T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Otizm Spektrum Bozukluğu Tanılı Hastalarda Bipolar Bozukluk Gelişimi ile VEGF, IGF-1 ve FGF-2 Faktörlerinin İlişkisinin İncelenmesi

UZMANLIK TEZİ

DR. ……

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ……

İSTANBUL 2022

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Otizm Spektrum Bozukluğu Tanılı Hastalarda Bipolar Bozukluk Gelişimi ile VEGF, IGF-1 ve FGF-2 Faktörlerinin İlişkisinin İncelenmesi

UZMANLIK TEZİ

DR. ….

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. …..

İSTANBUL 2022

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı (A.D.)'nda geçirdiğim 4 sene boyunca eğitimime katkı sağlayan, bilgi, beceri ve tecrübelerini içtenlikle paylaşan, destekleri ve geliştirmeye yönelik azimleri için başta A.D. başkanımız Prof. Dr. Murat Coşkun, Prof. Dr. Nusret Soylu, Doç. Dr. Cahid Örengül, Doç. Dr. Ali Karayağmurlu, Dr. Öğr. Üyesi İlyas Kaya ve Uzm. Dr. Yaşar Tanır'a,

Asistanlık ve tez dönemimdeki emekleri için tez danışmanım Prof. Dr. Murat Coşkun ve Doç. Dr. Ali Karayağmurlu'ya,

Terapi eğitimleri ve süpervizyonları ile gelişimime olan katkıları ve emekleri için Prof. Dr. Nusret Soylu'ya,

Tez sürecindeki güler yüzü, ilgi ve desteği için İstanbul Tıp Fakültesi Biyokimya A.D.'den Doç. Dr. Canan Küçükgergin ve asistanlarına,

TTU-2022-38613 proje kodu ile maddi imkân sağlayan İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne,

Psikiyatri ve Çocuk Nörolojisi rotasyonlarım sırasında birlikte çalıştığım değerli hocalarım ve asistan arkadaşlarıma,

Ekip olarak birlikte çalıştığımız hemşire, psikolog, pedagog, sekreter ve personelimize,

Asistanlığımın ilk yılındaki yol göstericilikleri için Dr. Dilara Bulanık Özdemirci, Dr. Alper Alnak ve Dr. Süleyman Çakıroğlu'na, asistanlık sürecimdeki destekleri için Muhammet Bülbül'e, sıcaklıklarını ve desteklerini her zaman hissettiğim başta Dr. Zeynepnur Gülle, Dr. Hüsna Kaan, Dr. Zeynep Zorlu'ya, birlikte paylaştığımız güzel zamanlar ve tez dönemimdeki katkıları için Dr. Cansu Uludağ Gedik, Dr. Büşra Yıldız Bayındır, Dr. Gaye Türkmen Noyan, Dr. Alihan Kelezoğlu'na, her daim dostluğu ve desteği için Dr. Ömer Faruk Bulut'a, kendimi tanıma ve kişisel gelişim sürecimdeki yol arkadaşlığı için Dr. Furkan Erbay'a ve ismini sayamadığım asistanlığım süresince birlikte olmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Eğitimim, gelişimim ve hayat görüşüme katkıları için sevgili çocuk, ergen ve ailelerine,

Bugünlere gelmemde en büyük payın sahibi olan, sevgilerini her zaman hissettiğim değerli ailem, annem, babam ve sevgili kardeşlerim Gaye ve Buse Ece'ye,

Saygı ve sevgilerimi sunar, teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ..... **I**

İÇİNDEKİLER ..... **III**

TABLO DİZİNİ ..... **VI**

ŞEKİL DİZİNİ ..... **VII**

KISALTMALAR DİZİNİ ..... **VIII**

ÖZET **1**

ABSTRACT **3**

1. GİRİŞ **5**

2. GENEL BİLGİLER **8**

2.1. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU 8

2.1.1. Tanım ve Tarihçe 8

2.1.2. DSM-5 Otizm Spektrum Bozukluğu Tanı Ölçütleri 10

2.1.3. Epidemiyoloji 11

2.1.4. Klinik Özellikler 12

2.1.5. Eşlik Eden Bozukluklar 14

2.1.5.1. Bipolar Bozukluk 15

2.1.6. Etiyoloji 22

2.1.6.1. Genetik Etmenler 22

2.1.6.2. Epigenetik Etmenler 23

2.1.6.3. Nöroanatomik Etmenler 23

2.1.6.4. Çevresel Etmenler 24

2.1.6.5. Nörofizyolojik Etmenler 25

2.1.6.6. Nöroimmunolojik Etmenler 25

2.1.6.7. Nöroendokrinolojik Etmenler 26

2.1.6.8. Nörokimyasal Etmenler 26

2.2. NÖROGELİŞİMSEL VE PSİKİYATRİK BOZUKLUKLARIN ETİYOLOJİSİNDE BÜYÜME FAKTÖRLERİ 27

2.2.1. Otizm Spektrum Bozukluğu ve Büyüme Faktörleri 28

2.2.2. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Büyüme Faktörleri 29

2.2.3. Major Depresif Bozukluk ve Büyüme Faktörleri 32

2.2.4. Bipolar Bozukluk ve Büyüme Faktörleri 33

2.2.5. Şizofreni ve Büyüme Faktörleri 35

3. GEREÇ VE YÖNTEM **38**

3.1. Örneklem Seçimi 38

3.1.1. Olgu Grubu 38
3.1.1.1. Olgu Grubu İçin Dahil Edilme Kriterleri 39
3.1.1.2. Olgu Grubu İçin Dışlanma Kriterleri 39
3.1.2. Kontrol Grubu 39
3.1.2.1. Kontrol Grubu İçin Dahil Edilme Kriterleri 39
3.1.2.2. Kontrol Grubu İçin Dışlama Kriterleri 40
3.2. Yöntem 40
3.2.1. Vaka Grubu İçin Yöntem 40
3.2.2. Kontrol Grubu İçin Yöntem 41
3.3. Gereçler 42
3.3.1. Çalışmada Kullanılan Veri Formları 42
3.3.1.1. Sosyodemografik Veri Formu 42
3.3.1.2. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli DSM-5-Türkçe (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) 42
3.3.1.3. Çocukluk Çağı Otizm Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ/CARS) 43
3.3.1.4. Sorun Davranışlar Kontrol Listesi (SDKL/ABC) 43
3.3.1.5. Çocuklar İçin Uyku Bozukluğu Ölçeği (ÇUBÖ) 44
3.3.1.6. Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ) 44
3.3.1.7. Çocuklar İçin Genel Değerlendirme Ölçeği (ÇGDÖ/CGAS) 45
3.3.1.8. Klinik Genel İzlenim Ölçeği (KGİ, CGI; Clinical Global Impression Scale) 45
3.3.2. Çalışmada kullanılan diğer gereçler 45
3.4. Serum Örneklerinin Elde Edilmesi 46
3.4.1. VEGF Düzeyinin Ölçülmesi 46
3.4.2. IGF-1 Düzeyinin Ölçülmesi 46
3.4.3. FGF-2 Düzeyinin Ölçülmesi 46
3.5. İşlem Prensibi: Yöntemin prensibi 47
3.6. İstatistiksel Analiz 47

4. BULGULAR 49

4.1. Sosyodemografik Veriler 49
4.2. Klinik Özellikler ve Ölçek Skorları 54
4.3. Vaka Grubu ve Kontrol Gruplarında Serum VEGF, IGF-1 ve FGF-2 Düzeyleri 64
4.4. Serum VEGF, IGF-1 ve FGF-2 Düzeyleri ile Klinik Özelliklerin Korelasyonu 65

5. TARTIŞMA 67

6. SONUÇ 75

7. KAYNAKÇA 76

8. EKLER 99

8.1. Ek.1 Etik Kurul Kararı 99
8.2. Ek.2 Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu 100
8.3. Ek.3 Sosyodemografik Veri Formu 107

8.4. Ek.4 Çocukluk Çağı Otizm Derecelendirme Ölçeği (CARS) 114
8.5. Ek.5 Sorun Davranışlar Kontrol Listesi 118
8.6. Ek.6 Çocuklar İçin Uyku Bozukluğu Ölçeği 120
8.7. Ek.7 Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği- Okul ile ilgili sorunlar bölümü- Ebeveyn Formu 121
8.8. Ek.8 Klinik Global İzlenim Ölçeği 122
8.9. Ek.9 Çocuklar İçin Genel Değerlendirme Ölçeği 123

9. ÖZGEÇMİŞ 124

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Vaka Grubu ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri-1 51
Tablo 2 : Vaka Grubu ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri-2 53
Tablo 3: Vaka ve Kontrol Grubunun Klinik Özellikleri-1 54
Tablo 4: Vaka ve Kontrol Grubunun Klinik Özellikleri-2 55
Tablo 5: Vaka ve Kontrol Grubunun Klinik Özellikleri-3 55
Tablo 6: Vaka ve kontrol gruplarının toplam psikiyatrik tanı sayısı 56
Tablo 7: Vaka grubunun Bipolar Bozukluk tanısı ile ilgili klinik özellikleri-1 57
Tablo 8: Vaka grubunun Bipolar Bozukluk Tanısı ile ilgili klinik özellikleri-2 58
Tablo 9: Vaka Grubu ve Kontrol Gruplarında KSADS Tanılarının Dağılımı 59
Tablo 10: Ölçek Puanları 60
Tablo 11: Vaka grubu CGI ve CGAS ölçek sonuçları 61
Tablo 12: Vaka ve kontrol gruplarının serum VEGF, IGF-1 ve FGF-2 düzeylerinin kıyaslanması 64
Tablo 13: Faktör düzeyleri ile klinik özelliklerin korelasyon analizi 65

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Vaka ve kontrol grubunun SDKL skorlarının dağılımı 62

KISALTMALAR DİZİNİ

OSB : Otizm Spektrum Bozukluğu

BB : Bipolar Bozukluk

VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

FGF : Fibroblast Büyüme Faktörü

IGF : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

BDNF : Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör

GDNF : Glial Kaynaklı Nörotrofik Faktör

NTF : Nörotrofin

NGF : Sinir Büyüme Faktörü

EGF : Epitelyal Büyüme Faktörü

HGF : Hepatosit Büyüme Faktörü

ÇDŞG-ŞY -DSM-5-T : Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli DSM-5-Türkçe

CARS : Çocukluk Çağı Otizm Değerlendirme Ölçeği

CGI : Klinik Global İzlenim Ölçeği

CGAS : Çocuklar İçin Genel Değerlendirme Ölçeği

SDKL : Sorun Davranışlar Kontrol Listesi

ÇİYKÖ : Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği

ÇUBÖ : Çocuklar İçin Uyku Bozukluğu Ölçeği

ICD : International Classification of Diseases

DSM : The Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders

SSS : Santral Sinir Sistemi

BOS : Beyin Omurilik Sıvısı

BBB : Kan Beyin Bariyeri

NAc : Nükleus akumbens

VTA : Ventral Tegmental Alan

MBP : Myelin Basic Protein

DEHB : Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

KOKGB : Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu

MDB : Major Depresif Bozukluk

OKB : Obsesif Kompulsif Bozukluk

ZY : Zihinsel Yetersizlik

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

ÖZET

Arka plan ve amaç: Otizm spektrum bozukluğu (OSB), belirtileri çocukluk çağında başlayan, sosyal alanda yetersizlikler ve sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar ve ilgi alanları ile seyreden nörogelişimsel bir bozukluktur. OSB; dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), anksiyete bozuklukları, duygudurum bozuklukları gibi diğer psikiyatrik bozukluklarla sıklıkla birlikte bulunabilir. Birlikte ortaya çıkan duygudurum sorunları, OSB tanılı olguların yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Bu nedenle OSB tanılı olgularda bipolar bozukluğun (BB) doğru tespiti, daha hedefe yönelik bir tedavi verilmesini sağlayabilir ve hastaların işlev düzeyini ve yaşam kalitesini iyileştirebilir. Bununla birlikte, OSB tanılı gençlerde komorbid bozuklukların doğru bir şekilde tanılanması, semptom sunumundaki önemli örtüşmeler, tanısal gölgeleme, standart tanı kriterlerinin uygunluğuna ilişkin sorunlar ve fenomenolojik verilerin yetersizliği nedeniyle zor olmuştur. OSB tanılı olgularda duygudurum bozukluklarının etiyolojik yolları, birbirleriyle etkileşim halinde olan genetik, bilişsel, sosyal/davranışsal sistem ve fizyolojik/nörobiyolojik mekanizmalar içerir. Literatür incelendiğinde, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF)-2, sinir büyüme faktörü (NGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-1 vb. gibi çoklu nörotrofik ve/veya büyüme faktörü sistemlerinin nöroplastisitede anahtar rol oynadığı görülmekte ve nörotrofik/büyüme faktörü sistemlerinin disfonksiyonunun, duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde ve tedavisinde kritik bir rol oynayabileceği anlaşılmaktadır. Bu nedenle OSB tanılı olgularda BB gelişimi ile VEGF, IGF-1 ve FGF-2 faktörlerinin ilişkisinin incelenmesi hastalığın patofizyolojisi, tanı ve tedavisine yönelik önemli katkılar sağlayabilir.

Yöntem: Çalışma, olgu grubu ve kontrol grubu olmak üzere iki gruptan oluşmaktaydı. Olgu grubuna DSM-5 tanı kriterlerine göre OSB ve BB tanısı almış 40 katılımcı, kontrol grubuna DSM-5 tanı kriterlerine göre OSB tanısı almış ancak duygudurum bozukluğu tanısı bulunmayan 40 katılımcı dahil edildi. Olgu grubu ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından benzerdi. Çalışma örnekleminin klinik ve sosyodemografik özelliklerini değerlendirmek için sosyodemografik veri formu, psikiyatrik tanıları değerlendirmek için Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli DSM-5-Türkçe (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T), otizm şiddetini değerlendirmek için Çocukluk Çağı Otizm Değerlendirme Ölçeği, sorunlu davranışlarını ve uykularını değerlendirmek için Sorun Davranışlar Kontrol Listesi ve Çocuklar için Uyku Bozukluğu

Ölçeği, yaşam kalitesini değerlendirmek için Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği okul ile ilgili sorunlar bölümü kullanıldı. Ayrıca olgu grubunun klinik özelliklerini değerlendirmek için Klinik Global İzlenim Ölçeği ve Çocukların Klinik Genel Değerlendirme Ölçeği kullanıldı. Her iki gruptan yaklaşık 5-8 ml venöz kan alınmıştır. Serum örnekleri ELISA yöntemi ile değerlendirilerek VEGF, IGF-1 ve FGF-2 düzeyleri ölçülmüştür.

Bulgular: Olgu grubunun serum VEGF ve FGF-2 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0.002, p=0.021). İki grup arasında serum IGF-1 düzeyleri arasında fark saptanmamasına rağmen, IGF-1 düzeyleri olgu grubunda BB şiddeti ile negatif, BB epizod sayısı ile pozitif korelasyon göstermekteydi. Olguların BB ilk tanı yaşı küçüldükçe VEGF düzeyi artmıştır. Olguların CGAS skoru ile serum FGF-2 düzeyi negatif korelasyon göstermekteydi. Faktör düzeyleri ile OSB şiddeti, sorunlu davranışlar, uyku bozuklukları ve yaşam kalitesi arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Bu çalışmadaki veriler serum VEGF ve FGF-2 düzeylerindeki farklılığın OSB tanılı çocuklarda BB gelişiminin etiyopatogeneziyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. VEGF ve FGF-2, OSB tanılı çocuklarda BB gelişimini saptamak açısından potansiyel bir biyobelirteç olabilir. Bunun için daha geniş örneklemlerde, daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Otizm Spektrum Bozukluğu, bipolar bozukluk, duygudurum bozukluğu, VEGF, IGF-1, FGF-2, biyobelirteç

ABSTRACT

Background and Aim: Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder that begins in childhood and characterized with social deficits and limited, repetitive behaviors and interests. ASD can often coexist with other psychiatric disorders such as attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), anxiety disorders, and mood disorders. Co-occurring mood problems have a significant impact on the quality of life of patients with ASD. Therefore, accurate detection of bipolar disorder (BD) in patients with ASD may provide a more targeted treatment and improve the level of function and quality of life of patients. However, accurate diagnosis of comorbid disorders in young people with ASD has been difficult due to significant overlap in symptom presentation, diagnostic shadowing, problems with conformity of standard diagnostic criteria, and lack of phenomenological data. The etiological pathways of mood disorders in patients with ASD include genetic, cognitive, social/behavioral systems and physiological/neurobiological mechanisms interacting with each other. When the literature is investigated multiple neurotrophic and/or growth factor systems such as brain-derived neurotrophic factor (BDNF), vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth factor (FGF)-2, nerve growth factor (NGF), insulin-like growth factor (IGF)-1 etc. appear to play a key role in neuroplasticity, and dysfunction of neurotrophic/growth factor systems appears to play a critical role in the pathophysiology and treatment of mood disorders. Therefore, detecting the relationship between the development of BD and VEGF, IGF-1 and FGF-2 factors in patients with ASD may provide important contributions to the pathophysiology, diagnosis and treatment of the disorder.

Method: The study consisted of two groups, the case group and the control group. 40 participants who were diagnosed with ASD and BD according to DSM-5 diagnostic criteria were included in the case group, and 40 participants who were diagnosed with ASD according to DSM-5 diagnostic criteria but were not diagnosed with mood disorders were included in the control group. The case group and control group were similar in terms of age and gender. Sociodemographic data form was used to evaluate the clinical and sociodemographic characteristics of the study sample. In order to determine psychiatric disorders Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present and Lifetime Version (KSADS-PL) was performed. The Childhood Autism Rating Scale was used to ascertain the ASD severity. Behavioral problems and sleep disturbances were assessed in accordance with the Aberrant Behavior Checklist and the Sleep Disturbance Scale for Children. The school-related issues

section of the Children's Quality of Life Scale was used to assess quality of life. Additionly, the Clinical Global Impression Scale and the Children's Clinical Global Assesment Scale were used to evaluate the clinical features of the case group. Approximately 5-8 ml of venous blood was collected from both groups. Serum samples were evaluated by ELISA method and VEGF, IGF-1 and FGF-2 levels were measured.

