Çalışma Durumu**

<b>Çalışma durumu</b>	<b>Anne n (%)</b>	<b>Baba n (%)</b>
Bir işte çalışıyor	<b>16 (% 20)</b>	<b>78 (% 98,7)</b>
Bir işte çalışmıyor	64 (% 80)	0 (% 0)
Emekli	0 (% 0)	1 (% 1,3)

OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu.

## 4.2. Olguların Klinik Özellikleri

80 OSB olgusunun polikliniğe ilk başvuru şikayeti; en sık 57'sinde (% 71,3) görülen konuşma gecikmesiydi. 80 olgudan 1 tanesi başka bir bölümden konsültasyon ile, OSB şüphesi nedeniyle polikliniğimize başvurmaktaydı. OSB Olgularının Polikliniğe İlk Başvuru Şikayeti Tablo 12'de verilmiştir.

**Tablo 12. OSB Olgularının Polikliniğe İlk Başvuru Şikayeti**

	Sayı (n)	Oran (%)
Konuşma gecikmesi	57	71,3
Göz teması kurmama	8	10
Seslenince bakmama	6	7,5
Hareketlilik	4	5
OSB şüphesi	1	1,3

OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu.

Polikliniğimizde OSB açısından değerlendirilen hastaların; 66'sı (% 82,5) yeterli göz teması kuramama, 63'ünün (% 81,8) arkadaş ilişkilerinde problem yaşadığı, 58'inde (% 77,3) katkılı gıda tüketimi varlığı, 59'unda (% 73,8) stereotipik hareket varlığı, 52'sinde (% 65) aşırı hareketlilik, 45'inde (% 56,3) ortak dikkat yokluğu, 42'sinde (% 52,5) koku ve kıyafet etiketlerinden aşırı rahatsız olma gibi duysal hassasiyet varlığı ve 24'ünde (% 30) yemek seçme bildirilmiştir. OSB Olgularının Klinik Özellikleri Tablo 13'te verilmiştir. Bu olguların uykuları değerlendirildiğinde; 9'unda (% 11,4) uykuya geç dalma en sık gözlenen uyku problemi olarak bulunmuştur. OSB Olgularında Sık Rastlanan Uyku Problemleri Tablo 14'te verilmiştir.

**Tablo 13. OSB Olgularının Klinik Özellikleri**

Klinik özellikleri	Sayı (n)	Oran (%)
<b>Yeterli göz teması kurmama</b>	<b>66</b>	<b>82,5</b>
Arkadaş ilişkilerinde problem varlığı	63	81,8
Katkılı gıda tüketimi varlığı	58	77,3
Stereotipik hareket varlığı	59	73,8
Aşırı hareketlilik	52	65
Ortak dikkat yokluğu	45	56,3
Duyusal hassasiyet	42	52,5
Tek kelimelerle konuşma	40	50
Döner cisim ilgisi	34	42,5
Pointing yokluğu	33	41,3
Ekolali varlığı	27	33,8
Cümle kurarak konuşma	26	32,5
Yemek seçme	24	30
Self mutilasyon	22	27,5
Takıntılı hareketler	22	27,5

OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu.

**Tablo 14. OSB Olgularında Sık Rastlanan Uyku Problemleri**

	Sayı (n)	Oran (%)
Uykuya geç dalma	9	11,4
Sık uyanma	7	8,9
Gece terörü	3	3,8

OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu.

OSB olguları; nörolojik ve işitsel açıdan değerlendirildiklerinde; 45 (% 97,8) olguda işitme testinde anormallik saptanmazken, 11 (% 24,4) hastanın Elektroensefalografisi (EEG) Normal Zemin Ritmi şeklinde raporlanmadı. 15'inde (% 40,5) Serebral MRG sonucunda anormallik saptandı. En sık gözlenen Serebral MRG bulgusu; 9'unda (% 60) gözlenen adenoid doku ile ilgili problemlerdi. Olguların polikliniğe ilk başvurdıklarında verdikleri öyküde; 9'unun (% 11,3) daha önce nöbet öyküsünün olduğu, 5'inin ise (% 6,3) kafa travması geçirdiği bildirilmiştir. OSB Olgularının Nörolojik ve İşitsel Değerlendirilmesi Tablo 15'te, Nörolojik Öyküsü Tablo 16'da verilmiştir.

**Tablo 15. OSB Olgularının Nörolojik ve İşitsel Değerlendirilmesi**

	Sayı (n)	Oran (%)
<b>İşitsel Değerlendirme</b>	<b>46</b>	<b>57,5</b>
İşitme testinde problem çıkmayan	45	97,8
<b>EEG Değerlendirilmesi</b>	<b>45</b>	<b>56,3</b>
Hafif zemin ritmi düzensizliği	4	8,9
Minimal zemin ritmi düzensizliği	3	6,7
Epileptiform anomali	3	6,7
<b>Serebral MRG Değerlendirilmesi</b>	<b>37</b>	<b>46,3</b>
Adenoid doku patolojisi	9	24,3
Sinüslerde mukozal kalınlaşma	5	13,5
Frontoparyetal kortikal kalınlaşma	1	2,7
Beyaz cevher lezyonları	1	2,7
Mega sisterna magna	1	2,7
Parsiyel boş sella	1	2,7
Hipokampal atrofi şüphesi	1	2,7

OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu, EEG: Elektroensefalografi, MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme.

**Tablo 16. OSB Olgularının Nörolojik Öyküsü**

	Sayı (n)	Oran (%)
Kafa travması geçirme öyküsü	5	6,3
<b>Epilepsi Varlığı</b>	<b>9</b>	<b>11,3</b>
Febril konvülsiyon	4	44,5
Katılma nöbeti	3	33,3

OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu.

### 4.3. Regresyon Alt Tipi Varlığına Göre Olguların Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

OSB olguları regresyon olup olmamasına göre incelendiğinde; olguların 30'u (% 23,1) OSB-R, 50'si (% 38,5) Regresif Olmayan OSB olarak değerlendirildi. Çalışmada bu iki grubun karşılaştırıldığı analizlere yer verildi. OSB tanısını aldıkları yaş ortalaması regresif grupta 40,77±13,229 iken, regresif olmayan grupta 40,74±11,649 şeklindeydi. İki grup arasında; OSB tanısı alma ve özel eğitime başlangıç yaşı, anne-baba yaş ortalamaları ve gelişim basamakları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu (ÜSYE) sıklığı; regresif grupta 3,37±1,732 iken regresif olmayan grupta ise; 3,18±2,229 olup, aralarında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu. İki grup arasında TV izleme ve internet kullanım saati değerlendirildiğinde; TV izleme saati regresif grupta; istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. İki grup arasında tonsillektomi ve adenoidektomi öyküleri değerlendirildiğinde ise; tonsillektomi açısından gruplar arası fark bulunmazken (p=0,214), adenoidektomi regresif grupta istatistiksel olarak anlamlı daha fazla bulunmuştur (p=0,020). Regresyon Alt Tipi Varlığına Göre Klinik Özellikler Tablo 17'de verilmiştir.

**Tablo 17. Regresyon Alt Tipi Varlığına Göre Klinik Özellikler**

	<b>REGRESYON</b>		<b>P</b>
	<b>VAR</b>	<b>YOK</b>	
OSB tanısı aldığı yaş*	40,77±13,229	40,74±11,649	0,993
Özel eğitime başlangıç yaşı*	40,50±10,868	40,96±11,086	0,857
<b>Aile Öyküsü*</b>			
Anne yaşı	31,17±4,878	32,74±5,962	0,226
Baba yaşı	35,62±5,48	37,04±7,197	0,362
Gelir düzeyi	2452,63±2140,449	2466,67±1640,087	0,979
<b>Klinik Özellikler</b>			
ÜSYE sıklığı*	3,37±1,732	3,18±2,229	0,696
Sünnet yaşı*	7,64±11,272	7,12±13,361	0,862
İnternet kullanım saati*	0,96±2,074	0,90±1,531	0,889
TV izleme saati*	<b>5,07±2,827</b>	<b>3,69±2,356</b>	<b>0,026</b>
Tonsillektomi**	2 (% 6,7)	3 (% 6)	0,214
Adenoidektomi**	<b>5 (% 16)</b>	<b>4 (% 8)</b>	<b>0,020</b>
<b>Gelişim Basamakları*</b>			
Yürüme	14,48±3,572	14,58±4,233	0,917
Tek kelime konuşma	17,39±12,335	17,05±16,442	0,938
Tuvalet eğitimi	14,11±18,436	16,84±21,102	0,568

\*Ortalama Standart Sapma, \*\*n(%) şeklinde verilmiştir. OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu, ÜSYE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu, TV: Televizyon.

İki grup arasında; OSB'nin klinik bulguları değerlendirildiğinde; ekolali regresif grupta n=5 (% 16,7), regresif olmayan grupta n=22 (% 44) oranında bulunmakta olup, regresif olmayan grupta istatistiksel olarak belirgin anlamlı daha yüksek oranda bulunmaktaydı. Ortak dikkat yokluğu ve aşırı hareketlilikte; regresif olmayan grupta daha yüksek oranda bulunmaktaydı. Ortak dikkat yokluğu regresif grupta n=21 (% 70), regresif olmayan grupta n=24 (% 48) (p=0,055), aşırı hareketlilik regresif grupta n=16 (% 53,3) ve regresif olmayan grupta n=36 (% 72) (p=0,090) şeklindeydi. Regresyon Alt Tipi Varlığına Göre OSB Klinik Bulgu Değerlendirilmesi Tablo 18'de verilmiştir.

**Tablo 18. Regresyon Alt Tipi Varlığına Göre OSB Klinik Bulgu Değerlendirilmesi**

	<b>REGRESYON</b>		<b>P</b>
	<b>VAR</b>	<b>YOK</b>	
Stereotipik hareket varlığı	25 (% 83,3)	34 (% 68)	0,131
Yeterli göz teması kurmama	22 (% 73,3)	44 (% 88)	0,171
Ortak dikkat yokluğu	<b>21 (% 70)</b>	<b>24 (% 48)</b>	<b>0,055</b>
Duyusal hassasiyet	17 (% 56,7)	25 (% 50)	0,563
Aşırı hareketlilik	16 (% 53,3)	36 (% 72)	0,090
Pointing yokluğu	15 (% 50)	18 (% 36)	0,218
Döner cisim ilgisi	11 (% 36,7)	23 (% 46)	0,414
Yemek seçme	10 (% 33,3)	14 (% 28)	0,614
Self mutilasyon	7 (% 23,3)	15 (% 30)	0,518
Takıntılı hareketler	7 (% 23,3)	15 (% 30)	0,518
Hiç konuşma olmaması	7 (% 23,3)	7 (% 14)	0,320
Ekolali varlığı	<b>5 (% 16,7)</b>	<b>22 (% 44)</b>	<b>0,012*</b>

OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu.

#### **4.4. Olguların ve Ailelerinin Ruhsal ve Organik Hastalık Öykülerinin Değerlendirilmesi**

Hasta ve kontrol grubu arasında tonsillektomi ve adenoidektomi öykülerini değerlendirdiğimizde; OSB'li hastaların 5'i (% 6,3) tonsillektomi öyküsüne sahipken, kontrol grubunda tonsillektomi öyküsü bulunmamaktaydı. Adenoidektomi öykülerini değerlendirdiğimizde ise; OSB'li hasta grubunun 9'u (% 11,3) adenoidektomi öyküsüne sahipken, kontrol grubunda adenoidektomi olma öyküsü bulunmamaktaydı. Adenoidektomi öyküleri açısından hasta ve kontrol grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktaydı (p=0,017). Hasta ve Kontrol Grubu Arasında Organik Hastalık Öyküsünün Değerlendirilmesi Tablo 19'da verilmektedir.

**Tablo 19. Hasta ve Kontrol Grubu Arasında Organik Hastalık Öyküsünün Değerlendirilmesi**

	<b>HASTA</b> <b>n (%)</b>	<b>KONTROL</b> <b>n (%)</b>	<b>P</b>
Doğum komplikasyonu	18 (% 22,8)	11 (% 24,4)	0,834
Alerji	17 (% 21,3)	9 (% 18)	0,652
Adenoidektomi öyküsü	<b>9 (% 11,3)</b>	-	<b>0,017</b>
Tonsillektomi öyküsü	5 (% 6,3)	-	0,080

OSB'li olgularda organik hastalık ve psikiyatrik komorbidite varlığını değerlendirdiğimizde; 34 olguda (% 42,5) organik hastalık varlığı, organik hastalıkları kendi içinde değerlendirdiğimizde ise en sık n=17 ile (% 50) alerji bulunmaktaydı. OSB'li olguların 5'inde (% 6,3) tonsillektomi, 9'unda (% 11,3) adenoidektomi öyküsü mevcut olup, 12 olgu (% 15) poliklinik takiplerimiz sırasında penisilin profilaksisi almıştır. Olguların Organik Hastalık Öykülerinin Değerlendirilmesi Tablo 20'de verilmiştir.

80 olgunun; en sık 39'unda (% 48,75) DEHB, ikinci sırada 14'ünde (% 17,5) PANS ve PANDAS psikiyatrik komorbiditeleri görülmüştür. Ayrıca diğer komorbiditeler; Hafif Düzeyde Zeka Geriliği (HMR), Orta Düzeyde Zeka Geriliği (OMR), kekemelik ve artikülasyon bozukluğu olarak değerlendirilmiştir. Olguların Psikiyatrik Komorbiditesinin Değerlendirilmesi Tablo 21'de verilmiştir.

**Tablo 20. Olguların Organik Hastalık Öykülerinin Değerlendirilmesi**

	<b>Sayı (n)</b>	<b>Oran (%)</b>
<b>Organik Hastalık Varlığı</b>	<b>34</b>	<b>42,5</b>
Alerji	17	50
Kardiyak problem	3	8,8
Astım	2	5,9
<b>Enfeksiyon Hastalıkları İle İlgili Öyküler</b>		
Takipte penisilin profilaksi alma	12	15
Adenoidektomi öyküsü	9	11,3
Tonsillektomi öyküsü	5	6,3

**Tablo 21. Olguların Psikiyatrik Komorbiditesinin Değerlendirilmesi**

<b>Komorbidite</b>	<b>Sayı (n)</b>	<b>Oran (%)</b>
DEHB	39	48,75
PANS/PANDAS	14	17,5
Artikülasyon Bozukluğu	4	5
HMR	4	5
OMR	2	2,5
Kekemelik	1	1,3

DEHB: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu, PANS: Pediatrik Akut Başlangıçlı Nöropsikiyatrik Sendrom, PANDAS: Streptokok Enfeksiyonu İle ilişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Hastalık, HMR: Hafif Düzeyde Zeka Geriliği, OMR: Orta Düzeyde Zeka Geriliği.

14 OSB’li PANS/PANDAS olgusunu kendi içinde değerlendirdiğimizde; 5’inin (% 35,7) Regresif OSB, 9’unun ( % 64,3) Regresif Olmayan OSB alt grubunda olduğu bulunmuştur. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,879). Ayrıca PANS/PANDAS’lı OSB’li olguların klinik özelliklerini değerlendirdiğimizde; 13 (% 92,9) PANS/PANDAS’lı olguda duyuşal hassasiyet varlığı mevcut olup istatistiksel anlamlı olarak fark bulunmuştur (p=0,001). PANS/PANDAS Varlığına Göre OSB’li Olguların Klinik Özellikleri Tablo 22’de verilmiştir.

**Tablo 22. PANS/PANDAS Varlığına Göre OSB’li Olguların Klinik Özellikleri**

	<b>PANDAS/PANS</b>		<b>P</b>
	<b>VAR</b>	<b>YOK</b>	
Duyuşal hassasiyet varlığı	<b>13 (% 92,9)</b>	<b>29 (% 43,9)</b>	<b>0,001</b>
İştahda sorun varlığı	7 (% 50)	18 (% 28,1)	0,112
Ekolali varlığı	5 (% 35,7)	22 (% 33,3)	0,864

PANS: Pediatrik Akut Başlangıçlı Nöropsikiyatrik Sendrom, PANDAS: Streptokok Enfeksiyonu İle İlişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Hastalık, OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu.

Hasta ve kontrol grubu; ailesel otoimmün hastalık, ruhsal hastalık varlığı ve anne-babada organik hastalık öyküsü açısından karşılaştırıldığında ise; her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (P>0,05). Hasta ve Kontrol Grubu Arasında Ailede Ruhsal ve Organik Hastalık Öykülerinin Değerlendirilmesi Tablo 23’te verilmiştir.

**Tablo 23. Hasta ve Kontrol Grubu Arasında Ailede Ruhsal ve Organik Hastalık Öykülerinin Değerlendirilmesi**

	<b>HASTA n (%)</b>	<b>KONTROL n (%)</b>	<b>P</b>
<b>Aile Öyküsü</b>			
Tonsillektomi öyküsü	11 (% 13,8)	6 (% 14,3)	0,935
Adenoidektomi öyküsü	9 (% 11,3)	6 (% 14,3)	0,628
Otoimmün hastalık varlığı	7 (% 8,8)	5 (% 11,9)	0,578
ARA öyküsü	6 (% 7,5)	1 (% 2,4)	0,248
<b>Organik Hastalık Öyküsü</b>			
Anne	10 (% 12,8)	10 (% 23,8)	0,123
Baba	6 (% 7,7)	4 (% 9,5)	0,729
<b>Ruhsal Hastalık Öyküsü</b>			
Anne	2 (% 2,6)	3 (% 7)	0,243
Baba	3 (% 3,8)	1 (% 2,4)	0,670

ARA: Akut Romatizmal Ateş.

OSB'li olguların aileleri organik ve ruhsal hastalık öyküsü açısından değerlendirildiklerinde; annelerinde ruhsal hastalık n=2 olguda (% 2,6), babalarında n=3 olguda (% 3,8) bulunurken, ailede ruhsal hastalık varlığı n=27 olguda (% 34,2) bulunmuştur. Ruhsal hastalıkları kendi içinde değerlendirildiğimizde; % 33,3'er oran ile geç konuşma ve OSB en sık görülen ruhsal bozukluk olurken, ikinci sırada % 18,5 ile zeka geriliği yer almaktaydı. 10 olgunun (% 12,8) annesinde, 6'sının (% 7,7) babasında organik bir hastalık bulunurken, 2 olgunun (% 2,6) annesinde 3 olgunun (% 3,8) babasında ruhsal hastalık bulunmaktaydı. Ailelerinde organik hastalık varlığı 29 olguda (% 36,7) bulunmaktaydı. Organik hastalıkları kendi içlerinde değerlendirdiğimizde ise; 13'ü (% 44,8) alerji ve 12'si kardiyak problem (% 41,4) şeklindeydi. Olguların ailelerinden enfeksiyon ve otoimmün hastalıklar hakkında bilgi alındığında; 11'inin (% 13,8) tonsillektomi, 9'unun (% 11,3) adenoidektomi, 6'sının (% 7,5) ARA, 5'inin (% 6,3) penisilin profilaksisi alma ve 7'sinin (% 8,8) otoimmün hastalık öyküsü mevcuttu. Ailede Ruhsal ve Organik Hastalık Öykülerinin Değerlendirilmesi Tablo 24'te verilmiştir.

**Tablo 24. Ailede Ruhsal ve Organik Hastalık Öykülerinin Değerlendirilmesi**

	Sayı (n)	Oran (%)
<b>Organik Hastalık Varlığı</b>	<b>29</b>	<b>36,7</b>
Alerji	13	44,8
Kardiyak problem	12	41,4
Epilepsi	7	24,1
Tiroid hastalığı	4	13,8
Astım	1	3,4
<b>Enfeksiyon Hastalıkları İle İlgili Öyküler</b>		
Tonsillektomi öyküsü	11	13,8
Adenoidektomi öyküsü	9	11,3
ARA öyküsü	6	7,5
Penesilin profilaksi alma öyküsü	5	6,3
<b>Otoimmün Hastalık Varlığı</b>	<b>7</b>	<b>8,8</b>
Romatooid Artrit	2	33,3
Hashimoto Tiroiditi	1	16,7
Ülseratif Kolit/Chron Hastalığı	1	16,7
Behçet Hastalığı	1	16,7
<b>Ruhsal Hastalık Varlığı</b>	<b>27</b>	<b>34,2</b>
Geç konuşma	9	33,3
OSB	9	33,3
Zeka geriliği	5	18,5
Psikotik bozukluk	2	7,4
Artikülasyon bozukluğu	1	3,7
Kekemelik	1	3,7
Anksiyete bozukluğu	1	3,7
Tik bozukluğu	1	3,7
OKB	1	3,7
Depresif bozukluk	1	3,7

ARA: Akut Romatizmal Ateş, OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu, OKB: Obsesif Kompulsif Bozukluk.

#### 4.5. Olguların Psikometrik Ölçümlerinin Regresyon Tipi ile Değerlendirilmesi

OSB'li olguların Regresyon alt tipi varlığına göre psikometrik ölçümleri değerlendirildiğinde; ABC'nin toplam puanı ve alt ölçek puanları regresif ve regresif olmayan OSB'li olgular arasında anlamlı bir fark göstermezken; AGTE'de; genel gelişim, dil bilişsel gelişim ve sosyal beceri ve öz bakım gelişimin uyumlu olduğu yaşta, OSB-R alt tipinde istatistiksel olarak anlamlı bir gerilik bulunmuştur (Sırasıyla  $p=0,014$ ,  $p=0,009$ ,  $p=0,046$ ). Regresyon Alt Tipi Varlığına Göre Psikometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi Tablo 25 ve AGTE İle Gelişimin Değerlendirilmesi Tablo 26'da verilmiştir.

**Tablo 25. Regresyon Alt Tipi Varlığına Göre Psikometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi**

	<b>REGRESYON</b>		<b>P</b>
	<b>VAR</b>	<b>YOK</b>	
<b>ABC</b>			
Duyusal alan puanı	7,8±6,3	5,6±3,9	0,131
İlişki kurma puanı	13,6±8,4	11,7±8,5	0,441
Beden nesne kullanımı puanı	11,4±8,9	9,3±6,5	0,327
Dil becerileri puanı	10,6±6,3	10,4±6	0,906
Sosyal ve özbakım puanı	11,2±5,7	9,4±6,1	0,320
Toplam puan	54,6±28,7	46,4±22,6	0,262
<b>AGTE</b>			
AGTE yapıldığı yaş	47±9,8	48,9±10,3	0,433
Genel gelişim	<b>20,9±7,2</b>	<b>26,6±10,6</b>	<b>0,014</b>
Dil bilişsel	<b>18,9±8</b>	<b>25,5±11,6</b>	<b>0,009</b>
İnce motor	22,4±9,1	25,8±9,1	0,120
Kaba motor	29,6±9,3	29,6±9,8	0,971
Sosyal beceri ve özbakım	<b>23±10,5</b>	<b>29,1±13,8</b>	<b>0,046</b>

ABC: Otizm Davranış Kontrol Listesi, AGTE: Ankara Gelişim Tarama Envanteri.

**Tablo 26. AGTE İle Gelişimin Değerlendirilmesi**

	<b>REGRESYON</b>		<b>P</b>
	<b>VAR</b>	<b>YOK</b>	
Genel gelişimde gerilik varlığı	<b>27 (% 96,4)</b>	<b>40 (% 80)</b>	<b>0,046*</b>
Dil bilişsel gerilik varlığı	25 (% 89,3)	41 (% 82)	0,392
İnce motor gerilik varlığı	24 (% 85,7)	43 (% 86)	0,972
Sosyal beceri ve özbakım gerilik varlığı	22 (% 78,6)	35 (% 70)	0,413
Kaba motor gerilik varlığı	18 (% 64,3)	34 (% 68)	0,739

AGTE: Ankara Gelişim Tarama Envanteri.

#### 4.6. Hematolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi

OSB'li olguların hematolojik parametreleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; eritrosit sayısı (RBC) ve TSH OSB'li grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşüktü (sırasıyla  $p=0,013$ ,  $p=0,016$ ). Hasta ve kontrol grubunun tam kan sayımı parametrelerinin ayrıntılı karşılaştırılması Tablo 27'de, biyokimya parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 28'de verilmiştir.

**Tablo 27. Hasta ve Kontrol Grubunun Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Karşılaştırılması**

	HASTA	KONTROL	P
Nötrofil yüzde(%)	42,59±11,88	44,04±11,01	0,489
Nötrofil sayı ( $10^3/\mu\text{L}$ )	4,27±2	4,31±1,76	0,918
Lenfosit yüzde (%)	46,79±11,78	45,4±10,9	0,504
Lenfosit sayı ( $10^3/\mu\text{L}$ )	4,48±1,4	4,07±1,17	0,086
Platelet sayısı ( $1/\mu\text{L}$ )	338350±78830,87	352860±73815,27	0,298
WBC ( $10^3/\mu\text{L}$ )	10,11±3	9,32±2,37	0,117
RBC ( $10^6/\mu\text{L}$ )	<b>4,72±0,37</b>	<b>4,9±0,4</b>	<b>0,013</b>
Monosit yüzde (%)	7,73±2,73	7,41±2,3	0,493
Monosit sayı ( $10^3/\mu\text{L}$ )	0,74±0,26	0,69±0,23	0,365
Eozinofil yüzde (%)	3,05±1,94	2,82±1,61	0,501
Bazofil yüzde (%)	0,5±0,26	0,5±0,25	0,886
Hgb (g/dL)	12,23±0,88	12,37±0,96	0,417
Hct (%)	36,72±2,64	37,28±2,44	0,232
MCV (fL)	77,9±3,63	76,43±5,81	0,077
MCH (pg)	25,97±1,63	25,37±2,34	0,088
MCHC (g/dL)	33,34±1,27	33,17±1,23	0,449
RDW (%)	13,52±1,03	13,64±1,27	0,557
PDW	11,23±1,97	10,67±1,85	0,108
PCT (%)	0,33±0,07	0,33±0,07	0,773

WBC: Beyaz Kan Hücresi, RBC: Eritrosit Sayısı, Hgb: Hemoglobini, Hct: Hematokrit, MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi, MCH: Ortalama Eritrosit Hemoglobini, MCHC: Ortalama Hemoglobin Yoğunluğu, RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği, PDW: Trombosit Dağılım Genişliği, PCT: Plateletcrit.