Results: Serum VEGF and FGF-2 levels of the case group were found to be significantly higher than the serum levels of the control group (p=0.002, p=0.021, respectively). Although there was no difference in serum IGF-1 levels between the two groups, IGF-1 levels were negatively correlated with the severity of BD and positively correlated with the number of BD episodes in the case group. It is observed that the more increment in the serum VEGF levels was correlated with lower age of initial diagnosis of BD. The CGAS scores of the cases and serum FGF-2 levels were negatively correlated. No correlation was found between factor levels and ASD severity, problematic behaviors, sleep disorders and quality of life.

Conclusion: The data in this study suggest that the difference in serum VEGF and FGF-2 levels may be related to the etiopathogenesis of BD development in children with ASD. VEGF and FGF-2 may be a potential biomarker for detecting BD development in children with ASD. Further researches with larger samples are needed.

Keywords: Autism Spectrum Disorder, bipolar disorder, mood disorder, VEGF, IGF-1, FGF-2, biomarker

1. GİRİŞ

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), belirtileri erken çocukluk çağında başlayan, sosyal-iletişimsel alanda yetersizlikler ve sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar ve ilgi alanları ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur (1). OSB'nin prevalansı yıllar içinde artan bir grafik çizmekte olup günümüzde %1-2 olarak bildirilmektedir (2,3). OSB erken çocukluk çağında başlayan, kronik gidiş gösteren ve hem etkilenen bireylerin hem de ailelerinin yaşam kalitesini ve sosyal uyumunu oldukça olumsuz etkileyen önemli bir bozukluktur. OSB'de dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), anksiyete bozuklukları ve duygudurum bozuklukları gibi komorbiditeler sık görülür (4). OSB'ye eşlik eden duygudurum bozukluğu varlığında olguların yaşam kalitesinin daha olumsuz etkilendiği bilinmektedir (5,6). Bipolar bozukluk (BB) kronik gidiş gösteren, duygudurum ve enerjide dalgalanmalarla karakterize, olguları bilişsel ve işlevsel olarak etkileyen bir durumdur (7). Eşlik eden duygudurum bozuklukları fark edilmediğinde uygun tedavinin verilmemesine bağlı olarak tedavi direnci ve ilaç ile indüklenen duygudurum atakları gibi durumlar görülebilir. Sonuç olarak olgunun ve ailesinin yaşam kalitesinde ve okul devamlılığında ciddi düşüşlere yol açar. Bununla birlikte OSB tanılı olgularda BB'yi tanılamak kolay olmamaktadır. İrritabilite şikayeti ile gelen çok sayıda OSB tanılı olgu vardır ve bu olgularda depresyon, hipomani/mani varlığı ve ayırıcı tanısının yapılması önemlidir. OSB tanılı olguların duygudurumlarının mevsim geçişlerine bağlı olarak değişebildiği bilinmektedir. Bu durumun da BB ile ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir. Bu ayırıcı tanıyı yapabilmek - OSB tanılı bireylerin kendilerini ifade etme etme güçlüğü de göz önünde bulundurulduğunda- her zaman mümkün olamamaktadır. Bu sebeple OSB tanılı hastalarda BB eştanısının koyulmasında yardımcı olabilecek biyobelirteçlerin olması klinik açıdan faydalı olabilir. OSB'nin oluşumunda büyük ölçüde genetik, ve belirli ölçüde çevresel faktörlerin rol oynadığı bildirilmekte birlikte etiyolojisi henüz netlik kazanmamıştır (8). OSB tanılı vakalarda BB görülme oranının sağlıklı popülasyona göre daha yüksek olması olası ortak patofizyolojik mekanizmaların olabileceğini akla getirmektedir. Biyokimyasal belirteçler birlikte ortaya çıkan hastalıkların muhtemel patofizyolojik ve nörobiyolojik mekanizmalarının anlaşılması konusunda da yardımcı olabilir. Son yapılan araştırmalar büyüme faktörleri ve nörotrofik faktörlerin çeşitli nöropsikiyatrik hastalıkların patofizyolojisindeki rolü üzerinde durmuştur (9,10,11,12). OSB ve BB bu alanda ilgi konusu olan hastalıklardandır ve bu hastalıklarla ilgili alanda artan sayıda çalışma olduğu görülmektedir (13,14,15).

Büyüme faktörleri, beyin dahil tüm vücut dokularında doku gelişimini, hücrenin akıbetini, göçünü ve hayatta kalmasını düzenleyen sitokinlerdir (16). En çok çalışılan büyüme faktörlerinden bazıları beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), epidermal büyüme faktörü (EGF), vasküler büyüme faktörü (VEGF), transforming büyüme faktörü beta (TGF-b) ve sinir büyüme faktörü (NGF)'dür. Bu moleküller, embriyonik ve postnatal aşamalarda güçlü bir hücresel kontrol sağlar. Büyüme faktörlerinin ifade düzenindeki küçük değişiklikler beyin gelişiminin aşamalarını etkileyebilir. Erken dönemde olan bu küçük değişiklikler ileri aşamalarda çeşitli nöropsikiyatrik durumların ortaya çıkmasına sebep olabilir (12). Ayrıca büyüme faktörleri düzeylerinin psikiyatrik hastalıkların şiddeti ve klinik gidişatları ile ilgili olduğu düşünülmektedir (12,17). FGF'ler ve VEGF'ler, anjiyojenik faktörler olarak tanımlanır ve merkezi sinir sistemi dahil olmak üzere tüm vücutta vasküler gelişim ve işlev için önemli olduğu kabul edilir (18). FGF-2 (aynı zamanda temel-FGF olarak da bilinir), erken embriyonik gelişimde eksprese edilir ve doku büyümesi, farklılaşması ve anjiyogenezde yaygın olarak yer aldığı ileri sürülür (19). IGF, büyümeyi indükleyen geniş spektrumlu bir faktördür, ayrıca merkezi sinir sisteminde (MSS) sinir dokularının büyümesinde, gelişmesinde ve yeniden şekillenmesinde önemli bir koruyucu rol oynar (20,21,22). VEGF, IGF-1 ve FGF-2 düzeyleri literatürde OSB ve BB'yi de içeren çeşitli psikiyatrik hastalıklarda araştırılmış olup sağlıklı kontrollere göre anlamlı farklılık bulan çalışmalar mevcuttur. Örneğin mani dönemindeki bipolar bozukluk hastalarında FGF-2, NGF, VEGF ve IGF-1 düzeyini araştıran çalışmalar, sağlıklı kontrollere göre bu faktörlerin düzeylerini daha yüksek bulmuştur (12,23,24). Yapılan bir metaanalizin sonuçları, BB ve MDB hastalarının periferik IGF-1 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermektedir (22). Emanuel ve arkadaşları VEGF düzeyini OSB grubunda sağlıklı kontrollere göre düşük bulmuşken, Şimşek ve arkadaşları yine OSB tanılı grubu sağlıklı kontrollerle karşılaştırmış ve iki grup arasında VEGF düzeyinde anlamlı farklılık bulmamış ancak OSB grubunda IGF-1 düzeyini anlamlı yüksek bulmuştur (25,26). Esnafoğlu ve arkadaşları 60 OSB tanılı vakayı 40 sağlıklı kontrolle karşılaştırmış ve FGF-2 düzeyini OSB tanılı grupta daha düşük bulmuştur (27). Literatüre bakıldığında büyüme faktörü düzeylerinin çeşitli nörogelişimsel ve psikiyatrik hastalıklarda araştırma konusu olduğu görülmektedir. OSB tanılı ve BB tanılı vakalarda büyüme faktörlerini araştıran çalışmalar mevcuttur; ancak literatür incelendiğinde OSB ve BB eştanısı olan olgularda bu faktörlerin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Bu kesitsel çalışmada OSB tanılı olgularda BB gelişimi ile VEGF, IGF-1 ve FGF-2 faktörlerinin olası rolünün incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışma, BB tanılı olgularda serum VEGF, IGF-1 ve FGF-2 düzeylerinin incelenmesini ve kontrol grubu ile arasında anlamlı farklılık olup olmadığını araştırmayı amaçlamaktadır. Ayrıca olguların CARS, SDKL, ÇUBÖ, ÇİYKÖ, CGI ve CGAS ölçeklerinin puanları ile büyüme faktörü düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı da araştırılacaktır.

Hipotez

Çalışma başlangıcındaki hipotezimiz; BB için biyomarker olabilecek VEGF, IGF-1 ve FGF-2 faktörlerinin serum düzeylerinin OSB'ye eşlik eden BB tanılı vaka grubunda, kontrol grubundan daha yüksek bulunmasıdır. Ayrıca BB şiddeti arttıkça bu faktörlerin düzeyinin de artması beklenmektedir. Benzer bir şekilde, OSB ve BB eştanılı olan vakalarda davranış problemlerinin daha fazla olmasını da öngörerek, sorunlu davranışlar arttıkça bu faktörlerin serum düzeylerinin de artması beklenmektedir.

Araştırmanın Önemi

OSB sık görülen nörogelişimsel bozukluklardan biridir ve eşlik eden BB genel popülasyona göre OSB tanılı olgularda daha sık görülmekte ve olguların yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Bununla birlikte klinik olarak OSB tanılı bir olguya BB tanısını koymak kolay olmamakta ve bu durum olguların doğru tedaviyi almalarını güçleştirmektedir. OSB tanılı olgularda BB gelişimi ile bahsi geçen faktörlerin ilşkisinin aydınlatılması, OSB ve BB ile ilgili muhtemel patofizyolojik ve nörobiyolojik mekanizmaların anlaşılması açısından faydalı olacaktır. Ayrıca bu çalışma OSB tanılı vakalarda BB'nin tanılanması, prognozu ve tedavisini araştıran gelecekteki çalışmalara altyapı oluşturabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) sosyal ve iletişimsel alanlarda belirgin yetersizlikler ve basmakalıp davranışlar ve/veya sınırlı ilgi alanları ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur (1). Otizm kelimesinin kökeni antik yunanda ‘’kendi’’ anlamına gelen ‘’authos’’ kelimesinden gelir. ‘’Otizm’’ kelimesi ilk kez Bleuler tarafından 1911 yılında şizofreni hastalarının dış dünyadan kopukluğu semptomunu tanımlamak için kullanılmıştır (28). Bu kavramı günümüzde kullandığımız şekline evrilten ise 1943 yılında Leo Kanner olmuştur. Öncesinde “çocukluk çağı şizofrenisi”, “erken başlangıçlı şizofreni” ya da “çocukluk çağı psikozu” olarak tanınan otizm, ilk kez Kanner’la birlikte şizofreniden farklı bir bozukluk olarak ele alınmıştır. Kanner 1943’te yayımlanan “Affektif İletişimin Otistik Bozuklukları” başlıklı yazısında, benzer özelliklere sahip 8 erkek ve 3 kız olmak üzere 11 vakayı “infantil otizm” kavramı ile değerlendirmiş, vakaların ortak özelliklerini diğer insanlarla iletişim kurma ile ilgili yetersizlikler, ekolali, değişime direnç, aynılıkta ısrar, ipuçlarını ön görmede zorluklar, gecikmeli konuşma, zamirlerin uygunsuz kullanımı, olağandışı prozodi ve yineleyici davranışlar olarak tanımlamıştır (29,30).

O zamanlar daha az dikkat çekmesine rağmen, Hans Asperger de benzer yıllarda belirgin sosyal güçlükleri, olağandışı sınırlı ilgileri ve iyi sözel becerileri olan erkek çocuklarla ilgili rapor yayınlamıştır. Otizmin gelişimsel bir durum olarak önemini vurgulayan Kanner'ın aksine Asperger, “otistik psikopati” adını verdiği klinik tabloda kişilik bozukluğuna daha çok benzeyen davranışları tanımlamış ve vakalarının babalarının da benzer sorunlar gösterdiğini bildirmiştir (30,31). Asperger’in bu raporu ‘’geniş otizm fenotipi’’ ile ilgili tartışmalara temel oluşturmuştur (32). Daha sonra benzer özellikler gösteren vakalar ‘’Atipik çocuk’’ gibi farklı tanımlamalar altında sınıflandırılmış, benzer özellikler gösteren vaka çalışmaları yayınlanmıştır (33). 1979 yılında ise Wing ve Gould ilk kez otizmi bir “spektrum bozukluğu” olarak tanımlamış ve etkilenen bireylerde belirtilerin farklı şiddet ve çeşitlilikte ortaya çıkabileceğini belirtmiştir (34).

Otizm uluslararası tanılama sistemine ilk olarak ICD-8’de (International Classification of Diseases 8th Edition) şizofreni alt gruplarından birisi olarak girmiştir. Şizofreniden ayrı bir

durum olarak çeşitli yayınlarda ele alınmasına rağmen DSM'nin (The Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders) 1952 ve 1968'deki birinci ve ikinci versiyonlarında da şizofreni ile ilişkilendirmeye devam edilmiştir. Uzun yıllar çocukluk çağı şizofrenisinden ayrılamayan otizm, ayrı bir bozukluk olarak DSM tanılama sistemine ilk kez 1980 yılında DSM- III'te girebilmiş, ''Yaygın Gelişimsel Bozukluklar" başlığı altında sınıflandırılmış ve belirtilerin başlangıcı için 30 ay sınırı ile birlikte diğer insanlara tepki vermede yetersizlik, dil gelişiminde belirgin gerilik, tuhaf konuşma kalıpları, değişime direnç ve çevreye tuhaf tepkiler olmak üzere altı tanı kriterinin tamamının karşılanması şartı getirilmiştir. 1987'de revize edilen versiyonu olan DSM-III-R'de ise "Erken Bebeklik Otizmi", "Çocukluk Başlangıçlı Yaygın Gelişimsel Bozukluklar" ve "Atipik Yaygın Gelişimsel Bozukluklar" alt kategorileri tanımlanmış, başlangıç için yaş sınırı kaldırılarak, 3 temel alandaki (sosyal karşılıklılık, iletişim ve sınırlı ilgi alanları ve/veya yineleyici davranışlar) 16 kriterden 8'inin varlığı halinde tanı konulabileceği belirtilmiştir (35).

Daha sonra 1994 yılında yayınlanan DSM-IV'te otizm ''Yaygın Gelişimsel Bozukluklar'' başlığı altında; Otistik Bozukluk, Asperger Sendromu, Rett Sendromu, Çocukluk Çağı Dezintegratif Bozukluğu ve Başka Türlü Adlandırılamayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk olarak beş ayrı alt kategoride tanımlanmış, her biri için ayrı tanı kriterleri belirlenmiştir. DSM-IV klinik pratikte uzun yıllar kullanılmasına rağmen aynı hastaya farklı klinisyenler tarafından farklı tanılar konulabilmesi, alt kategoriler arasındaki sınırların belirsizliği, zaman içinde tanılar arasında geçişlerin görülebilmesi gibi nedenlerle eleştirilere maruz kalmıştır (36, 37).

Güncel kılavuz olan DSM-V'te (2013) ise birçok alanda köklü değişikliklere gidilmiş, bozukluğun şiddetinin ve ortak etiyolojik faktörlerin ön plana çıkarıldığı bir yaklaşım hedeflenmiştir. DSM-IV'te mevcut olan Otistik Bozukluk, Asperger Sendromu, Çocukluk Çağı Dezintegratif Bozukluğu ve Başka Türlü Adlandırılamayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk tanıları birleştirilerek ''Otizm Spektrum Bozuklukları'' tanısı altında "Nörogelişimsel Bozukluklar" ana başlığı içerisinde birleştirilmiştir. Rett Sendromu, MECP2 gen lokusundaki mutasyonla ilişkisinin aydınlatılması ve diğer Yaygın Gelişimsel Bozukluklar'dan farklı bir klinik gidişata sahip olması nedeniyle bu kılavuzdan çıkarılmıştır. DSM-5'te spektrum kavramı ön plana çıkarılarak, otizmin farklı etiyolojik faktörlere bağlı olarak ortaya çıkabilen, ortak klinik belirtileri ve görünümleri olup farklı şiddetlerde seyredebilen bir durum olduğunu vurgulanmıştır. DSM-5'le gelen bir diğer önemli yenilik sosyal etkileşimde kısıtlılık, karşılıklı iletişimde yetersizlik ve sınırlı ilgi alanları ve/veya yineleyici davranışlar olarak tanımlanan üç kriterin iki ana kritere indirgenmesi olmuştur. Buna göre sosyal etkileşimdeki kısıtlılık ve

sosyal iletişim bozukluğu alt kriterleri birleştirilerek A kriteri, tekrarlayıcı ilgi alanları ve kısıtlayıcı davranışlar ise B kriteri olacak şekilde iki ana grup oluşturulmuştur (1).

2.1.2. DSM-5 Otizm Spektrum Bozukluğu Tanı Ölçütleri

A. Şimdi veya geçmişte farklı şekillerde görülen toplumsal iletişim ve toplumsal etkileşimde sürekli yetersizliğin olması

1) Sosyal-duygusal karşılık vermede yetersizlik (örn. sıradışı toplumsal yakınlaşma, karşılıklı konuşmada güçlük; ilgilerini, duygularını veya duygulanımını paylaşmada yetersizlik, sosyal etkileşime cevap verememe gibi yetersizlikler)

2) Sosyal etkileşim için kullanılan sözel olmayan iletişimsel davranışlarda yetersizlik (örn. sözel ve sözel olmayan iletişimde yetersizlikler, sıra dışı göz kontağı, beden dili veya jestleri anlamakta veya kullanmakta yetersizlik; yüz ifadesi ve beden dilinde bariz eksikler)

3) İlişkileri geliştirmekte, devam ettirmekte ve anlamakta güçlük, (örn. farklı toplumsal ortamlara uygun davranamamak, hayali oyunda yetersizlik, arkadaş edinememe ve arkadaşa ilgi duymama gibi)

Şu anki şiddeti: Şiddet sosyal iletişimsel alanda yetersizlikler ve kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlara göre belirlenir.

B. Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı ile kendini gösteren, şu an veya geçmişte sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar, ilgiler ya da etkinliklerin olması

1) Basmakalıp veya tekrarlayıcı motor hareketler, nesne kullanımı veya konuşma (Basit motor stereotipiler, oyuncakları dizme veya çevirme, ekolali, kendine özgü cümleler)

2) Aynılıkta ısrarcılık, rutinlere sıkı sıkıya bağlı olma veya ritüelleşmiş sözel ve sözel olmayan davranışlar, (önemsiz değişikliklerde aşırı kaygı, geçişlerde zorlanma, katı düşünce tarzı, selamlaşma ritüelleri, her gün aynı yolu veya aynı yemeği tercih etme gibi)

3) Konu veya yoğunluk açısından sıradışı sınırlı, sabit ilgiler (sıradışı nesnelere anormal aşırı bağlılık, aşırı tekrarlayıcı veya sınırlı ilgiler)

4) Duyusal olarak aşırı ya da az duyarlılık veya uyaranların duyusal boyutuna aşırı ilgi (acıya/sıcağa aşırı duyarsızlık, belirli ses veya dokunuşlara karşı beklenmeyen tepki, nesneleri aşırı koklama veya onlara aşırı dokunma, ışık veya hareketle görsel olarak çok meşgul olma.)

Şu anki şiddeti: Şiddet sosyal iletişimsel alandaki yetersizlikler ve kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlara göre belirlenir.

C. Belirtiler erken gelişim dönemlerinde mevcut olmalı (toplumsal beklenti sınırlarını aşıncaya dek fark edilmemiş veya daha sonra öğrendiği yollarla gölgelenmiş olabilir.)

D. Belirtiler sosyal, mesleki ve başka önemli alanlarda klinik olarak anlamlı düzeyde işlev kaybına yol açmalıdır.

E. Bu bozukluk zihinsel yetersizlik veya genel gelişimsel gerilik sebebi ile olmamalıdır.

DSM-5'e göre OSB tanısı konulabilmesi için A tanı ölçütlerinin hepsi ve B tanı ölçütlerinin en az ikisinin karşılanmış olması gerekmektedir (1).

2.1.3. Epidemiyoloji

Otizm tanımlandıktan sonra yapılan ilk epidemiyolojik çalışmalara baktığımızda 4/10.000 gibi oldukça düşük oranlar göze çarpmaktadır (38) ve uzun yıllar boyunca otizm toplumda seyrek olarak görülmekte olan bir durum olarak bilinmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar ise otizmin prevalansının düşük olmadığını ifade etmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nin (ABD) Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin (Center for Disease Control, CDC) 2002, 2008, 2012 ve 2014 yıllarında yaptıkları toplum tabanlı çalışmaların raporlarına bakıldığında OSB'nin görülme sıklığı sırasıyla 1/150, 1/88, 1/68 ve 1/59 olarak belirlenmiştir (39,40). Daha güncel olan çalışmalara baktığımızda, aynı merkez tarafından 8 yaşındaki çocuklar arasında yürütülen 2018 yılına ait çalışmada bu oran 1/44 olarak belirlenmiş ve erkeklerde görülme sıklığının kızlara göre 4,2 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (41). OSB'nin prevalansındaki yıllar içindeki bu artışın nedeni tam olarak bilinemese de, muhtemel sebepler olarak tanı kriterlerinin zaman içindeki değişimi, klinisyenlerin hastalık hakkındaki bilgisinin, farkındalığının ve tecrübesinin artması, tanı ve tedavi merkezlerine daha kolay erişim imkanı ile başvuru sayılarının artması, tanı sırasında kullanılan değerlendirme araçlarının gelişim

göstermesi ve bunların yanı sıra epidemiyolojik araştırmaların metodolojik dizaynlarındaki farklılıklar sayılabilir. Ayrıca çevresel faktörlerin de bu artışa sebep olabileceği düşünülmekte; gebelikte sigara kullanımı, preterm doğum sayılarının artışı ve ebeveyn olma yaşının günümüzde artmış olması gibi durumlar göz önünde bulundurularak, konu ile ilgili ileri araştırmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir (42).

2.1.4. Klinik Özellikler

OSB'li bireyler birbirinden çok farklı olsa da, OSB kültür, ırk, etnik köken veya sosyoekonomik gruptan bağımsız olarak iki alanda temel özelliklerle karakterize edilir: sosyal iletişim ve kısıtlı, tekrarlayan törensel hareket ve davranışlar (43). Bu belirtiler genelde erken çocukluk döneminde başlar ancak otizmin şiddeti, otizmli bireyin gelişimsel özellikleri ve komorbidite durumlarına bağlı olarak her zaman bu dönemde fark edilemeyebilir (44).

0-1 yaş arasında OSB belirtileri:

0-1 yaş arası OSB belirtilerinin çok belirgin olmaması nedeniyle, ailelerin bu durumdan şüphelenmesi oldukça zordur. Yine de bu dönemde tipik gelişen çocuklara göre bazı farklılıklar görmek mümkündür. Sosyal iletişim ve etkileşim ile ilgili olarak: sosyal gülümsemenin az olması ya da olmaması, nötr duygulanım, sevinç ifadesi göstermede kısıtlılık, ortak dikkatin olmayışı, kucağa alınmaktan hoşlanmama, anormal yüksek tonda cıyaklama ve babıldamanın olmayışı sayılabilir. Duyusal uyaranlara karşı tepkisizlik veya fazla tepki gösterme, eklem bölgelerinde hipotoni ve genel motor gelişim gecikmesi gibi belirtiler de bildirilmiştir (45). Bu yaş grubunda normal gelişim gösteren yaşıtlarından gerilik veya belirli alanlarda sapmalar OSB riskini değerlendirmek için önem arz etmektedir.

1-2 yaş arası OSB belirtileri:

Aslında OSB'li bireylerin çoğunluğunda belirtiler doğumdan itibaren mevcuttur; ancak OSB tanılı çocukların büyük bir kısmında semptomlar bu dönemde fark edilmeye başlar. Olguların yaklaşık 1/3lük kısmında ise bu döneme kadar normal gelişim görülürken, daha sonra kazanılmış becerilerde gerileme görülür (46). OSB'li çocuklar bu dönemde yeterli göz teması kuramayabilir ya da uzun süren tuhaf bakışları olabilir. İnsanlara tepki vermeme, sosyal etkileşime girme konusunda gerilik, seslenildiğinde ismine bakmama, nesne ya da oyuncaklara insanlardan daha fazla ilgili olma, bakımverenine ilgi göstermeme, taklit becerisinde yetersizlik, basit yönergeleri alamama, duygu dışavurumunda kısıtlılık, oyuncaklarla amacına uygun şekilde oynamama, oyuncağın belirli parçasına odaklanma ve konuşmada yaşıtlarına göre gerilik gibi belirtiler görülebilir (47).

2-3 yaş arası OSB belirtileri:

Ailelerin en sık başvuru sebebi bu dönemde konuşma gecikmesi şikayeti ile olur. Eşlik eden diğer belirtiler akranlarına katılma, akranları ile oynama konusunda isteksizlik, yalnız başına kalmayı tercih etme, göz temasının yetersizliği ya da tuhaflığı, ismine tepki vermede yetersizlik, senaryolu oyun oynayamama, hayali oyun ve taklit becerilerinde eksiklik ya da yokluk, monoton ses tonu, kısıtlı ilgi alanları, sallanma, kanat çırpma ve kendi etrafında dönme gibi basmakalıp tekrarlayıcı hareketler görülmesi olabilir (45).

Okul çağında OSB belirtileri:

Bu dönemde OSB tanılı çocuklar birbirlerinden oldukça farklı klinik görünümler sergileyebilirler. Bu durum özellikle yüksek işlevli otizm olarak bilinen, dil becerileri ve zeka bakımından daha iyi gelişmiş olan grubun sosyal beceriler ve özbakım becerileri açısından gelişme göstermesi ancak otizm belirtilerinin daha şiddetli seyrettiği grupta bakımverene bağlılığın devam etmesinden kaynaklanabilir. Bu dönemde özel eğitim ve gelişimsel ilerleme sayesinde birtakım ilerlemeler görülebilir ancak otizm belirtilerinin önemli bir kısmı da devam eder. Okula başlamayla birlikte çevresel beklentilerin de artmasıyla normal gelişim gösteren çocuklarla OSB tanılı çocuklar arasındaki fark daha da görünür hale gelmeye başlar. Okula uyumla ilgili sorunlar görülebilir. Konuşma becerisi gelişmiş olan grupta soyut ve mecazi ifadeleri anlayamama, zamirleri yanlış kullanma, dilin vurgularını anlayamama gibi zorluklar iletişimde kısıtlılığa ve dilin günlük kullanımıyla ilgili sorunlara yol açabilir (48).

2.1.5. Eşlik Eden Bozukluklar

Otizmde komorbid durumlar sık görülmektedir. Eşlik eden komorbid psikiyatrik durumlar bireyin günlük işlevselliğini bozmakta, OSB tanılı bireyin ve ailesinin hayat kalitesini oldukça etkilemektedir. Bu nedenle klinisyenlerin komorbid durumları ele alması ve gerekirse tedavi sürecini başlatması oldukça önemlidir; ancak OSB'de komorbid durumların doğru tanılanması belirsiz semptom sunumu, tanısal gölgeleme ve semptomların örtüşmesi veya birbirlerini maskelemesi gibi sebeplerle zor olmaktadır. Yaş, entelektüel işlevsellik, verbalizasyon, cinsiyet gibi faktörler de birlikte ortaya çıkan semptomların sunumunu etkileyebilir. Yine aileden doğru bir şekilde anamnez alınabilmesi de çok önemlidir; bu sebeple bakımverenin mental ve psikiyatrik durumu da eşlik eden tanının doğru tespitini etkileyen faktörlerdendir.

OSB tanılı çocuk ve ergenlerin %70-72'sine en az bir psikiyatrik bozukluğun eşlik ettiği ve neredeyse %50'sinde birden fazla tanının komorbid olarak bulunduğu bilinmektedir. En sık eşlik eden psikiyatrik bozukluklar arasında zihinsel yetersizlik, DEHB, KOKGB, kaygı bozuklukları, duygudurum bozuklukları ve OKB sayılabilir (50-52). OSB'li bireylerin %32'sinin eşlik eden zihinsel yetersizliği olmasına rağmen (53), bu bireyler OSB'de birlikte ortaya çıkan psikiyatrik bozuklukları inceleyen literatürde nispeten yetersiz temsil edilmektedir (54). Bunun nedeni, birlikte ortaya çıkan semptomlara ilişkin sınırlı içgörüden veya bu semptomları iletme zorluğundan kaynaklanan değerlendirmedeki zorluklar olabilir.

Otizmi olan kişiler için, birlikte ortaya çıkan psikiyatrik durumlara sahip olmak, artan ölüm riski de dahil olmak üzere daha kötü uzun vadeli sonuçların olasılığını artırır. Örneğin, otizm ve DEHB'nin birlikte ortaya çıkması, tek başına otizme sahip olmaktan daha fazla uyumsal işlevselliğin, sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin ve yürütücü işlevlerin bozulması ile ilişkilidir. Benzer şekilde, otizmli bireylerde birlikte ortaya çıkan kaygı, sosyal iletişim bozuklukları, duyusal özellikler ve tekrarlayan davranışlar dahil olmak üzere otistik semptomları arttırır ve depresyon gelişimi ile ilişkili olabilir, intihar riskini arttırabilir ve erken yaşta ölüme sebep olabilir (55).

2019 yılında yayınlanan bir meta-analizde OSB'ye eşlik eden psikiyatrik hastalık oranlarının prevalansları dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu için %28, anksiyete bozuklukları için %20, uyku-uyanıklık bozuklukları için %13, yıkıcı, dürtü kontrolü ve davranış bozuklukları için %12 ; depresif bozukluklar için %11 ; obsesif-kompulsif bozukluk için %9; bipolar bozukluklar için %5; ve şizofreni spektrum bozuklukları için %4 şeklinde

bulunmuştur. Bu metaanalizin sonucunda birlikte ortaya çıkan psikiyatrik durumların OSB'de genel popülasyondan daha yaygın olduğu vurgulanmıştır (56).

Komorbid psikiyatrik durumların yanında, tıbbi durumlar da OSB tanılı çocuklarda normal gelişim gösteren yaşıtlarına göre daha fazla eşlik edebilmektedir. OSB tanılı bireyler epilepsi, gastrointestinal problemler, uyku-iştah bozuklukları, genetik, nörolojik, metabolik hastalıklar bakımından risk altındadır (57,58). Eşlik eden tıbbi hastalık durumunda multidisipliner yaklaşım önem arz etmektedir.

2.1.5.1. Bipolar Bozukluk

Bipolar Bozukluk OSB tanılı kişilerde görülebilen en şiddetli psikiyatrik bozukluklardan biridir (59). DSM-5'te bipolar-I, bipolar-II ve siklotimik bozukluk olarak sınıflandırılır. Bipolar I kişi depresyon geçirsin veya geçirmesin en az bir manik dönem geçirdiği klasik manik-depresif bozukluğu temsil eder. Bipolar II bozukluğu en az 1 major depresif dönem ve en az 1 hipomanik dönem varlığında teşhis edilir. Siklotimik bozukluk, en az 2 yıllık duygudurum dalgalanmaları öyküsü olan daha hafif bir bipolar bozukluğu temsil eder. DSM-5 ayrıca 3 grubun da kriterlerini tam karşılanmadığı durumlarda diğer tanımlanmış bipolar ve ilgili bozukluklar kategorisine sahiptir.

DSM-5 Bipolar Bozukluk için tanı kriterleri:

Bipolar I Bozukluğu

Bipolar I bozukluğu tanısı koyabilmek için, bir mani dönemi için aşağıdaki tanı ölçütlerinin karşılanmış olması gerekir. Mani döneminin öncesinde ya da sonrasında hipomani ya da majör depresyon dönemleri bulunabilir.

Mani Dönemi

A. Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygu durumun ve amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte, olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin, en az bir hafta (ya da hastaneye yatırılmayı gerektirmişse herhangi bir süre) süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunması.

B. Duygudurum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte ya da etkinlikte artma olduğu dönem boyunca, Aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha çoğu) (irritable duygu durum varsa dördü) belirgin derecede vardır ve bunlar olağan davranışlardan önemli ölçüde değişiktir:

1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.
2. Uyku gereksiniminde azalma (örn. yalnızca üç saatlik bir uykuyla kendini dinlenmiş olarak duyumsar).
3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.

4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbirleriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı.

5. Dikkat dağınıklığı (kişinin dikkati, önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla dağılır) olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir.

6. Amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal olarak, işte ya da okulda ya da cinsel bağlamda) ya da psikomotor ajitasyon (ajitasyon) (bir amaca yönelik olmayan anlamsız etkinlik).

7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma (örn. aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da gereksiz iş yatırımları yapma).

C. Duygudurum bozukluğu, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir düşmeye neden olacak denli ya da kişinin kendisine ya da başkalarına bir kötülüğünün dokunmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek denli ağırdır ya da psikoz özellikleri vardır.

D. Bu dönem, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç, başka bir tedavi) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Not: Antidepresan tedavi (örn. ilaç tedavisi, elektrokonvülsif terapi) sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir mani dönemi, bir mani dönemi için, dolayısıyla bipolar I bozukluğu tanısı için yeterli bir kanıttır.

Not: A-D tanı ölçütleri bir mani dönemini oluşturur. Bipolar I bozukluğu tanısı konabilmesi için yaşam boyu en az bir kez mani dönemi geçirilmiş olması gerekir.

Hipomani Dönemi

A. Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygudurumun ve etkinlikte ve içsel güçte, olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin, en az dört ardışık gün süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunması.

B. Duygudurum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte ya da etkinlikte artma olduğu dönem boyunca, Aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha çoğu) (irritable duygu durum varsa dördü) sürmüştür, bunlar olağan davranışlardan önemli ölçüde değişik ve belirgin derecede olmuştur;

1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.

2. Uyku gereksiniminde azalma (örn. yalnızca üç saatlik bir uykuyla kendini dinlenmiş olarak duyumsar).

3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.

4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbirleriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı.

5. Dikkat dağınıklığı (kişinin dikkati, önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla dağılır) olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir.

6. Amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal olarak, işte ya da okulda ya da cinsel bağlamda) ya da psikomotor ajitasyon .

7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma (örn. aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da gereksiz iş yatırımları yapma).

C. Bu dönem, kişinin belirtisiz olduğu zamanlarda olduğundan çok daha değişik, işlevsellikte belirgin bir değişikliğin görüldüğü bir dönemdir.

D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikte olan değişiklik başkalarınca gözlenebilir.

E. Bu dönem, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir düşmeye neden olacak denli ya da kişinin kendisine ya da başkalarına bir kötülüğünün dokunmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek denli ağır değildir. Psikoz özellikleri varsa, söz konusu dönem, tanım olarak, mani dönemidir.

F. Bu dönem, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç, başka bir tedavi) fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Not: Antidepresan tedavi (örn. ilaç tedavisi, elektrokonvülsif terapi) sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir hipomani dönemi, bir hipomani dönemi tanısı için yeterli bir kanıttır. Ancak bir ya da iki belirti (özellikle antidepresan kullanımından sonra ortaya çıkan çabuk kızmada artış, sinirlilik ya da ajitasyon belirtileri) bir hipomani dönemi tanısı için ne yeterli sayılmalı, ne de bipolar bozukluğa yatkınlığın bir göstergesi olarak görülmelidir.