**Tablo 28. Hasta ve Kontrol Grubunun Biyokimya Parametrelerinin Karşılaştırılması**

	HASTA	KONTROL	P
UIBC ( $\mu\text{g/dL}$ )	309,44±60,35	315,11±53,71	0,688
TIBC ( $\mu\text{g/dL}$ )	373,78±50,9	384,96±41,7	0,338
Demir ( $\mu\text{g/dL}$ )	62,74±30,26	69,84±34,17	0,356
Ferritin (ng/mL)	20,4±14	18,06±11,31	0,326
TSH (mIU/L)	<b>1,9±0,9</b>	<b>2,3±0,9</b>	<b>0,016</b>
Vitamin D (ng/ml)	21,58±10,6	25,04±8,48	0,136
Vitamin B12 (pg/mL)	363,43±197,16	365,26±157,94	0,957

UIBC: Doymamış Demir Bağlama Kapasitesi, TIBC: Total Demir Bağlama Kapasitesi, TSH: Tiroid Stimulan Hormon.

Hematolojik parametrelerden inflamasyon ile ilişkili olduğu düşünülen belirteçler kontrol grubu ve OSB’li grup arasında değerlendirildiğinde; NLR iki grup arasında anlamlı bir fark göstermezken ( $p=0,346$ ), PLR kontrol grubunda, ASO ise; OSB’li grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,009$ ,  $p=0,016$ ). Ayrıca MPV değeri istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte OSB’li grupta daha yüksek bulunmuştur ( $p=0,076$ ). Hasta ve Kontrol Grubu Arasında İnflamatuvar Belirteçlerin Karşılaştırılması Tablo 29’da verilmiştir.

**Tablo 29. Hasta ve Kontrol Grubu Arasında İnflamatuvar Belirteçlerin Karşılaştırılması**

	HASTA	KONTROL	P
NLR	1,06±0,68	1,17±0,62	0,346
PLR	<b>80475,4±24234,5</b>	<b>94721,68±37201,4</b>	<b>0,009</b>
MPV (fL)	9,87±0,94	9,58±0,84	0,076
ASO (IU/mL)	<b>104,53±168,43</b>	<b>45,65±37</b>	<b>0,016</b>
CRP (mg/dl)	0,32±0,28	0,25±0,21	0,313

NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLR: Platelet/Lenfosit Oranı, MPV: Ortalama Platelet Hacmi, ASO: Anti-Streptolizin O, CRP: C-Reaktif Protein

Regresif, regresif olmayan OSB ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; RBC istatistiksel olarak anlamlı kontrol grubunda yüksek bulunurken ( $p=0,045$ ), TSH kontrol grubunda daha yüksek bulunmakla birlikte, aralarında anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=0,054$ ). Regresif, Regresif Olmayan OSB ve Kontrol Grubunun Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Karşılaştırılması Tablo 30’da ve Biyokimya Parametrelerinin Karşılaştırılması Tablo 31’de verilmiştir.

**Tablo 30. Regresif, Regresif Olmayan OSB ve Kontrol Grubunun Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Karşılaştırılması**

	REGRESYON			P
	VAR	YOK	KONTROL	
Nötrofil yüzde (%)	41,6±11,7	43,19±12,06	44,04±11,01	0,661
Nötrofil sayısı ( $10^3/\mu\text{L}$ )	3,98±1,49	4,44±2,25	4,31±1,76	0,580
Lenfosit yüzde (%)	48±11,26	46,06±12,14	45,4±10,9	0,613
Lenfosit sayısı ( $10^3/\mu\text{L}$ )	4,6±1,56	4,41±1,31	4,07±1,17	0,188
Platelet sayısı ( $1/\mu\text{L}$ )	340766,67±88722,61	336900±73174,44	352860±73815,27	0,569
WBC ( $10^3/\mu\text{L}$ )	10,22±2,84	10,05±3,13	9,32±2,37	0,284
RBC ( $10^6/\mu\text{L}$ )	<b>4,71±0,36</b>	<b>4,72±0,38</b>	<b>4,9±0,4</b>	<b>0,045</b>
Monosit yüzde (%)	8,07±2,54	7,53±2,85	7,41±2,3	0,522
Monosit sayısı ( $10^3/\mu\text{L}$ )	0,74±0,22	0,73±0,29	0,69±0,23	0,649

(Tablo 30 devamı)

Eozinofil yüzde (%)	3,17±1,94	2,97±1,95	2,82±1,61	0,711
Bazofil yüzde (%)	0,47±0,24	0,51±0,27	0,5±0,25	0,747
Hgb (g/dL)	12,06±0,86	12,34±0,88	12,37±0,96	0,293
Hct (%)	36,22±2,2	37,02±2,85	37,28±2,44	0,197
MCV (fL)	77,07±3,97	78,41±3,34	76,43±5,81	0,095
MCH (pg)	25,65±1,73	26,17±1,56	25,37±2,34	0,120
MCHC (g/dL)	33,28±1,14	33,37±1,35	33,17±1,23	0,718
RDW (%)	13,66±1,15	13,44±0,95	13,64±1,27	0,586
PDW	11,57±2,28	11,03±1,76	10,67±1,85	0,133
PCT (%)	0,33±0,07	0,33±0,07	0,33±0,07	0,959

WBC: Beyaz Kan Hücresi, RBC: Eritrosit Sayısı, Hgb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit, MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi, MCH: Ortalama Eritrosit Hemoglobini, MCHC: Ortalama Hemoglobin Yoğunluğu, RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği, PDW: Trombosit Dağılım Genişliği, PCT: Plateletcrit.

**Tablo 31. Regresif, Regresif Olmayan OSB ve Kontrol Grubunun Biyokimya Parametrelerinin Karşılaştırılması**

	<b>REGRESYON</b>			
	<b>VAR</b>	<b>YOK</b>	<b>KONTROL</b>	<b>P</b>
UIBC (µg/dL)	303,38±70,46	312,84±54,78	315,11±53,71	0,794
TIBC (µg/dL)	373,33±51,74	374,03±51,24	384,96±41,69	0,634
Demir (µg/dL)	65,5±35,61	61,18±27,29	69,84±34,17	0,589
Ferritin (ng/mL)	18,70±12,81	21,38±14,66	18,06±11,31	0,431
TSH (mIU/L)	1,91±0,95	1,88±0,87	2,3±0,92	0,054
Vitamin D (ng/ml)	19,24±11,70	23,18±9,73	25,04±8,48	0,159
Vitamin B12 (pg/mL)	334,37±171,07	380,86±211,19	365,26±157,94	0,577

UIBC: Doymamış Demir Bağlama Kapasitesi, TIBC: Total Demir Bağlama Kapasitesi, TSH: Tiroid Stimulan Hormon.

Regresif, Regresif Olmayan OSB ve kontrol grubu arasında inflamatuvar belirteçler karşılaştırıldığında; MPV ve ASO değeri kontrol grubunda daha düşük olmakla birlikte aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmazken (sırasıyla p=0,069, p=0,054), PLR kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur (p=0,032). Regresif, Regresif Olmayan OSB ve Kontrol Grubu Arasında İnflamatuvar Belirteçlerin Karşılaştırılması Tablo 32’de verilmiştir.

**Tablo 32. Regresif, Regresif Olmayan OSB ve Kontrol Grubu Arasında İnflamatuvar Belirteçlerin Karşılaştırılması**

	<b>REGRESYON</b>			
	<b>VAR</b>	<b>YOK</b>	<b>KONTROL</b>	<b>P</b>
NLR	0,96±0,52	1,11±0,76	1,17±0,62	0,402
PLR	<b>78802,27±22230,27</b>	<b>81479,28±25527,9</b>	<b>94721,68±37201,4</b>	<b>0,032</b>
MPV (fL)	10,07±1,11	9,75±0,81	9,58±0,84	0,069
ASO (IU/mL)	111,08±176,46	100,6±165,12	45,65±37	0,054
CRP (mg/dl)	0,4±0,38	0,28±0,2	0,25±0,21	0,181

NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLR: Platelet/Lenfosit Oranı, MPV: Ortalama Platelet Hacmi, ASO: Anti-Streptolizin O, CRP: C-Reaktif Protein.

Regresif OSB ve Regresif olmayan OSB alt tipleri kendi aralarında karşılaştırıldığında; tam kan sayımı, biyokimya parametreleri ve inflamatuvar belirteçler açısından aralarında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Regresyon Alt Tipi Varlığına Göre Hematolojik Parametrelerin Ayrıntılı Değerlendirilmesi Tablo 33, 34 ve 35’de verilmiştir.

**Tablo 33. Regresyon Alt Tipi Varlığına Göre Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Değerlendirilmesi**

	<b>REGRESYON</b>		<b>P</b>
	<b>VAR</b>	<b>YOK</b>	
Nötrofil yüzde (%)	41,6±11,7	43,19±12,06	0,566
Nötrofil sayı (10 <sup>3</sup> /µL)	3,98±1,49	4,44±2,25	0,323
Lenfosit yüzde (%)	48±11,26	46,06±12,14	0,480
Lenfosit sayı (10 <sup>3</sup> /µL)	4,6±1,56	4,41±1,31	0,548
Platelet sayısı (1/µL)	340766,67±88722,61	336900±73174,44	0,833
WBC (10 <sup>3</sup> /µL)	10,22±2,84	10,05±3,13	0,805
RBC (10 <sup>6</sup> / µL)	4,71±0,36	4,72±0,38	0,849
Monosit yüzde (%)	8,07±2,54	7,53±2,85	0,391
Monosit sayı (10 <sup>3</sup> /µL)	0,74±0,22	0,73±0,29	0,837
Eozinofil yüzde (%)	3,17±1,94	2,97±1,95	0,655
Bazofil yüzde (%)	0,47±0,24	0,51±0,27	0,464
Hgb (g/dL)	12,06±0,86	12,34±0,88	0,166
Hct (%)	36,22±2,2	37,02±2,85	0,191
MCV (fL)	77,07±3,97	78,41±3,34	0,110
MCH (pg)	25,65±1,73	26,17±1,56	0,172
MCHC (g/dL)	33,28±1,14	33,37±1,35	0,764
RDW (%)	13,66±1,15	13,44±0,95	0,353
PDW	11,57±2,28	11,03±1,76	0,240
PCT (%)	0,33±0,07	0,33±0,07	0,991

WBC: Beyaz Kan Hücresi, RBC: Eritrosit Sayısı, Hgb: Hemogloblin, Hct: Hematokrit, MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi, MCH: Ortalama Eritrosit Hemoglobini, MCHC: Ortalama Hemogloblin Yoğunluğu, RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği, PDW: Trombosit Dağılım Genişliği, PCT: Plateletcrit.

**Tablo 34. Regresyon Alt Tipi Varlığına Göre Biyokimya Parametrelerinin Değerlendirilmesi**

	<b>REGRESYON</b>		<b>P</b>
	<b>VAR</b>	<b>YOK</b>	
UIBC (µg/dL)	303,38±70,46	312,84±54,78	0,600
TIBC (µg/dL)	373,33±51,74	374,03±51,24	0,963
Demir (µg/dL)	65,5±35,61	61,18±27,29	0,633
Ferritin (ng/mL)	18,70±12,81	21,38±14,66	0,432
TSH (mIU/L)	1,91±0,95	1,88±0,87	0,862
Vitamin D (ng/ml)	19,24±11,70	23,18±9,73	0,274
Vitamin B12 (pg/mL)	334,37±171,07	380,86±211,19	0,336

UIBC: Doymamış Demir Bağlama Kapasitesi, TIBC: Total Demir Bağlama Kapasitesi, TSH: Tiroid Stimulan Hormon.

**Tablo 35. Regresyon Alt Tipi Varlığına Göre İnflamatuvar Belirteçlerin Değerlendirilmesi**

	<b>REGRESYON</b>		
	<b>VAR</b>	<b>YOK</b>	<b>P</b>
NLR	0,96±0,52	1,11±0,76	0,350
PLR	78802,27±22230,27	81479,28±25527,9	0,635
MPV (fL)	10,07±1,11	9,75±0,81	0,154
ASO (IU/mL)	111,08±176,46	100,6±165,12	0,789
CRP (mg/dl)	0,4±0,38	0,28±0,2	0,152

NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLR: Platelet/Lenfosit Oranı, MPV: Ortalama Platelet Hacmi, ASO: Anti-Streptolizin O, CRP: C-Reaktif Protein.

Regresif OSB alt tipi ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; lenfosit sayısı regresif OSB grubunda, TSH ve Vitamin D değerleri ise kontrol grubunda daha yüksek bulunmakla birlikte aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (sırasıyla p=0,086, p=0,085, p=0,056). Regresif OSB ve Kontrol Grubunun Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Değerlendirilmesi Tablo 36 ve Regresif OSB ve Kontrol Grubunun Biyokimya Parametrelerinin Değerlendirilmesi Tablo 37’de verilmiştir.

**Tablo 36. Regresif OSB ve Kontrol Grubunun Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Değerlendirilmesi**

	<b>REGRESİF OSB</b>	<b>KONTROL</b>	<b>P</b>
Nötrofil yüzde (%)	41,6±11,7	44,04±11,01	0,352
Nötrofil sayı (10 <sup>3</sup> /µL)	3,98±1,49	4,31±1,76	0,403
Lenfosit yüzde (%)	48±11,26	45,4±10,9	0,312
Lenfosit sayı (10 <sup>3</sup> /µL)	4,6±1,56	4,07±1,17	0,086
Platelet sayısı (1/µL)	340766,67±88722,61	352860±73815,27	0,513
WBC (10 <sup>3</sup> /µL)	10,22±2,84	9,32±2,37	0,132
RBC (10 <sup>6</sup> / µL)	<b>4,71±0,36</b>	<b>4,9±0,4</b>	<b>0,043</b>
Monosit yüzde (%)	8,07±2,54	7,41±2,3	0,237
Monosit sayı (10 <sup>3</sup> /µL)	0,74±0,22	0,69±0,23	0,351
Eozinofil yüzde (%)	3,17±1,94	2,82±1,61	0,391
Bazofil yüzde (%)	0,47±0,24	0,5±0,25	0,549
Hgb (g/dL)	12,06±0,86	12,37±0,96	0,150
Hct (%)	36,22±2,2	37,28±2,44	0,056
MCV (fL)	77,07±3,97	76,43±5,81	0,597
MCH (pg)	25,65±1,73	25,37±2,34	0,576
MCHC (g/dL)	33,28±1,14	33,17±1,23	0,675
RDW (%)	13,66±1,15	13,64±1,27	0,946
PDW	11,57±2,28	10,67±1,85	0,058
PCT (%)	0,33±0,07	0,33±0,07	0,812

WBC: Beyaz Kan Hücreleri, RBC: Eritrosit Sayısı, Hgb: Hemoglobün, Hct: Hematokrit, MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi, MCH: Ortalama Eritrosit Hemoglobünü, MCHC: Ortalama Hemoglobün Yoğunluğu, RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği, PDW: Trombosit Dağılım Genişliği, PCT: Plateletcrit, OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu.

**Tablo 37. Regresif OSB ve Kontrol Grubunun Biyokimya Parametrelerinin Değerlendirilmesi**

	<b>REGRESİF OSB</b>	<b>KONTROL</b>	<b>P</b>
UIBC( $\mu\text{g/dL}$ )	303,38 $\pm$ 70,46	315,11 $\pm$ 53,71	0,534
TIBC( $\mu\text{g/dL}$ )	373,33 $\pm$ 51,74	384,96 $\pm$ 41,69	0,415
Demir( $\mu\text{g/dL}$ )	65,5 $\pm$ 35,61	69,84 $\pm$ 34,17	0,686
Ferritin( $\text{ng/mL}$ )	18,70 $\pm$ 12,81	18,06 $\pm$ 11,31	0,821
TSH( $\text{mIU/L}$ )	1,91 $\pm$ 0,95	2,3 $\pm$ 0,92	0,085
Vitamin D( $\text{ng/ml}$ )	<b>19,24<math>\pm</math>11,70</b>	<b>25,04<math>\pm</math>8,48</b>	<b>0,056</b>
Vitamin B12( $\text{pg/mL}$ )	334,37 $\pm$ 171,07	365,26 $\pm$ 157,94	0,429

UIBC: Doymamış Demir Bağlama Kapasitesi, TIBC: Total Demir Bağlama Kapasitesi, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu.

Regresif OSB ve kontrol grubu arasında inflamatuvar belirteçler değerlendirildiğinde ise; PLR kontrol grubunda, MPV ve ASO ise regresif OSB grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,037$ ,  $p=0,030$ ,  $p=0,013$ ). Regresif OSB ve Kontrol Grubu Arasında İnflamatuvar Belirteçlerin Değerlendirilmesi Tablo 38’de verilmiştir.

**Tablo 38. Regresif OSB ve Kontrol Grubu Arasında İnflamatuvar Belirteçlerin Değerlendirilmesi**

	<b>REGRESİF OSB</b>	<b>KONTROL</b>	<b>P</b>
NLR	0,96 $\pm$ 0,52	1,17 $\pm$ 0,62	0,135
PLR	<b>78802,27<math>\pm</math>22230,27</b>	<b>94721,68<math>\pm</math>37201,4</b>	<b>0,037</b>
MPV( $\text{fL}$ )	<b>10,07<math>\pm</math>1,11</b>	<b>9,58<math>\pm</math>0,84</b>	<b>0,030</b>
ASO( $\text{IU/mL}$ )	<b>111,08<math>\pm</math>176,46</b>	<b>45,65<math>\pm</math>37</b>	<b>0,013</b>
CRP( $\text{mg/dl}$ )	0,4 $\pm$ 0,38	0,25 $\pm$ 0,21	0,120

NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLR: Platelet/Lenfosit Oranı, MPV: Ortalama Platelet Hacmi, ASO: Anti-Streptolizin O, CRP: C-Reaktif Protein, OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu.

Regresif Olmayan OSB ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; RBC ve TSH kontrol grubunda, istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,034$ ,  $p=0,024$ ). Regresif Olmayan OSB ve Kontrol Grubunun Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Değerlendirilmesi Tablo 39’da ve Biyokimya Parametrelerinin Değerlendirilmesi Tablo 40’da verilmiştir.

**Tablo 39. Regresif Olmayan OSB ve Kontrol Grubunun Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Değerlendirilmesi**

	<b>REGRESİF OLMAYAN OSB</b>	<b>KONTROL</b>	<b>P</b>
Nötrofil yüzde (%)	43,19±12,06	44,04±11,01	0,714
Nötrofil sayısı (10 <sup>3</sup> /µL)	4,44±2,25	4,31±1,76	0,736
Lenfosit yüzde (%)	46,06±12,14	45,4±10,9	0,776
Lenfosit sayısı (10 <sup>3</sup> /µL)	4,41±1,31	4,07±1,17	0,178
Platelet sayısı (1/µL)	336900±73174,44	352860±73815,27	0,280
WBC (10 <sup>3</sup> /µL)	10,05±3,13	9,32±2,37	0,194
RBC (10 <sup>6</sup> / µL)	<b>4,72±0,38</b>	<b>4,9±0,4</b>	<b>0,034</b>
Monosit yüzde (%)	7,53±2,85	7,41±2,3	0,824
Monosit sayısı (10 <sup>3</sup> /µL)	0,73±0,29	0,69±0,23	0,487
Eozinofil yüzde (%)	2,97±1,95	2,82±1,61	0,687
Bazofil yüzde (%)	0,51±0,27	0,5±0,25	0,840
Hgb (g/dL)	12,34±0,88	12,37±0,96	0,880
Hct (%)	37,02±2,85	37,28±2,44	0,631
MCV (fL)	<b>78,41±3,34</b>	<b>76,43±5,81</b>	<b>0,040</b>
MCH (pg)	<b>26,17±1,56</b>	<b>25,37±2,34</b>	<b>0,049</b>
MCHC (g/dL)	33,37±1,35	33,17±1,23	0,430
RDW (%)	13,44±0,95	13,64±1,27	0,367
PDW	11,03±1,76	10,67±1,85	0,320
PCT (%)	0,33±0,07	0,33±0,07	0,799

WBC: Beyaz Kan Hücre, RBC: Eritrosit Sayısı, Hgb: Hemoglobün, Hct: Hematokrit, MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi, MCH: Ortalama Eritrosit Hemoglobünü, MCHC: Ortalama Hemoglobün Yoğunluğu, RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği, PDW: Trombosit Dağılım Genişliği, PCT: Plateleterit, OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu.

**Tablo 40. Regresif Olmayan OSB ve Kontrol Grubunun Biyokimya Parametrelerinin Değerlendirilmesi**

	<b>REGRESİF OLMAYAN OSB</b>	<b>KONTROL</b>	<b>P</b>
UIBC (µg/dL)	312,84±54,78	315,11±53,71	0,875
TIBC (µg/dL)	374,03±51,24	384,96±41,69	0,384
Demir (µg/dL)	61,18±27,29	69,84±34,17	0,288
Ferritin (ng/mL)	21,38±14,66	18,06±11,31	0,214
TSH (mIU/L)	<b>1,88±0,87</b>	<b>2,3±0,92</b>	<b>0,024</b>
Vitamin D (ng/ml)	23,18±9,73	25,04±8,48	0,453
Vitamin B12 (pg/mL)	380,86±211,19	365,26±157,94	0,682

UIBC: Doymamış Demir Bağlama Kapasitesi, TIBC: Total Demir Bağlama Kapasitesi, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu.

Regresif Olmayan OSB ve kontrol grubu arasında inflamatuvar belirteçler karşılaştırıldığında; MPV değeri kontrol grubunda daha düşük bulunmakla birlikte, aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmazken (p=0,292), ASO Regresif Olmayan OSB’de, PLR ise; kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0,024, p=0,041). Regresif Olmayan OSB ve Kontrol Grubu Arasında İnflamatuvar Belirteçlerin Değerlendirilmesi Tablo 41’de verilmiştir.

**Tablo 41. Regresif Olmayan OSB ve Kontrol Grubunun İnflamatuvar Belirteçlerinin Değerlendirilmesi**

	<b>REGRESİF OLMAYAN OSB</b>	<b>KONTROL</b>	<b>P</b>
NLR	1,11±0,76	1,17±0,62	0,683
PLR	<b>81479,28±25527,9</b>	<b>94721,68±37201,4</b>	<b>0,041</b>
MPV (fL)	9,75±0,81	9,58±0,84	0,292
ASO (IU/mL)	<b>100,6±165,12</b>	<b>45,65±37</b>	<b>0,024</b>
CRP (mg/dl)	0,28±0,2	0,25±0,21	0,663

NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLR: Platelet/Lenfosit Oranı, MPV: Ortalama Platelet Hacmi, ASO: Anti-Streptolizin O, CRP: C-Reaktif Protein, OSB: Otizm Spektrum Bozukluğu.

Çalışmamızda korelasyonları değerlendirdiğimizde ise; MPV'nin ABC skoru ve alt ölçekleri arasındaki korelasyonunda ilişki bulunamamasına karşılık, ABC'nin sosyal ilişki kurma güçlüğü alt ölçeği ile ASO arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon bulunmuştur (R=0,272, p=0,041). Ayrıca ASO düzeyi ve D vitamini arasında da negatif yönde güçlü bir korelasyon bulunmuştur ( R=-,418, p=0,000).

Regresif olan ve olmayan grubun kendi içinde karşılaştırılması için yeterli sayı olmadığından korelasyon testlerinin ayrıca incelenmesi gereklidir.