Not: A-F tanı ölçütleri bir hipomani dönemini oluşturur. Bipolar I bozukluğunda hipomani dönemleri sık görülür, ancak bipolar I bozukluğu tanısı konabilmesi için hipomani dönemlerinin olması gerekli değildir.

Majör Depresyon Dönemi

A. Aynı iki haftalık dönem boyunca, Aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da daha çoğu) bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur; bu belirtilerden en az biri ya (1) çökkün duygu durum ya da (2) ilgisini yitirme ya da zevk almamadır.

Not: Açıkça başka bir sağlık durumuna bağlı belirtileri kapsamayın.

1. Çökkün duygu durum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir (örn. üzüntülüdür, kendini boşlukta hisseder ya da umutsuzdur) ya da bu durum başkalarınca gözlenir (örn. ağlamaklı görünür). (Not: Çocuklarda ve ergenlerde kolay kızan bir duygu durum olabilir.)

2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur (öznel anlatıma göre ya da gözlemle belirlenir).

3. Kilo vermeye çalışmıyorken (diyet yapmıyorken) çok kilo verme ya da kilo alma (örn. bir ay içinde ağırlığının % 5 ’inden daha çok olan bir değişiklik) ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma. (Not: Çocuklarda beklenen kilo alimim sağlayamama göz önünde bulundurulmalıdır.)

4. Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma.

5. Neredeyse her gün, psikomotor ajitasyon ya da yavaşlama (başkalarınca gözlenebilir; yalnızca öznel dinginlik sağlayamama ya da yavaşladığı duygusu taşıma olarak değil).

6. Neredeyse her gün, bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması (enerji düşüklüğü).

7. Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısal olabilir) (yalnızca hasta olduğundan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil).

8. Neredeyse her gün, düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama (öznel anlatıma göre ya da başkalarınca gözlenir).

9. Yineleyici ölüm düşünceleri (yalnızca ölüm korkusu değil), özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme (intihar) düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama.

B. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

C. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Not: A-C tanı ölçütleri bir majör depresyon dönemini oluşturur. Bipolar I bozukluğunda majör depresyon dönemleri sık görülür ancak bipolar I bozukluğu tanısı konabilmesi için böyle dönemlerin olması gerekli değildir.

Bipolar I Bozukluğu

A. En az bir mani dönemi için tanı ölçütleri karşılanmıştır (yukarıda “Mani Dönemi” başlığının altında yer alan A-D tanı ölçütleri).

B. Mani ve majör depresyon dönem(ler)inin ortaya çıkışı Şizoaffektif bozukluk, şizofreni, Şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer bipolar ve ilişkili bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

Bipolar II Bozukluğu

A. En az bir hipomani dönemi için (yukarıda “Hipomani Dönemi” başlığının altında yer alan A-F tanı ölçütleri) ve en az bir majör depresyon dönemi için (yukarıda “Majör Depresyon Dönemi” başlığının altında yer alan A-C tanı ölçütleri) tanı ölçütleri karşılanmıştır.

B. Hiçbir zaman bir mani dönemi geçirilmemiştir.

C. Hipomani ve majör depresyon dönem(ler)inin ortaya çıkışı Şizoaffektif bozukluk, şizofreni, Şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer bipolar ve ilişkili bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

D. Depresyon belirtileri ya da depresyon ve hipomani dönemleri arasında sık gidip gelmelerin neden olduğu öngörülemezlik durumu, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur. (60)

OSB ve BB ile ilgili son yıllarda artan çalışmalar mevcuttur. Öncesinde OSB’lilerin geliştirdikleri semptomların çoğunluğu OSB ile ilgili veya OSB tanısına nazaran önemsiz kabul edilip, sonradan veya ikincil-üçüncül ortaya çıkan durumlara yeterince önem verilmemiştir (61); ancak daha sonraları olasılıkla bu ek durumların OSB tanılı çocuk ergen ve ailesinin hayat kalitesini ve işlevselliğini oldukça etkilediği fark edilerek literatürde daha fazla yer verilmiştir.

Saldırganlık, irritabilite ve kendine zarar verme, OSB tanısı alan çocuklarda en sık başvuru nedenlerindendir. Bu davranışlar genellikle gelişimsel bozukluktan çok altta yatan psikiyatrik eştanı ve özellikle duygudurum bozukluklarından biri ile ilişkili olarak ortaya çıkar (62). OSB, uzun süreli yeti yitimi ile ilişkili olduğundan ve spesifik bir tedavisi olmadığından, BB gibi tedavi edilebilir komorbid durumların saptanması ve uygun tedavisi önemlidir.

OSB ve komorbid BB ile ilgili ilk olarak Wing 1981 yılında yayınladığı Asperger tanılı olguların vaka serisinde %22,2 affektif hastalık ile birliktelik tanımlamıştır (63). Daha sonra 1985 yılında Gilberg ‘’Asperger's syndrome and recurrent psychosis’’ adıyla 14 yaşında Asperger sendromu ve hafif zihinsel yetersizliği olan olguda duygudurum bozukluğu semptomlarının geliştiğini yayınlamıştır (64).

Sonraki yıllarda (1997-2011) yapılan çalışmalar OSB'de BB komorbiditesinin prevalansını %0.7-27.3 aralığında bulmuştur (65-69). Oran aralığının bu denli geniş olması muhtemel çalışmaların yapıldığı ortam, dahil edilen yaş aralığı ve kullanılan tanı kriterleri ile ilgili gözükmektedir (70). Güncel çalışmalara baktığımızda, OSB tanılı bireylerde komorbid psikiyatrik bozuklukları inceleyen bir meta-analizde BB için tahmini prevalans %5 olarak bulunmuştur (71). 2022 yılında yapılmış bir popülasyon bazlı meta-analiz incelemesinde OSB'ye eşlik eden BB oranı %2 olarak bulunmuştur (72). Bir kohort çalışmasında da OSB tanılı 1014 kişi yaş ve cinsiyet açısında eşleştirilmiş 2028 kontrol ile karşılaştırılmış, OSB tanısının komorbidite açısından BB, depresyon ve anksiyete bozukluğu riskini arttırdığı bulunmuştur. Yine bu çalışmada OSB olan bireyler 30 yaşlarına geldiklerinde BB için tahmini kümülatif insidans oranı %7,3 olarak bulunmuştur (73).

Bu oranlar OSB tanılı çocukların duygudurumundaki değişiklikleri kolayca ifade edememesi, semptomlarının tam anlaşılamaması sebebiyle kesinleştirilemeyen tanılar da göz önünde bulundurulduğunda, normal gelişim gösteren çocuk ve ergen popülasyonuna (%1.8) göre oldukça yüksektir (74). OSB'li bireylerin sosyo-duygusal iletişimde eksikliklerin varlığı göz önüne alındığında, OSB'li sözel bireyler bile bu semptomların bildirilmesinde güçlük çekebilir (61). Ayrıca semptomların birbirini gizlemesi veya OSB'nin doğasında olan birtakım özelliklerin komorbid hastalığın semptomu sanılması da olasıdır. Örneğin, OSB'nin karakteristiği olan sosyal geri çekilme, sınırlı yüz ifadesi ve düzleştirilmiş duygulanım gibi semptomlar aynı zamanda depresyonun özellikleridir. OSB'nin bazı belirtileri de mani ile karışabilir. Örneğin patlayıcı tek yönlü uzun konuşmalar manideki logoreye benzer veyahut OSB'lilerde sınır tanımayan toplumsal katılım bazen hipomani veya manideki denetimsizliğe benzemektedir (75). Ayrıca OSB'li bireylerde aşırı harcama, kumar oynama veya aşırı alışveriş gibi tipik hipomanik davranışlar nadiren görülür. Davranış sorunları, sözlü saldırganlık, artan sosyal müdahalecilik, huzursuzluk vb. gibi başka biçimlerde ortaya çıkabilir (76). OSB'de maninin klinik görünümü genellikle aşırı hareketlilik, dikkat dağınıklığı, irritabilite, yıkıcı davranışlar, konuşmada artış, basınçlı konuşma, tedaviye uyumsuzluk, düşmanca duygular, duygudurum yükselmesi, grandiyözite, bazen psikotik belirtiler, cinsel içerikli konuşma ve davranışlarda artış şeklinde gözlenmektedir (77). Kimi olgularda manik epizod öncesi obsesif kompulsif belirtilerde artış olduğundan bahsedilmiştir (75).

Buna ek olarak OSB tanılı çocukların çoğunluğunda -özellikle mevsim geçişlerinde- duygudurumlarında oynamalar görülür. Bu durumda BB komorbiditesi akılda tutulmalıdır

ancak her zaman BB tanısını karşılayacak düzeyde olmayabilir. Eğer duygudurum değişimi dönemsel oluyorsa, instabilitesi varsa, semptomlarda ciddi artış görülüyorsa, ailede pozitif BB öyküsü varsa olgu BB açısından mutlaka değerlendirilmelidir. (75)

2.1.6. Etiyoloji

Otizm etiyolojik açıdan en fazla araştırılan hastalıklardan biridir. Önceden ‘’buzdolabı anneleri’’ gibi uygun olmayan ebeveyn tutumlarının otizme sebep olabileceği düşünülürken sonraki yıllarda otizmin bir beyin hastalığı olduğu ve biyolojik yönünün etiyoloji açısından ön planda tutulduğu görülmektedir. Günümüzde de otizmin etiyolojisi birçok araştırmanın konusu olmaya devam etmekte; ancak henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Literatürdeki genel kanı OSB’nin etiyolojisinde büyük ölçüde genetik ve belirli ölçüde çevresel birçok faktörün bir arada rol oynadığı, karmaşık-heterojen bir nörogelişimsel bozukluk olduğudur.

2.1.6.1. Genetik Etmenler

Etiyolojiyle ilgili yapılan araştırmalar, OSB’nin psikiyatrik bozukluklar içinde genetik geçişin en fazla görüldüğü bozukluklardan biri olduğunu ortaya koymaktadır. Aile ve ikiz çalışmalarından elde edilen veriler (78), varyansın yaklaşık %90'ının genetik faktörlere atfedilebildiğini ve bu bozukluğu genetik faktörlerden en çok etkilenen nöropsikiyatrik bozukluklardan biri haline geldiğini göstermektedir. Monozigot ikizlerde konkordans oranı %36-96 arasında iken, dizigotik ikizler için bu oran %0-27 arasındadır (79). Otizm tanılı kardeşi olan bireylerde otizm görülme sıklığının normal popülasyona göre 20-50 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (78). Bu noktada *geniş otizm fenotipi* kavramı da göze çarpmaktadır. Ebeveynler ve kardeşler genellikle OSB tanısı alacak düzeyde olmayan, gecikmiş sosyal gelişim, yakın arkadaşlıkların yokluğu, dil gecikmesi, dilin pragmatik-sosyal yönleriyle ilgili zorluklar ve mükemmeliyetçi veya katı bir kişilik tarzı gibi hafif otizm belirtileri gösterebilirler (80). Bu durum geniş fenotip olarak adlandırılır. OSB tanılı çocukların birinci derece akrabalarını otizm açısından inceleyen çalışmalar, geniş otizm fenotipi varlığını %12-20 olarak belirtmektedir (81).

Vakaların %10-20’sinde belirli genlerde mutasyon veya genetik sendromlarla birliktelik saptanmıştır. Otizm ile ilgili 1000 kadar gen bölgesi saptanmıştır ancak bunların işlevi tam

olarak bilinememektedir (82). Otizmin tanımlanmış genetik nedenleri; kromozomal anormallikler (%5), kopya sayısı değişiklikleri, submikroskopik delesyonlar ve duplikasyonlar (%10-20) ve tek gen bozuklukları (%5) olarak bildirilmiştir. OSB'li çocukların ancak % 20-25'inde standart tıbbi genetik değerlendirme teknikleri ile genetik bir neden saptanabilmektedir (83).

2.1.6.2. Epigenetik Etmenler

Epigenetik, özellikle genlerin metilasyonu ve histonların modifikasyonu olmak üzere, genetik kodu değiştirmeden gen ekspresyonunu etkileyen süreçleri ifade eder (84). Gen-çevre etkileşimi sonucunda, çevrenin fenotip üzerindeki etkilerine genellikle epigenetik süreçler aracılık eder (85).

Fetal ve erken çocukluk döneminde maruz kalınan çevresel toksinler, ağır metaller, enfeksiyon, ilaç kullanımı gibi durumların anormal DNA modifikasyonlarına ve beyin gelişiminde sorunlara yol açabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (86,87). Son zamanlarda, otizmin gelişiminden epigenetik mekanizmaların sorumlu olabileceği fikri popülerlik kazanmıştır. Örneğin otizm belirtilerinin görüldüğü Rett sendromunda, MeCP2 geninde mutasyon görülür. MeCP2'yi kodlayan gende olan anormal metilasyonun, MeCP2 ekspresyonunu azaltarak otizm belirtilerini ortaya çıkardığı düşünülmektedir (88).

Otizmin patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşünülen diğer epigenetik mekanizmalar arasında histon asetilasyonu, folat-metiyonun yolu enzimlerinde anormal metilasyon ve kromozom remodelling (kromozom yeniden şekillenmesi) yer almaktadır (89).

Turner, Fragyl X, Prader Willi, Angelman, ve CHARGE sendromları gibi otizm ile komorbiditesi yüksek olan sendromların epigenetik mekanizmalar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (90).

2.1.6.3. Nöroanatomik Etmenler

Otizm ile ilgili yapılan ilk postmortem çalışmalarda beyin ağırlığında artış ve megaensefali saptanmıştır (91). Daha sonra OSB tanılı çocukların doğumda ölçülen baş çevrelerinin normal veya küçük olduğu görülmüş; dolayısı ile bu büyümenin doğumdan sonra iki yaş öncesi dönemde olduğu düşünülmüştür. Alandaki çalışmalar OSB tanılı çocukların çoğunluğunun 6-14 ay arası baş çevresinin büyüdüğünü ve normal aralıktan +1 sapma

gösterdiğini saptamıştır (92). Etkilenen beyin bölgelerinin yürütücü işlev, dikkat ve inhibisyonla ilgili olan frontal korteks, sosyal davranış ve emosyonla ilgili olan amigdala, dil becerisi ile ilgili olan temporal lobu içerdiği ve ayrıca serebellumda da değişiklikler saptandığı bilinmektedir (93). Makroanatomik değişiklikler dışında hücresel değişikliklere bakacak olursak, OSB tanılı olgularda hipokampüs, subikulum, septal nükleuslar ve amigdalada dens, küçük nöronlar ve serebellar purkinje hücre yoğunluğunda azalma (91), neokortekste daralmış mikrokolumnların sayısal olarak artışı (94) tespit edilmiş, bunun nöronal bağlantılar ile ilgili olduğu düşünülmüştür. Bu sebeple günümüzde bazı kortikal bölgelerde aşırı bağlantı ve bazı subkortikal bölgelerde azalmış bağlantılar üzerinde durulmaktadır. Güncel görüş kortikal yetersiz bağlanırlık (underconnectivity) kuramıdır (95). Büyüme faktörlerinin nöral ağ gelişimi ve hücresel organizasyon üzerinde etkili olduğu bilinmekte, bu noktada etkili olabilecek büyüme faktörleri ile ilgili yapılan araştırmalar alanda artış göstermektedir.

2.1.6.4. Çevresel Etmenler

Otizmin etyolojisinde genetik etmenlerin önemli yer kaplamasının yanı sıra hastalığın sıklığının zaman içerisinde artması, ‘de novo’ mutasyonların sık görülmesi araştırmacıları çevresel etmenleri incelemeye itmiştir. İkiz ve kardeş çalışmalarına bakıldığında, çevresel etmenlerin de tek başlarına değil, gen-çevre etkileşimi ile, epigenezis ile etkisini gösterdiği düşünülmüştür.

Prenatal dönemde geçirilen enfeksiyonların (konjenital Rubella, sitomegalovirus, influenza ve polyomavirus) OSB ile ilişkisi gösterilmiş ancak bunun doğrudan mı yoksa annenin immün cevaplarına mı bağlı olduğu aydınlatılamamıştır (96). Prenatal folik asit ve D vitamini eksikliği ile OSB riski arasında ilişki saptanmış, prekonsepsiyonel folik asit takviyesinin OSB riskini azalttığına dair çalışmalar mevcuttur (97,98). Hamilelik sırasında annenin valproik asit, talidomid gibi ilaçlar kullanmasının, maternal stresin, pestisitler ve insektisitler gibi çeşitli nörotoksinlerin ve hava kirliliğinin, cıva ve kurşun gibi metallere maruz kalmasının artan OSB riski ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (99,100). Gebelik döneminde antidepresan kullanımı ve OSB arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar, SSRI kullanımın riski arttırabilecek etkisinin olduğunu ancak annenin stresinin ilaç kullanımıyla azalabileceğini göz önünde bulundurmak gerektiğini vurgulamışlarıdır (101). Gebelik döneminde tekrarlayıcı ultrason incelemelerinin genetik yatkınlığa sahip bireyler için riski arttırabileceği saptanmıştır (102). Tüm çalışmalar içinde en tutarlı veriler ileri ebeveyn yaşı ile ilgilidir. Ayrıca anne-baba arasındaki yaş farkının fazla olması da OSB açısından riskli bulunmuştur (103,104). Bir meta-analiz çalışmasında ileri baba yaşının %55, ileri anne yaşının ise %41 oranında OSB riskini arttırdığı saptanmıştır (105).

2.1.6.5. Nörofizyolojik Etmenler

Otizm ve epilepsi komorbiditesi oldukça sık görülmektedir. Özgül olmayan EEG anomalileri OSB tanılı olguların ortalama %40'ında görülürken, eşlik eden epilepsi %4-42 oranında görülmekte, bu oran zihinsel yetersizliğin eşlik ettiği vakalarda etmeyenlere göre daha fazla bulunmaktadır (106,107). 2017 yılında yapılan bir gözden geçirme çalışmasında OSB tanılı olgularda epilepsi prevalansı %12.1 bulunmuştur (108). Erken dönem başlangıçlı gelişimsel epileptik ensefalopatilerin bazılarına otizmin yaygın olarak eşlik etmesi, otizm ve epilepsi arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Epilepsi yokluğunda dahi epileptiform EEG'lerin oranının %60'ı bulması, bu anormalliklerin OSB'de nedensel bir rol oynayabileceğinin düşünülmesine yol açmıştır. Otistik regresyon durumlarına epileptik ensefalopatilerin neden olabileceği düşünülerek araştırılmıştır ancak bu alandaki araştırmaların sonuçları tutarsızdır (109).

2.1.6.6. Nöroimmunolojik Etmenler

Son yıllarda immun sistem disfonksiyonu, otoantikorlar, sitokin profilleri nörogelişimsel bozuklukların etiyolojisini araştıran çalışmaların ilgi odağıdır. Bu alandaki verilerin artmasıyla OSB'nin immün disregülasyonla giden bir alt tipinin olduğu ileri sürülmektedir. Otizmin çekirdek semptomları olan sosyal iletişim ve etkileşimde yetersizliğin birtakım immünolojik değişikliklerle ilişkisi olabileceği bulunmuştur. Nöroinflamasyon, beyine özgü oto-antikor varlığının artması, kanda ve BOS'ta artmış pro-inflamatuar sitokin profili ile immün hücre disfonksiyonu bunların arasında sayılabilir (110). Postmortem OSB tanılı bireylerde ve hayvan çalışmalarında anormal immün sinyalizasyon, otoantikorlar ve bozulmuş mikroglia işlevleri saptanmış, bunun da IL-6, IL-8 ve TNF-α gibi sitokinlerin aşırı üretimine, hatalı sinaptik budanmaya ve nörogelişimsel bozukluklara yol açtığı düşünülmektedir (111). OSB tanılı olguların %20'sinin annesindeki antikor düzeyleri yüksek bulunmuştur. Anneden geçen antikorların ve inflamatuvar yanıtların fetal beyni olumsuz etkilediği düşünülmektedir. Annede düzeyi yüksek saptanan IFN-gamma, IL-4 ve IL-5 düzeyleri çocukta OSB riskini arttırmaktadır (112). Gangliozid ekspresyonundaki değişiklikler, OSB ile ilişkili anormal davranışlara katkıda bulunabilir (113). Bir çalışmada 82 OSB ve 60 sağlıklı kontrol karşılaştırılmış, anti-GM1 antikorları OSB grubunda daha yüksek bulunmuştur

(114). Ailevi otoimmün hastalıklar da OSB risikini arttırabilir. Annesinde sistemik lupus eritomatozis olan çocuklarda OSB riski daha fazla bulunmuştur (115,116). OSB'li çocukların barsak florası ile ilgili araştırmalarda özellikle gastrointestinal semptomları olanlarda mikrobiyota disbiyozisten söz edilmekte, barsak florasında toksin üretimi, fermentasyon sürecinde bozulmalar ve bunların sebep olduğu immünolojik etkilerin OSB etiyopatogenezinde etkisi olduğu ileri sürülmektedir (117,118). Özetle annede olan bir inflammatuvar yanıt ve neticesinde sitokin artışının veya çocuğun kendi barsak florasının beynine sitokinler yoluyla nörotoksik olabileceği düşünülmektedir.

2.1.6.7. Nöroendokrinolojik Etmenler

Erkeklerde OSB sıklığının kızlardan fazla olması neticesiyle ‘’androjenik beyin’’ testosteron teorisi öne sürülmüştür. OSB tanılı erkek olguların amniyosentez içeriğinin fetal androjen seviyesi kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur. Fetal androjenlerin strese maruz kalma sonucu aşırı uyarılmış amigdala yoluyla beyni etkileyerek sosyal geri çekilme belirtilerine sebep olduğu ileri sürülmüştür (119).

Kortizol seviyesinin normal diürnal ritmi OSB tanılı olgularda bozulmuştur ve Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal (HPA) aksında disregülasyon saptanmıştır (120). Aktivasyon beklenen sosyal tehdit gibi durumlarda hipoaktivasyon olurken, herhangi bir tehlikesi olmayan durumlarda hiperaktivasyon kaydedilmiştir.

2.1.6.8. Nörokimyasal Etmenler

OSB'de hem santral hem de periferik sinir sisteminde nörotransmitter ve metabolitler düzeyinde biyokimyasal anormallikler bildirilmiştir. En tutarlı veriler seratonin metabolizması ile ilgili olmak üzere, glutamat ve GABAerjik reseptörler ile ilgili farklılıklar bildirilmiştir.

Serotonin erken nöronal gelişimin farklı basamaklarında (nöronal diferansiasyon, proliferasyon, migrasyon ve sinaptogenez) görev almaktadır. Normal gelişim gösteren çocuklarda, serotonin reseptör bağlanması, yaşa göre değişiklik göstermektedir. Otizmli çocuklarda ise bu yaşa bağlı değişiklik bozulmuş olup serotonin düzeyi ilk yıllarda düşükken daha sonra erişkin yaşlardan daha yüksek seviyelere çıktığı gösterilmiştir. Serotonin metabolizmasındaki farklılıklar sosyal davranışlarla ilişkili bulunmuştur (121, 122).

Beyinde glutamat ile GABA arasındaki dengenin glutamatın artışı veya GABA'nın azalışı ile eksitatuar yöne kayması, bazı OSB tanılı olgular için dil becerisinin gelişimi ve sosyal davranışlarda anormalliklere neden olabilmektedir (123). Erişkin OSB olgularında glutamat düzeyleri tipik gelişenlere göre yüksek bulunmuştur (124).

Noradrenalin ve dopaminin OSB etyolojisinde belirgin etmen olduklarına dair bir kanıt bulunmamaktadır.

Son zamanlarda, postmortem ve periferik doku analizlerinden ve moleküler genetik çalışmalardan elde edilen araştırma bulguları, nöroplastisitenin önemli düzenleyicileri olarak nörotrofinlerin OSB'nin patofizyolojik özelliklerini etkilediği hipotezine yol açtı (125). BDNF SNP haplotip kombinasyonlarının OSB ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu gösterildi (126). Bununla birlikte, nörotrofik faktörler üzerine moleküler genetik ve postmortem çalışmalar yetersizdir ve bu nedenle nörotrofinlerin OSB ile ilişkilerinin gerçekliğini değerlendirmek zor olmaktadır. Artan sayıda çalışma periferik kanda nörotrofik faktör düzeylerine bakmaktadır; ancak OSB'li çocuklarda nörotrofik faktör düzeylerine ilişkin klinik veriler tutarsız sonuçlar vermiştir (127).

2.2. NÖROGELİŞİMSEL ve PSİKİYATRİK BOZUKLUKLARIN ETİYOLOJİSİNDE BÜYÜME FAKTÖRLERİ

Büyüme faktörleri, beyin dahil tüm vücut dokularında doku gelişimini, hücre kaderini, göçünü ve hayatta kalmasını düzenleyen sitokinlerdir (128). Artan kanıtlar, bağışıklık hücreleri arasında iletişim sağlamanın yanı sıra, spesifik sitokinlerin beynin nörokimyasal, nöroendokrin, nöroimmün ve davranışsal değişiklikler üretmesi için sinyalizasyonda rol oynadığını göstermektedir (129). Gen ekspresyonundaki ve/veya spesifik büyüme faktörlerinin serum seviyesindeki çeşitli değişiklikler, bazı psikiyatrik bozuklukların etiyolojisinde, semptomlarında ve ilerlemesinde rol oynar (128). En çok çalışılan büyüme faktörlerinden bazıları beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), epidermal büyüme faktörü (EGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), transforming büyüme faktörü beta (TGF-b) ve sinir büyüme faktörü (NGF)'dür. Bu moleküller, embriyonik ve postnatal aşamalarda güçlü bir hücresel kontrol sağlar. Büyüme faktörlerinin ifade düzenindeki küçük değişiklikler beyin gelişimini

değiştirebilir. Bu erken değişiklikler, beyin gelişiminin geç aşamalarında gözlenen birçok nöroanatomik ve biyokimyasal süreç ve dalgalanmaları belirleyebilir. Büyüme faktörleri düzeylerindeki değişiklikler; şizofreni, depresyon, bipolar bozukluk ve anksiyete bozuklukları gibi çeşitli psikiyatrik hastalıkların patogenezi ve klinik gidişi ile ilişkilendirilmiştir (130-133).

2.2.1. Otizm Spektrum Bozukluğu ve Büyüme Faktörleri

OSB'nin etiyolojisinde büyüme faktörleri en çok araştırılanları IGF-1, BDNF, VEGF, FGF-2 ve NGF olmak üzere son zamanlarda özellikle popüler olan konulardandır. Yapılan çalışmalar incelendiğinde; Şimşek ve meslektaşları 40 OSB ve 40 sağlıklı kontrolü serum VEGF, IGF-1 ve HIF-1a düzeyleri açısından karşılaştırmış; IGF-1 düzeyini OSB grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulurken, VEGF düzeyinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamışlar, serum IGF-1 düzeyinin OSB'nin etiyolojisinde potansiyel bir rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir (134). Başka bir çalışmada serum VEGF ve VEGF reseptörü düzeyleri 22 ağır otizmli, 28 kontrol arasında karşılaştırılmış ve OSB grubunda VEGF düzeyleri düşük bulunurken sVEGFR-1 (soluble VEGF receptor-1) düzeyleri yüksek bulunmuş ve bu dengesizliğin otizmin patofizyolojsinde yerinin olabileceği ileri sürülmüştür (135). Diğer bir çalışmada BOS IGF-1 ve IGF-2 düzeyleri, 25 OSB tanılı çocuk 16 sağlıklı kontrolle karşılaştırılmış, otizmli hastalarda kontrol grubuna göre BOS IGF-2 konsantrasyonlarında anlamlı farklılık saptanmazken, BOS IGF-1 konsantrasyonu anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ayrıca hasta grubunda BOS IGF-1 düzeyleri baş çevreleri ile korelasyon saptanmıştır. IGF-1, beyincikteki Purkinje hücrelerinin hayatta kalması için önemlidir. Bu sebeple erken yaşta düşük BOS IGF-1 konsantrasyonlarının otizmdeki patogenez ile bağlantılı olabileceği sonucuna varılmıştır. Kafa çapının büyümesinin de, BOS konsantrasyonlarında yansıtılan IGF-1 ve IGF-2'nin eylemleriyle açıklanabileceği öne sürülmüştür (136). IGF-1, merkezi sinir sisteminde, özellikle beyinde, oligodendrositlerin miyelin üretme hızını doğrudan etkiler ve IGF üretimini veya kullanılabilirliğini azaltan faktörler, fetüs veya yenidoğanda normal sinir programlamasını geciktirebilir (137). IGF-1'in otizmin potansiyel tedavisi olabilirliği de araştırmaların konusu olmuştur. IGF-1, IL-6 ve mikroglial fonksiyon gibi sitokinlerde değişikliklere neden olarak nöro-enflamasyonu, sinapslardaki defektleri azaltır. Mikrogliadaki IGF-AKT-mTor yolu aracılığıyla NMDA kaynaklı nörotoksisiteyi hafifletir. IGF-1'in, SCHANK3 genindeki değişikliklerin neden olduğu Rett sendromu ve OSB'de faydalı olabileceği düşünülmektedir (138-140). FGF-2 ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında,

Esnafoğlu ve meslektaşları 60 OSB tanılı çocuğu 40 sağlıklı kontrol ile karşılaştırmış ve vaka grubunda FGF-2 düzeyini anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. FGF-2, merkezi sinir sistemindeki nörogenez, göç, farklılaşma ve hayatta kalma gibi gelişimsel süreçlerle ilgilidir ve bu sebeple OSB'nin etiyopatogenezine katkı sağlayabileceğini düşünmüşlerdir (141). İşeri ve meslektaşlarının yaptığı bir çalışmada 27 OSB tanılı, 28 sağlıklı kontrol hastası serum epidermal büyüme faktörü (EGF) yönünden karşılaştırılmış ve vaka grubunda serum EGF düzeyi anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (142). Bununla birlikte Suzuki ve meslektaşlarının yaptığı çalışmada 17 erişkin yüksek işlevli otizm vakası, 18 yaş olarak eşleştirilmiş sağlıklı kontrolle serum EGF düzeyleri açısından karşılaştırılmış ve kontrollere göre vaka grubunun serum EGF düzeyleri anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (143). Sugihara ve meslektaşları yine aynı şekilde 17 yüksek işlevli OSB vakasında serum hepatosit büyüme faktörü (HGF) düzeylerine bakmışlar ve 18 sağlıklı kontrole göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır (144). Okada ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 19 erkek OSB tanılı vaka 21 yaş olarak eşleştirilmiş sağlıklı kontrol serum TGF-beta düzeyleri açısından karşılaştırılmış, vaka grubu serum düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (145). Bütün bu çalışmalarda büyüme faktörleri düzeyleri ve klinik korelasyon bakılmış ve anlamlı düzeyde bir korelasyon bulunmamıştır. 2021 yılında yapılan bir çalışmada 22 OSB tanılı, 22 yaş olarak eşleştirilmiş sağlıklı kontrolde NGF düzeyleri ve hiperseratoninemi ve otoimmünite ile ilişkisi araştırılmış, otizm tanılı çocuklarda NGF, serotonin ve anti-MBP (myelin basic protein) seviyeleri sağlıklı kontrol çocuklarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca otizm tanılı hastalarda NGF ve serotonin seviyeleri arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bulunmuştur. NGF'nin OSB tanılı çocuklarda seratonin seviyelerinin yüksek oluşuna sebep olabileceği düşünülmüştür (146). Otizmli çocuklar, kanda nöroplastisitedeki bozulmalarla ilişkilendirilen düşük Neurotrophin-4 (NTF4) ekspresyon seviyeleri gösterirler (147). OSB tanılı çocuklarda periferik BDNF düzeylerine bakılan çalışmaların sistematik gözden geçirme ve meta analizinde serum BDNF düzeylerinin OSB tanılı çocuklarda yüksek olduğu saptanmıştır (148).

2.2.2. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Büyüme Faktörleri

DEHB'de büyüme faktörlerinin rolü görece daha az araştırılmıştır. Çalışmalara baktığımızda ön planda nörotrofik faktörlerin araştırıldığı görülmektedir. Nörotrofinler, sinir büyüme faktörü (NGF), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nörotrofin-3 (NTF3) ve

nörotrofin-4 (NTF4)'ü içeren bir protein ailesidir. Bu proteinler nöral büyüme, hayatta kalma ve farklılaşma için gereklidir ve bu nedenle beyin gelişimi için çok önemlidir (149).

BDNF, korteks ve hipokampusta yaygın olarak eksprese edilen bir nörotrofindir ve dopamin sisteminin denge halinde olması için gereklidir. BDNF ve reseptörü TrkB aktivitesindeki değişiklik, DEHB'de bildirilen orta beyin dopaminerjik disfonksiyonu ile ilişkilidir ve bu da ana semptomların gelişimini açıklayabilir. BDNF, normal beyindeki fronto-striatal-serebellar ve ventral striatal-limbik devreler olmak üzere iki önemli devreyi düzenler (150). Dikkat sürecini, düşünceleri, duyguları, sosyal davranışları ve motor kontrolü modüle eden prefrontal korteks ve serebellumdaki nöral devreler, DEHB semptomatolojisinde rol oynar. DEHB semptomlarını modüle eden ilaçlar büyüme faktörleri düzeylerini değiştirebilir. DEHB için reçete edilen ana ilaç olan metilfenidat, prefrontal kortekste BDNF ekspresyonunu arttırır (151,152).

Glial kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF), DEHB patofizyolojisi ile ilgili başka bir büyüme faktörüdür (153). GDNF, nöroinflamasyon ve oksidatif hasara karşı nöroprotektif etkileri olduğu için serotonerjik ve dopaminerjik nöronların hayatta kalmasında yaygın olarak yer almaktadır. DEHB'li tedavi edilmeyen çocuklar yüksek plazma GDNF seviyeleri gösterirler (154). Bu yüksek GDNF seviyeleri, DEHB'nin ana klinik belirtileri olan dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik davranışları ile pozitif bir korelasyona sahiptir. MPH gibi psikostimulanlar, hipokampus ve prefrontal kortekste GDNF mRNA düzeylerini önemli ölçüde artırır (155).

Sinir büyüme faktörü (NGF), dikkat işlemede önemli olan kolinerjik nöronların nöronal gelişiminde ve beyin plastisitesinde rol oynar. Bu nedenle, NGF düzeylerinin düzensizliği, DEHB patofizyolojisi ile ilişkilendirilmiştir. DEHB'li çocuk ve ergenler yüksek NGF serum seviyeleri gösterirler (156). Pro-NGF ve/veya NGF seviyelerindeki bu değişiklikler, DEHB hastalarının gösterdiği dikkat, öğrenme ve hafıza bozuklukları ile ilgilidir (157,158).

DEHB patofizyolojisinde nörotrofinler de rol oynar (153). Nörotrofin-3 (NTF3) ekspresyonundaki değişiklikler çocukluk çağında DEHB için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (159). Tedavi edilmeyen hastalarda serum NTF3 seviyeleri yükselir (153).

İlgili çalışmalara bakıldığında, serum NGF faktörünü inceleyen bir çalışma 44 DEHB tanılı vakayı, 36 sağlıklı kontrolle karşılaştırmış ve vaka grubunun NGF düzeylerinde anlamlı yükseklik saptamıştır (156). Ülkemizde bu alanda yapılan çalışmaların sayısı az değildir.