## 5. TARTIŞMA

Beyin; özellikle fetal dönemde olduğu kadar bebeklik ve erken çocukluk döneminde de savunmasız olup, bu kritik dönemlerde meydana gelen immün aktivasyon ve inflamasyona yol açan durumlar, MSS’de uzun vadeli hasara neden olma potansiyeline sahiptir.<sup>298-300</sup> İnflamatuar mediatörlerin nörogelişim sırasında MSS’yi etkilediği, OSB, kognitif bozukluklar, serebral palsy, epilepsi ve şizofreni gibi nörogelişimsel bozuklukların, erken yaşta meydana gelen inflamasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.<sup>301</sup> Otizmlili bireylerin MSS’inde; immün sistem ile ilgili anormalliklerin yaygın olarak gözlenmesi, beyinlerinde mikroglia ve astrositlerin aktivasyonunun artması sonucu sitokin ve kemokin üretiminin artması, OSB’de kronik bir nöroinflamasyonun var olabileceğini düşündürmektedir.<sup>3-5</sup>

OSB’de çeşitli sitokinler ile ilgili yapılan araştırmalarda;

Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ); bağışıklık sisteminde ve MSS’de gelişim, hücre göçü, apoptozis ve regülasyonun çeşitli basamaklarında rol oynamaktadır.<sup>302,303</sup> Çeşitli çalışmalarda otizmlili bireylerden alınan kan örneklerinde TGF- $\beta$  düzeylerinin azaldığı<sup>304</sup>, bunun aksine, postmortem beyin ve serebrospinal sıvı örneklerinde kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur.<sup>5</sup> Ashwood ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada ise; TGF- $\beta$ ’nın otizmlili çocuklarda daha şiddetli davranışsal bozukluklarla ilişkili olabileceği raporlanmıştır.<sup>305</sup>

Leptin; leptinin adipositler tarafından üretildiği bilinmekle birlikte, son zamanlarda yapılan araştırmalar lenfositler tarafından da üretildiğini göstermektedir.<sup>306</sup> Leptin; IL-6 ve Interlökin-12 (IL-12) gibi inflamatuvar sitokinler ile fonksiyonel olarak benzerlik gösterir<sup>307</sup> ve kan beyin bariyerini geçebilir.<sup>308</sup> OSB’li bir grup çocukta plazma leptin seviyelerinin yükseldiği gösterilmiş olmakla birlikte, bu yükseklik regresif otizmlili çocuklardan ziyade, erken başlangıçlı OSB olan çocuklarda daha belirgin bulunmuştur.<sup>309</sup>

Otizmlili bireylerin beyinlerinde; bağışıklık yanıtı ile ilişkili genlerde up regülasyonun varlığı<sup>310-312</sup>, bu bireylerin kanlarında ve GIS’inde proinflamatuvar sitokinlerin ve diğer immün faktörlerin ekspresyonunun artışı<sup>313-315</sup>, immünglobülinler ve hücrel aktivasyonu içeren immünolojik anormalliklerin varlığı<sup>304</sup> ayrıca, otizmlili

bireylerde ve annelerinde inflamasyon ile ilişkili bozukluklar ve otoimmünitenin varlığı<sup>124,169,316</sup> yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca otizmlili bireylerin annelerinin gebelikte geçirdikleri enfeksiyonların; yavruda OSB ile ilişkili davranışların ortaya çıkmasına neden olan bir maternal bağışıklık reaksiyonunu harekete geçirdiği düşünülmektedir.<sup>317</sup>

Otizmlili bireylerin aile öyküsünde daha fazla otoimmün hastalık öyküsü olduğu<sup>318</sup>, bu çocuklarda; otoimmün hastalığı olan bir aile üyesine sahip olma olasılığının daha yüksek olabileceği düşünülmektedir.<sup>319</sup> Çalışmamızda; hasta ve kontrol grubu; ailesel otoimmün hastalık, ruhsal hastalık varlığı ve anne-babada organik hastalık öyküsü açısından karşılaştırıldığında; her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ ). Hastalarımızın ailelerinde otoimmün hastalık öyküsü sorgulandığında; % 8,8'nde otoimmün hastalığa sahip olma öyküsü varken; bu otoimmün hastalıklar; RA, Behçet Hastalığı, Chron/Ülseratif Kolit ve Hashimoto Tiroiditi olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda OSB ve risk faktörlerini değerlendirdiğimizde; OSB'li olgularımızın literatürde beklenildiği gibi % 82,5'i erkek, % 17,5'i kız hastaydı. Literatüre baktığımızda; nedeni tam olarak anlaşılammış olup, seks kromozomu ve uterus içi hormonal etkilelerle ilgili teoriler ortaya atılmakla birlikte<sup>320</sup>, OSB'nin erkeklerde 4 kat daha sık görüldüğü<sup>34</sup> bildirilmektedir.

OSB'nin klinik özelliklerini değerlendirdiğimizde; OSB'de; konuşma gecikmesi ve konuşulan dildeki tuhafliklar oldukça yaygındır ve genellikle ebeveynleri ilk endişelendiren semptomdur.<sup>12</sup> Bizim çalışmamızda da; olguların ailelerinin polikliniğe ilk başvuru şikayeti en sık benzer şekilde çocuklarındaki konuşma gecikmesiydi. Ayrıca OSB'li olguların ailelerinde psikiyatrik hastalık öyküsünü değerlendirdiğimizde de; % 34,2 oranında psikiyatrik hastalık varlığı bulunmuş olup, en sık OSB ve konuşma gecikmesi görülürken, ikinci sıklıkta zeka geriliği bulunmaktaydı. Ayrıca dil ile ilgili bozukluklardan; artikülasyon bozukluğu ve kekemelik 1'er olgunun ailesinde mevcuttu. Çalışmamızda OSB'li hastalarımızın % 81,8'inde arkadaş ilişkilerinde problem varlığı bulunmuştur. Yaşıtlarına hiç ilgi göstermeme, karşısındakinin eylemlerini yorumlama ve karşılık vermede güçlük gibi OSB'li bireylerde akran ilişkilerinde problemler çeşitli şekillerde görülebilmektedir.<sup>12</sup> Ortak ilgiye cevap vermek ve ortak ilgiyi başlatmak sosyal öğrenmede oldukça önemlidir. Ortak dikkat bozukluğu; dil ve bilişsel gelişim ile

ilişkili olduğu düşünölen, otizimli çok küçük çocuklarda bile görölebilen önemli bir erken belirtidir.<sup>12</sup> Çalışmamızda OSB-R ve Regresif Olmayan OSB'yi karşılaştırdığımızda OSB-R'de % 70 oranında, Regresif Olmayan grupta % 48 oranında ortak dikkat sorunu bulunmaktaydı. Aralarında istatistiksel anlamlığa yakın bir fark bulunmuştur (p=0,055). Stereotipik hareketler; OSB'ye özgü olmamakla birlikte otizimli çocuklarda sık görölmektedir.<sup>12</sup> Çalışmamızda; stereotipik hareket varlığı; % 73,8'inde bulunmakla birlikte; OSB-R ve Regresif Olmayan OSB'li çocukları karşılaştırdığımızda OSB-R'lilerde daha yüksek oranda bulunmakla birlikte aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Otizimli çocuklarda; kısalmış uyku süresi, gece kalkmaları, uykuya direnç ve uykuya dalma ile ilgili problemler en sık rastlanan uyku ile ilgili şikayetler olarak bildirilmektedir.<sup>122</sup> Çalışmamızda OSB'li çocukların uykuları değerlendirildiğinde; % 11,4 oranında en sık uykuya geç dalma problemi bulunmuştur.

Olgularımızın ve ailelerinin organik hastalık öykülerini değerlendirdiğimizde; hastalarımızda % 42,5 oranında organik bir hastalığa sahip olma ve en sık alerji öyküsüne rastlanmıştır. Benzer şekilde ailelerinde organik hastalık öyküsünü sorguladığımızda; % 36,7 oranında organik hastalığa sahip olup, en sık alerji öyküsü bulunmuştur. Bazı araştırmacılar; alerjik hastalığın OSB ile ilişkili olabileceğini öne sürmekle birlikte, bu konu ile ilgili uygun kontrol gruplu daha geniş araştırmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir.<sup>321,322</sup>

Çalışmamızda; OSB'nin inflamasyon ile ilişkisini ise; OSB tanısı alan 3-6 yaş arası çocukların MPV, NLR ve PLR değerlerini sağlıklı kontroller ile karşılaştırarak araştırmayı amaçladık.

Araştırmalar; inflamasyonu yordayan hematolojik belirteçlerden MPV, NLR ve PLR'nin kardiyovasküler hastalıklar, kronik nefropatiler, neoplazmalar, serebrovasküler hastalıklar ve otoimmün hastalıklar gibi kronik hastalıklarda inflamasyonun göstergesi olabileceğini ve bu hastalıklarda inflamasyonu belirlemede değerli bir potansiyele sahip olabileceklerini bildirmektedir.<sup>6-8</sup>

Literatürde MPV'nin değerlendirildiği psikiyatrik hastalıklara baktığımızda; DEHB<sup>323,324</sup>, panik bozukluk<sup>325</sup> ve major depresif bozuklukta<sup>326</sup> MPV anlamlı derecede yüksek bulunurken, manik bozuklukta ise; bir çalışmada düşük<sup>327</sup>, bir başka çalışmada<sup>328</sup> ise anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda MPV

düzeylerinin; yüksek dereceli inflamatuvar hastalıklarda inflamasyon bölgesindeki trombositlerin bozulmasına bağlı olarak azaldığı<sup>245,255,256</sup>, buna karşılık düşük dereceli inflamatuvar hastalıklarda ise arttığı<sup>244,257</sup> bildirilmektedir.

Çalışmamızda MPV değerleri; OSB'li hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlılığa yakın düzeyde kontrol grubundan daha yüksek olduğu (p=0,076), OSB-R, regresif olmayan OSB alt grupları ve kontrol grubu birlikte karşılaştırıldığında da benzer şekilde istatistiksel anlamlılığa yakın bir MPV yüksekliği bulunurken (p=0,069), OSB-R alt grubu ile kontrol grubunu karşılaştırdığımızda ise, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde OSB-R'de MPV değerinin kontrol grubundan daha yüksek (p=0,030) olduğu bulunmuştur. Ancak regresif olmayan OSB alt grubu ile kontrol grubunu ve OSB'nin regresif ve regresif olmayan alt gruplarını kendi arasında karşılaştırdığımızda ise; MPV değerleri arasında anlamlı bir farka rastlanmamıştır. Bu bilgiler ışığında; MPV ve PLR'nin tüm OSB grubunda yüksek olması subklinik ve kronik bir inflamasyon sürecini desteklediği ve özellikle otoimmün ilişkili regresif grupta daha belirleyici olabileceği söylenebilir.

OSB; regresyonun çok sık görüldüğü durumlardan biridir. OSB-R ile ilgili tanısal sınıflama sisteminde bir tanım olmamakla birlikte, yapılan tüm tanımlar, dil gibi daha önce edinilmiş bir yeteneğin kaybını içermektedir. Son yıllarda OSB-R görülme sıklığı önemli ölçüde artmış<sup>329</sup> olup, regresyonun ortalama görülme yaşı 20 ay olarak bildirilmektedir.<sup>330</sup> Pek çok çalışma OSB tanısı olan çocukların beyinlerinin farklı bölgelerinde nöroinflamasyon veya ensefaliti düşündürülen bir beyin patolojisine sahip olabileceğini göstermektedir.<sup>4,5,331-336</sup> OSB'de nöroinflamasyon ve otoantikörlerin varlığı, artmış T hücre, NK hücresi ve monosit hücre yanıtlarının olması gibi durumların; immün disfonksiyonu düşündürmesinin yanı sıra<sup>337</sup>, sıklıkla bozulmuş sosyalleşme, iletişim ve tekrarlayan, anormal davranışlar gibi temel OSB semptomlarının daha da kötüleşmesi ile de ilişkili olması açısından<sup>337</sup> önemlidir. Ayrıca OSB-R tanısı aldıktan sonra Anti-NMDA Reseptör Ensefaliti tanısı konulan; İntravenöz İmmünglobulin (IVIg) ve steroid tedavisi verildikten sonra düzelen bu vakaların varlığı<sup>205,338</sup> OSB-R vakalarının nöroinflamasyon ile ilişkili olabileceğini göstermesi ve bu vakaların tanınmasının; uygun tedavi ile düzelmeye şanslarının olabilmesi açısından önemli olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da; özellikle OSB-R alt grubunun MPV değerini kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak

anlamli bir şekilde daha yuiksek ( $p=0,030$ ) bulmamiz OSB-R'nin inflamasyon ile iliskisini gostermesi acısından onemlidir.

Ebeveynler tarafından regresyonun en cok bildirilen bulgusu dil becerilerinde gerilemedir.<sup>339</sup> Motor becerilerin, kendi kendine beslenme ve tuvalet ihtiyacini karšilamada kayip ise OSB-R'nin daha az bir kisiminda gorulmektedir.<sup>339</sup> Calışmalarda; sosyo-ekonomik durumdaki farklılıklar, etnik koken, dogum oyuusu, cinsiyet ve tani koyma yaşı regresyonla iliskili bulunmamıştır.<sup>339,340</sup> Calışmamızda da benzer şekilde; regresyon alt tipi varlığına gore OSB'li hastaları kendi arasında karšılařtırdığımızda; OSB tanısı aldıkları yaşı, özel eğitime başlangıç yaşı, gelişim basamakları, anne ve babanın ortalama yaşı ve guinluk internet kullanım saati arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak TV izleme saatini değerlendirdiğimizde; OSB'li çocuklarda TV izleme sıklığı ve TV izlemeye başlama yaşının daha erken olduğu bildirilmekle<sup>341</sup> birlikte; calışmamızda regresyon olan ve olmayan grupların arasında TV izleme saati; regresyon olan grupta ortalama  $5,07\pm 2,827$  saat/gun iken, regresyon olmayan grupta ortalama  $3,69\pm 2,356$  saat/gun bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde regresif grubun guinluk izlediği TV saati suresi daha uzun bulunmuştur ( $p=0,026$ ).

Calışmamızda; OSB-R ve regresyonu olmayan OSB grubun AGTE gelişim envanterleri karšılařtırıldıđında; genel gelişim, dil bilişsel gelişim ve sosyal beceri ve ozbakım gelişimin uyumlu olduğu yaşta, Regresif OSB alt tipinde istatistiksel olarak anlamlı bir gerilik bulunmuştur (Sırasıyla  $p=0,014$ ,  $p=0,009$ ,  $p=0,046$ ). Orta ve şiddetli entellektuel zorlanmaları olan otizmlili bireylerin; buyuk kisimını regresyonu olmayan OSB'lilerden cok; dil<sup>340,342</sup> veya karışık<sup>343</sup> regresyonlu çocuklar oluşturduğu duşunulmektedir.<sup>329</sup>

Literatürde; NLR'nin inflamasyonla ve inflamatuvar markerlarla iliskili olduğunu,<sup>274,275,277-280</sup> ayrıca bazı kanser tuirlerinde; prognostik bir değerinin olabileceğini duşundüren calışmalar mevcuttur.<sup>281-284</sup>

Calışmamızda; kontrol ve hasta grubumuz arasında notrofil sayıları acısından anlamlı bir fark bulunmazken; lenfosit sayısı istatistiksel anlamlılığa yakın, hasta grubunda daha yuiksek bulunmuştur ( $p=0,086$ ). NLR değerlendirildiğinde ise; hasta ve kontrol grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Calışmamızda PLR'yi değerlendirdiğimizde; PLR'nin OSB'li hastalarda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı daha duşuk olduğu bulunurken ( $p=0,009$ ), platelet

sayısı ile ters korelasyon gösterdiği bilinen<sup>235</sup> MPV değerlerinin istatistiksel anlamlılığa yakın OSB'li grupta daha yüksek olduğu (p=0,076), ayrıca lenfosit sayısının da istatistiksel anlamlılığa yakın OSB'li grupta daha yüksek olduğu (p=0,086) bulunmuştur. OSB'li hastaların regresif alt grubunu kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda ise; kontrol grubundan istatistiksel anlamlı olarak MPV değerlerini daha yüksek (p=0,030), PLR'yi ise daha düşük (p=0,037) bulurken, regresif olmayan OSB alt grubunu kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda ise MPV ile aralarında anlamlı bir fark bulunmazken (p=0,292); PLR ise, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı daha düşük (p=0,041) bulunmuştur.

Çalışmalarda; Periferik arter hastalığı, bazı malignensiler ve kötü prognozlu miyokard infarktüsü geçiren hastalarda PLR değerinin arttığı<sup>344-347</sup> bulunurken, obstruktif uyku apnesi sendromu<sup>348</sup> ve preeklampsili<sup>349</sup> hastalarla yapılan iki farklı çalışmada ise; bizim çalışmamızda olduğu gibi sağlıklı kontrollerden daha düşük bir PLR değeri bulunmuştur.

Trombositler; hemostatik süreçte rol oynamalarının<sup>231</sup> yanı sıra, inflamatuvar ve proliferatif olaylarda da önemli rol oynarlar.<sup>233</sup>

Trombosit fonksiyonu; trombosit sayısı, MPV ve PDW gibi çeşitli platelet indeksleri aracılığı ile dolaylı olarak ölçülebilir.<sup>350</sup> Bir çok çalışmada trombosit indekslerinin şiddetli enfeksiyon, malignensi, travma ve trombotik hastalıklarla ilişkisi incelenmiştir.<sup>351</sup> Son yıllarda ise; PLR'nin, pek çok kanser türü için inflamatuvar yanıtın göstergesi ve prognostik faktör belirteci olabileceği belirtilmektedir.<sup>289</sup>

Trombositlerin aktive olduklarında hacimleri, yani MPV değerinin arttığı<sup>238</sup> ve normal olarak, trombositlerin büyüklüğü (MPV değeri) ile trombosit sayısının ters korelasyon gösterdiği<sup>235</sup>, ayrıca büyük trombositlerin normal boyuttaki trombositlerden daha aktif olduğu<sup>240</sup> ve daha fazla granül içerdiği<sup>237</sup> bildirilmektedir. Dahası MPV ve trombosit granüllerine ilişkin fonksiyon bozukluklarının otizm hastalarının birinci derece yakınlarında da olması, trombosit ilişkili inflamasyonun genetik temelli olabileceğini düşündürmektedir.<sup>352</sup>

Trombositlerde 5-HT, dopamin, epinefrin, histamin ve GABA gibi immünomodülatör nörotransmitterlerin yanı sıra, sitokinler (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve TGF), kemokinler<sup>353</sup>, aktive edilmiş trombositlerde ise; Trombosit Aktive Edici Faktör (PAF) ve TXA<sub>2</sub><sup>354,355</sup> gibi kuvvetli lipid mediyatörler sentezlenir. Aktive edilmiş trombositler;

ayrıca, a-granüllerinde depolanan Immunoglobülin G'leri (IgG) de serbest bırakırlar.<sup>356</sup> Bu mediyatörlerin yanı sıra; plateletlerin granüllerinde nöronal sinaps oluşumuna benzer, Trombosit-T Hücre temaslarının oluşumunda rol oynayan adezyon molekülleri de bulunmaktadır.<sup>353,357</sup> Trombosit kaynaklı faktörlerin; *Cluster of Differentiation* (CD)-4 T hücreleri üzerindeki etkisini araştırmayı amaçlayan çalışmalarda; 5-HT'nin CD4 T hücrelerinin proliferasyonunu ve IFNy üretimini uyardığını, PAF ve CXC Kemokin Ligand Tip 4'ün (CXCL4) Yardımcı T Lenfosit (Th) 17 hücrelerinin farklılaşmasını uyardığı<sup>357</sup>, ayrıca CXCL4 ve Kemokin Ligand Tip 5'in (CCL5) Th1 ve Th17'yi güçlendirirken, Th2 hücreleri üzerinde çok az etkisinin olduğu veya hiç etkisinin olmadığı gösterilmiştir.<sup>358</sup> Trombosit kaynaklı faktörlerin çoğunun Th1 ve Th17 hücrelerini uyardığı, Th2 hücreleri üzerinde pek etki göstermediği, böylece dengenin Th2 yönünden çok Th1 ve Th17'ye kaydırıldıkları düşünülmektedir.<sup>353</sup>

Ayrıca trombositler tarafından inflamasyonun regülasyonunda rol oynayan mekanizmalardan birinin de lökositler ile trombositler arasındaki doğrudan etkileşim olduğu bildirilmektedir.<sup>359</sup> Trombositlerin, integrinler ve lektinler gibi çoklu reseptörleri aracılığı ile CD4 T hücrelerine bağlandığı, ayrıca bu reseptörlerin glikolipit ve glikoproteinlere bağlanarak antijen sunan hücreler ile CD4 T hücreleri arasındaki etkileşimi bozduğu düşünülmektedir.<sup>357,360</sup> Trombosit-Lökosit etkileşimleri, inflamatuvar hastalıkların patofizyolojisini anlamada araştırmaların odak noktası olmuştur.<sup>361,362</sup> Trombosit-Lökosit agregatlarının vasküler anormallikler, tromboz ve inflamasyon ile ilişkili patolojik süreçlerde ortaya çıkabileceği<sup>362,363</sup> Trombosit-Lökosit etkileşimlerinin lökosit fonksiyonunu modüle edebileceği<sup>358,362,364</sup> düşünülmektedir.

Plateletlerin, ayrıca postsinaptik nöronlarda ve kan-beyin bariyerini içeren astroglial hücrelerde bulunan spesifik glikolipidleri tanıdığı<sup>360</sup>, kan beyin bariyeri geçirgenliğinin bozulduğu durumlarda nöronal ve astroglial beyin-spesifik glikolipidler tarafından aktive edildiği<sup>357</sup>, MSS'nin inflamatuvar bir hastalığı olan Multiple Sklerozis ile yapılan çalışmalarda; trombositlerin aktive olduğu<sup>365</sup> ve trombositopeni gibi trombosit anormalliklerinin, bu hastalarda genel popülasyondan 25 kat daha fazla görüldüğü<sup>366</sup>, ayrıca trombosit platelet agregatlarının sayısının, trombosit kaynaklı mikropartiküllerin ve trombositler üzerinde aktivasyon işaretleyici P Selektin (CD62P)'nin artmış ekspresyonunun olduğu bildirilmiştir.<sup>367</sup>

Çalışmamızda; OSB'ye eşlik eden komorbid psikiyatrik bozuklukları değerlendirdiğimizde; en sık % 48,75 oranında DEHB bulunmuştur. DEHB ve OSB temelde farklı bozukluklar olmakla birlikte iki bozukluk kısmen örtüşmektedir.<sup>368</sup> Bilindiği gibi yüksek oranlarda DEHB OSB komorbiditesi bildirilmektedir.<sup>369</sup> 2. Sıklıkta ise; % 17,5 oranında PANS/PANDAS bulunmuştur. Olguların ilk başvurduklarında enfeksiyon ile ilgili öykülerini değerlendirdiğimizde % 6,3'nde tonsillektomi, % 11,3'nde adenoidektomi öyküsü mevcut olup, takiplerinde % 15 hastamız penisilin profilaksisi almıştır. Hastalarımızın enfeksiyon ile ilgili aile öykülerini değerlendirdiğimizde ise; % 13,8 tonsillektomi, % 11,3 adenoidektomi, ayrıca ARA geçirme öyküsü %7,5 ve hayatlarının bir döneminde penisilin profilaksisi alma öyküsü % 6,3 oranındaydı. Hastaların ASO değerlerini karşılaştırdığımızda; hasta grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde ( $p=0,016$ ) yüksek ASO değeri bulunmuştur. Regresyon alt tipi varlığına göre ASO değerleri arasında ise; istatistiksel anlamlı bir farka rastlanmazken ( $p=0,789$ ), OSB-R ve regresif olmayan OSB ayrı ayrı kontrol grubu karşılaştırıldığında ASO değeri her ikisinde de istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,013$ ,  $p=0,024$ ). Ayrıca çalışmaya aldığımız olguların % 46,3'nün Serebral MRG incelemeleri mevcuttu. Bu MRG'leri değerlendirdiğimizde; en sık görülen bozukluk; adenoid doku patolojisi iken, ikinci sıklıkta sinüslerde mukozal kalınlaşma raporlanmıştı. Çalışmamızda; OSB'li PANS/PANDAS olgularını kendi içerisinde değerlendirdiğimizde; % 5'inin OSB-R, % 64,3 Regresif Olmayan OSB alt grubunda olduğu bulunmuştur. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=0,879$ ).

OSB'de enfeksiyon geçirme sıklığına bakıldığında ise; otizmlili çocukların otistik olmayan kardeşlerine göre çok daha fazla sayıda tekrarlayan orta kulak iltihabı, ÜSYE ve diğer enfeksiyonları geçirme öyküsüne sahip olduğu, ayrıca tekrarlayan enfeksiyonları olan otizmlili çocukların hiç enfeksiyon geçirmeyen ya da orta derecede enfeksiyon geçiren otizmlili çocuklardan daha fazla nöbet geçirme öyküsü, işitme bozukluğu, motor gelişimde gecikme, konuşma bozukluğu, konjenital anomaliler, beslenme sorunları, kusma, diyare ve düşük IQ skoruna sahip olduğu bildirilmektedir.<sup>370</sup> Ancak literatürde PANDAS/PANS ve otizm ilişkisini araştıran çalışmalar oldukça azdır.