Yurteri ve ark tedavi almamış 49 DEHB tanılı hastayı 36 sağlıklı kontrolle serum BDNF, GDNF, NT-3, NGF, VEGF ve FGF-2 düzeyleri açısından karşılaştırmışlar ve serum VEGF düzeylerini vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşüklük saptarken, GDNF düzeylerini vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır (158). Yine ülkemizde yapılan başka bir çalışmada 110 DEHB tanılı vaka grubu, serum BDNF, glial-kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF), NGF ve NTF3 değerleri açısından 44 sağlıklı kontrolle karşılaştırılmış ve serum GDNF ve NTF3 düzeylerini vaka grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (153).

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), beyin gelişimi ve onarımı sırasında önemli bir role sahiptir. VEGF sinyallemesindeki değişiklikler serebral korteksin dejenerasyonu ile ilişkilendirildiğinden, bu değişikliklerin DEHB olan hastaların serebral anormalliklerinde rol oynaması olasıdır (161). Ancak DEHB tanılı çocuklarda serum VEGF düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada sağlıklı kontrollerle arada anlamlı bir fark saptanmamıştır (162).

İnsülin benzeri büyüme faktörü 2 (IGF2), DEHB'de etkilenen serebellum ve hipokampusun normal gelişimini düzenler (163,164). Doğum öncesi yüksek yağlı ve şekerli diyete maruz kalma, doğumda IGF2 DNA metilasyonunu teşvik eder ve bu da daha yüksek DEHB semptomları ile pozitif olarak ilişkilendirilir (165).

Hiperaktif davranışla ilişkilendirilen başka bir büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörüdür. Kemirgenlerde, dorsal telensefalonda Fgfr1 geninin bozulması, spontan motor hiperaktiviteye ve spesifik kortikal inhibitör nöron tiplerinde önemli azalmalara neden olur (166). FGFR'nin DEHB'nin etiyolojisindeki rolü, FGFR1b ve FGFR2b aktivasyon yolunun analizi ile öne sürülmüştür, ancak bu iddiayı desteklemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (167).

Özetle, DEHB'nin gelişimi, nörotrofik faktörler ve büyüme faktörlerinin etkilediği bir süreç olabilir ancak daha kesin ilişkileri ortaya çıkarmak için doğrulayıcı çalışmalara ihtiyaç vardır (168).

2.2.3. Major Depresif Bozukluk ve Büyüme Faktörleri

Literatür araştırıldığında majör depresif bozukluk (MDB) ile özellikle VEGF ve BDNF'nin ilişkisine önem verildiği görülmektedir. 2015 yılında yapılan bir meta analizde sağlıklı kontrollere göre VEGF düzeylerinin depresyon hastalarında anlamlı düzeyde yüksek bulunduğu, MDB hastaları için bir biyomarker olabileceği belirtilmiştir (169). 2020 yılında yapılan bir çalışmada MDB hastalarına, 6 haftalık transkraniyal manyetik stimulasyon (TMS) tedavisi verdikten sonra VEGF düzeylerindeki farklılık ölçülmüş ve TMS ile başarılı şekilde tedavi olan hastalarda, yanıt vermeyenlere kıyasla, başlangıçtan tedavi sonrasına kadar VEGF düzeyinde önemli ölçüde daha fazla artış bulunmuş ve VEGF'de daha büyük bir artış, TMS'den sonra depresif semptomlarda daha fazla iyileşme ile ilişkilendirilmiştir (170). Benzer bir çalışma EKT tedavisi ile ilgili yapılmış ve tedaviye dirençli depresyonu olan hastalardan oluşan bir klinik örneklemde BOS VEGF konsantrasyonları, eşleşen kontrollere kıyasla daha düşük bulunmuş; ancak bir EKT kürü sırasında BOS VEGF seviyelerinde herhangi bir değişiklik tespit edilememiştir (171). Yine MDB hastalarının antidepresan ile tedavi sonrası VEGF-A düzeylerindeki değişikliği araştıran bir çalışma, hastaların majör depresif atakları sırasında ve antidepresan tedaviyi takiben remisyondan sonra sağlıklı kontrollere göre daha düşük plazma VEGF-A seviyelerine sahip olduğu bulunmuş; tedavi öncesi ve sonrasında VEGF-A düzeylerinde bir farklılık saptanmamıştır (172). VEGF 2578 C/A polimorfizmi ile MDB arasındaki ilişkiyi ve bu polimorfizm ile serotonin seçici geri alım inhibitörlerine (SSRI) ve EKT'ye yanıt arasındaki ilişkiyi test eden bir çalışma, VEGF 2578 C/A polimorfizmi, tedaviye dirençli MDB ile ilişkilendirmiştir (173). VEGF'nin bireyin depresyonunu ve antidepresan tedaviye yanıtını tahmin edebileceğini ve nihayetinde hizmet noktasında rutin bir kan alımıyla ölçülebilen potansiyel bir biyobelirteç olduğunu kanıtlayabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (169,174,175). BDNF ile ilgili çalışmalara bakıldığında, BDNF val66met polimorfizminin prefrontal ve hipokampal işlevi etkileyen önemli bir genetik faktör olduğunu ve bunun sonucunda yalnızca bilişsel performans üzerinde olumsuz etki yaratmadığını, aynı zamanda depresyon gelişme riskini de arttırabileceği görülmektedir. Met66 aleline sahip bireylerde BDNF'nin stres-yanıt sekresyonunun bozulduğunu gösteren kanıtlar ışığında, bu bireylerin, hipokampusun yapısında veya işlevinde değişiklik ile sonuçlanan strese daha az uyum sağladıkları varsayılabilir, bu da depresyon geliştirme riskini arttırabilir (176). Bu alanda yapılan hayvan çalışmalarına bakıldığında, BDNF'nin intraventral tegmental alan (VTA) infüzyonlarının, kontrol hayvanlarına göre %57 daha kısa hareketsizlik gecikmesi ile sonuçlandığı (depresyon benzeri bir etki) gösterilmiştir. Farelere intra-nükleus accumbens

(NAc) enjeksiyonlarının verildiğinde, TrkB.T1, BDNF reseptörünün kesik versiyonunu eksprese eden bir virüsün; BDNF reseptörünün tam uzunlukta versiyonunu eksprese eden bir virüs olan TrkB.FL'ye kıyasla hareketsizliğe karşı neredeyse beş kat daha uzun gecikmeye sahipti (antidepresan benzeri bir etki). Bu BDNF'nin VTA – NAc yolundaki etkisinin depresif benzeri bir fenotip gelişimi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (177). Ayrıca antidepresanlar, serebral kortekste BDNF'ye bağlı bir şekilde TrkB (BDNF reseptörü) sinyalini akut olarak arttırır ve bu sinyalleme modunun antidepresan ilaçların terapötik davranışsal etkilerini elde etmek için gerekli olduğu düşünülmektedir (178). Tedavi almayan depresyon hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla trombosit BDNF düzeylerinin azaldığını gösteren kanıtların yanı sıra (179), daha önce antidepresan kullanmamış depresyon tanılı hastalarda serum BDNF düzeyleri, tedavi edilen hastalardan veya sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak daha düşüktür. Antidepresanlarla tedavi sırasında serum BDNF konsantrasyonlarının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (180). Bu, BDNF'nin MDB'nin patogenezinde sadece bozukluğun bir belirteci olarak değil, aynı zamanda antidepresan etkinliğinin bir göstergesi olarak da önemli rolünü göstermektedir. Diğer büyüme faktörlerine bakıldığında depresyonun yüksek FGF-21 düzeyleri ile ilişkili olduğunu, FGF-22'nin depresyonun şiddetini azaltabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (181,182). IGF-1 düzeyleri depresif hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur ve daha yüksek IGF-1 seviyelerinin antidepresan tedaviye yanıtı azalttığı ifade edilmektedir (183). TGF-beta düzeyleri depresif hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulunmuştur (184,185).

2.2.4. Bipolar Bozukluk ve Büyüme Faktörleri

Bipolar Bozukluğun etiyolojisi (BB) tam olarak aydınlatılamamış olsa da genetik ve madde kötüye kullanımı, stresli yaşam olayları gibi çevresel faktörlerin bu hastalığın gelişmesinde rol oynadığı bilinmektedir (186). BB'de nöroprogresyonun altında yatan süreçlere ilişkin veriler, genetik ve epigenetik değişiklikleri, beyinde yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri, nöronal devrelerdeki hasarı, sirkadiyen ritimlerde bozulmayı, bağışıklık ve endokrin sistemlerinde değişiklikleri, nöronal plastisite ve dayanıklılıkta bozulmayı, artan apoptozu, sinaptik iletim ve sinyal iletimi bozukluklarını, nörotoksik mekanizmaların aktivasyonunu ve nörojenezde değişiklikleri inceleyen çalışmalarla sağlanmıştır (187). Biyokimyasal marker çalışmaları tanısal açıdan fayda sağlamanın yanı sıra, hastalığın

patofizyolojisine ışık tutmaya devam etmektedir. BB ile ilgili en fazla çalışılan biyomarkerlar arasında BDNF, VEGF, IGF-1, NGF ve FGF-2 yer alır.

Birkaç meta-analiz, düşük BDNF seviyeleri ile BB'nin ortaya çıkışı arasında bir korelasyon olabileceğini göstermiştir (188-190). Sistematik bir inceleme ve meta-analiz, BB'deki periferik BDNF seviyelerinin manik ve depresif ataklar ve plazma seviyeleri sırasında sürekli olarak azaldığını doğrulamıştır. Akut mani tedavisi sonrasında BDNF geri kazanılır, yani ötimide BDNF plazma veya serum seviyeleri kontrollerle karşılaştırıldığında farklı değildir (189-191). Bu nedenle serum BDNF'deki azalma, akut atakların potansiyel bir biyolojik belirteci olabilir ve manik veya depresif dönemdeki hastaları ötimik dönemdekilerden ayırt eder. BDNF'nin BB patofizyolojisindeki rolü, antidepresan, lityum dahil duygudurum düzenleyiciler ve antipsikotikler tarafından serum ve beyin BDNF düzeylerinin yükselmesiyle kanıtlanmıştır (192-196).

VEGF, başlangıçta vaskülogenez ve anjiyogeneze aracılık eden bir büyüme faktörü olarak bilinen bir proteindir. Hipoksi, hipokampus ve periferik organlarda VEGF ekspresyonunu teşvik edebilir (197). Önceki çalışmalar, VEGF'nin hipokampal ekspresyonunun nörogenez etkileri üretebileceğini ve yaşa bağlı nörojenik bozulmayı azaltabileceğini bulmuştur (198, 199). Diğer çalışmalar VEGF'nin glutamaterjik sinaptik fonksiyonun anahtar düzenleyicisi olduğunu bildirmiştir ve bu da VEGF'nin psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisindeki rolünü öne sürmektedir (200). Literatür araştırıldığında BB hastalarında değişken serum VEGF düzeyleri görülmekle birlikte 2020 yılında yapılan bir meta-analiz çalışmasında BB tanılı hastalarda normal popülasyona göre değişmemiş kan VEGF seviyeleri bulunmuştur. BB hastalarında mani, depresyon ve ötimi dönemlerine ayrı ayrı bakılmış ve VEGF seviyelerinin farklı BB durumlarında değişmeyebileceği sonucuna varılmıştır; ancak bu sonuçlara dahil edilen örneklem sayısının düşük olması sebebiyle şüphe ile yaklaşılmalıdır (201). Yine 2020 yılında yapılan bir çalışmada, bipolar depresyonda, artmış VEGF düzeyi bulunmuştur. Yüksek bir VEGF seviyesi, belirgin farklı VEGF ekspresyonu ile bipolar bozukluğu doğru bir şekilde tahmin edebilir. VEGF düzeyinin tanısal açıdan faydası olabilir ancak tedavi yanıtını öngörmemiştir ve düzeyler tedaviyle değişmemiştir (202). 2012 yılında yapılan bir çalışmada ise BB hastaları mani dönemindeyken VEGF düzeyleri ölçülmüş ve plazma VEGF seviyeleri sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Akut dönemdeki bu değişikliğin, VEGF'nin nöroprotektif rolü ile ilişkilendirilebileceği düşünülmüştür (24).

IGF-1 ile ilgili yapılan bir meta-analiz çalışmasında, periferal IGF-1 düzeyleri BB grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmış ve tedavi öncesi-sonrası düzeyi arasında anlamlı fark saptanmamıştır (203). 2017 yılında yapılan bir çalışmada 31 BB tanılı hasta, 33 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmış ve vaka grubunda serum IGF-1 düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır (204). Bu sonuçlar bipolar bozukluğun patofizyolojisi ile IGF-1 arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Bu periferik artışın, merkezi sinir sisteminin IGF-1'e karşı artan direnciyle ilişkili olması ve böylece onun nöroprotektif etkisini azaltması olasıdır (204). 116 bipolar-I tanılı hastanın, 123 sağlıklı kontrol ile periferal IGF-1 düzeyleri açısından karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada da benzer şekilde BB grubunda IGF-1 düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve BB için bir belirteç olabileceği ifade edilmiştir (205). Bir diğer çalışmada 70 tedavi almayan mani dönemdeki hasta serum VEGF, IGF-1, NGF ve FGF-2 düzeyleri açısından 50 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmış ve hastalarda serum FGF-2, NGF ve IGF-1 seviyeleri sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca, hastalarda serum NGF düzeyi, bozukluğun süresi ve önceki manik atakların zamanları ile anlamlı olarak korele bulunmuştur. Bu çalışmada bipolar bozukluğun mani döneminde serum FGF-2, NGF ve IGF-1 düzeylerindeki artışın, bunların dengeleyici nöroproteksiyon ve anjiyogenez rolleri ile ilişkili olabileceği ve bu anjiyonörinlerin bipolar bozukluğun patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmüştür (23). NGF'nin unipolar depresyondan BB'a dönüşümün erken tespiti ile ilişkili yararlı bir biyobelirteç olabileceğini ve BB manik dönem için bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (207,208).

2.2.5. Şizofreni ve Büyüme Faktörleri

Şizofreni semptomları pozitif (psikotik) semptomlar, negatif (künt duygulanım, aloji, asosyallik, anhedoni ve isteksizlik) semptomlar ve bilişsel işlev bozukluğu şeklinde üç kategoriye ayrılabilir (209). Pozitif ve negatif semptomların ortaya çıkışı ile ilgili en fazla kabul edilen hipotez, striatal sisteme yüksek dopaminerjik iletimin pozitif semptomlar ürettiğini, prefrontal kortekse düşük dopaminerjik iletimin ise negatif semptomlarla ilişkili olduğudur (210). Başka bir hipotez ise şizofreninin nörogelişimsel temelli olduğunu, bu nedenle glial hücreler ve glial kaynaklı büyüme faktörlerinin şizofreni semptomlarının önemli aracıları olduğunu öne sürer (209). Son zamanlarda şizofrenide birkaç büyüme faktörü araştırılmıştır ve artan kanıtlar bu sinyal peptitlerinin bu hastalığın patogenezinde ve semptomlarında önemli bir

rolü olduğunu göstermektedir (128). Bu alandaki araştırmalar gözden geçirildiğinde ön planda FGF-2, BDNF ve EGF'nin araştırıldığı görülmektedir. Bu konuda en çok üzerinde durulan büyüme faktörü olan FGF-2'dir. FGF, dört membrana bağlı yüzey tirozin kinaz reseptörüne bağlanan dört FGF homolog faktörüne sahip 18 proteinden oluşan bir protein süper ailesidir. İnsanlarda 22 FGF ve 5 fibroblast büyüme faktörü reseptörü (FGFR) tanımlanmıştır (211). Bu ailenin bir üyesi olan FGF-2 (FGF-b veya bFGF olarak da bilinir), dopaminerjik nöronların proliferasyonunu ve farklılaşmasını arttırır (212). İlaç tedavisi görmüş şizofreni hastalarının serumunda yüksek FGF-2 seviyeleri bulunurken, daha önce ilaç kullanmamış hastalarda negatif semptomların şiddeti ile korelasyon gösteren düşük FGF-2 seviyeleri bulunur (213). Dopaminerjik reseptörler için yüksek afiniteye sahip bir antipsikotik ilaç olan klozapin, striatumda FGF-2 mRNA ekspresyonunu arttırır (214). Bu kanıt, FGF-2'nin şizofreni patogenezinde potansiyel bir rolü olduğunu göstermektedir (128). FGF-2 oligodendrosit popülasyonunu ve miyelinasyonu düzenler (212). Bu miyelin yıkımı ve FGF regülasyonunun bozulmasının şizofrenik beynin oligodendrosit homeostazında yer aldığı fikrini destekler; ancak bu olayı kanıtlamak için daha fazla kanıt gereklidir (128).

Şizofreni hastalarında bilişsel bozukluklar ve negatif belirtiler prefrontal işlev bozukluğu ile bağlantılıdır (209). Dikkat çekici bir şekilde, şizofreni hastalarının beyni, striatum ve prefrontal kortekste düşük EGF ekspresyonu gösterir (215). Bu düşük EGF seviyeleri, şizofreni hastalarının kanında da bulunur (216). Klozapin, kortikal prefrontal nöronlarda EGF reseptörü (EGFR veya ErbB1) yoluyla ERK 1/2'yi aktive eder, bu da EGFR'nin şizofrenide potansiyel bir terapötik hedef olduğunu düşündürür (217). Bununla birlikte, EGF seviyelerindeki veya ekspresyonundaki değişikliklerin, bilişsel bozulmanın biyolojik belirteci olarak yararlı olup olmayacağı hala bilinmemektedir (128).

BDNF, şizofreni hastaları için bir biyobelirteç olarak önerilmiştir (209). İlk psikotik ataktan itibaren beyin omurilik sıvısında BDNF düzeylerinde azalma gözlenir (218). Kronik şizofreni hastalarında da düşük BDNF serum seviyeleri bildirilmiştir (218). Şizofreni hastasının beyninde prefrontal korteks, hipokampus, striatum, hipotalamus ve bazal ganglionlar BDNF ekspresyonunda önemli bir azalma gösterir (209,220,221). Şizofrenideki beyin hacimlerindeki azalma, azalan serum BDNF ile doğrudan ilişkilidir (222). Serum BDNF düzeyleri şizofreni hastalarında sözel çalışma belleğindeki bozulma ve negatif belirtilerle de ilişkili bulunmuştur (223). BDNF, merkezi sinir sisteminde öğrenme ve hafızayı modüle ettiğinden, bu büyüme faktörü, insanlarda hipokampal fonksiyonların bir biyobelirteci olarak kabul edilebilir (224).