Özellikle Bazal ganglionlarda yer alan; D1 ve D2 gibi dopamin reseptörleri ve sinyal proteinlerinden iyon kanallarına kadar nöral yapılara karşı üretilmiş otoantikolar aracılığı ile Streptococcus Pyogenes (S. Pyogenes) enfeksiyonunun nörolojik ve davranışsal defisitlerle karakterize MSS sekellerine neden olduğu düşünülmektedir.<sup>197,371</sup> Çocuklarda intranazal S. Pyogenes enfeksiyonları sıkça bulunsa da, SK ve PANDAS'ın ise nispeten daha nadir görülmesi; anormal bir MSS immün yanıtının başlaması ve/veya devam etmesinde ek faktörlerin önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.<sup>372</sup>

Hayvan modellerinde yapılan araştırmaların sonucunda; TGF- $\beta$ 1 ve IL-6'nın S. Pyogenes spesifik Th17 hücrelerinin lenfoid dokulara yayılımı, olgunlaşması ve göçü için gerekli olduğu<sup>373-375</sup>, S. Pyogenes spesifik Th17 hücresinin ise; beyin yapısal ve fonksiyonel bariyer özelliklerini bozarak, serum IgG'leri ve CD4+ T hücrelerinin MSS'ye girmesine ve nöroinflamasyonun meydana gelmesine yol açtığı düşünülmektedir.<sup>376</sup>

OSB'nin bazı alt kümelerinde de; otizmlili bireylerin kanında Th17 hücresinden salınan IL-17A yüksek seviyelerde ve davranışsal belirtilerin şiddeti ile de ilişkili bulunmuştur.<sup>377-379</sup>

Literatürde PANDAS hastalarında; ASO ve Anti-Deoxyribonuclease B (Anti-DNAse-B) gibi bakteriyel proteinlere karşı üretilen antikolar; kontrol grup ile karşılaştırıldığında, PANDAS hastalarında ASO ve anti-DNAse-B titreleri daha yüksek oranda saptanmış olup, ayrıca boğaz enfeksiyonu geçirme sıklığı, kontrol hastalarından daha fazla bulunmuştur.<sup>380</sup> Ayrıca sık S. Pyogenes enfeksiyonuna maruz kalan çocukların bademciklerinde fazla miktarda Th17 hücresine rastlanmıştır.<sup>376</sup>

PANDAS/PANS ile ilişkili otoantikolar, beyinde nöronal uyarılabilirlik<sup>381</sup> ve katekolamin<sup>382</sup> ile glutamat<sup>383</sup> nörotransmisyonunda görev alan, çok fonksiyonlu bir enzim olan, CaMKII enziminin fonksiyonunu artırır. CaMKII fonksiyonundaki anormallikler çocuklarda hareket ve nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkilendirilirken<sup>197,384</sup>, CaMKII genlerindeki genetik anormallikler ise entelektüel yetersizlikle ilişkilendirilmektedir.<sup>385</sup>

OSB'li çocuklar miyelin temel proteini, 5-HT reseptörleri, beyin endoteli, serebellar doku ve GAD gibi beyin dokusuna ait otoantikolara ve folat reseptörü alfa<sup>386</sup> ve mitokondri<sup>387</sup> gibi beyin dokusu dışı otoantikolara sahip olmakla birlikte, otoantikor

varlığının çocuklarda daha ciddi bir OSB formu geliştirdiği düşünülmektedir.<sup>155,318,388-391</sup>

Bazı çalışmalar PANDAS/PANS ile ilişkili biyobelirteçleri OSB'de yaygın olarak görülen davranışlarla ilişkilendirmiştir. Örneğin, Monosialotetrahexosyl-ganglioside Tip 1 Antikoru (Anti-GM1) veya CaMKII'nin yüksek seviyeleri; tikler ve OKB davranışı ile ilişkilendirilirken<sup>392</sup>, yüksek antidopamin antikoru oranı ise sık görülen bir OSB semptomu olan irritabilite ile ilişkilendirilmiştir.<sup>393</sup>

Çalışmalarda antikora karşı kullanılan IVIG tedavisi sonrası; OSB'nin anormal davranış<sup>394</sup>, konuşma ve sosyal etkileşim bozukluğu<sup>395</sup> gibi davranışlarda iyileşme olduğu, bir çalışmada ise; IVIG tedavisini keserken nörogelişimsel gerileme meydana geldiği<sup>394</sup>, ayrıca; bazı çalışmalarda da IVIG'in PANDAS/PANS semptomlarının tedavisinde başarılı olduğu gösterilmiştir.<sup>396-398</sup>

Çalışmamızda OSB'li olguların duyuşal hassasiyetini değerlendirdiğimizde; % 52,5 oranında duyuşal hassasiyet varlığı bulunurken, regresyon varlığına göre alt gruplar arasında değerlendirdiğimizde aralarında anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ ). Ancak OSB'li hastalarda PANDAS varlığına göre duyuşal hassasiyeti değerlendirdiğimizde ise; istatistiksel olarak anlamlı yüksek oranda PANDAS'lı OSB hastalarında duyuşal hassasiyet varlığı mevcuttu ( $p=0,001$ ). Tekrarlayan enfeksiyonlardan sonra; beyinde S. Pyogenes spesifik Th17 hücrelerinin varlığına bağlı olarak koku bölgeleri (olfaktor bulbus, anterior olfaktor nükleus, olfaktor tüberkül ve piriform korteks), açlık merkezi (lateral hipotalamus), duyuşal öğrenme, saldırganlık, korku ve anksiyete ile ilişkili (amigdala) bölgelerde tekrarlanabilir ve şiddetli kan beyin bariyer sızıntısı ve IgG birikimi gözlenmektedir.<sup>372</sup> PANDAS'lı OSB olgularımızda duyuşal hassasiyet varlığı benzeri bir mekanizma nedeniyle açıklanabilir. Ancak daha ileri nörogörüntüleme yöntemleri ve eş zamanlı enfeksiyon alevlenmesi ile otizm grubundaki PANDAS/PANS'ın da araştırılması daha aydınlatıcı olacaktır.

Literatürde; OSB ile ilgili genlerin kimliği ve sayısı henüz net olarak bilinmemekle birlikte; 1'den fazla aile üyesinin OSB'den etkilendiği ailelerin tüm gen taraması yapıldığında, en az 10 genin etkilenmesi ile OSB'nin ortaya çıktığı düşünülmektedir.<sup>108,399</sup> Yapılan çalışmalarda otistik bireylerde hemen hemen her kromozomda sitogenetik anormalliğe rastlanmıştır.<sup>400</sup> Bu nedenle farklı ailelerde farklı genlerden veya gen kombinasyonlarından benzer otistik fenotiplerin ortaya çıkması

nedeni ile OSB'nin multigenik, tam otistik fenotipi üretmek için sinerjik birden fazla genin etkilenmesi gerekebileceği için de poligenik olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca OSB'li bireylerde belirli gen kümelerinin OSB'nin meydana gelmesinde yeterli veya çevresel ve/veya immünolojik tetikleyicilere karşı eşiği düşürmesi söz konusu olabilir.<sup>401</sup> Otistik bireylerin OSB dışında bir gelişimsel bozukluğa sahip aile bireyleri için ise, aynı duyarlılık genlerinin bir kısmını miras aldıkları, ancak OSB'nin ortaya çıkması için yeterli çevresel tetikleyici faktöre maruz kalmadıkları düşünülmektedir.<sup>105</sup>



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. MPV'nin tüm otizm grubunda istatistiksel anlamlılığı sınırlı olmakla birlikte, yüksek olması ve ASO ve MPV'nin özellikle regresif grupta kontrol grubundan daha yüksek oranda olması, kronik ve subklinik enfeksiyonun özellikle sinaptik budanma gibi kritik gelişimsel süreçlerde dil ve sosyal becerilerin yıkımına neden olabileceğini düşündürmekte ve araştırmamızın hipotezini desteklemektedir.
2. ASO değerinin belirgin biçimde tüm otizm grubunda ve özellikle bu yaş grubunda bile yüksek değerlerde olması, ayrıca incelenmesi gereken bir durum olmakla birlikte, doğuştan gelen bir immün fonksiyon bozukluğuna işaret edebilir. Ancak bunun MPV ile ve stereotipi, duyuusal hassasiyet, irritabilite gibi klinik belirtiler ile ilişkisinin daha net olarak incelenmesi gerekmektedir.
3. Aktive olmuş ve bozulmuş trombosit fonksiyonlarının bir göstergesi sayılabilecek büyük trombositler (artmış MPV), IL-6 vb. sitokinler ve Th17 aracılığıyla immün aktivasyonu uyararak ve kan beyin bariyeri geçirgenliğinde artışa neden olarak süregen bir immün yanıtı neden olabilir.
4. PANDAS/PANS oranının tüm otizm grubunda % 17,5; alerjik hastalıkların da organik hastalığa sahip OSB'li çocukların % 50'sinde gözlenmesi genel topluma oranla daha yüksek olarak kabul edilebilir ve bu da otizm grubunda otoimmün veya enfeksiyon olmaksızın inflamatuvar yanıtın artmış olabileceği, otizmde immün sisteme ilişkin bireysel ve ailesel otoimmünite öykülerinin rutin sorgulanması gerekliliğini düşündürmektedir. Ailelerden alınan öykülere göre PANS otizm grubunda; enfeksiyon sonrası belirgin dil becerisi kaybı ve enfeksiyon atakları ile artan duyuusal hassasiyet, irritabilite ve uyku sorunları ilgi çekici olup, otizm olmayan genel PANDAS/PANS grubu ile benzerlik göstermektedir.
5. MPV değeri ve PLR, NLR oranları taraması kolay, maliyeti düşük ve subklinik inflamatuvar süreci predikte edebileceğinden, daha ileri immünolojik araştırmaların yapılması için yol gösterici olabileceği gibi, psikotrop ilaçlar veya immün terapilerin klinik izleme korelasyonunda da etkili olabilir.

6. Trombosit kaynaklı faktörlerin kan beyin bariyerini geçen, hücre aracılı otoimmün aktivasyonda, özellikle PANDAS/PANS etiyojisinde Th17 başta olmak üzere ortak sitokin ve inflamasyon yanıtının olması yordayıcı olabilir. Bu nedenle her ne kadar heterojen bir görünüm olsa da regresyon ile giden OSB’de PANDAS/PANS’ın özellikle irdelenmesi gerekmektedir.
7. Adenoidektomi ve tonsillektomi grubunun daha fazla oranda regresif grupta bulunması da regresyonun sık enfeksiyon ve immün sistem anomalisi ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.
8. OSB’de regresif alt grubun regresif olmayan gruba veya sağlıklı kontrollere göre gelişimsel özellikler, klinik belirtiler ve PANS/PANDAS ilişkili immün sistem anomalileri açısından daha zedelenebilir ve daha spesifik bir alt grup olduğu düşünülmektedir. Ancak bunun daha büyük örneklem gruplarında ve OSB olmayan PANS/PANDAS hastaları ile karşılaştırılması fenomenolojik açıdan yol gösterici olabilecektir.

## KAYNAKLAR

1. **American Psychiatric Association (APA).** *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V)*. 5<sup>th</sup> Ed., Washington: American Psychiatric Association, **2013**.
2. **Onore C, Careaga M, Ashwood P.** The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. *Brain Behav Immun* **2012**; 26:383-392.
3. **Li X, Chauhan A, Sheikh AM, Patil S, Chauhan V, Li XM, Ji L, Brown T, Malik M.** Elevated immune response in the brain of autistic patients. *J Neuroimmunol* **2009**; 207:111–116.
4. **Morgan JT, Chana G, Pardo CA, Achim C, Semendeferi K, Buckwalter J, Courchesne E, Everall IP.** Microglial activation and increased microglial density observed in the dorsolateral prefrontal cortex in autism. *Biol Psychiatry* **2010**; 68:368–376.
5. **Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA.** Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol* **2005**; 57:67–81.
6. **Kilincalp S, Coban S, Akinci H, Hamamcı M, Karahmet F, Coşkun Y, Üstün Y, Şimşek Z, Erarslan E, Yüksel İ.** Neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as potential biomarkers for early detection and monitoring of colorectal adenocarcinoma. *Eur J Cancer Prev* **2015**; 24(4):328-333.
7. **Kuyumcu ME, Yesil Y, Ozturk ZA, Kizilarlanoğlu C, Etgül S, Halil M, Ulger Z, Cankurtaran M, Arioğul S.** The evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* **2012**; 34(2):69-74.
8. **Balta S, Demirkol S, Kucuk U.** The platelet lymphocyte ratio may be useful inflammatory indicator in clinical practice. *Hemodial Int* **2013**; 17(4):668-669.
9. **Kuhn R.** Eugen Bleuler's concepts of psychopathology. *Hist Psychiatry* **2004**; 15:361-366.
10. **Asperger H.** Die "Autistischen Psychopathen" im Kindesalter. *Archiv für psychiatrie und nervenkrankheiten* **1944**; 117:76–136. Translated and annotated by **Frith U.** Autistic psychopathy in childhood. In: Frith U ed. *Autism and Asperger Syndrome*, Cambridge: Cambridge University Press, **1991**: 37–92.
11. **Wing L.** The history of ideas on autism: legends, myths and reality. *Autism* **1997**; 1:13–23.

12. **Fuentes J, Bakare M, Munir K, Aguayo P, Gaddour N, Öner Ö.** Autism spectrum disorders. In: Rey JM ed. *IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health*, Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, **2014**: 1-35.
13. **Kanner L.** Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child* **1943**; 2:217-50.
14. **Rimland B.** Infantile autism: Status and research. In: Davids A ed. *Child personality and psychopathology (Vol.1)*, New York: Wiley-Interscience, **1974**.
15. **Rutter M.** Diagnosis and definition of childhood autism. *J Autism Child Schizophr* **1978**; 8:139–161.
16. **McPartland J, Volkmar FR.** Autism and related disorders. *Handb Clin Neurol* **2012**; **106**:407–418.
17. **American Psychiatric Association (APA).** *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM III)*. 3<sup>rd</sup> Ed., Washington, DC: American Psychiatric Association, **1980**.
18. **Volkmar FR, McPartland JC.** From Kanner to DSM-5: autism as an evolving diagnostic concept. *Annu Rev Clin Psychol* **2014**; 10:193–212.
19. **American Psychiatric Association (APA).** *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM III-R)*. 3<sup>rd</sup> Ed., Rev., Washington, DC: American Psychiatric Association, **1987**.
20. **Siegel B, Vukicevic J, Elliott GR, Kraemer HC.** The use of signal detection theory to assess DSM-III-R criteria for autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **1989**; 28:542–548.
21. **Waterhouse L, Wing L, Spitzer R, Siegel B.** Diagnosis by DSM-III-R versus ICD-10 criteria. *J Autism Dev Disord* **1993**; 23:572–575.
22. **Volkmar FR, Cicchetti DV, Bregman J, Cohen DJ.** Three diagnostic systems for autism: DSM-III, DSM-III-R and ICD-10. *J Autism Dev Disord* **1992**; 22:483–92.
23. **American Psychiatric Association (APA).** *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*. 4<sup>th</sup> Ed., Washington, DC: American Psychiatric Association, **1994**.
24. **American Psychiatric Association (APA).** *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV-TR)* 4<sup>th</sup> Ed., Text Rev., Washington, DC: American Psychiatric Association, **2000**.
25. **Iwanami A, Okajima Y, Ota H, Tani M, Yamada T, Hashimoro R, Lanai C, Watanabe H, Yamasue H, Kawakubo Y, Kato N.** Task dependent prefrontal dysfunction in persons with

- Asperger's disorder investigated with multi-channel near-infrared spectroscopy. *Research in Autism Spectrum Disorders* **2011**; 5(3):1187-1193.
26. **Koyama T, Kurita H.** Cognitive profile difference between normally intelligent children with Asperger's disorder and those with pervasive developmental disorder not otherwise specified. *Psychiatry Clin Neurosci* **2008**; 62(6):691-696.
  27. **Helles A, Gillberg CI, Gillberg C, Billstedt E.** Asperger syndrome in males over two decades: Stability and predictors of diagnosis. *J Child Psychol Psychiatry* **2015**; 56(6):711-8.
  28. **Lyons V, Fitzgerald M.** Humor in autism and Asperger syndrome. *J Autism Dev Disord* **2004**; 34(5):521-531.
  29. **McAlonan GM, Daly E, Kumari V, Critchley HD, Van Amelsvoort T, Suckling J, Simmons A, Sigmundsson T, Greenwood K, Russell A, Schmitz N, Happe F, Howlin P, Murphy DG.** Brain anatomy and sensorimotor gating in Asperger's syndrome. *Brain* **2002**; 125(7):1594-1606.
  30. **Siaperas P, Ring HA, McAllister CJ, Henderson S, Barnett A, Watson P, Holland AJ.** Atypical movement performance and sensory integration in Asperger's syndrome. *J Autism Dev Disord* **2012**; 42(5):718-725.
  31. **Setoh P, Marschik PB, Einspieler C, Esposito G.** Autism spectrum disorder and early motor abnormalities: Connected or coincidental companions? *Res Dev Disabil* **2017**; 60:13-15.
  32. **Kwon H, Ow AW, Pedatella KE, Lotspeich LJ, Reiss AL.** Voxel-based morphometry elucidates structural neuroanatomy of high-functioning autism and Asperger syndrome. *Dev Med Child Neurol* **2004**; 46(11):760-764.
  33. **Klin A, Pauls D, Schultz R, Volkmar F.** Three diagnostic approaches to Asperger syndrome: implications for research. *J Autism Dev Disord* **2005**; 35(2):221-34.
  34. **Fombonne E.** Epidemiology of autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry* **2005**; 66:3-8.
  35. **Towbin KE.** Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified. In: Volkmar FR, Paul R, Klin A, Cohen DJ Eds. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*. 3<sup>rd</sup> Ed., Hoboken, NJ: Wiley, **2005**.
  36. **Piven J, Palmer P, Jacobi D, Childress D, Arndt S.** Broader autism phenotype: Evidence from a family history study of multiple-incidence autism families. *Am J Psychiatry* **1997**; 154:185-190.
  37. **Walker DR, Thompson A, Zwaigenbaum L, Goldberg J, Bryson SE, Mahoney WJ, Strawbridge CP, Szatmari P.** Specifying PDD-NOS: A comparison of PDD-NOS, Asperger Syndrome, and Autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **2004**; 43(2):172-180.

38. **Volkmar FR, Koenig K, State M.** Childhood disintegrative disorder. In: Volkmar FR, Paul R, Klin A, Cohen DJ Eds. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*. 3<sup>rd</sup> Ed., Hoboken, NJ: Wiley, **2005**: 70-78.
39. **Volkmar FR, Reichow B, McPartland J.** Classification of autism and related conditions: progress, challenges, and opportunities. *Dialogues Clin Neurosci* **2012**; 14(3):229–237.
40. **Volkmar FR, Rutter M.** Childhood disintegrative disorder: Results of the DSM-IV autism field trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **1995**; 34:1092–1095.
41. **Mouridsen SE, Rich B, Isager T.** Psychiatric morbidity in disintegrative psychosis and infantile autism: A long-term follow up study. *Psychopathology* **1999**; 32:177–183.
42. **Corbett J, Harris R, Taylor E, Trimble M.** Progressive disintegrative psychosis of childhood. *J Child Psychol Psychiatry* **1977**; 18:211–219.
43. **Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Ramos O.** A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. *Ann Neurol* **1983**; 14: 471–479.
44. **Moretti P, Zoghbi HY.** MeCP2 dysfunction in Rett syndrome and related disorders. *Curr Opin Genet Dev* **2006**; 16:276–281.
45. **Rutter M.** Debate and argument: there are connections between brain and mind and it is important that Rett syndrome be classified somewhere. *J Child Psychol Psychiatry* **1994**; 35:379-381.
46. **Zoghbi H.** Genetic aspects of Rett syndrome. *J Child Neurol* **1988**; 3:76-78.
47. **World Health Organization.** The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders. Diagnostic criteria for research. World Health Organization. Geneva, **1993**.
48. **Swedo SE, Baird G, Cook EH Jr, Happe FG, Haris JC, Kaufmann WE, King BH, Lord CE, Piven J, Rogers SJ, Spence SJ, Wetherby A, Wright HH.** Commentary from the DSM-5 Workgroup on Neurodevelopmental Disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **2012**; 51:347–349.
49. **Huerta M, Bishop SL, Duncan A, Hus V, Lord C.** Application of DSM-5 Criteria for Autism Spectrum Disorder to Three Samples of Children With DSM-IV Diagnoses of Pervasive Developmental Disorders. *Am J Psychiatry* **2012**; 169:1056-1064.
50. **Frazier TW, Youngstrom EA, Speer L, Embacher R, Law P, Constantino J, Findling RL, Hardan AY, Eng C.** Validation of proposed DSM-5 criteria for autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **2012**; 51:28–40.

51. **Lotter V.** Epidemiology of autistic conditions in young children. *Social Psychiatry* **1966**; 1:124–137.
52. **Keyes KM, Susser E, Cheslack-Postava K, Fountain C, Liu K, Bearman PS.** Cohort effects explain the increase in autism diagnosis among children born from 1992 to 2003 in California. *Int J Epidemiol* **2012**; 41(2):495–503.
53. **Hertz-Picciotto I, Delwiche L.** The rise in autism and the role of age at diagnosis. *Epidemiology* **2009**; 20(1):84–90.
54. **Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, Kim YS, Kauchali S, Marcin C, Montiel-Nava C, Patel V, Paula CS, Wang C, Yasamy MT, Fombonne E.** Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res* **2012**; 5(3):160–179.
55. **Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S.** Autism. *Lancet* **2014**; 383(9920):896–910.
56. **Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Principal Investigators.** Prevalence of autism spectrum disorders, 14 sites, United States, 2002. *MMWR Surveill Summ* **2007**; 56(1):12–28.
57. **Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Principal Investigators.** Prevalence of autism spectrum disorders, United States, 2006. *MMWR Surveill Summ* **2009**; 58(10):1–20.
58. **Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Investigators.** Prevalence of autism spectrum disorders, United States, 2008. *MMWR Surveill summ* **2012**; 61(3):1-19.
59. **Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Investigators.** Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years, 11 Sites, United States, 2010. *MMWR Surveill summ* **2014**; 63(2):1-21.
60. **Christensen DL, Baio J, Van Naarden Braun K, Bilder D, Charles J, Constantino JN, Daniels J, Durkin MS, Fitzgerald RT, Kurzius-Spencer M, Lee LC, Pettygrove S, Robinson C, Schulz E, Wells C, Wingate MS, Zahorodny W, Yeargin-Allsopp M.** Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years, 11 Sites, United States, 2012. *MMWR Surveill Summ* **2016**; 65(3):1–23.
61. **Sun X, Allison C, Matthews FE, Sharp SJ, Auyeung B, Baron-Cohen S, Brayne C.** Prevalence of autism in mainland China, Hong Kong and Taiwan: A systematic review and meta-analysis. *Mol Autism* **2013**; 4(1):7.
62. **Kim YS, Leventhal BL, Koh YJ, Fombonne E, Laska E, Lim EC, Cheon KA, Kim SJ, Kim YK, Lee H, Song DH, Grinker RR.** Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *Am J Psychiatry* **2011**; 168:904–12.

63. **Wing L, Gould J.** Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. *J Autism Dev Disord* **1979**; 9:11–29.
64. **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**; 1:89–99.
65. **Giarelli E, Wiggins LD, Rice CE, Levy SE, Kirby RS, Pinto-Martin J, Mandell D.** Sex differences in the evaluation and diagnosis of autism spectrum disorders among children. *Disabil Health J* **2010**; 3(2):107–16.
66. **Lord C, Schopler E, Revicki D.** Sex differences in autism. *J Autism Dev Disord* **1982**; 12:317–330.
67. **Reinhardt VP, Wetherby AM, Schatschneider C, Lord C.** Examination of Sex Differences in a Large Sample of Young Children with Autism Spectrum Disorder and Typical Development. *J autism dev disord* **2015**; 45(3):697–706.
68. **Fombonne E, Tidmarsh L.** Epidemiologic data on Asperger disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* **2003**; 12(1):15–21.
69. **Yeargin-Allsopp M, Rice C, Karapurkar T, Doernberg N, Boyle C, Murphy C.** Prevalence of autism in a US metropolitan area. *JAMA* **2003**; 289(1):49–55.
70. **Dosreis S, Weiner CL, Johnson L, Newschaffer CJ.** Autism spectrum disorder screening and management practices among general pediatric providers. *J Dev Behav Pediatr* **2006**; 27:88–94.
71. **Nazeer A, Ghaziuddin M.** Autism spectrum disorders: clinical features and diagnosis. *Pediatr Clin North Am* **2012**; 59:19–25.
72. **Baghdadli A, Pascal C, Grisi S, Aussilloux C.** Risk factors for self-injurious behaviours among 222 young children with autistic disorders. *J Intellect Disabil Res* **2003**; 47:622–7.
73. **Aman MG, Lam KS, Van Bourgondien ME.** Medication patterns in patients with autism: temporal, regional, and demographic influences. *J Child Adolesc Psychopharmacol* **2005**; 15:116–26.
74. **Ghaziuddin M, Ghaziuddin N, Greden J.** Depression in persons with autism: implications for research and clinical care. *J Autism Dev Disord* **2002**; 32(4):299–306.
75. **Raja M, Azzoni A, Frustaci A.** Autism spectrum disorders and suicidality. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* **2011**; 7:97–105.
76. **Courchesne E, Karns CM, Davis HR, Ziccardi R, Carper RA, Tigue ZD, Chisum HJ, Moses P, Pierce K, Lord C, Lincoln AJ, Pizzo S, Schreibman L, Haas RH, Akshoomoff NA,**

- Courchesne RY.** Unusual brain growth patterns in early life of patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology* **2001**; 57:245–254.
77. **Lücke J, von der Malsburg C.** Rapid processing and unsupervised learning in a model of the cortical macrocolumn. *Neural Comput* **2004**; 16:501–533.
78. **Kleinmans NM, Richards T, Johnson LC, Weaver KE, Greenson J, Dawson G, Aylward E.** fMRI evidence of neural abnormalities in the subcortical face processing system in ASD. *Neuroimage* **2011**; 54:697–704.
79. **Carper RA, Moses P, Tigue ZD, Courchesne E.** Cerebral lobes in autism: early hyperplasia and abnormal age effects. *NeuroImage* **2002**; 16:1038–1051.
80. **Carper RA, Courchesne E.** Localized enlargement of the frontal cortex in early autism. *Biol Psychiatry* **2005**; 57:126–133.
81. **Courchesne E, Pierce K.** Brain overgrowth in autism during a critical time in development: implications for frontal pyramidal neuron and interneuron development and connectivity. *Int J Dev Neurosci* **2005**; 23:153–170.
82. **Dehaene-Lambertz G, Hertz-Pannier L, Dubois J.** Nature and nurture in language acquisition: anatomical and functional brain-imaging studies in infants. *Trends Neurosci* **2006**; 29:367–373.
83. **Dinstein I, Pierce K, Eyer L, Solso S, Malach R, Behrmann M, Courchesne E.** Disrupted neural synchronization in toddlers with autism. *Neuron* **2011**; 70:1218–1225.
84. **Belmonte MK, Allen G, Beckel-Mitchener A, Boulanger LM, Carper RA, Webb SJ.** Autism and abnormal development of brain connectivity. *J Neurosci* **2004**; 24:9228–9231.
85. **Sparks BF, Friedman SD, Shaw DW, Aylward E, Echelard D, Artru AA, Maravilla KR, Giedd JN, Munson J, Dawson G, Dager SR.** Brain structural abnormalities in young children with autism spectrum disorder. *Neurology* **2002**; 59:184–192.
86. **Schumann CM, Barnes CC, Lord C, Courchesne E.** Amygdala enlargement in toddlers with autism related to severity of social and communication impairments. *Biol Psychiatry* **2009**; 66:942–949.
87. **Foxe JJ, Molholm S, Baudouin SJ, Wallace MT.** Explorations and perspectives on the neurobiological bases of autism spectrum disorder. *Eur J Neurosci* **2018**; 47:488–496.
88. **Bozzi Y, Provenzano G, Casarosa S.** Neurobiological bases of autism-epilepsy comorbidity: a focus on excitation/inhibition imbalance. *Eur J Neurosci* **2018**; 47:534–548.