Bu nedenle, BDNF, şizofreni hastalarında bilişsel eksikliğin biyobelirteci veya bilişsel iyileşmenin terapötik parametresi olarak işlev görebilir (209,128).

IGF-1, esas olarak karaciğer tarafından üretilen ve şizofreninin klinik ilerlemesi sırasında önemli farklılıklar gösteren bir hormondur. İlaç kullanmayan ilk epizod psikoz hastalarında serum IGF-1 düzeyleri sağlıklı kontrollere göre yüksek saptanmıştır (225). Şizofreni hastalarının ilk döneminde, IGF-I serum seviyeleri hastalığın negatif belirtileri ile anlamlı bir korelasyon göstermektedir. Dikkat çekici bir şekilde, antipsikotik tedavi 30 gün içinde IGF-I serum düzeyini arttırır (226). Bu farmakolojik etki, kuprizon tarafından indüklenen şizofreni benzeri bir fare modelinde de gözlenmiştir. Bu hayvanlarda antipsikotik ilaç olanzapin, frontal kortekste IGF-1 mRNA'sını arttırır ve şizofreni benzeri davranışı iyileştirir (227).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

"Otizm Spektrum Bozukluğu Tanılı Hastalarda Bipolar Bozukluk Gelişimi ile VEGF, IGF-1 ve FGF-2 Faktörlerinin İlişkisinin İncelenmesi" başlıklı çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 14.01.2022 tarih ve 01 sayılı toplantısında değerlendirilerek etik olarak uygun görülmüş olup, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2022-38613 proje kodu ile 21.03.2022 tarihli 6 sayılı toplantıda değerlendirilmiş ve desteklenmiştir. Çalışma, 31.03.2022-15.07.2022 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür.

3.1. Örneklem Seçimi

Çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda takipli, DSM-5 tanı ve sınıflama sistemine göre otizm spektrum bozukluğu ve bipolar bozukluk tanısı almış 6-19 yaş arasındaki 40 olgu ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş OSB tanılı olup BB tanısı olmayan 40 kontrol olmak üzere 2 grup ile yapılmıştır.

Örneklem büyüklüğü hesaplanırken, OSB tanılı olguların serum IGF-1, VEGF ve HIF-1a düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı çalışma örnek alınmıştır (26). VEGF, IGF-1 ve FGF-2 için yapılan güç analizi alfa tip 1 hata oranı 0.05 ve çalışma gücü yüzde 80 olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya katılım için gönüllülük şartı aranarak, aday katılımcıların aileleri Helsinki Deklarasyonu'na uygun olacak şekilde çalışma hakkında bilgilendirilmiştir. Katılmayı kabul eden ebeveynlerden hem sözel hem de Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu ile yazılı olarak gönüllü olduklarını beyan etmeleri istenmiştir.

3.1.1. Olgu Grubu

Çalışmanın olgu grubuna, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından takip edilen, DSM-5 tanı ve sınıflandırma sistemine göre OSB ve BB tanısı alan 6-19 yaş arası 40 çocuk dahil edilmiştir.

3.1.1.1. Olgu Grubu İçin Dahil Edilme Kriterleri

- 6-19 yaş aralığında olması,
- DSM-5 kriterlerine göre otizm spektrum bozukluğu ve bipolar bozukluk tanısı almış olması,
- Ebeveynlerin yeterli okuma yazma ve Türkçe becerilerine sahip olması,
- Ebeveynlerin zihinsel yetersizlik tanısının olmaması
- Görüşme sırasında ebeveynin psikotik/manik belirtilerinin olmaması
- Çalışmaya katılmak için ebeveyninin yazılı ve sözlü onamının olması.

3.1.1.2. Olgu Grubu İçin Dışlanma Kriterleri

- Çocuğun anne veya babasının çalışmaya katılım için rızasının olmaması,
- Çocukta tanımlanmış metabolik, sistemik, genetik veya ilerleyici bir nörolojik hastalığın olması,
- Son bir ay içinde vitamin, balık yağı vb. takviye edici gıdaların alınmış olması,
- Aktif enfeksiyon ve/veya son bir ay içinde enfeksiyon öyküsünün olması,
- İşitme/görme engelinin olması,
- Gerekli değerlendirmeler ve tetkiklerin tamamlanmaması veya ebeveynlerin çalışmaya katılmaktan vazgeçmesi.

3.1.2. Kontrol Grubu

Çalışmanın kontrol grubuna, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından takip edilen, DSM-5 tanı ve sınıflandırma sistemine göre OSB tanısı alıp duygudurum bozukluğu tanısı olmayan 6-19 yaş arası 40 çocuk dahil edilmiştir.

3.1.2.1. Kontrol Grubu İçin Dahil Edilme Kriterleri

- 6-19 yaş aralığında olması,
- Otizm spektrum bozukluğu tanısının bulunması,

- Duygudurum bozukluğu tanısının bulunmaması,
- Ebeveynlerin yeterli okuma yazma ve Türkçe becerilerine sahip olması,
- Görüşme sırasında ebeveynin psikotik/manik belirtilerinin olmaması,
- Ebeveynlerin zihinsel yetersizlik tanısının olmaması,
- Çalışmaya katılmak için ebeveyninin yazılı ve sözlü onamının olması.

3.1.2.2. Kontrol Grubu İçin Dışlama Kriterleri

- Çocuğun anne veya babasının çalışmaya katılım için rızasının olmaması,
- Çocukta tanımlanmış metabolik, sistemik, genetik veya ilerleyici bir nörolojik hastalığın olması,
- Duygudurum bozukluğu tanısının olması,
- Aktif enfeksiyon veya son bir ay içinde enfeksiyon öyküsü olması,
- İşitme/görme engeli olması,
- Son bir ay içinde vitamin, balık yağı vb. takviye edici gıdaların alınmış olması,
- Gerekli değerlendirmeler ve tetkikleri tamamlamaması veya çalışmaya katılmaktan vazgeçmesi.

3.2. Yöntem

İlk olarak, çalışmaya dahil edilmesi planlanan vaka grubu ve kontrol grubunun çalışmayı yürüten araştırmacılar tarafından DSM-5 tanı ve sınıflandırma sistemine göre OSB tanısı alıp almadığı değerlendirilmiştir.

3.2.1. Vaka Grubu İçin Yöntem

- Hastanın temel sosyodemografik verileri kaydedildi.
- Çocukluk Çağı Otizm Değerlendirme Ölçeği (CARS) ile hastalığın şiddeti değerlendirildi.
- Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDKL) ile eşlik eden problemli davranışlar derecelendirildi.

- Çocuklar İçin Uyku Bozukluğu Ölçeği (ÇUBÖ) ile eşlik eden uyku sorunları değerlendirildi.
- Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği'nin okul ile ilgili sorunlar bölümü ile okul işlevselliği ve yaşam kalitesi değerlendirildi.
- Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI) ile hastalığın şiddeti, tedavi ile düzelme ve yan etki durumu değerlendirildi.
- Çocukların Genel Değerlendirme Ölçeği (CGAS) ile işlevsellik düzeyi değerlendirildi.
- Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli DSM-5-Türkçe (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) formu uygulanarak komorbid tanılar tespit edildi.
- Kan alma işlemi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli, pediatrik hastalarda kan alımında eğitimli hemşireler tarafından gerçekleştirildi. Periferal damardan 5-8 cc kan EDTA'lı tüplere alındı.

3.2.2. Kontrol Grubu İçin Yöntem

- Hastanın temel sosyodemografik verileri kaydedildi.
- Çocukluk Çağı Otizm Değerlendirme Ölçeği (CARS) ile hastalığın şiddeti değerlendirildi.
- Sorun Davranış Kontrol Listesi (SDKL) ile eşlik eden problemli davranışlar derecelendirildi.
- Çocuklar İçin Uyku Bozukluğu Ölçeği (ÇUBÖ) ile eşlik eden uyku sorunları değerlendirildi.
- Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği'nin okul ile ilgili sorunlar bölümü ile okul işlevselliği ve yaşam kalitesi değerlendirildi.

- Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli DSM-5-Türkçe (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) formu uygulanarak, var ise psikiyatrik tanı/tanılar tespit edildi.

- Kan alma işlemi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında görevli, pediatrik hastalarda kan alımında eğitimli hemşireler tarafından gerçekleştirildi. Periferal damardan 5-8 cc kan EDTA'lı tüplere alındı.

3.3. Gereçler

3.3.1. Çalışmada Kullanılan Veri Formları

3.3.1.1. Sosyodemografik Veri Formu

Çalışma için araştırmacılar tarafından hazırlanan sosyodemografik bilgi formu ile çalışmaya dahil edilen olguların ad-soyad, yaş, cinsiyet, boy ve kilo, bel çevresi, tansiyon, nabız, toplam kardeş sayısı, kaçıncı çocuk olduğu, telefon bilgisi, okula/özel eğitime devam edip etmediği, ediyorsa ne kadar süredir devam ettiği, bilinen kronik hastalık öyküsü, bilinen psikiyatrik hastalık/psikiyatrik ilaç kullanımı öyküsü, ebeveynlerin sağ olup olmadığı, aile bütünlüğü, ebeveynlerin yaşı, ebeveynlerin eğitim ve çalışma durumu, ailede bilinen psikiyatrik ve tıbbi hastalık öyküsü, kullanılan ilaçlar ve ailenin ortalama aylık geliri öğrenildi. Ayrıca gebelikteki anne ve baba yaşı, annenin gebelik sırasında sigara, alkol veya madde kullanımı, gebelik sırasında psikososyal sorun varlığı, gebelik veya doğum sırasında komplikasyon varlığı, gebelik sırasında ilaç kullanımı, doğumdaki gebelik haftası ve doğum kilosu, gebelik sırasında ya da sonrasında annenin depresyon durumu öğrenildi. OSB şiddeti, zihinsel yetersizlik varlığı ve şiddeti, katatoni öyküsü, regresyon öyküsü, self-mutilasyon varlığı sorgulandı. Bipolar bozukluk tanısı olan hastalar için geçmiş psikiyatrik öykü ve tedavi öyküsü ayrıntılandırıldı.

3.3.1.2. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli DSM-5-Türkçe (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T)

Çocuk ve ergenlerdeki psikiyatrik belirtilerin değerlendirilip geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini taramak amacıyla yaygın olarak kullanılan yarı yapılandırılmış bir görüşme çizelgesidir. Üç bölümden oluşmaktadır. Birinci kısımda çocuğun ve ailesinin sosyo-demografik özellikleri, yakınmaları, gelişim öyküsü, sağlık durumu, geçmişte aldığı psikiyatrik tedavilere ilişkin bilgiler, genel olarak okuldaki ve evdeki işlevselliği, arkadaş ve aile ilişkileri

ile ilgili bilgiler sorgulanır. İkinci kısımda hem geçmiş hem de şu andaki (son iki aydaki) 200'den fazla özgül belirti taranır. Üçüncü kısım ise DSM-5 tanılarını doğrulamak için yapılan değerlendirme ve gözlem sonuçlarını içerir. Bu görüşme çizelgesinin temeli Endicott ve Spitzer (1978) tarafından erişkinler için geliştirilen ve Chambers ve arkadaşlarının (1985) çocuklara uyarladığı Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi'ne (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-SADS) dayanmaktadır (228). Sonrasında DSM-III ve DSM-IV tanı kriterlerine göre "Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli" olarak Kaufman ve arkadaşları tarafından düzenlenmiş ve DSM sistemi 2013 yılında yenilendikten sonra (APA 2013) DSM-5 tanı kılavuzu ile uyumlu olacak şekilde güncellenmiştir (228,229). Güncellenmiş son versiyonunun Türkçe geçerlilik ve güvenirlik uyarlaması Ünal ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (230).

3.3.1.3. Çocukluk Çağı Otizm Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ/CARS)

ÇODÖ, Schopler ve arkadaşları tarafından OSB tanılı olan çocukların zihinsel yetersizliği (ZY) tanısı olan ancak OSB tanısı bulunmayan çocuklardan ayırt edilmesi amacıyla geliştirilen bir davranışsal derecelendirme ölçeğidir (231). Toplam 15 maddeden oluşur. Klinisyen tarafından çocuğun gözlemlenmesi ile elde edilen ve aileden alınan bilgiler temel alınarak doldurulur. Kişilerle ilişki, taklit, duygusal tepkiler, vücudun kullanımı, değişikliklere tepki, görsel tepkiler, dinleme tepkileri, tat koku ve dokunmanın kullanımı, korku-sinirlilik, sözel ve sözel olmayan iletişim, zihinsel etkinlikler ile çocuğa ilişkin genel izlenimler başlıklarını içerir. 1 ve 4 arasında puanlanan her bir madde, yarımşar puanlık farklarla otizmin klinik düzeydeki şiddetini derecelendirmeyi sağlar. 30-36,5 puan alan çocuklar klinik olarak hafif-orta düzeyde otizmli, 37-60 puan alanlar ağır düzeyde otizmli kabul edilir. 15-29,5 puanları arasında alan çocuklar ise otizmli kabul edilmemektedir. CARS'ın Türkçe'ye uyarlanması 1996 yılında Sucuoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. 2009 yılında İncekaş tarafından daha geniş örneklemde yapılan geçerlik ve güvenirlik çalışmasında Cronbach alfa katsayısı 0.95 olarak bulunmuştur. Ölçeğin Türkçe formunun kesme puanı 30 olarak hesaplanmıştır. CARS'ın OSB tanılı olan ve olmayan zihinsel engelli grup arasında OSB belirtilerini iyi derecede ayırt ettiği gösterilmiştir ($p<0,001$) (232).

3.3.1.4. Sorun Davranışlar Kontrol Listesi (SDKL/ABC)

SDKL, farklı yaş ve gruplardaki çocukların davranışlarını belirli gruplar halinde değerlendiren bir ölçektir. Orijinal dili olan İngilizce'de 58 maddeden oluşur. Türkçe formunda ise toplamda 46 madde bulunmakta olup her madde için dörtlü likert puanlama sistemi

mevcuttur. Ölçeğin, aşırı hareketlilik (1-15. maddeler), atalet (16-33. maddeler), yinelenen davranışlar (34-39), zarar veren davranışlar (40-42. maddeler) ve diğer davranışlar (43-46. maddeler) olmak üzere toplamda beş alt boyutu bulunmaktadır. Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Sucuoğlu tarafından yapılmıştır (233).

3.3.1.5. Çocuklar İçin Uyku Bozukluğu Ölçeği (ÇUBÖ)

ÇUBÖ, çocukların uyku sorunlarını ve davranışlarını değerlendirmek amacıyla, 1996 yılında Bruni ve ark. tarafından geliştirilmiştir (234). Ölçek 26 maddeden oluşmaktadır ve beşli Likert tipi olarak tasarlanmıştır. 1 'hiçbir zaman' anlamına gelirken, 5 'her zaman' ile eşleşmektedir. Ölçekte ayrıca uyku süresi ve başlangıç zamanı tahminleri de bildirilir. Uyku başlatma ve sürdürme sorunları, uykuda solunum bozuklukları, uyanıklık reaksiyonları bozukluğu, uyku-uyanıklık geçiş bozuklukları, uykuda aşırı terleme ve aşırı uykululuk bozuklukları olmak üzere toplam 6 alt boyut içermektedir. Ölçeğin Türkçe gecerlik ve güvenirliği Ağadayı ve ark tarafından yapılmıştır (235). Ölçeğin iç tutarlılığı test etmek için bakılan Cronbach alfa değeri 0,79 bulunmuştur.

3.3.1.6. Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ)

Varni ve arkadaşları tarafından 1999 yılında 2-18 yaş grubunun sağlıkla ilgili yaşam kalitesini ölçmek amacıyla geliştirilmiştir (236). Ölçek 2-5, 5-7, 8-12 ve 13-18 yaş olmak üzere 5 yaş grubu için hazırlanmıştır. 2-5 yaş için hazırlanan ölçeğin sadece ebeveyn formu bulunmaktadır. Diğer yaş gruplarının ebeveyn ve çocuk formu mevcuttur. 23 maddeden oluşmaktadır. Ölçeğin puanlanması 3 alanda yapılmaktadır. Birinci olarak ölçek toplam puanı (ÖTP), ikinci olarak fiziksel sağlık toplam puanyı (FSTP), üçüncü olarak duygusal, sosyal ve okul işlevselliğini değerlendiren madde puanlarının hesaplanmasından oluşan psikososyal sağlık toplam puanı (PSTP) hesaplanmaktadır (237). Maddeler 0 ila 100 arasında puan almaktadır (hiçbir zaman olarak işaretlenmişse 0=100, nadiren olarak işaretlenmişse 1=75, bazen olarak işaretlenmişse 2=50, sıklıkla olarak işaretlenmişse 3=25, hemen her zaman olarak işaretlenmişse 4=0 puan). Puanlar toplanıp doldurulan madde sayısına bölünerek toplam puan elde edilmektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirliği Çakın Memik ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (238). Cronbach alfa katsayısı çocuk formunda 0.86, ebeveyn formunda 0.84 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ölçeğin 8-12 yaş okul işlevselliğini ölçen ebeveyn formu kısmı kullanılmıştır.