89. **Aldred S, Moore KM, Fitzgerald M, Waring RH.** Plasma amino acid levels in children with autism and their families. *J Autism Dev Disord* **2003**; 33:93–97.
90. **Moreno-Fuenmayor H, Borjas L, Arrieta A, Valera V, Socorro-Candanoza L.** Plasma excitatory amino acids in autism. *Invest Clin* **1996**; 37:113–128.
91. **Fatemi SH, Halt AR, Stary JM, Kanodia R, Schulz SC, Realmuto GR.** Glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa proteins are reduced in autistic parietal and cerebellar cortices. *Biol Psychiatry* **2002**; 52:805–810.
92. **Polsek D, Jagatic T, Cepanec M, Hof PR, Simic G.** Recent Developments in Neuropathology of Autism Spectrum Disorders. *Transl Neurosci* **2011**; 2:256–264.
93. **Leboyer M, Philippe A, Bouvard M, Guilloud-Bataille M, Bondoux D, Tabuteau F, Feingold J, Mouren-Simeoni MC, Launay JM.** Whole blood serotonin and plasma beta-endorphin in autistic probands and their first-degree relatives. *Biol Psychiatry* **1999**; 45:158–163.
94. **Cook EH Jr, Leventhal BL, Freedman DX.** Free serotonin in plasma: autistic children and their first-degree relatives. *Biol Psychiatry* **1988**; 24:488–491.
95. **Hranilovic D, Bujas-Petkovic Z, Vragovic R, Vuk T, Hock K, Jernej B.** Hyperserotonemia in adults with autistic disorder. *J Autism Dev Disord* **2007**; 37:1934–1940.
96. **Kolevzon A, Newcorn JH, Kryzak L, Chaplin W, Watner D, Hollander E, Smith CJ, Cook EH Jr, Silverman JM.** Relationship between whole blood serotonin and repetitive behaviors in autism. *Psychiatry Res* **2010**; 175:274–276.
97. **McDougle CJ, Erickson CA, Stigler KA, Posey DJ.** Neurochemistry in the pathophysiology of autism. *J Clin Psychiatry* **2005**; 66:9–18.
98. **Bernardi S, Anagnostou E, Shen J, Kolevzon A, Buxbaum JD, Hollander E, Hof PR, Fan J.** In vivo 1H-magnetic resonance spectroscopy study of the attentional networks in autism. *Brain Res* **2011**; 1380:198–205.
99. **Brunton PJ, Russell JA.** The expectant brain: adapting for motherhood. *Nat Rev Neurosci* **2008**; 9(1):11–25.
100. **Neumann ID.** Brain oxytocin: a key regulator of emotional and social behaviours in both females and males. *J Neuroendocrinol* **2008**; 20(6):858–65.
101. **Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P, Heinrichs M.** Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nat Rev Neurosci* **2011**; 12(9):524–38.

102. **Insel TR, O'Brien DJ, Leckman JF.** Oxytocin, vasopressin, and autism: is there a connection? *Biol Psychiatry* **1999**; 45:145–157.
103. **Ferguson JN, Young LJ, Hearn EF, Matzuk MM, Insel TR, Winslow JT.** Social amnesia in mice lacking the oxytocin gene. *Nat Genet* **2000**; 25:284–288.
104. **Šešo-Šimić Đ, Sedmak G, Hof PR, Šimić G.** Recent advances in the neurobiology of attachment behavior. *Translational Neuroscience* **2010**; 2:148–159.
105. **Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I.** The genetics of autism. *Pediatrics (Elektronik. Journal)*, **2004**; 113(5):e472-e486. Erişim: <http://pediatrics.aappublications.org/content/113/5/e472.long>.
106. **Freitag CM.** The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature. *Mol Psychiatry* **2007**; 12:2-22.
107. **Chudley AE, Gutierrez E, Jocelyn LJ, Chodirker BN.** Outcomes of genetic evaluation in children with pervasive developmental disorder. *J Dev Behav Pediatr* **1998**; 19:321–325.
108. **Risch N, Spiker D, Lotspeich L, Nouri N, Hinds D, Hallmayer J, Kalaydjieva L, McCague P, Dimiceli S, Pitts T, Nguyen L, Yang J, Harper C, Thorpe D, Vermeer S, Young H, Hebert J, Lin A, Ferguson J, Chiotti C, Wiese-Slater S, Rogers T, Salmon B, Nicholas P, Petersen PB, Pingree C, McMahon W, Wong DL, Cavalli-Sforza LL, Kraemer HC, Myers RM.** A genomic screen of autism: evidence for a multilocus etiology. *Am J Hum Genet* **1999**; 65:493–507.
109. **Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, Rutter M.** Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* **1995**; 25:63-77.
110. **Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A.** Environmental risk factors for autism: An evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Mol Autism* **2017**; 8:13.
111. **Xu G, Jing J, Bowers K, Liu B, Bao W.** Maternal diabetes and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *J Autism Dev Disord* **2014**; 44(4):766–75.
112. **Wang Y, Tang S, Xu S, Weng S, Liu Z.** Maternal body mass index and risk of autism spectrum disorders in offspring: a meta-analysis. *Sci Rep* **2016**; 6:34248.
113. **Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z.** Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* **2017**; 135(1):29–41.
114. **Gentile S.** Risks of neurobehavioral teratogenicity associated with prenatal exposure to valproate monotherapy: a systematic review with regulatory repercussions. *CNS Spectr* **2014**; 19(4):305–15.

115. **Kobayashi T, Matsuyama T, Takeuchi M, Ito S.** Autism spectrum disorder and prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors: a systematic review and metaanalysis. *Reprod Toxicol* **2016**; 65:170–178.
116. **Buckley AW, Holmes GL.** Epilepsy and Autism. *Cold Spring Harb Perspect Med* **2016**; 6:a022749.
117. **Spence SJ, Schneider MT.** The role of epilepsy and epileptiform EEGs in autism spectrum disorders. *Pediatr Res* **2009**; 65:599–606.
118. **Amiet C, Gourfinkel-An I, Bouzamondo A, Tordjman S, Baulac M, Lechat P, Mottron L, Cohen D.** Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: Evidence from a meta-analysis. *Biol Psychiatry* **2008**; 64:577–582.
119. **Woolfenden S, Sarkozy V, Ridley G, Coory M, Williams K.** A systematic review of two outcomes in autism spectrum disorder-Epilepsy and mortality. *Dev Med Child Neurol* **2012**; 54:306–312.
120. **Matsuo M, Maeda T, Ishii K, Tajima D, Koga M, Hamasaki Y.** Characterization of childhood-onset complex partial seizures associated with autism spectrum disorder. *Epilepsy Behav* **2011**; 20: 524–527.
121. **Tuchman R, Cuccaro M.** Epilepsy and autism: Neurodevelopmental perspective. *Curr Neurol Neurosci Rep* **2011**; 11:428–434.
122. **Krakowiak P, Goodlin-Jones B, Hertz-Picciotto I, Croen LA, Hansen RL.** Sleep problems in children with autism spectrum disorders, developmental delays, and typical development: A population-based study. *J Sleep Res* **2008**; 17:197-206.
123. **Liu X, Hubbard JA, Fabes RA, Adam JB.** Sleep disturbances and correlates of children with autism spectrum disorders. *Child Psychiatry Hum Dev* **2006**; 37:179-191.
124. **Buie T, Campbell DB, Fuchs GJ, Furuta GT, Levy J, Vandewater J, Whitaker AH, Atkins D, Bauman ML, Beaudet AL, Carr EG, Gershon MD, Hyman SL, Jirapinyo P, Jyonouchi H, Kooros K, Kushak R, Levitt P, Levy SE, Lewis JD, Murray KF, Natowicz MR, Sabra A, Wershil BK, Weston SC, Zeltzer L, Winter H.** Evaluation, diagnosis and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report. *Pediatrics* **2010**; 125(suppl):1-18.
125. **Bauman ML.** Medical comorbidities in autism: challenges to diagnosis and treatment. *Neurotherapeutics* **2010**; 7:320-327.
126. **Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G.** Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **2008**; 47:921–929.

127. **Gillberg IC, Helles A, Billstedt E, Gillberg C.** Boys with Asperger syndrome grow up: Psychiatric and neurodevelopmental disorders 20 years after initial diagnosis. *J Autism Dev Disord* **2016**; 46(1):74–82.
128. **Faridi F, Khosrowabadi R.** Behavioral, Cognitive and Neural Markers of Asperger Syndrome. *Basic Clin Neurosci* **2017**; 8(5):349–359.
129. **Meltzer A, Van de Water J.** The role of the immune system in autism spectrum disorder. *Neuropsychopharmacology* **2017**; 42:284–298.
130. **Shi L, Fatemi SH, Sidwell RW, Patterson PH.** Maternal influenza infection causes marked behavioral and pharmacological changes in the offspring. *J Neurosci* **2003**; 23:297–302.
131. **Atladóttir HO, Thorsen P, Østergaard L, Schendel DE, Lemcke S, Abdallah M, Parner ET.** Maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* **2010**; 40:1423–1430.
132. **Wilkerson DS, Volpe AG, Dean RS, Titus JB.** Perinatal complications as predictors of infantile autism. *Int J Neurosci* **2002**; 112:1085–1098.
133. **Deykin EY, MacMahon B.** Viral exposure and autism. *Am J Epidemiol* **1979**; 109:628–638.
134. **Libbey JE, Sweeten TL, McMahon WM, Fujinami RS.** Autistic disorder and viral infections. *J Neurovirol* **2005**; 11:1–10.
135. **Lintas C, Altieri L, Lombardi F, Sacco R, Persico AM.** Association of autism with polyomavirus infection in postmortem brains. *J Neurovirol* **2010**; 16:141–149.
136. **Atladóttir HO, Henriksen TB, Schendel DE, Parner ET.** Autism after infection, febrile episodes, and antibiotic use during pregnancy: an exploratory study. *Pediatrics (Elektronic. Journal)*, **2012**; 130:e1447–54.  
Erişim:<http://pediatrics.aappublications.org/content/130/6/e1447.long>
137. **Zhang X, Lv CC, Tian J, Miao RJ, Xi W, Hertz-Picciotto I, Qi L.** Prenatal and perinatal risk factors for autism in China. *J Autism Dev Disord* **2010**; 40:1311–1321.
138. **Zerbo O, Qian Y, Yoshida C, Grether JK, Van de Water J, Croen LA.** Maternal infection during pregnancy and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* **2015**; 45:4015–4025.
139. **Boulanger LM.** Immune proteins in brain development and synaptic plasticity. *Neuron* **2009**; 64:93–109.
140. **Jones KA, Thomsen C.** The role of the innate immune system in psychiatric disorders. *Mol Cell Neurosci* **2013**; 53:52–62.

141. **Boulanger LM, Shatz CJ.** Immune signalling in neural development, synaptic plasticity and disease. *Nat Rev Neurosci* **2004**; 5:521–531.
142. **Brown AS, Hooton J, Schaefer CA, Zhang H, Petkova E, Babulas V, Perrin M, Gorman JM, Susser ES.** Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry* **2004**; 161:889–895.
143. **Deverman BE, Patterson PH.** Cytokines and CNS development. *Neuron* **2009**; 64:61–78.
144. **Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, Codelli JA, Chow J, Reisman SE, Petrosino JF, Patterson PH, Mazmanian SK.** Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell* **2013**; 155:1451–1463.
145. **Ponzio NM, Servatius R, Beck K, Marzouk A, Kreider T.** Cytokine levels during pregnancy influence immunological profiles and neurobehavioral patterns of the offspring. *Ann N Y Acad Sci* **2007**; 1107:118–128.
146. **Smith SE, Li J, Garbett K, Mirnics K, Patterson P.** Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6. *J Neurosci* **2007**; 27:10695–10702.
147. **Goines PE, Croen LA, Braunschweig D, Yoshida CK, Grether J, Hansen R, Kharrazi M, Ashwood P, Van de Water J.** Increased midgestational IFN-gamma, IL-4 and IL-5 in women bearing a child with autism: A case-control study. *Mol Autism* **2011**; 2:13.
148. **Abdallah MW, Larsen N, Grove J, Nørgaard-Pedersen B, Thorsen P, Mortensen EL, Hougaard DM.** Amniotic fluid chemokines and autism spectrum disorders: an exploratory study utilizing a Danish Historic Birth Cohort. *Brain Behav Immun* **2012**; 26:170–176.
149. **Abdallah MW, Larsen N, Grove J, Nørgaard-Pedersen B, Thorsen P, Mortensen EL, Hougaard DM.** Amniotic fluid inflammatory cytokines: potential markers of immunologic dysfunction in autism spectrum disorders. *World J Biol Psychiatry* **2013**; 14:528–538.
150. **Jones KL, Croen LA, Yoshida CK, Heuer L, Hansen R, Zerbo O DeLorenze GN, Kharrazi M, Yolken R, Ashwood P, Van de Water J.** Autism with intellectual disability is associated with increased levels of maternal cytokines and chemokines during gestation. *Mol Psychiatry* **2017**; 22:273–279.
151. **Warren RP, Cole P, Odell JD, Pingree CB, Warren WL, White E, Yonk J, Singh VK.** Detection of maternal antibodies in infantile autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **1990**; 29:873–877.
152. **Singer HS, Morris CM, Gause CD, Gillin PK, Crawford S, Zimmerman AW.** Antibodies against fetal brain in sera of mothers with autistic children. *J Neuroimmunol* **2008**; 194:165–172.

153. **Nordahl CW, Braunschweig D, Iosif AM, Lee A, Rogers S, Ashwood P Amaral DG, Van de Water J.** Maternal autoantibodies are associated with abnormal brain enlargement in a subgroup of children with autism spectrum disorder. *Brain Behav Immun* **2013**; 30:61–65.
154. **Braunschweig D, Krakowiak P, Duncanson P, Boyce R, Hansen RL, Ashwood P, Hertz-Picciotto I, Pessah IN, Van de Water J.** Autism-specific maternal autoantibodies recognize critical proteins in developing brain. *Transl Psychiatry (Elektronic. Journal)*, **2013**; 3:e277. Erişim:<https://www.nature.com/articles/tp201350>
155. **Goines P, Haapanen L, Boyce R, Duncanson P, Braunschweig D, Delwiche L, Hansen R, Hertz-Picciotto I, Ashwood P, Van de Water J.** Autoantibodies to cerebellum in children with autism associate with behavior. *Brain Behav Immun* **2011**; 25:514–523.
156. **Piras IS, Haapanen L, Napolioni V, Sacco R, Van de Water J, Persico AM.** Anti-brain antibodies are associated with more severe cognitive and behavioral profiles in Italian children with Autism Spectrum Disorder. *Brain Behav Immun* **2014**; 38:91–99.
157. **Torres AR, Westover JB, Rosenspire AJ.** HLA immune function genes in autism. *Autism Res Treat* **2012**; 2012:959073.
158. **Warren RP, Singh VK, Cole P, Odell JD, Pingree CB, Warren WL, White E.** Increased frequency of the null allele at the complement C4b locus in autism. *Clin Exp Immunol* **1991**; 83:438–440.
159. **Warren RP, Odell JD, Warren WL, Burger RA, Maciulis A, Daniels WW, Torres AR.** Strong association of the third hypervariable region of HLA-DR  $\beta$ 1 with autism. *J Neuroimmunol* **1996**; 67:97–102.
160. **Torres AR, Maciulis A, Stubbs EG, Cutler A, Odell D.** The transmission disequilibrium test suggests that HLA-DR4 and DR13 are linked to autism spectrum disorder. *Hum Immunol* **2002**; 63:311–316.
161. **Lee LC, Zachary AA, Leffell MS, Newschaffer CJ, Matteson KJ, Tyler JD, Zimmerman AW.** HLA-DR4 in families with autism. *Pediatr Neurol* **2006**; 35:303–307.
162. **Johnson WG, Buyske S, Mars AE, Sreenath M, Stenroos ES, Williams TA, Stein R, Lambert GH.** HLA-DR4 as a risk allele for autism acting in mothers of probands possibly during pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* **2009**; 163:542–546.
163. **Warren RP, Burger RA, Odell D, Torres AR, Warren WL.** Decreased plasma concentrations of the C4B complement protein in autism. *Arch Pediatr Adolesc Med* **1994**; 148:180-183.
164. **Mostafa GA, Shehab AA.** The link of C4B null allele to autism and to a family history of autoimmunity in Egyptian autistic children. *J Neuroimmunol* **2010**; 223:115–119.

165. **Guerini FR, Bolognesi E, Chiappedi M, Ghezzi A, Canevini MP, Mensi MM, Vignoli A, Agliardi C, Zanette M, Clerici M.** An HLA-G(\*)14 bp insertion/deletion polymorphism associates with the development of autistic spectrum disorders. *Brain Behav Immun* **2015**; 44:207–212.
166. **Money J, Bobrow NA, Clarke FC.** Autism and autoimmune disease: A family study. *J autism child schizophr* **1971**; 1:146-160.
167. **Jung JY, Kohane IS, Wall DP.** Identification of autoimmune gene signatures in autism. *Transl Psychiatry (Elektronic. Journal)* **2011**; 1:e63. Erişim:<https://www.nature.com/articles/tp201162>
168. **Comi AM, Zimmerman AW, Frye VH, Law PA, Peeden JN.** Familial Clustering of Autoimmune Disorders and Evaluation of Medical Risk Factors in Autism. *J Child Neurol* **1999**; 14:388–394.
169. **Atladóttir HO, Pedersen MG, Thorsen P, Mortensen PB, Deleuran B, Eaton WW, Parner ET.** Association of family history of autoimmune diseases and autism spectrum disorders. *Pediatrics* **2009**; 124:687–694.
170. **Vinet É, Pineau CA, Clarke AE, Scott S, Fombonne É, Joseph L, Platt RW, Bernatsky S.** Increased Risk of Autism Spectrum Disorders in Children Born to Women With Systemic Lupus Erythematosus: Results From a Large Population-Based Cohort. *Arthritis Rheumatol* **2015**; 67:3201–3208.
171. **Croen LA, Grether JK, Yoshida CK, Odouli R, Van de Water J.** Maternal autoimmune diseases, asthma and allergies, and childhood autism spectrum disorders: A case-control study. *Arch Pediatr Adolesc Med* **2005**; 159:151–157.
172. **Keil A, Daniels JL, Forssen U, Hultman C, Cnattingius S, Söderberg KC, Feychting M, Sparen P.** Parental Autoimmune Diseases Associated With Autism Spectrum Disorders in Offspring. *Epidemiology* **2010**; 21:805–808.
173. **Chen SW, Zhong XS, Jiang LN, Zheng XY, Xiong YQ, Ma SJ, Qiu M, Huo ST, Ge J, Chen Q.** Maternal autoimmune diseases and the risk of autism spectrum disorders in offspring: A systematic review and meta-analysis. *Behav Brain Res* **2016**; 296:61–69.
174. **Wu S, Ding Y, Wu F, Li R, Xie G, Hou J, Mao P.** Family history of autoimmune diseases is associated with an increased risk of autism in children: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* **2015**; 55:322–332.
175. **Mallampalli MP, Davies E, Wood D, Robertson H, Polato F, Carter CL.** Role of environment and sex differences in the development of autoimmune diseases: a roundtable meeting report. *J Womens Health (Larchmt)* **2013**; 22:578–586.

176. **Hertz-Picciotto I, Croen LA, Hansen R, Jones CR, van de Water J, Pessah IN.** The CHARGE study: an epidemiologic investigation of genetic and environmental factors contributing to autism. *Environ Health Perspect* **2006**; 114:1119–1125.
177. **Haroon E, Raison CL, Miller AH.** Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology* **2012**; 37:137-162.
178. **Meyer U, Feldon J.** Neural basis of psychosis-related behaviour in the infection model of schizophrenia. *Behav Brain Res* **2009**; 204:322–334.
179. **Michel M, Schmidt MJ, Mirnics K.** Immune system gene dysregulation in autism and schizophrenia. *Dev Neurobiol* **2012**; 72:1277–1287.
180. **Patterson PH.** Immune involvement in schizophrenia and autism: etiology, pathology and animal models. *Behav Brain Res* **2009**; 204:313–321.
181. **Bauman MD, Iosif AM, Smith SE, Bregere C, Amaral DG, Patterson PH.** Activation of the maternal immune system during pregnancy alters behavioral development of rhesus monkey offspring. *Biol Psychiatry* **2014**; 75:332–341
182. **Boksa P.** Effects of prenatal infection on brain development and behavior: a review of findings from animal models. *Brain Behav Immun* **2010**; 24:881–897.
183. **Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, Schaefer CA, Wyatt RJ, Bresnahan M, Babulas VP, Susser ES.** Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* **2004**; 61:774–780.
184. **Meyer U, Feldon J, Schedlowski M, Yee BK.** Towards an immuno-precipitated neurodevelopmental animal model of schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* **2005**; 29:913–947.
185. **Meyer U, Yee BK, Feldon J.** The neurodevelopmental impact of prenatal infections at different times of pregnancy: the earlier the worse? *Neuroscientist* **2007**; 13:241–256.
186. **Urakubo A, Jarskog LF, Lieberman JA, Gilmore JH.** Prenatal exposure to maternal infection alters cytokine expression in the placenta, amniotic fluid, and fetal brain. *Schizophr Res* **2001**; 47:27–36.
187. **Ashwood P, Van de Water J.** Is autism an autoimmune disease? *Autoimmun Rev* **2004**; 3:557–562.
188. **Ashwood P, Van de Water J.** A Review of Autism and the Immune Response. *Clin Dev Immunol* **2004**; 11:165–174.

189. **Garay PA, McAllister AK.** Novel roles for immune molecules in neural development: implications for neurodevelopmental disorders. *Front Synaptic Neurosci* **2010**; 2:136.
190. **Filiano AJ, Gadani SP, Kipnis J.** Interactions of innate and adaptive immunity in brain development and function. *Brain Res* **2015**; 1617:18–27.
191. **Murphy TK, Gerardi DM, Leckman JF.** Pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome. *Psychiatr Clin North Am* **2014**; 37:353–374.
192. **Williams KA, Swedo SE.** Post-infectious autoimmune disorders: Sydenham’s chorea, PANDAS and beyond. *Brain Res* **2015**; 1617:144-154.
193. **Chang K, Frankovich J, Cooperstock M, Cunningham MW, Latimer ME, Murphy TK, Pasternack M, Thienemann M, Williams K, Walter J, Swedo SE.** Clinical evaluation of youth with pediatric acute onset neuropsychiatric syndrome (PANS): Recommendations from the 2013 PANS Consensus Conference. *J Child Adolesc Psychopharmacol* **2015**; 25:3–13.
194. **Swedo SE, Leckman JF, Rose NR.** From Research Subgroup to Clinical Syndrome: Modifying the PANDAS Criteria to Describe PANS (Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome). *Pediatrics & Therapeutics* **2012**; 2:113.
195. **Orefici G, Cardona F, Cox CJ, Cunningham MW.** Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, Eds. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations*, Oklahoma City: University of Oklahoma Health Sciences Center, **2016**.
196. **Paval D.** A dopamine hypothesis of autism spectrum disorder. *Dev Neurosci* **2017**; 39:355–360.
197. **Kirvan CA, Swedo SE, Snider LA, Cunningham MW.** Antibody-mediated neuronal cell signaling in behavior and movement disorders. *J Neuroimmunol* **2006**; 179:173–179.
198. **Yamauchi T.** Neuronal Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II-discovery, progress in a quarter of a century, and perspective: implication for learning and memory. *Biol Pharm Bull* **2005**; 28:1342–1354.
199. **De Rubeis S, Bagni C.** Regulation of molecular pathways in the Fragile X syndrome: insights into autism spectrum disorders. *J Neurodev Disord* **2011**; 3:257–269.
200. **De Krom M, Staal WG, Ophoff RA, Hendriks J, Buitelaar J, Franke B, de Jonge MV, Bolton P, Collier D, Curran S, van Engeland H, van Ree JM.** A common variant in DRD3 receptor is associated with autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry* **2009**; 65:625–630.
201. **Staal WG.** Autism, DRD3 and repetitive and stereotyped behavior, an overview of the current knowledge. *Eur Neuropsychopharmacol* **2015**; 25:1421–1426.

202. **Staal WG, Langen M, van Dijk S, Mensen VT, Durston S.** DRD3 gene and striatum in autism spectrum disorder. *Br J Psychiatry* **2015**; 206:431–432.
203. **Wasilewska J, Kaczmariski M, Stasiak-Barmuta A, Tobolczyk J, Kowalewska E.** Low serum IgA and increased expression of CD23 on B lymphocytes in peripheral blood in children with regressive autism aged 3–6 years old. *Arch Med Sci* **2012**; 8:324–31.
204. **Duffy FH, Shankardass A, McAnulty GB, Eksioglu YZ, Coulter D, Rotenberg A, Als H.** Corticosteroid therapy in regressive autism: a retrospective study of effects on the Frequency Modulated Auditory Evoked Response (FMAER), language, and behavior. *BMC Neurol* **2014**; 14:70.
205. **Scott O, Richer L, Forbes K, Sonnenberg L, Currie A, Eliyashevska M, Goetz HR.** Anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis: an unusual cause of autistic regression in a toddler. *J Child Neurol* **2014**; 29:691–94.
206. **Hacohen Y, Wright S, Gadian J, Vincent A, Lim M, Wassmer E, Lin JP.** N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antibodies encephalitis mimicking an autistic regression. *Dev Med Child Neurol* **2016**; 58:1092–94.
207. **Shenoy S, Arnold S, Chatila T.** Response to steroid therapy in autism secondary to autoimmune lymphoproliferative syndrome. *J Pediatr* **2000**; 136:682–87.
208. **Scott O, Shi D, Andriashek D, Clark B, Goetz HR.** Clinical clues for autoimmunity and neuroinflammation in patients with autistic regression. *Dev Med Child Neurol* **2017**; 59:947-951.
209. **Molloy CA, Morrow AL, Meinzen-Derr J, Dawson G, Bernier R, Dunn M, Hyman SL, McMahon WM, Goudie-Nice J, Hepburn S, Minshew N, Rogers S, Sigman M, Spence MA, Tager-Flusberg H, Volkmar FR, Lord C.** Familial autoimmune thyroid disease as a risk factor for regression in children with Autism Spectrum Disorder: a CPEA Study. *J Autism Dev Disord* **2006**; 36:317–24.
210. **Stefanatos GA, Grover W, Geller E.** Case study: corticosteroid treatment of language regression in pervasive developmental disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **1995**; 34:1107–11.
211. **Dawson G, Burner K.** Behavioral interventions in children and adolescents with autism spectrum disorder: a review of recent findings. *Curr Opin Pediatr* **2011**; 23:616–20.
212. **Vismara LA, Rogers SJ.** Behavioral treatments in autism spectrum disorder: what do we know? *Annu Rev Clin Psychol* **2010**; 6:447–68.
213. **Maglione MA, Gans D, Das L, Timbie J, Kasari C.** Nonmedical interventions for children with ASD: recommended guidelines and further research needs. *Pediatrics* **2012**; 130:169–78.

214. **Smith T, Eikeseth S.** O. Ivar Lovaas: pioneer of applied behavior analysis and intervention for children with autism. *J Autism Dev Disord* **2011**; 41:375–8.
215. **Reichow B, Barton EE, Boyd BA, Hume K.** Early intensive behavioral intervention (EIBI) for young children with autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev (Elektronik. Journal)*, **2012**; 10:CD009260. Erişim:www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009260.pub2/full.
216. **Farmer C, Thurm A, Grant P.** Pharmacotherapy for the core symptoms in autistic disorder: current status of the research. *Drugs* **2013**; 73:303–14.
217. **Kaplan G, McCracken JT.** Psychopharmacology of autism spectrum disorders. *Pediatr Clin North Am* **2012**; 59:175-87.
218. **Anderson LT, Campbell M, Grega DM, Perry R, Small AM, Green WH.** Haloperidol in the treatment of infantile autism: effects on learning and behavioral symptoms. *Am J Psychiatry* **1984**; 141:1195–202.
219. **Campbell M, Armenteros JL, Malone RP, Adams PB, Eisenberg ZW, Overall JE.** Neuroleptic-related dyskinesias in autistic children: a prospective, longitudinal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **1997**; 36(6):835–43.
220. **Posey DJ, Stigler KA, Erickson CA, McDougle JC.** Antipsychotics in the treatment of autism. *J Clin Invest* **2008**; 118:6–14.
221. **Potenza MN, Holmes JP, Kaner SJ, McDougle JC.** Olanzapine treatment of children, adolescents, and adults with pervasive developmental disorders: an open-label pilot study. *J Clin Psychopharmacol* **1999**; 19(1):37–44.
222. **Malone RP, Delaney MA, Hyman SB, Cater JR.** Ziprasidone in adolescents with autism: an open-label pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* **2007**; 17(6):779–90.
223. **Martin A, Koenig K, Scahill L, Bregman J.** Open-label quetiapine in the treatment of children and adolescents with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* **1999**; 9(2):99–107.
224. **King BH, Hollander E, Sikich L, McCracken JT, Scahill L, Bregman JD, Donnelly CL, Anagnostou E, Dukes K, Sullivan L, Hirtz D, Wagner A, Ritz L.** Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. *Arch Gen Psychiatry* **2009**; 66(6):583–90.
225. **Hollander E, Phillips A, Chaplin W, Zagursky K, Novotny S, Wasserman S, Iyengar R.** A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology* **2005**; 30:582–9.

226. **Owley T, Walton L, Salt J, Guter SJ Jr, Winnega M, Leventhal BL, Cook EH Jr.** An open-label trial of escitalopram in pervasive developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **2005**; 44(4):343–8.
227. **Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network.** Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry* **2005**; 62(11):1266–74.
228. **Arnold LE, Aman MG, Cook AM, Witwer AN, Hall KL, Thompson S, Ramadan Y.** Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **2006**; 45(10):1196–205.
229. **Hao X, Li D, Wu D, Zhang N.** The Relationship between Hematological Indices and Autoimmune Rheumatic Diseases (ARDs), a Meta-Analysis. *Sci Rep* **2017**; 7(1):10833.
230. **Machlus KR, Thon JN, Italiano JE Jr.** Interpreting the developmental dance of the megakaryocyte: a review of the cellular and molecular processes mediating platelet formation. *Br J Haematol* **2014**; 165:227–236.
231. **Wysokinski A, Szczepocka E.** Platelet parameters (PLT, MPV, P-LCR) in patients with schizophrenia, unipolar depression and bipolar disorder. *Psychiatry Res* **2016**; 237:238–45.
232. **Rodgers GM.** Overview of platelet physiology and laboratory evaluation of platelet function. *Clin Obs Gynecol* **1999**; 42:349-359.
233. **Wagner DD, Burger PC.** Platelets in inflammation and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **2003**; 23:2131–2137.
234. **Jackson SR, Carter JM.** Platelet volume: laboratory measurement and clinical application. *Blood Rev* **1993**; 7(2):104–113.
235. **Threatte GA.** Usefulness of the mean platelet volume. *Clin Lab Med* **1993**; 13(4):937–950.
236. **Mahdavi-Zafarghandi R, Shakiba B, Keramati MR, Tavakkoli M.** Platelet volume indices in patients with varicocele. *Clin Exp Reprod Med* **2014**; 41:92-95.
237. **Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J.** The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thromb Res* **1983**; 32:443–60.
238. **Stertz L, Magalhaes PV, Kapczinski F.** Is bipolar disorder an inflammatory condition? The relevance of microglial activation. *Curr Opin Psychiatry* **2013**; 26:19–26.

239. **Noris P, Melazzini F, Balduini CL.** New roles for mean platelet volume measurement in the clinical practice? *Platelets* **2016**; 27:607–612.
240. **Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG, Deykin D, Valeri CR.** Platelet size and age determine platelet function independently. *Blood* **1984**; 63(6):1372–5.
241. **Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, Mohler ER, Reilly MP, Berger JS.** Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* **2010**; 8:148–56.
242. **Vizioli L, Muscari S, Muscari A.** The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. *Int J Clin Pract* **2009**; 63(10):1509–15.
243. **Topal E, Celiksoy MH, Catal F, Karakoç HT, Karadağ A, Sancak R.** The platelet parameters as inflammatory markers in preschool children with atopic eczema. *Clin Lab* **2015**; 61:493–496.
244. **Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD.** Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des* **2011**; 17:47–58.
245. **Kisacık B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadağ O, Akdoğan A, Oztürk MA, Kiraz S, Ertenli I, Calguneri M.** Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* **2008**; 75:291–294.
246. **Yazici S, Yazici M, Erer B, Erer B, Calik Y, Ozhan H, Ataoglu S.** The platelet indices in patients with rheumatoid arthritis: mean platelet volume reflects disease activity. *Platelets* **2010**; 21:122–125.
247. **Ceylan B, Fincanci M, Yardimci C, Eren G, Tözalgan Ü, Müderrisoğlu C, Paşaoğlu E.** Can mean platelet volume determine the severity of liver fibrosis or inflammation in patients with chronic hepatitis B? *Eur J Gastroenterol Hepatol* **2013**; 25:606–612.
248. **Sakallı H, Kal O.** Mean platelet volume as a potential predictor of proteinuria and amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* **2013**; 32:1185–1190.
249. **Çelik T, Güler E, Berksoy EA, Sorguç Y, Arslan N.** Mean platelet volume in children with acute gastroenteritis caused by entamoeba histolytica. *Turkiye Parazitoloj Derg* **2015**; 39:205–208.
250. **Lee IR, Shin JI, Park SJ, Oh JY, Kim JH.** Mean platelet volume in young children with urinary tract infection. *Sci Rep* **2015**; 5:18072.
251. **Yavuz S, Ece A.** Mean platelet volume as an indicator of disease activity in juvenile SLE. *Clin Rheumatol* **2014**; 33:637–641.

252. **Çakıroglu Y, Vural F, Vural B.** The inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: Association with obesity and IVF outcomes. *J Endocrinol Invest* **2016**; 39:899–907.
253. **Fan Z, Tang S.** Mean platelet volume and platelet count are elevated in patients with subacute thyroiditis. *Clin Lab* **2017**; 63:1487–1492.
254. **Unal M.** Platelet mass index is increased in psoriasis. A possible link between psoriasis and atherosclerosis. *Arch Med Sci Atheroscler Dis (Elektronic. Journal)*, **2016**; 1:e145–e149. Erişim:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5421536/>
255. **Kalemci S, Akın F, Sarıhan A, Sahin C, Zeybek A, Yılmaz N.** The relationship between hematological parameters and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Pol Arch Intern Med* **2018**; 128(3):171-177.
256. **Yuksel O, Helvaci K, Başar O, Köklü S, Caner S, Helvaci N, Abayli E, Altıparmak E.** An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: mean platelet volume. *Platelets* **2009**; 20(4):277–281.
257. **Ulasli SS, Ozyurek BA, Yilmaz EB, Ulubay G.** Mean platelet volume as an inflammatory marker in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pol Arch Med Wewn* **2012**; 122:284-290.
258. **Camacho A, Dimsdale JE.** Platelets and psychiatry: lessons learned from old and new studies. *Psychosom Med* **2000**; 62(3):326–336.
259. **Purselle DC, Nemeroff CB.** Serotonin transporter: a potential substrate in the biology of suicide. *Neuropsychopharmacology*. **2003**; 28(4):613–619.
260. **Stratz C, Trenk D, Bhatia HS, Valina C, Neumann FJ, Fiebich BL.** Identification of 5-HT<sub>3</sub> receptors on human platelets: increased surface immunoreactivity after activation with adenosine diphosphate (ADP) and thrombin receptor-activating peptide (TRAP). *Thromb Haemost* **2008**; 99(4):784–786.
261. **Markovitz JH, Shuster JL, Chitwood WS, May RS, Tolbert LC.** Platelet activation in depression and effects of sertraline treatment: an open-label study. *Am J Psychiatry* **2000**; 157(6):1006–1008.
262. **Ataoglu A, Canan F.** Mean platelet volume in patients with major depression: effect of escitalopram treatment. *J Clin Psychopharmacol* **2009**; 29:368-371.
263. **Canan F, Dikici S, Kutlucan A, Celbek G, Coskun H, Gungor A, Aydın Y, Kocaman G.** Association of mean platelet volume with DSM-IV major depression in large community-based population: the MELEN study. *J Psychiatr Res* **2012**; 46:298-302.

264. **Bucak A, Ulu S, Oruc S, Yucedag F, Tekin MS, Karakaya F, Aycicek A.** Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a novel-potential marker for predicting prognosis of Bell palsy. *Laryngoscope* **2014**; 124:1678–81.
265. **Eryilmaz A, Basal Y, Omurlu IK.** Can Head and Neck Cancers Be Detected with Mean Platelet Volume? *Asian Pac J Cancer Prev* **2015**; 16:7045–7.
266. **Eryilmaz A, Basal Y, Tosun A, Kurt Omurlu I, Basak S.** The neutrophil to lymphocyte ratios of our pediatric patients with Bell's palsy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* **2015**; 79:2374–7.
267. **Simsek G, Haytoglu S, Muluk NB, Arikan OK, Cortuk M, Kiraz K.** Mean Platelet Volume Decreases in Adult Patients With Obstructive Sleep Apnea After Uvulopalatal Flap Surgery. *J Craniofac Surg* **2015**; 26:2152–4.
268. **Celikbilek M, Dogan S, Ozbakir O, Zararsiz G, Küçük H, Gürsoy S, Yurci A, Güven K, Yücesoy M.** Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis. *J Clin Lab Anal* **2013**; 27:72–6.
269. **Tousoulis D, Antoniadis C, Koumallos N, Stefanadis C.** Pro-inflammatory cytokines in acute coronary syndromes: from bench to bedside. *Cytokine Growth Factor Rev* **2006**; 17:225–33.
270. **Zahorec R.** Ratio of neutrophil to lymphocyte counts rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* **2001**; 102:5–14.
271. **Çakır U, Tuman TC, Yıldırım O.** Increased neutrophil/ lymphocyte ratio in patients with bipolar disorder: A preliminary study. *Psychiatr Danub* **2015**; 27:180–184.
272. **Akil E, Bulut A, Kaplan İ, Özdemir HH, Arslan D, Aluçlu MU.** The increase of carcinoembryonic antigen (CEA), high-sensitivity C-reactive protein, and neutrophil/lymphocyte ratio in Parkinson's disease. *Neurol Sci* **2015**; 36:423–428.
273. **Rembach A, Watt AD, Wilson WJ, Rainey-Smith S, Ellis KA, Rowe CC, Villemagne VL, Macaulay SL, Bush AI, Martins RN, Ames D, Masters CL, Doecke JD.** An increased neutrophil-lymphocyte ratio in Alzheimer's disease is a function of age and is weakly correlated with neocortical amyloid accumulation. *J Neuroimmunol* **2014**; 273:65–71.
274. **Gao SQ, Huang LD, Dai RJ, Chen DD, Hu WJ, Shan YF.** Neutrophil-lymphocyte ratio: A controversial marker in predicting Crohn's disease severity. *Int J Clin Exp Pathol* **2015**; 8:14779–14785.
275. **Motomura T, Shirabe K, Mano Y, Muto J, Toshima T, Umemoto Y, Fukuhara T, Uchiyama H, Ikegami T, Yoshizumi T, Soejima Y, Maehara Y.** Neutrophil-lymphocyte ratio reflects hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation via inflammatory microenvironment. *J Hepatol* **2013**; 58:58–64.

276. **Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, Torbey E, Lacossiere K, Gaddam S, Gobunsuy R, Jadonath S, Baldari D, McCord D, Lafferty J.** Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and longterm mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* **2010**; 106:470–476.
277. **Mentis AF, Kyprianou MA, Xirogianni A, Kesanopoulos K, Tzanakaki G.** Neutrophil-to-lymphocyte ratio in the differential diagnosis of acute bacterial meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2016**; 35:397–403.
278. **Dogru M, Evcimik MF, Cirik AA.** Is neutrophil–lymphocyte ratio associated with the severity of allergic rhinitis in children? *Eur Arch Otorhinolaryngol* **2016**; 273:3175–3178.
279. **Duksal F, Alaygut D, Guven AS, Ekici M, Oflaz MB, Tuncer R, Cevit Ö.** Neutrophil-lymphocyte ratio in children with familial Mediterranean fever: Original article. *Eur J Rheumatol* **2015**; 2:20–23.
280. **Aydm M, Yilmaz A, Donma MM, Tulubas F, Demirkol M, Erdogan M, Gurel A.** Neutrophil/lymphocyte ratio in obese adolescents. *North Clin Istanbul* **2015**; 2:87–91.
281. **Zhang J, Zhang HY, Li J, Shao XY, Zhang CX.** The elevated NLR, PLR and PLT may predict the prognosis of patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* **2017**; 8(40):68837–68846.
282. **Lieto E, Galizia G, Auricchio A, Cardella F, Mabilia A, Basile N, Del Sorbo G, Castellano P, Romano C, Orditura M, Napolitano V.** Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio and lymphocyte to monocyte ratio are prognostic factors in gastric cancers undergoing surgery. *J Gastrointest Surg* **2017**; 21(11):1764–1774.
283. **Yin Y, Wang J, Wang X, Gu L, Pei H, Kuai S, Zhang Y, Shang Z.** Prognostic value of the neutrophil to lymphocyte ratio in lung cancer: A meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)* **2015**; 70(7):524–530.
284. **Yang JJ, Hu ZG, Shi WX, Deng T, He SQ, Yuan SG.** Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* **2015**; 21(9):2807–2815.
285. **Demir S, Atli A, Bulut M, İbiloğlu AO, Güneş M, Kaya MC, Demirpençe Ö, Sır A.** Neutrophil–lymphocyte ratio in patients with major depressive disorder undergoing no pharmacological therapy. *Neuropsychiatr Dis Treat* **2015**; 11:2253–8.
286. **Kalelioglu T, Akkus M, Karamustafalioglu N, Genc A, Genc ES, Cansiz A, Emul M.** Neutrophil- lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as inflammation markers for bipolar disorder. *Psychiatry Res* **2015**; 228:925–927.

287. **Semiz M, Yildirim O, Canan F, Demir S, Hasbek E, Tuman TC, Kayka N, Tosun M.** Elevated neutrophil/lymphocyte ratio in patients with schizophrenia. *Psychiatry Danub* **2014**; 26:220–225.
288. **Kulaksizoglu B, Kulaksizoglu S.** Relationship between neutrophil/lymphocyte ratio with oxidative stress and psychopathology in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* **2016**; 12:1999–2005.
289. **Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, Fletcher CD, O'Reilly DS, Foulis AK, Horgan PG, McMillan DC.** A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Eur J Cancer* **2011**; 47:2633–41.
290. **Macey M, Hagi-Pavli E, Stewart J, Wallace GR, Stanford M, Shirlaw P, Fortune F.** Age, gender and disease-related platelet and neutrophil activation ex vivo in whole blood samples from patients with Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford)* **2011**; 50:1849–59.
291. **Racz JM, Cleghorn MC, Jimenez MC, Atenafu EG, Jackson TD, Okrainec A, Venkat Raghavan L, Quereshy FA.** Predictive ability of blood neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg Oncol* **2015**; 22:2343–50.
292. **Kokcu A, Kurtoglu E, Celik H, Tosun M, Malatyalioglu E, Ozdemir AZ.** May the platelet to lymphocyte ratio be a prognostic factor for epithelial ovarian cancer? *Asian Pac J Cancer Prev* **2014**; 15:9781–4.
293. **Sezgin N.** Ankara Gelişim Tarama Envanteri Agte İçin İki Farklı Geçerlik Çalışması: Ölçüte Bağlı Ve Eşzamanlı Ayırdedici Geçerliği. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* **2011**; 18(3):185–196.
294. **Savaşır I, Sezgin N, Erol N.** 0-6 Yaş Çocukları İçin Gelişim Tarama Envanteri Geliştirilmesi: Ön Çalışmalar. *Türk Psikiyatri Dergisi* **1992**; 3:33–38.
295. **Krug DA, Arick JR, Almond PA.** Autism Screening Instrument for Educational Planning. 2<sup>nd</sup> Ed., Austin, Texas: Pro-Ed, **1993**.
296. **Yılmaz Irmak T, Tekinsav Sütçü S, Aydın A, Sorias O.** Otizm Davranış Kontrol Listesinin (ABC) Geçerlik ve Güvenirliğinin İncelenmesi. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* **2007**; 14(1):13–23
297. **SPSS Inc.** SPSS for Windows. Version 22.0, United States: SPSS Inc. **2013**.
298. **Kim S, Kim H, Yim YS, Ha S, Atarashi K, Tan TG, Longman RS, Honda K, Littman DR, Choi GB, Huh JR.** Maternal gut bacteria promote neurodevelopmental abnormalities in mouse offspring. *Nature* **2017**; 549:528–532.

299. **Knuesel I, Chicha L, Britschgi M, Schobel SA, Bodmer M, Hellings JA, Toovey S, Prinszen EP.** Maternal immune activation and abnormal brain development across CNS disorders. *Nat Rev Neurol* **2014**; 10:643–660.
300. **Kuban KC, O'Shea TM, Allred EN, Fichorova RN, Heeren T, Paneth N, Hirtz D, Dammann O, Leviton A.** The breadth and type of systemic inflammation and the risk of adverse neurological outcomes in extremely low gestation newborns. *Pediatr Neurol* **2015**; 52:42–48.
301. **Jiang NM, Cowan M, Moonah SN, Petri WA Jr.** The Impact of Systemic Inflammation on Neurodevelopment. *Trends Mol Med* **2018**; 24(9):794–804.
302. **Letterio JJ, Roberts AB.** Regulation of immune responses by TGF-beta. *Annu Rev Immunol* **1998**; 16:137–61.
303. **Gomes FC, Sousa Vde O, Romao L.** Emerging roles for TGF-beta1 in nervous system development. *Int J Dev Neurosci* **2005**; 23(5):413–24.
304. **Goines P, Van de Water J.** The immune system's role in the biology of autism. *Curr Opin Neurol* **2010**; 23:111–117.
305. **Ashwood P, Enstrom A, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen RL, Croen LA, Ozonoff S, Pessah IN, Van de Water J.** Decreased transforming growth factor beta1 in autism: A potential link between immune dysregulation and impairment in clinical behavioral outcomes. *J Neuroimmunol* **2008**; 204:149–53.
306. **Sanna V, Di Giacomo A, La Cava A, Lechler RI, Fontana S, Zappacosta S, Matarese G.** Leptin surge precedes onset of autoimmune encephalomyelitis and correlates with development of pathogenic T cell responses. *J Clin Invest* **2003**; 111(2):241–50.
307. **Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM.** Positional cloning of the Mouse obese gene and its human homologue. *Nature* **1994**; 372(6505):425–32.
308. **Banks WA.** Leptin transport across the blood-brain barrier: implications for the cause and treatment of obesity. *Curr Pharm Des* **2001**; 7(2):125–33.
309. **Ashwood P, Kwong C, Hansen R, Hertz-Picciotto I, Croen L, Krakowiak P, Walker W, Pessah IN, Van de Water J.** Brief report: plasma leptin levels are elevated in autism: association with early onset phenotype? *J Autism Dev Disord* **2008**; 38(1):169–75.
310. **Garbett K, Ebert PJ, Mitchell A, Lintas C, Manzi B, Mirnics K, Persico AM.** Immune transcriptome alterations in the temporal cortex of subjects with autism. *Neurobiol Dis* **2008**; 30:303–311.

311. **Voineagu I, Wang X, Johnston P, Lowe JK, Tian Y, Horvath S, Mill J, Cantor RM, Blencowe BJ, Geschwind DH.** Transcriptomic analysis of autistic brain reveals convergent molecular pathology. *Nature* **2011**; 474:380–384.
312. **Ziats MN, Rennert OM.** Expression profiling of autism candidate genes during human brain development implicates central immune signaling pathways. *PLoS One (Elektronik. Journal)*, **2011**; 6:e24691. Erişim: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0024691>
313. **Ashwood P, Anthony A, Torrente F, Wakefield AJ.** Spontaneous mucosal lymphocyte cytokine profiles in children with autism and gastrointestinal symptoms: mucosal immune activation and reduced counter regulatory interleukin-10. *J Clin Immunol* **2004**; 24:664–673.
314. **Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Pessah I, Van de Water J.** Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. *Brain Behav Immun* **2011**; 25:40–45.
315. **Enstrom AM, Onore CE, Van de Water JA, Ashwood P.** Differential monocyte responses to TLR ligands in children with autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun* **2010**; 24:64–71.
316. **Jonakait GM.** The effects of maternal inflammation on neuronal development: Possible mechanisms. *Int J Dev Neurosci* **2007**; 25:415–425.
317. **Wong H, Hoeffler C.** Maternal IL-17A in autism. *Exp Neurol* **2018**; 299:228-240.
318. **Mostafa GA, Kitchener N.** Serum anti-nuclear antibodies as a marker of autoimmunity in Egyptian autistic children. *Pediatr Neurol* **2009**; 40(2):107–12.
319. **Sweeten TL, Bowyer SL, Posey DJ, Halberstadt GM, McDougle CJ.** Increased prevalence of familial autoimmunity in probands with pervasive developmental disorders. *Pediatrics (Elektronik. Journal)*, **2003**; 112(5):e420. Erişim:<http://pediatrics.aappublications.org/content/112/5/e420.long>
320. **Baron-Cohen S, Lombardo MV, Auyeung B, Ashwin E, Chakrabarti B, Knickmeyer R.** Why are autism spectrum conditions more prevalent in males? *PLoS Biol (Elektronik. Journal)*, **2011**; 9:e1001081. Erişim:<https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.1001081>
321. **Menage P, Thibault G, Martineau J, Herault J, Muh JP, Barthelemy C, Lelord G, Bardos P.** An IgE mechanism in autistic hypersensitivity? *Biol Psychiatry* **1992**; 31(2):210–2.
322. **Renzone E, Beltrami V, Sestini P, Pompella A, Menchetti G, Zappella M.** Brief report: allergological evaluation of children with autism. *J Autism Dev Disord* **1995**; 25(3):327–33.

323. **Yorbik O, Mutlu C, Tanju IA, Celik D, Ozcan O.** Mean platelet volume in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Med Hypotheses* **2014**; 82:341–45.
324. **Avcil S.** Evaluation of the neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as inflammatory markers in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* **2018**; 72:533-530.
325. **Kokacya MH, Copoglu US, Kivrak Y, Ari M, Sahpolat M, Ulutas KT.** Increased mean platelet volume in patients with panic disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* **2015**; 11:2629–33.
326. **Cai L, Xu L, Wei L, Chen W.** Relationship of mean platelet volume to MDD: a retrospective study. *Shanghai Arch Psychiatry* **2017**; 29(1):21-29.
327. **Mayda H, Ahsen A, Bağcıoğlu E, Öztürk A, Bahçeci B, Soyuçok E, Başpınar E, Ulu MS.** Effect of increased neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and decreased mean platelet volume (MPV) values on inflammation in acute mania. *Noro Psikiyatrs Ars* **2016**; 53(4):317-320.
328. **Mert DG, Terzi H.** Mean platelet volume in bipolar disorder: the search for an ideal biomarker. *Neuropsychiatr Dis Treat* **2016**; 12:2057-2062.
329. **Al Backer NB.** Developmental regression in autism spectrum disorder. *Sudan J Paediatr* **2015**; 15:21-26.
330. **Baird G, Charman T, Pickles A, Chandler S, Loucas T, Meldrum D, Carcani-Rathwell I, Serkana D, Simonoff E.** Regression, developmental trajectory and associated problems in disorders in the autism spectrum: the SNAP study. *J Autism Dev Disord* **2008**; 38:1827–1836.
331. **Enstrom AM, Lit L, Onore CE, Gregg JP, Hansen RL, Pessah IN, Hertz-Picciotto I, Van de Water JA, Sharp FR, Ashwood P.** Altered gene expression and function of peripheral blood natural killer cells in children with autism. *Brain Behav Immun* **2009**; 23:124–133.
332. **Pardo CA, Vargas DL, Zimmerman AW.** Immunity, neuroglia and neuroinflammation in autism. *Int Rev Psychiatry* **2005**; 17:485-495.
333. **Zimmerman AW, Jyonouchi H, Comi AM, Connors SL, Milstein S, Varsou A, Heyes MP.** Cerebrospinal fluid and serum markers of inflammation in autism. *Pediatr Neurol* **2005**; 33:195-201.
334. **Chez MG, Dowling T, Patel PB, Khanna P, Kominsky M.** Elevation of tumor necrosis factor- $\alpha$  in cerebrospinal fluid of autistic children. *Pediatr Neurol* **2007**; 36:361–365.
335. **Morgan JT, Chana G, Abramson I, Semendeferi K, Courchesne E, Everall IP.** Abnormal microglial-neuronal spatial organization in the dorsolateral prefrontal cortex in autism. *Brain Res* **2012**; 1456:72–81.

336. **Tetreault NA, Hakeem AY, Jiang S, Williams BA, Allman E, Wold BJ, Allman JM.** Microglia in the cerebral cortex in autism. *J Autism Dev Disord* **2012**; 42:2569–2584.
337. **Mead J, Ashwood P.** Evidence supporting an altered immune response in ASD. *Immunol Lett* **2015**; 163:49–55.
338. **González-Toro MC, Jadraque-Rodríguez R, Sempere-Pérez Á, Martínez-Pastor P, Jover-Cerdá J, Gómez-Gosálvez F.** Anti-NMDA receptor encephalitis: two paediatric cases. *Rev Neurol* **2013**; 57:504–508.
339. **Oslejskova H, Dusek L, Makovska Z, Pejcochová J, Aufrata R, Slapák I.** Complicated relationship between autism with regression and epilepsy. *Neuro Endocrinol Lett* **2008**; 29:558–570.
340. **Parr JR, Le Couteur A, Baird G, Rutter M, Pickles A, Fombonne E, Bailey AJ.** Early developmental regression in autism spectrum disorder: evidence from an international multiplex sample. *J Autism Dev Disord* **2011**; 41:332–340.
341. **Chonchaiya W, Nuntnarumit P, Pruksananonda C.** Comparison of television viewing between children with autism spectrum disorder and controls. *Acta Paediatr* **2011**; 100(7):1033–1037.
342. **Kalb L, Law JK, Landa R, Law PA.** Onset patterns prior to 36 months in autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* **2010**; 40:1389–1402.
343. **Wiggins LD, Rice CE, Baio J.** Developmental regression in children with an autism spectrum disorder identified by a population-based surveillance system. *Autism* **2009**; 13:357–374.
344. **Wang D, Yang JX, Cao DY, Wan XR, Feng FZ, Huang HF, Shen K, Xiang Y.** Preoperative neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as independent predictors of cervical stromal involvement in surgically treated endometrioid adenocarcinoma. *Onco Targets Ther* **2013**; 6:211–216.
345. **Gary T, Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, Froehlich H, Eller P, Rief P, Hackl G, Pilger E, Brodmann M.** Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *PLoS One (Elektronic. Journal)*, **2013**; 8:e67688. Erişim: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0067688>
346. **Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT Jr.** Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* **2012**; 34:326–334.
347. **Raunkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T.** Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* **2012**; 23:265–273.

348. **Koseoglu S, Ozcan KM, Ikinciogullari A, Cetin MA, Yildirim E, Dere H.** Relationship between neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio and obstructive sleep apnea syndrome. *Adv Clin Exp Med* **2015**; 24:623-7.
349. **Kim MA, Han GH, Kwon JY, Kim YH.** Clinical significance of platelet-to-lymphocyte ratio in women with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol (Elektronic. Journal)*, **2018**; 80:e12973. Erişim:<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/aji.12973>
350. **Yang SW, Cho SH, Kwon HS, Sohn IS, Hwang HS.** Significance of the platelet distribution width as a severity marker for the development of preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **2014**; 175:107-111.
351. **Thachil J.** Platelets in inflammatory disorders: a pathophysiological and clinical perspective. *Semin Thromb Hemost* **2015**; 41:572-581.
352. **Bijl N, Thys C, Wittevrongel C, De la Marche W, Devriendt K, Peeters H, Van Geet C, Freson K.** Platelet studies in autism spectrum disorder patients and first-degree relatives. *Mol Autism* **2015**; 6:57.
353. **Ponomarev ED.** Fresh evidence for Platelets as neuronal and innate immune Cells: Their Role in the Activation, Differentiation, and Deactivation of Th1, Th17, and Tregs during Tissue inflammation. *Front Immunol* **2018**; 9:406.
354. **Semple JW, Italiano JE Jr, Freedman J.** Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol* **2011**; 11:264-74.
355. **Iwamoto S, Kawasaki T, Kambayashi J, Ariyoshi H, Monden M.** Platelet microparticles: a carrier of platelet-activating factor? *Biochem Biophys Res Commun* **1996**; 218:940-4.
356. **George JN, Saucerman S, Levine SP, Knieriem LK, Bainton DF.** Immunoglobulin G is a platelet alpha granule-secreted protein. *J Clin Invest* **1985**; 76:2020-5.
357. **Starossom SC, Veremeyko T, Yung AW, Dukhinova M, Au C, Lau AY, Weiner HL, Ponomarev ED.** Platelets play differential role during the initiation and progression of autoimmune neuroinflammation. *Circ Res* **2015**; 117:779-92.
358. **Gerdes N, Zhu L, Ersoy M, Hermansson A, Hjemdahl P, Hu H, Hansson GK, Li N.** Platelets regulate CD4 + T-cell differentiation via multiple chemokines in humans. *Thromb Haemost* **2011**; 106:353-62.
359. **Langer HF, Chavakis T.** Platelets and neurovascular inflammation. *Thromb Haemost* **2013**; 110:888-93.
360. **Sotnikov I, Veremeyko T, Starossom SC, Barteneva N, Weiner HL, Ponomarev ED.** Platelets recognize brain-specific glycolipid structures, respond to neuro-vascular damage and

promote neuroinflammation. *PLoS One* (Elektronic. Journal), **2013**; 8:e58979.  
Erişim: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0058979>

361. **Huo Y, Schober A, Forlow SB, Smith DF, Hyman MC, Jung S, Littman DR, Weber C, Ley K.** Circulating activated platelets exacerbate atherosclerosis in mice deficient in apolipoprotein E. *Nat Med* **2003**; 9:61–67.
362. **Zamora C, Canto E, Nieto JC, Ortiz MA, Diaz-Torne C, Diaz-Lopez C, Llobet JM, Juarez C, Vidal S.** Functional consequences of platelet binding to T lymphocytes in inflammation. *J Leukoc Biol* **2013**; 94:521-9.
363. **Cerletti C, Tamburrelli C, Izzi B, Gianfagna F, de Gaetano G.** Platelet-leukocyte interactions in thrombosis. *Thromb Res* **2012**; 129:263–266.
364. **Zhu L, Huang Z, Stalesen R, Hansson GK, Li N.** Platelets provoke distinct dynamics of immune responses by differentially regulating CD4(+) T-cell proliferation. *J Thromb Haemost* **2014**; 12:1156–1165.
365. **Wright HP, Thompson RH, Zilkha KJ.** Platelet adhesiveness in multiple sclerosis. *Lancet* **1965**; 2:1109–1110.
366. **Segal JB, Powe NR.** Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost* **2006**; 4:2377–2383.
367. **Sheremata WA, Jy W, Horstman LL, Ahn YS, Alexander JS, Minagar A.** Evidence of platelet activation in multiple sclerosis. *J neuroinflammation* **2008**; 5:27.
368. **Miyasaka M, Kajimura S, Nomura M.** Biases in Understanding Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder in Japan. *Front Psychol* **2018**; 9:244.
369. **Yoshida Y, Uchiyama T.** The clinical necessity for assessing attention deficit/hyperactivity disorder (AD/HD) symptoms in children with high-functioning pervasive developmental disorder (PDD). *Eur Child Adolesc Psychiatry* **2004**; 13:307–314.
370. **Mason-Brothers A, Ritvo ER, Freeman BJ, Jorde LB, Pingree CC, McMahon WM, Jenson WR, Petersen PB, Mo A.** The UCLA–University of Utah epidemiology survey of autism: recurrent infections. *Eur Child Adolesc Psychiatry* **1993**; 2:79-90.
371. **Dale RC, Brilot F.** Autoimmune basal ganglia disorders. *J Child Neurol* **2012**; 27(11):1470–1481.
372. **Cutforth T, Demille MM, Agalliu I, Agalliu D.** CNS autoimmune disease after *Streptococcus pyogenes* infections: Animal models, cellular mechanisms and genetic factors. *Future Neurol* **2016**; 11:63–76.

373. **Pepper M, Linehan JL, Pagan AJ, Zell T, Dileepan T, Cleary PP, Jenkins MK.** Different routes of bacterial infection induce long-lived TH1 memory cells and short-lived TH17 cells. *Nat Immunol* **2010**; 11(1):83–89.
374. **Wang B, Dileepan T, Briscoe S, Hyland KA, Kang J, Khoruts A, Cleary PP.** Induction of TGF-beta1 and TGF-beta1-dependent predominant Th17 differentiation by group A streptococcal infection. *Proc Natl Acad Sci USA* **2010**; 107(13):5937–5942.
375. **Dileepan T, Linehan JL, Moon JJ, Pepper M, Jenkins MK, Cleary PP.** Robust antigen specific th17 T cell response to group A streptococcus is dependent on IL-6 and intranasal route of infection. *PLoS Pathog (Elektronik.Journal)*, **2011**; 7(9):e1002252. Erişim: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1002252>
376. **Dileepan T, Smith ED, Knowland D, Hsu M, Platt M, Bittner-Eddy P, Cohen B, Southern P, Latimer E, Harley E, Agalliu D, Cleary PP.** Group A Streptococcus intranasal infection promotes CNS infiltration by streptococcal-specific Th17 cells. *J Clin Invest* **2016**; 126(1):303–17.
377. **Akintunde ME, Rose M, Krakowiak P, Heuer L, Ashwood P, Hansen R, Hertz-Picciotto I, Van deWater J.** Increased production of IL-17 in children with autism spectrum disorders and co-morbid asthma. *J Neuroimmunol* **2015**; 286:33–41.
378. **Al-Ayadhi LY, Mostafa GA.** Elevated serum levels of interleukin-17A in children with autism. *J Neuroinflammation* **2012**; 9:158.
379. **Suzuki K, Matsuzaki H, Iwata K, Kamenno Y, Shimmura C, Kawai S, Yoshihara Y, Wakuda T, Takebayashi K, Takagai S, Matsumoto K, Tsuchiya KJ, Iwata Y, Nakamura K, Tsujii M, Sugiyama T, Mori N.** Plasma cytokine profiles in subjects with high-functioning autism spectrum disorders. *PLoS One (Elektronik. Journal)*, **2011**; 6:e20470. Erişim: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0020470>
380. **Stagi S, Rigante D, Lepri G, Bertini F, Matucci-Cerinic M, Falcini F.** Evaluation of autoimmune phenomena in patients with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). *Autoimmun Rev* **2014**; 13(12):1236–1240.
381. **Greengard P, Valtorta F, Czernik AJ, Benfenati F.** Synaptic vesicle phosphoproteins and regulation of synaptic function. *Science* **1993**; 259:780–785.
382. **Griffith LC, Schulman H.** The multifunctional Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase mediates Ca<sup>2+</sup>-dependent phosphorylation of tyrosine hydroxylase. *J Biol Chem* **1988**; 263:9542–9549.
383. **Chakrabarty K, Bhattacharyya S, Christopher R, Khanna S.** Glutamatergic dysfunction in OCD. *Neuropsychopharmacology* **2005**; 30:1735–1740.

384. **Kirvan CA, Swedo SE, Heuser JS, Cunningham MW.** Mimicry and autoantibody-mediated neuronal cell signaling in Sydenham chorea. *Nat Med* **2003**; 9:914–920.
385. **Küry S, van Woerden GM, Besnard T, Proietti Onori M, Latypova X, Towne MC, Cho MT, Prescott TE, Ploeg MA, Sanders S, Stessman HAF, Pujol A, Distel B, Robak LA, Bernstein JA, Denommé-Pichon AS, Lesca G, Sellars EA, Berg J, Carré W, Busk ØL, van Bon BWM, Waugh JL, Deardorff M, Hoganson GE, Bosanko KB, Johnson DS, Dabir T, Holla ØL, Sarkar A, Tveten K, de Bellescize J, Braathen GJ, Terhal PA, Grange DK, van Haeringen A, Lam C, Mirzaa G, Burton J, Bhoj EJ, Douglas J, Santani AB, Nesbitt AI, Helbig KL, Andrews MV, Begtrup A, Tang S, van Gassen KLI, Juusola J, Foss K, Enns GM, Moog U, Hinderhofer K, Paramasivam N, Lincoln S, Kusako BH, Lindenbaum P, Charpentier E, Nowak CB, Cherot E, Simonet T, Ruivenkamp CAL, Hahn S, Brownstein CA, Xia F, Schmitt S, Deb W, Bonneau D, Nizon M, Quinquis D, Chelly J, Rudolf G, Sanlaville D, Parent P, Gilbert-Dussardier B, Toutain A, Sutton VR, Thies J, Peart-Visiers LELM, Boisseau P, Vincent M, Grabrucker AM, Dubourg C, Tan WH, Verbeek NE, Granzow M, Santen GWE, Shendure J, Isidor B, Pasquier L, Redon R, Yang Y, State MW, Kleefstra T, Cogné B, Petrovski S, Retterer K, Eichler EE, Rosenfeld JA, Agrawal PB, Béziau S, Odent S, Elgersma Y, Mercier S.** De novo mutations in protein kinase genes *CAMK2A* and *CAMK2B* cause intellectual disability. *Am J Hum Genet* **2017**; 101:768–788.
386. **Frye RE, Slattery JC, Quadros EV.** Folate metabolism abnormalities in autism: potential biomarkers. *Biomark Med* **2017**; 11:687-699.
387. **Rossignol DA, Frye RE.** A review of research trends in physiological abnormalities in autism spectrum disorders: immune dysregulation, inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and environmental toxicant exposures. *Mol Psychiatry* **2012**; 17:389–401.
388. **Bashir S, Al-Ayadhi L.** Endothelial antibody levels in the sera of children with autism spectrum disorders. *J Chin Med Assoc* **2015**; 78:414–417.
389. **Careaga M, Hansen RL, Hertz-Piccolto I, Van de Water J, Ashwood P.** Increased anti-phospholipid antibodies in autism spectrum disorders. *Mediators Inflamm* **2013**; 2013:935608.
390. **Mostafa GA, Al-Ayadhi LY.** Increased serum levels of anti-ganglioside M1 auto-antibodies in autistic children: relation to the disease severity. *J Neuroinflammation* **2011**; 8:39.
391. **Mostafa GA, Al-Ayadhi LY.** The relationship between the increased frequency of serum antineuronal antibodies and the severity of autism in children. *Eur J Paediatr Neurol* **2012**; 16:464–468 .
392. **Cox CJ, Zuccolo AJ, Edwards EV, Mascaro-Blanco A, Alvarez K, Stoner J, Chang K, Cunningham MW.** Antineuronal antibodies in a heterogeneous group of youth and young adults with tics and obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* **2015**; 25:76–85.
393. **Ben-Pazi H, Stoner JA, Cunningham MW.** Dopamine receptor autoantibodies correlate with symptoms in Sydenham's chorea. *PLoS ONE (Elektronik.Journal)*, **2013**; 8:e73516. Erişim:<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0073516>

394. **Boris M, Goldblatt A, Edelson SM.** Improvements in children with autism treated with intravenous gamma globulin. *Journal of Nutritional Environmental Medicine* **2005**; 15:169–176.
395. **Gupta S, Aggarwal S, Heads C.** Dysregulated immune system in children with autism: beneficial effects of intravenous immune globulin on autistic characteristics. *J Autism Dev Disord* **1996**; 26:439–452.
396. **Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, Hamburger S, Feldman E, Leonard HL, Swedo SE.** Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet* **1999**; 354:1153–1158.
397. **Perlmutter SJ, Garvey MA, Castellanos X, Mittleman BB, Giedd J, Rapoport JL, Swedo SE.** A case of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *Am J Psychiatry* **1998**; 155:1592–1598.
398. **Kovacevic M, Grant P, Swedo SE.** Use of intravenous immunoglobulin in the treatment of twelve youths with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *J Child Adolesc Psychopharmacol* **2015**; 25:65–69.
399. **Pickles A, Bolton P, Macdonald H, Bailey A, Le Couteur A, Sim CH, Rutter M.** Latent-class analysis of recurrence risks for complex phenotypes with selection and measurement error: a twin and family history study of autism. *Am J Hum Genet* **1995**; 57:717–726.
400. **Gillberg C.** Chromosomal disorders and autism. *J Autism Dev Disord* **1998**; 28:415–425.
401. **Korvatska E, Van de Water J, Anders TF, Gershwin ME.** Genetic and immunologic considerations in autism. *Neurobiol Dis* **2002**; 9:107–125.

## EKLER

### Ek-1: Ankara Gelişim Envanteri (AGTE)

# ANKARA GELİŞİM TARAMA ENVANTERİ

*Işık Savaşır, Nilhan Sezgin, Neşe Erol*

## KAYIT FORMU

### ÇOCUKLA İLGİLİ BİLGİLER

İsim Soyadı : \_\_\_\_\_

Cinsiyeti K  E

Kreş / Ana okuluna devam ediyor mu? H  E  Okulun Adı : \_\_\_\_\_

Kardeşleri : Yaş Cinsiyet Yaş Cinsiyet

Değerlendirme nedeni (Açıklayınız) \_\_\_\_\_

Fiziksel Özur (Belirtiniz)

Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	Görme <input type="checkbox"/>	Ortopedik <input type="checkbox"/>
		İşitme <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

Değerlendirme Tarihi : Yıl Ay Gün

Doğum Tarihi : \_\_\_\_\_

Yaşı : \_\_\_\_\_

### GÖRÜŞÜLEN KİŞİ İLE İLGİLİ BİLGİLER

İsim Soyadı : \_\_\_\_\_

Çocuğa Yakınlık Derecesi :

Anne  Yaş \_\_\_\_\_

Baba  Yaş \_\_\_\_\_

Anne-Baba

Diğer  (Açıklayınız) \_\_\_\_\_

Adres: \_\_\_\_\_

Ey Tel: \_\_\_\_\_

Eğitimi: (En son bitirdiği okul)

Okur yazar değil <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ortaokul <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Okur yazar <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Lise <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
İlkokul <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Yüksek <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anne Mesleği \_\_\_\_\_ Tel : \_\_\_\_\_

Baba Mesleği \_\_\_\_\_ Tel : \_\_\_\_\_

Görüşmecinin Adı: \_\_\_\_\_

• Uygulamaya başlamadan önce el kitabını dikkatle okuyunuz •

**Başlama noktası :** Ölçekteki başlama noktası çocuğun takvim yaşına göre düzenlenir. Teste çocuğun gerçek yaş diliminin hemen öncesindeki yaş diliminden başlanır. Örneğin bebek 7 aylıksa "4 Aydan 5 Ay Sonuna Kadar" başlıklı yaş diliminden başlanır. Eğer burada geçemediği maddeler varsa bir önceki yaş dilimine dönlür (Yukarıdaki örnekte 0-3 ay dilimi). Böylece anneler çocuklarının başarıyla yaptığı şeylerden söz ederek görüşmeye başlamış olurlar. Bu onları rahatlatır ve daha sonra çocukların yapamadığı şeyleri söylerken daha az rahatsızlık hissedebilirler.

**Bitirme noktası :** Anne üst üste (bubirini izleyen) 8 soruyu olumsuz cevapladığı zaman görüşme bitirilir.

Başlama ve Bitirme kurallarına tam olarak uyulmalıdır.

## ANKARA GELİŞİM TARAMA ENVANTERİ

PUANLAMA	Evete	1
	Hayır	0
	Bilinmiyor	B

### DOĞUMDAN 3 AY SONUNA KADAR (1, 2, 3 Aylar)

1. Ani ses ya da gürültüden ürüp sıçrar mı?
2. Konuşulunca sesler (ağlama dışında) çıkarır mı? (Cevap evetse!) Nasıl sesler çıkarır diye sorun ve kaydedin.
3. Tanıdık bir sese başını çevirir mi?
4. Kucağa alındığında susar sakinleşir mi?
5. Kaşık, meme yaklaşınca daha ağızına dokundurmadan ağızını açar mı?
6. Kucağınızda aldığınızda kafasını dik tutar mı?
7. Bebek sırt üstü yatarken ellerini seyreder mi?
8. Bebek yüzüstü yatarken başını kaldırır mı?
9. Ellerini bazen açık tutar mı?
10. Bebeğinizle konuşup gülümserseniz bebeğiniz de size gülümser mi?
11. Gözleri ile hareket eden şekilleri izler mi?
12. Kucağınızda otururken kafasını çevirip etrafa bakar mı?
13. Bebek biberonunu, anne memesini görünce hareketlenir, elini kolunu sallar mı?

### 4 AYDAN 5 AY SONUNA KADAR (4, 5 Aylar)

14. Bebek sırt üstü yatarken ellerini seyreder mi?
15. Kendi kendine ya da beslenirken ağlama dışında ses çıkarır mı? Cevap evetse "ne sesler çıkarır?" (En az iki farklı ses olması: mmm, sss, ah, uf, da, ma, ga, ka gibi)
16. Siz güldükten sonra, dokunmadan yüksek sesle güler mi?
17. Azarlandığı zaman yüzünün şekli değişir mi?
18. Püre ya da lapa gibi besinler yer mi?
19. Elindeki oyuncakçı, ekmeği ağızına götürür mü?
20. Biraz uzaktaki oyuncaklara eşyalara uzanır mı?
21. Eşyaları eline alıp bakar mı?
22. Bebek çingırağı bir elinden öbür eline geçirir mi?
23. Elinin uzanabileceği yere oyuncak koysanız onu tutar mı?
24. Önüne konan kibrit kutusu büyüklüğünde bir kutuyu eline alır mı? (kibrit kutusu büyüklüğünü elinizle gösteriniz)
25. Bisküvi ve kabuk ekmeği ile diş etlerini kaşır, onları emer mi?
26. Küçük parçalar halindeki yiyecekleri alıp ağızına götürür mü?
27. Annesine, babasına sarılarak sevgisini gösterir mi?

### DÜŞÜNCELER ve ÖNERİLER

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

DİL-BİLİŞSEL

İNCE MÖTÖR

KABA MÖTÖR

SOSYAL BECERİ  
ÖZ BAKIM

GENEL GELİŞİM TOPLAMI

PUANLAMA	Evet	Hayır	Bilinmiyor
	1	0	0

### 6 AYDAN 7 AY SONUNA KADAR (6, 7 Aylar)

28. Oyuncakları yere atıp düşüşünü seyreder mi?
29. Önüne konan bir kesme şekeri eline almağa çalışır mı?
30. Bardağı iki eliyle tutar mı?
31. Yatarken yastıklara ya da ellerinize tutunup kendini yukarı çekerek oturur mu?
32. Küçük bir parça ekmek ya da bisküviyi bir elinden öbür eline geçirir mi? (kaşık, çingirak gibi uzun sapı olmayan bir şeyi bir elinden diğerine geçirmesi gerekir.)
33. Eğilerek, düşen eşyaları arar mı?
34. Kollarının altından tutunca yürüme hareketleri yapar mı?
35. Başlığını çekip çıkarır mı? (göstererek sorunuz)
36. Sırtüstü yatarken yana döner mi? (elinizi düz durumdan yana çevirerek gösteriniz)
37. Sırtüstü yatarken karnının üzerine döner mi? (avucunuzu düz durumdan tersine çevirerek gösteriniz)
38. Elindeki kaşığı ses çıkarmak için yere vurur mu?
39. Küçük üzüm tanelerini avuçlayarak eline alır mı?
40. Yemeğini çiğner mi?
41. "Da-da, ba-ba, ma-ma, de-de" gibi sesler çıkarır mı?
42. İki elini kullanarak bardağı kaldırır mı?
43. Elindeki oyuncakları yere atarak oyun yapıp sizin almanızdan hoşlanır mı?

### 8 AYDAN 9 AY SONUNA KADAR (8, 9 Aylar)

44. "Atta" dendiğinde kapiya bakar ya da hareketlenir mi? (1 puan alması için sözel uyancıya tepki vermesi gereklidir)
45. Elindeki iki kutuyu, oyuncacı birbirine vurur mu?
46. Önündeki oyuncacı mendil veya örtü koyarak saklarsanız mendili, örtüyü çekerek oyuncacı bulur mu?
47. Yastıkla dektekiemezsiz veya duvara dayanmadan bir süre düşmeden kendi kendine oturur mu?
48. "El çırpar" oyunu oynar mı? (Göstererek sorun)
49. Emekler mi?

### 10 AYDAN 11 AY SONUNA KADAR (10, 11 Aylar)

50. Müzik çalınca sallanır mı?
51. İşaret parmağını kullanarak masa üzerindeki şeyleri yoklar, iter, yuvarlar mı? (İşaret parmağınızla gösteriniz)
52. Eşyaya tutunarak sıralar mı? (anişilmezsa göstererek sorunuz)
53. Tek eli tutulduğunda adım atar mı?

### DÜŞÜNCELER ve ÖNERİLER

---



---



---



---



---

DİL-BİLİŞSEL

KABA MOTOR

KABA MOTOR

SOSYAL BECERİ  
ÖZ BAKIM

GENEL GELİŞİM TOPLAMI

PUANLAMA	Evet	Hayır	Bilinmiyor
	1	0	2

54. Babasını görünce "baba", yemek isteyince "mama", su isteyince "su" gibi kelimeler söyler mi?
55. Bir yere giderken baş baş yapar mı?
56. Tay-tay durur mu, çok kısa da olsa kendi başına ayakta durur mu?
57. Ayaktayken çömelir mi?
58. Bana ver deyince elindeki oyuncuğu size uzatır mı?
59. "Hayır" "cıs", denince durur mu?

#### 12 AYDAN 13 AY SONUNA KADAR (12, 13 Aylar)

60. Kollarını uzatarak elbisesinin giydirilmesine yardımcı olur mu?
61. İstedığı bir eşyayı eliyle gösterir mi?
62. Bir şeyi isteyip istemediğini belli eder mi? (evet ise ne yaptığını sorunuz)
63. Yardımsız bir kaç adım atar mı?
64. Yardımsız yürür mü?
65. Sepet, kova, file içine birşeyler koyarak taşır mı?
66. "Bana ayakkabını göster" derseniz gösterir mi?
67. Tek tek kelimelerle konuşur mu? Örnek vermesini isteyiniz.
68. Bazı işleri kendi başına yapmada ısrar eder mi?
69. Ayaktayken topa ayağı ile vurur mu?
70. "Kapıyı kapat" gibi söylenen basit işleri yapar mı?

#### 14 AYDAN 15 AY SONUNA KADAR (14, 15 Aylar)

71. Evdeki bazı eşyaların yerlerini bilir mi? Örneğin bardağın mutfakta olduğunu bilir mi?
72. Bebek sever mi? Bebeğine dayak atar mı? Kendinden ufak bir bebeği sever mi?
73. Sandalyeye, sedire çıkar mı?
74. Arkasından oyuncak çekerek yürür mü?
75. Koşar mı?
76. Ayakkabı ve çorabını çıkarır mı?

#### 16 AYDAN 17 AY SONUNA KADAR (16, 17 Aylar)

77. Misafirlere oyuncuğunu gösterir mi?
78. Geri geri yürür mü?

#### DÜŞÜNCELER ve ÖNERİLER

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

DİL-BİLİŞSEL

İNCE MOTOR

KABA MOTOR

SOSYAL BECERİ  
ÖZ BAKIM

GENEL GELİŞİM TOPLAMI

PUANLAMA	Evet	1
	Hayır	0
	Bilinmiyor	B

79. Kaşıkla yemek yer mi? (Kaşığı yemek sırasında birkaç kez kullanması puan vermek için yeterlidir.)
80. Şarkı söyler ya da mırıldanır mı?
81. 2 ya da 3 kelimeyi açıkça söyler mi? Evetse hangi kelimeler, yazınız.
82. Televizyonda gördüğü bazı şeyleri tanır mı? Kedi, araba gibi.
83. "Topunu (bebeğini) kaldır, bardağı içeri götür" dendiğinde söyleneni yapar mı?
84. Şekerin ya da sakızın kağıdını açar mı?

**18 AYDAN 23 AY SONUNA KADAR**  
(18,19, 20, 21, 22, 23 Aylar)

85. İki kibrit kutusunu üst üste koyup kule yapar mı?
86. Altı ısladığında size haber verir mi?
87. Kavanozların, şişelerin kapaklarını açıp kapar mı?
88. Kapıyı açar mı?
89. Ufak ev işlerini yapar mı? Örnek verilebilir: "Bardağı mutfağa koyar mı? hırkasını kaldırır mı?"
90. Müziğe uygun olarak ellerini çırpar mı? (Tempo tutar mı?)
91. Bir elini öbür eline tercih eder mi?
92. İki kelimelik cümleler kurar mı? "Baba gitti", "elma ver" gibi, örnekler veriniz.
93. Kendi kendine kaşık çatal kullanarak yemek yer mi? (Yemeginin çoğunu çatal kaşıkla yerse puan verilir.)
94. Tehlikelerden kendini korur mu? Sıcak soba, kırık cam, bıçak, ateş gibi.
95. Arkadaşının ismini bilir mi? (İsmi yazınız.)
96. İsteklerini basit cümlelerle ifade eder mi?
97. Bir kutuyu alıp sanki arabaymış gibi yürütür mü, ya da bir sopa parçasını at yerine koyar mı?
98. Ellerini yıkamayı bilir mi?
99. "İlk önce mutfağa git, tabağı al, bana getir" gibi üç isteği birden yerine getirir mi?
100. Diğer çocuklarla (evcilik) oynar mı?
101. Kendi başına merdivenden inip çıkar mı? (Büyüklerin inip çıktığı gibi) göstererek sorun.

**DÜŞÜNCELER ve ÖNERİLER**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

DİL-BİLİŞSEL

İNCE MOTOR

KABA MOTOR

SOSYAL BECERİ  
ÖZ BAKIM

GENEL GELİŞİM TOPLAMI

PUANLAMA	Evet	Hayır	Bilinmiyor
	1	0	8

**24 AYDAN 29 AY SONUNA KADAR**  
(24, 25, 26, 27, 28, 29 Aylar)

102. Elini, ağızını, gözünü, ayağını, burnunu gösterip "bu ne" derseni isimlerini doğru olarak söyler mi? (Göstererek sorun)
103. Resimlere ya da TV'ye bakarken tanıdığı şeylerin adını söyler mi?
104. Bardağa şişeden su doldurur mu?
105. Basit sorulara "evet, hayır" diyerek cevap verir mi?
106. Soru sorar mı? "baba nerede", "bu kim", "bu ne"? gibi.
107. Konuşması kolaylıkla anlaşılır mı?
108. Çişini tutup, söyleyebilir mi?
109. Topu başının üzerinden ileri doğru atar mı? (gösteriniz)

**30 AYDAN 35 AY SONUNA KADAR**  
(30, 31, 32, 33, 34, 35. Aylar)

110. Düğmesini açar mı, açabilir mi?
111. Diğer çocukların kız ya da oğlan olduklarını bilir mi?
112. Kakasını tutup, söyleyebilir mi?
113. "Hangisi büyük" deyince daha büyük olanı gösterir mi? (Göstererek sorun)
114. Sevdiği, tercih ettiği arkadaşı var mı?
115. 2, 3 gün önceki olayları hatırlayıp anlatır mı? "hani çarşıya gitmiştik ya" gibi.
116. İsmi ne diye sorulunca ismini söyler mi?
117. "Bayram geliyor" veya "bir yere gideceğiz", diye heyecanlanır mı?
118. "Ekmeğin, simidin yarısını ver" deyince yarısını verabilir mi? "yarım"ın ne demek olduğunu bilir mi?
119. Sız konuşurken anlamadığı bir kelime olursa sorar mı? "ne demek" der mi?
120. Kutu, makara gibi eşyaları oyuncak amacıyla kullanır mı?

**36 AYDAN 47 AY SONUNA KADAR**  
(36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47. Aylar)

121. Düz bir çizgi çizer mi?
122. Bir iki düğmeyi ilikler mi?
123. "Hangisi uzun" diye sorulunca, uzun olanı gösterir mi? (Göstererek sorun)

**DÜŞÜNCELER ve ÖNERİLER**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

DİL-BİLİŞSEL

İNCE MOTOR

KABA MOTOR

SOSYAL BECERİ  
ÖZ BAKIM

GENEL GELİŞİM TOPLAMI

PUANLAMA	Evet	1
	Hayır	0
	Bilinmiyor	B

124. Tuvalete yardımsız gider mi? Kilodunu yardımsız indirip çeker mi?
125. Ayakkabılarını yardımsız giyer mi?
126. Ezbere televizyon reklamları, şiir, tekerleme söyler mi?
127. "Nasıl" kelimesini kullanarak soru sorar mı?  
(Örnek isteyiniz)
128. Başka çocuklarla körebe, sek sek, saklambaç gibi oyunlar oynar mı?
129. Sek sek oynar mı? Tek ayağı üzerinde zıplar mı?  
(Göstererek sorun)
130. Mahallede (köyde) veya evinizin bahçesinde tek başına dolaşır mı?
131. Yaşını bilir mi?
132. Yardımsız pantolonunu, kazağını giyer mi?  
Kızlara: Yardımsız etekliğini, kazağını giyer mi?
133. Tek başına komşuya gidip istenileni alır mı?
134. Parmaklarını şaklatır mı? (gösteriniz)
135. "Eğer uslu durursam bana şeker verir misin?" gibi  
eğerle başlayan cümleler kurar mı?

**48 AYDAN 72 AY SONUNA KADAR**  
(48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66,  
67, 68, 69, 70, 71, 72. Aylar)

136. Birden ona kadar sayar mı?
137. Terliklerini doğru giyer mi? Sağ terliğini sağa, sol  
terliğini sol ayağına giyer mi?
138. Rüyalarını anlatır mı?
139. Renkleri bilir mi? Renk adı verilerek sorulabilir.
140. Paraları tanır mı? Hangilerini? (Yuvarlak içine alınız)  
10, 20, 50 Ykrş., 1, 5, 10, 20, 50 YTL. En az iki tanesini biliyorsa  
1'1 işaretleyiniz. <sup>1</sup>

#### DÜŞÜNCELER ve ÖNERİLER

---



---



---



---



---



---



---

<sup>1</sup> YTL'ye geçiş döneminde bu madde için para birimleri: 100, 250, 500 bin TL. ve 1, 5, 10, 20 ve 50 milyon TL. olarak sorulur.

DİL-BİLİŞSEL  
DİL  
KABA MOTOR  
Kİ  
SOSYAL BECERİ  
ÖZ BAKIM  
SS-ÖB

DİL-BİLİŞSEL

KABA MOTOR

KABA MOTOR

SOSYAL BECERİ  
ÖZ BAKIM

GENEL GELİŞİM TOPLAMI





**Çocuğun Gelişim Öyküsü:**

Anne baba akrabalığı Var  Yok

**Doğumla İlgili Bilgiler:**

Doğum Zamanı Erken doğum ise kaç aylık olduğunu belirtiniz  
Normal Erken

**Doğum ağırlığı:**

2500 gm'dan az  2500 gm'den çok

**Doğum sonrası Bilgiler:**

Mor doğum  Ağır Ateşli Hastalık   
Kan değişimi  Havale   
Uzun süreli Sarılık   
(süresini sorunuz)

**Geçirilmiş önemli kaza (belirtiniz):**

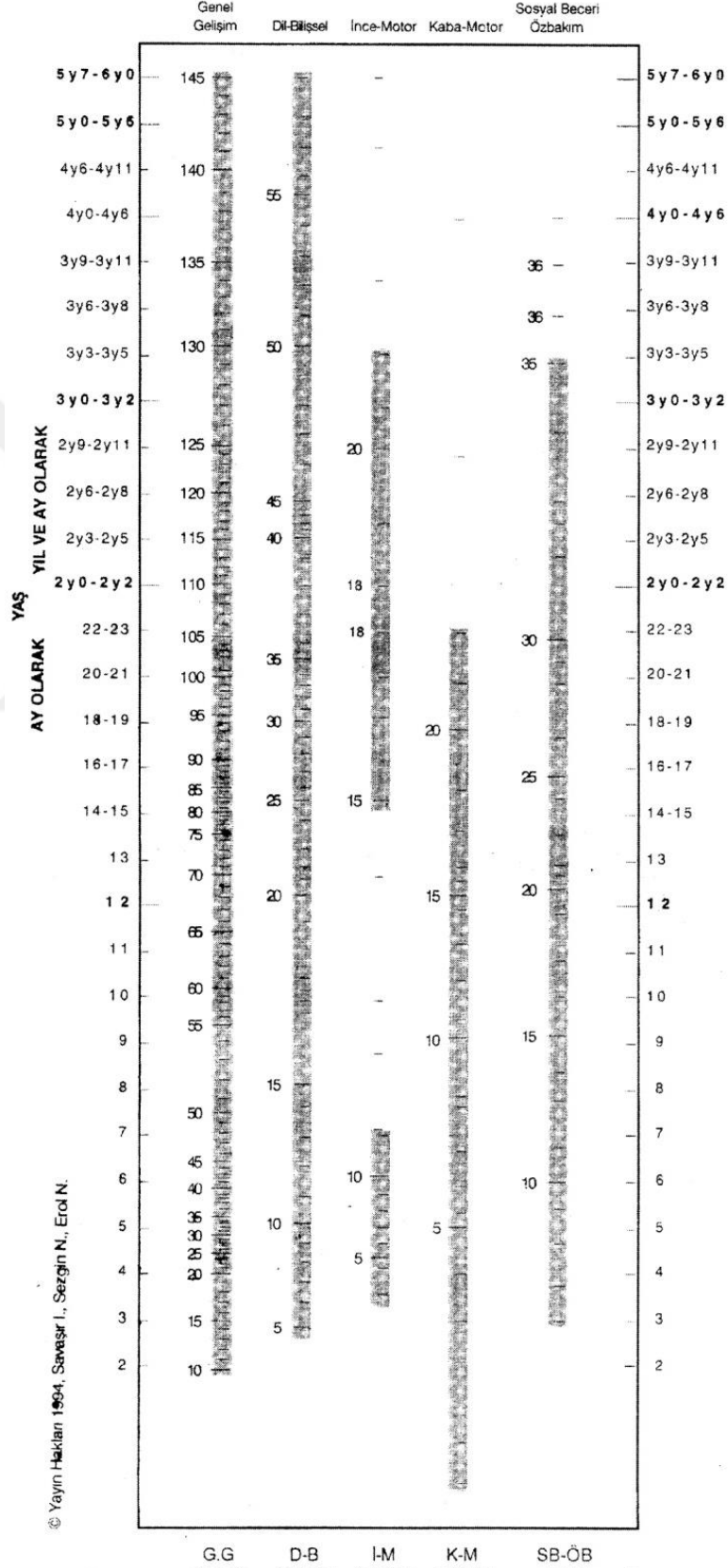
Düşme, Yanma, Zehirlenme

**Genel Gözlemler****Verilen Bilginin Güvenilirliği (bilgi verilen kişiyle ilgili izleniminizi işaretleyiniz):**

1 2 3  
Hiç güvenilirmez Orta derecede güvenilir Çok güvenilir

ANKARA GELİŞİM TARAMA ENVANTERİ  
GENEL GELİŞİM VE ALT TESTLER HAM PUAN PROFİLİ

Savaşır I., Sezgin N., Erol N.



### Takvim Yaşının %20 ve %30 Altındaki Yaşlar

Takvim Yaşı	%20 Altındaki Yaş	%30 Altındaki Yaş
Ay Olarak		
5	4.0	3.5
6	5.0	4.5
7	5.5	5.0
8	6.5	6.0
9	7.0	6.5
10	8.0	7.0
11	9.0	7.5
12	9.5	8.5
13	10.5	9.0
14-15	11.0	10.0
16-17	13.0	11.0
18-19	14.5	12.5
20-21	16.0	14.0
22-23	17.5	15.5
24-26 (2y.-2y.2ay)	20.0	17.5
27-29 (2y.3ay-2y.5ay)	22.0	18.0
30-32 (2y.6ay-2y.8ay)	24.0 (2y.)	20.0
33-35 (2y.9ay-2y. 11ay)	27.0 (2y.3ay)	22.0
Yıl Olarak		
3y.0ay-3y.2ay	2y.3ay	2y.0ay
3y.3ay-3y.8ay	2y.9ay	2y.6ay
3y.9ay-3y.11ay	3y.0ay	2y.8ay
4y.0ay-4y.5ay	3y.6ay	3y.0ay
4y.6ay-4y.11ay	3y.9ay	3y.3ay
5y.0ay-5y.5ay	4y.3ay	3y.9ay
5y.6ay-5y.11ay	4y.6ay	4y.0ay

## Ek-2: Otizm Davranış Kontrol Listesi (ABC)

Otizm Davranış Kontrol Listesi

### ABC KAYIT FORMU

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

	Duyusal	İhici kurma	Beden ve nesne kullanım	Dil becerileri	Sosyal ve öz bakım
Kendi etrafında uzun süre döner			4		
Basit bir işi öğrenir fakat çabucak unuttur					2
Sosyal/çevresel uyarılara çoğu zaman dikkat etmez		4			
Basit emirleri bir kere söylendiğinde yerine getirmez (otur, buraya gel, 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 nesnelere bırakmamak için ısrar eder			3		
İşitmiyor gibi görünür, bu nedenle bir işitme kaybı olduğu kuşkusu uyandırır	3				
Konuşması detone ve aritmiktir				4	
Kendi kendine uzun süre sallanır			4		
Kendisine uzatıldığında 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 çarpma gibi davranışları keserek birden bağırır ve ani hareketler yapar			4		
Başka insanların yüz ifadelerine ve duygularına tepkisizdir		3			
"Evet" veya "ben" sözcüklerini nadiren kullanır				2	
Gelişimin bir alanındaki özel yetenekleri zeka geriliği kuşkusu dışlar niteliktedir					4
Yer bildiren sözcükleri içeren basit emirleri yerine getirmez ("topu kutunun üstüne koy" ya da "topu kutunun içine koy" gibi)				1	
Bazen yüksek bir sese sağır olduğunu düşündürürcesine "ırkılma" tepkisi göstermez.	3				
Ellerini amaçsızca sallar			4		
Büyük öfke nöbetleri ya da sık sık küçük öfke nöbetleri geçirir					3
Göz temasından aktif bir şekilde kaçınır		4			
Dokunulmaya ya da tutulmaya karşı koyar		4			
Bazen, çürükler, kesikler ve iğne yapılma gibi acı verici uyarılara hiç tepki vermez	3				
Gergin ve kucaklanılması güçtür (şimdi ya da bebekken)		3			
Kucaklandığında pelte gibidir (sarılmaz, tutunmaz)		2			
İstedığı şeyleri göstererek elde eder				2	
Parmak uçlarında yürür			2		

**YILMAZ IRMAK VE ARK.**

Başkalarını ısıarak, vurarak, tekmeleyerek incitir				2
Cümleleri defalarca tekrarlar			3	
Oyun oynarken başka çocukları taklit etmez	3			
Gözlerine parlak bir ışık tutulduğunda genellikle gözlerini kırpmaz	1			
Başını vurarak, ellerini ısıarak kendine zarar verir		3		
İhtiyaçlarının hemen yerine getirilmesini ister, bekleyemez				2
İsmi söylenen beş nesneden daha fazlasını işaret ederek gösteremez			1	
Hiç arkadaşlık ilişkisi geliştiremez		4		
Bir çok sese kulaklarını kapatır	4			
Sık sık nesnelere 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			
Başkalarını cümlelerini ya da sorularını tekrarlar			4	
Çoğunlukla çevresindekilerin ve tehlikeli durumların farkında değildir				2
Cansız şeylerle oynamayı ve zaman geçirmeyi tercih eder				4
Çevresindeki nesnelere dokunur, koklar ve/veya tadar.		3		
Yeni bir kişiyle karşılaştığında sıklıkla hiç bir görsel tepki vermez	3			
Nesneleri sıralama gibi karmaşık ritüeller içine girer		4		
Çok zarar vericidir, oyuncaklarını ve ev eşyalarını kısa zamanda kırar		2		
Gelişimsel gecikme belirtileri 30. ayda ya da daha önce ortaya çıkmıştır.				1
Gün içinde kendiliğinden, iletişimi başlatmak için kullandığı ifadelerin sayısı otuzü geçmez.			3	
Uzun süreler boşluğa bakar	4			
<b>TOPLAM :</b>				

### Ek-3: Sosyo-demografik Veri Formu

#### ÇOCUK RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

Tarih:  
Kiminle geldi:  
Görüşmeyi yapan :  
Hastanın adı-soyadı :  
Gönderen  
1. Kendileri  
2. Eğitim kuruluğu  
3. Psikiyatrist  
4. Özel doktor  
5. Adli makam  
6. Konsültasyon  
Yaş :  
Kardeş sayısı :  
Kaçınıcı çocuk:  
Kendi cinsinden kardeş :  
Eğitimi  
Annenin eğitimi :  
Annenin İçi :  
Annenin Yaşı :  
Annede bedensel hastalık  
Annede ruhsal hastalık  
Babanın eğitimi:  
Babanın işi:  
Babanın Yaşı :  
Babada bedensel hastalık  
Babada ruhsal hastalık  
Alkol kullanımı  
Sıklığı:  
Aile durumu  
1. Anne-baba birlikte  
2. Boşanmış  
3. Parçalanma  
Ailede Ruhsal Hastalık  
1. Var  
2. Yok

Anne-baba arasında akrabalık  
1. Var  
2. Yok  
Aile yapısı  
1. Çekirdek aile  
2. Geniş aile  
3. Anne ile  
4. Baba ile  
5. Diğer (.....)  
Oturduğu Yer  
1. Kentsel  
2. Kırsal  
Aylık Gelir:  
Gebeliğın seyri  
Doğum Komplıkasyonu:  
Doğum Haftası  
1. Prematüre  
2. Miad  
Doğum Kilosu:  
Doğumdan sonra ilk durum :  
1. Normal  
2. Morarma  
3. Ağlama  
4. Küvezde bakım  
Anne sütü (.....ay)  
Yürüme ayı (desteksiz)  
Konuşma ayı (Cümle ile)  
Tuvalet eğitimi (gece-gündüz)  
Bakan kişisi:  
1. Anne  
2. Baba  
3. Anneanne-babaanne  
4. Bakıcı  
5. Diğer  
Anneden ayrılık (6 hafta):  
Düzenli İlaç Kullanımı  
1. Var (.....)  
2. Yok

Geçirdiği önemli hastalık:

Organik Hastalık	Çocuk	Aile
Tonsillektomi		
Adenoidektomi		
Allerji		
Otoimmun Hastalık		
ARA		
Penisilin Profilaksisi		
Kafa Travması		
Epilepsi/FK		

Menarş Yaşı:

Sünnet Yaşı :

Çocuğunuzu Döver misiniz?

1. Evet

2. Hayır

Ne sıklıkla

Kim tarafından

Ebeveyn dayak yer mi?

1. Evet

2. Hayır

Ne sıklıkla :

Kim tarafından :

Uyku sorunu :

İştah sorunu :

Katkılı Gıda Tüketimi

Bir yılda ÜSYE Sayısı :

Not Ortalaması :

Ders Başarısı:

Bu yıl:

Geçen Yıl:

Okumayı ne zaman söktüğü

Akran İlişkileri

Günlük TV Kullanım saati

Günlük İnternet/Bilgisayar

Kullanım Saati

## ÖZGEÇMİŞ

- Adı-Soyadı** : Buse Pınar KIRMIZI
- Doğum Tarih ve Yeri** : 01.01.1989-Balıkesir
- Medeni Durumu** : Evli
- Adres** : Güzelyalı Mahallesi, Süleyman Demirel Bulvarı,  
81213 Sokak, Karıncalar Apt. A Blok Kat:4 Daire:8  
Çukurova/Adana
- Telefon** : 05373688020
- Eposta** : [busepnr@hotmail.com](mailto:busepnr@hotmail.com)
- Mezun Olduğu Tıp Fakültesi** : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, ADANA
- Varsa Mezuniyet Derecesi** : 1. mezun olmuştur.
- Görev Yerleri** : 1. Çukurova Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Araştırma Görevlisi ( 2013-2014)
2. Çukurova Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD Araştırma Görevlisi (2014- halen)
- Dernek Üyelikleri** : Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği
- Alınan Burslar** : -
- Yabancı Dil** : İngilizce