3.3.1.7. Çocuklar İçin Genel Değerlendirme Ölçeği (ÇGDÖ/CGAS)

CGAS Endicott ve diğerleri (239) tarafından erişkinlere yönelik geliştirilen Global Değerlendirme Ölçeği'nin (GAS) bir uyarlamasıdır. Çocuk veya ergenin işlevselliğini en ağır şekilde bozan durum göz önünde bulundurularak klinisyenin tahmini olarak puanladığı bir ölçektir (240). GAS'ta olduğu gibi, değerleri en işlevsel olarak engelli çocuğu temsil eden 1 ile en sağlıklı çocuğu temsil eden 100 arasında değişmektedir. CGAS'ta 70'in üzerindeki puanlar, normal işlev gösteren olarak belirlenir. 10 alt bölümü vardır. Her bölümde 4 ila 16 yaş arası çocuklar için geçerli olan davranışları ve yaşam durumlarını betimleyen örnekler içerir (241).

3.3.1.8. Klinik Genel İzlenim Ölçeği (KGİ, CGI; Clinical Global Impression Scale)

Klinik çalışmalarda hastaların izlem sırasındaki olumlu ya da olumsuz değişimlerini değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Klinisyenin tedavi başlanmadan önce ve başlandıktan sonra hastanın işlevselliği hakkındaki izlenimini kaydetmesini sağlayan bir ölçektir. Ölçeğin üç boyutu vardır. İlk boyutunda hastalığın şiddeti, ikinci boyutunda iyileşme, üçüncü boyutunda ise ilaç yan etkisinin şiddeti değerlendirilir. Klinisyen, sözkonusu hastalıkla ilgili genel tecrübesine dayanarak, hastalığın şiddetini ya da düzelmenin derecesini 0 (hasta değil) ile 7 (en ağır hastalardan) arasında derecelendirir (242). Bu çalışmada BB tanılı hastalardaki olumlu ya da olumsuz değişimi değerlendirmek için kullanılmıştır.

3.3.2. Çalışmada kullanılan diğer gereçler

1. Hassas terazi (Scaltec, Germany)
2. Manyetik karıştırıcı (IKA Labortechnic RH Basic, USA)
3. Mikrotüp santrifüjü (Hettich, Germany)
4. Mikrosantrifüj tüpü (Labosel, TR)
5. Otomatik pipet (Eppendorf, USA)
6. pHmetre (Hanna Instruments, Portugal)
7. Santrifüj cihazı (Heraeus, Germany)
8. Vorteks karıştırıcı (IKA Work Inc. Minishaker, USA)
9. ELISA plaka yıkama sistemi (ESW 300 Medispec, US)
10. Yatay karıştırıcı (IKA-Werke, USA)
11. Mikroplaka spektrofotometre (Biotech, UK)
12. Etüv (Nüve FN400, TR)
13. Bidistile su cihazı (Millipore, USA)

3.4. Serum Örneklerinin Elde Edilmesi

Çalışmaya katılan tüm bireylerden 12 saatlik açlık sonrası 8 ml'lik jelli tüplere antiseptik kurallara uyularak venöz kan örnekleri alınmıştır. Pıhtılaşmasını tamamlayan kan örnekleri 3000xg'de 15 dakika santrifüj edilerek serum elde edilmiştir. Elde edilen serumlar porsiyonlara ayrılarak çalışma gününe kadar -80 °C'de saklanmıştır.

Firmanın belirlediği prosedürlere uyularak ticari ELISA kitleri ile IGF-1, FGF-2 ve VEGF düzeyleri ölçülmüştür.

3.4.1. VEGF Düzeyinin Ölçülmesi

Toplanan örneklerin VEGF düzeyleri İstanbul Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında Thermo Fisher Scientific marka (Vienna, AUSTRIA, katalog no: KHG0111) ticari kitler ile Eon-Biotek marka (Winooski/USA) mikroplaka spektrofotometre cihazında ölçülmüştür. Kullanılan ticari kit için üretici firma tarafından sensitivite < 5.6 pg/mL, intra assay:CV: < 9.3 % ve inter assay CV: < 5.5 % olarak bildirilmektedir.

3.4.2. IGF-1 Düzeyinin Ölçülmesi

Toplanan örneklerin IGF-1 düzeyleri İstanbul Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında Thermo Fisher Scientific marka (Vienna, AUSTRIA, katalog no: EH250RB) ticari kitler ile Eon-Biotek marka (Winooski/USA) mikroplaka spektrofotometre cihazında ölçülmüştür. Kullanılan ticari kit için üretici firma tarafından sensitivite 100 pg/mL, intra assay:CV: <10% ve inter assay CV: < 10% olarak bildirilmektedir.

3.4.3. FGF-2 Düzeyinin Ölçülmesi

Toplanan örneklerin FGF-2 düzeyleri İstanbul Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında Thermo Fisher Scientific marka (Vienna, AUSTRIA, katalog no: KHG0021) ticari kitler ile Eon-Biotek marka (Winooski/USA) mikroplaka spektrofotometre cihazında

ölçülmüştür. Kullanılan ticari kit için üretici firma tarafından sensitivite < 15.6 pg/mL, intra assay:CV: <5.4% ve inter assay CV: < 5.0 % olarak bildirilmektedir.

3.5. İşlem Prensibi: Yöntemin prensibi

Yöntem, ELISA prensibine dayanmaktadır. Bu yöntemde ilgili parametrelere özgü spesifik antikorla kaplanmış kuyucuklar kullanılmaktadır. Hasta örneklerinde bulunan analit, kuyucuklardaki spesifik antikorlara bağlanır. Daha sonra biotinle işaretlenmiş antikor eklenir ve analite bağlanır. Böylece antikor-antijen-antikor sandviç kompleksi oluşur. Streptavidin-HRP işaretli antikorlar ortama eklenir ve biotinle işaretlenmiş olan antikorlara bağlanır. Kuluçka süresinden sonra yıkama yapılarak ortamdaki bağlanmamış Streptavidin-HRP uzaklaştırılır. Ortama HRP substratı eklenir. Gerçekleşen enzimatik reaksiyon sonucu oluşan renkli ürün miktarı örnekteki analit yoğunluğu ile doğru orantılıdır. Asidik durdurma çözeltisi eklenerek reaksiyon durdurulur. 450nm'de absorbans değerleri ölçülür.

3.6. İstatistiksel Analiz

Araştırmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanıldı. Tanımlayıcı veriler ortalama ± standart sapma, yüzde ve frekans dağılımı şeklinde sunuldu. Kategorik verilerin arasındaki ilişki Pearson Ki-kare testi (X^2) ve Fisher's Exact testi kullanılarak değerlendirildi. Elde edilen verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolomogrof Smirnof testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız iki grup için non-parametrik testlerden Mann Whitney U testi, korelasyon analizi için ise Spearmen korelasyon analizi kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler için ise bağımsız iki grup için parametrik testlerden student T test ve korelasyon analizi için Pearson korelasyon analizi uygulandı.

Tip 2 hatayı dışlamak için MANOVA analizi yapıldı. MANOVA analizinde gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi ve sonrasında her bir bağımlı değişken için ANOVA analizi yapıldı. MANOVA analizinin uygulanması sırasında bağımlı değişkenlerin normal dağılmaması sebebiyle VEGF, IGF-1 ve FGF-2 değerlerine logaritmik transformasyon uygulandı.

Biyolojik ve klinik veriler arasındaki ilişkilerin belirlenmesi için korelasyonel analizler gerçekleştirildi. Belirtilen yerde, post-hoc testler için, Bonferroni testleri çoklu test düzeltmeleri uygulandı. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Veriler

Çalışma örneklemi vaka grubu OSB ve BB tanılı 40 çocuk, kontrol grubu OSB tanılı 40 çocuk olmak üzere toplam 80 olgudan oluşmaktaydı. Vaka ve kontrol grubu 4 kız-36 erkekten oluşmaktaydı. Vaka grubunun yaş ortalaması yıl olarak 14,03±2,97 iken, kontrol grubunun yaş ortalaması 13,8±3,06 idi. Vaka ve kontrol grupları arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel bir fark yoktu (p=0,726, t=-0,351). Vücut kitle indeksi, vaka grubunda ortalama 24,91±5 kontrol grubunda 23,57±7,27 idi. Her 2 grup VKİ açısından istatistiksel olarak benzerdi (p=0,341, t=-0,958). Vaka grubunda ortalama kardeş sayısı 1,67±0,86 iken, kontrol grubunda ortalama 1,25±0,84 idi. Vaka grubu ve kontrol grubundaki kardeş sayısı arasında anlamlı fark mevcuttu (p=0,041, z=-2,045). Kontrol grubunda vaka grubuna göre daha fazla evliliği devam eden ebeveyn mevcuttu ancak iki grup arasında ebeveyn medeni durumu açısından anlamlı bir fark yoktu (p=0,263). Vaka grubunun ortalama anne yaşı 42,28±6,46 ve ortalama baba yaşı 46,13±6,35 iken, kontrol grubunun ortalama anne yaşı 43,28±6,48 ve ortalama baba yaşı 46,27±7,39 idi. Gruplar anne ve baba yaşları açısından benzerdi (sırasıyla p=0,492, t=0,691 ve p= 0,702, z=-0,383). Anne ve baba eğitim düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamaktaydı (sırasıyla p=0,946, Z=-0,068; p=0,075, Z=-1,782). Gruplar arasında anne-baba kronik ve ruhsal hastalık öyküsü açısından anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla p=0,369, p=0,091; p=0,251, p=0,481). Vaka ve kontrol grubundaki ailelerin gelir düzeyi benzerdi (p=NS). Akraba evliliği açısından vaka grubu kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen, gruplar arasında anlamlı bir fark mevcut değildi (p=0,617). Vaka grubunda okul ve özel eğitim devamsızlığı daha fazla olmasına rağmen iki grup arasında anlamlı fark bulunmamaktaydı (p=0.302, p=0.745). Gruplar planlı gebelik olup olmaması açısından benzerdi (p=0,639). Her iki grup arasında gebelikte düşük tehdidi ve psikososyal stres faktörü açısından anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla p=0.785, p=0.329). Gebelikte madde kullanımı yoktu. Gebelikte alkol ve sigara kullanımı vaka grubunda daha fazla olmasına rağmen iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu (p=NS, p=0,531). Gebelikte tıbbi sorun ve ilaç kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu (sırasıyla p=0,592 ve p=0,785). Gebelik haftası açısından gruplar benzerdi (p= 0.775). Vaka ve kontrol grubundaki hastaların doğum kiloları benzerdi (p=0,762). Doğum komplikasyonu, doğum sonrası komplikasyon ve küvöz öyküsü bakımından iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı (p=0.606, p=0.793, p=0.799). Gebelik dönemi veya sonrasında anne depresyonu açısından iki grup arasında vaka grubunda daha yüksek olmak üzere anlamlı fark bulunmaktaydı (p=0,048). Vaka

grubunun akrabalarında BB veya şizofreni olma öyküsü kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek iken (p<0,001, p=0,020), akrabalarda kaygı ve depresif bozukluk açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamaktaydı (p=0.412, p=0.818) (Tablo 1, Tablo 2).

Tablo 1: Vaka Grubu ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri-1

Değişken	**Vaka Grubu (n=40)**	**Kontrol Grubu (n=40)**	***p değeri***	***Z/t değeri***
Yaş, yıl, ortalama±SS	14,03±2,97	13,8±3,06	0,726[a]	-0,351
VKİ(kg/m^2), ortalama±SS	24.91±5	23.57±7.27	0.341[a]	-0.958
Bel çevresi	82.74±12.49	79.62±16.95	0.353[a]	-0.934
TA sistolik	121.63±12.96	121.29±14.97	0.694[b]	-0.393
TA diyastolik	84.60±45.63	74.24±12.89	0.108[b]	-1.606
Nabız	90.80±11.08	9.68±18.06	0.423[b]	-0.802
Kardeş Sayısı	1.67±0.86	1.25±0.84	**0.041[b]**	-2.045
Anne yaşı	42.28±6.46	43.28±6.48	0.492[a]	0.691
Baba yaşı	46.13±6.35	46.27±7.39	0.702[b]	-0.383
Ebeveyn beraberlik durumu	%85 (34)	%95 (38)	0.263[d]	
Gebelikte anne yaşı	27.95±6.75	29.45±6.01	0.297[a]	1.050
Gebelikte baba yaşı	32.4±6.32	32.5±6.85	0.946[a]	0.068
Anne ortalama eğitim süresi	6.68±3.33	6.75±3.39	0.946[b]	-0.068
Baba ortalama eğitim süresi	7.87±2.99	9.35±3.56	0.075[b]	-1.782
Anne çalışma durumu (%)	%20 (8)	%5 (2)	0.087[d]	
Baba çalışma durumu (%)	%80 (32)	%87.5 (35)	0.363[c]	
Annenin kronik hastalığı (%)	%40(16)	%50 (20)	0.369[c]	
Babanın kronik hastalığı (%)	%40 (16)	%32.5 (13)	0.091[c]	
Annenin ruhsal hastalığı	%45 (18)	%32.5 (13)	0.251[c]	
Anne psikiyatrik tedavi	%25 (10)	%22.5 (9)	NS	
Babanın ruhsal hastalığı	%15 (6)	%7.5 (3)	0.481[c]	
Baba psikiyatrik tedavi	%12.5 (5)	%5 (2)	0.432[d]	
Ailenin gelir düzeyi- asgari ücret üstü	%60 (24)	%60 (24)	NS	
Akraba evliliği	%30 (12)	%25 (10)	0.617[c]	
Akraba şizofreni öyküsü	%30 (12)	%7.5(3)	**0.020[d]**	
Akraba bipolar bozukluk öyküsü	%37.5(15)	%2.5(1)	**<0.001[d]**	

Akraba kaygı bozukluğu öyküsü	%25(10)	%17.5(7)	0.412[c]	
Akraba depresyon öyküsü	%40(16)	%37.5(15)	0.818[c]	
Okula devam eden	%70 (28)	%80(32)	0.302[c]	
Okul süresi (yıl)	6.9±3.02	6.73±3.36	0.807[a]	-0.245
Özel Eğitime devam eden	%85 (34)	%87.50 (35)	0.745[c]	
Özel Eğitim süresi (yıl)	9.49±3.97	9.48±3.19	0.988[a]	-0.16

Notlar: [a] Independent sample t-test. [b]Mann Whitney U test. [c] χ2 test. [d] Fisher's Exact test. Bold data, p<0.05.
Kısaltmalar: SS: Standard Sapma, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Tablo 2 : Vaka Grubu ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri-2

Değişken	**Vaka Grubu (n=40)**	**Kontrol Grubu (n=40)**	***p değeri***
Planlı Gebelik	%37.5 (13)	%32.5 (15)	0.639[c]
Gebelikte tıbbi sorun	%20 (8)	%25 (10)	0.592[c]
Gebelikte ilaç kullanımı	%22.5 (9)	%20 (8)	0.785[c]
Gebelikte düşük tehdidi	%22.5 (9)	%20 (8)	0.785[c]
Pre-postmaturite	%20 (8)	%17.5 (7)	0.775[c]
Gebelikte alkol kullanımı	%2.5 (1)	%0	NS
Gebelikte sigara kullanımı	%17.5 (7)	%12.5 (5)	0.531[c]
Gebelikte madde kullanımı	%0	%0	NS
Gebelikte psikososyal stres faktörü	%35 (14)	%25 (10)	0.329[c]
Gebelikte depresyon öyküsü	%30 (12)	%10 (4)	**0.048[d]**
Anormal doğum kilosu	%17.5 (7)	%15 (6)	0.762[c]
Doğum komplikasyonu	%27.5 (11)	%22.5 (9)	0.606[c]
Doğum sonrası komplikasyon öyküsü	%25 (10)	%22.5 (9)	0.793[c]
Küvöz öyküsü	%25 (10)	%27.5(11)	0.799[c]

Notlar: [a] Independent sample t-test. [b]Mann Whitney U test. [c] $\chi 2$ test [d] Fisher's Exact test.. Bold data, p<0.05.

4.2. Klinik Özellikler ve Ölçek Skorları

OSB şiddeti DSM-5'in şiddet belirteçlerine göre derecelendirildi. Vaka grubundaki 40 olgunun %12.5'u hafif, %30'u orta ve %57.5'u ağır derece otizm olarak değerlendirildi. Vakaların %92.5'una zihinsel yetersizlik (ZY) eşlik etmekteydi ve bunların %27.5'u hafif düzeyde ZY, %55'i orta düzeyde ZY ve %10'u ağır düzeyde ZY'ye sahipti. Vakaların %45'inde regresyon öyküsü ve %65'inde self-mutilasyon mevcuttu. Vakaların %65'i anlaşılır cümlelere sahipti. Kontrol grubunda ise 40 olgunun %27.5'u hafif, %47.5'u orta ve %25'i ağır derece otizm olarak değerlendirildi. Kontrollerin %85'ine zihinsel yetersizlik (ZY) eşlik etmekteydi ve bunların %32.5'u hafif düzeyde ZY, %47.5'u orta düzeyde ZY ve %5'i ağır düzeyde ZY'ye sahipti. Kontrollerin %37.5'unda regresyon ve %32.5'unda self-mutilasyon mevcuttu. Kontrollerin %72.5'u anlaşılır cümlelere sahipti. Vaka grubunun %35'inde uyku bozukluğu ve %32.5unda konuşma bozukluğu mevcutken, kontrol grubunda bu oran %10'a %30'du. Kontrol grubunda katatoni öyküsü bulunmazken, vaka grubunun %7.5'unda katatoni öyküsü mevcuttu. Vaka ve kontrol grupları baskın kullandıkları el açısından benzerdi. Vaka grubunun tamamı psikiyatrik tedavi alıyorken, kontrol grubunun %15'i tedavisiz izlenmekteydi. Vaka grubu, kontrol grubuna göre OSB şiddeti, kendi kendine zarar verme davranışı ve uyku bozukluğu açısından anlamlı derecede daha yüksekti (sırasıyla p=0.011, p=0.04, p=0.014). Vaka ve kontrol grubu arasında psikofarmakoterapi alma açısından anlamlı fark mevcuttu (p: 0.026). Vaka grubunda antipsikotik ve duygudurum düzenleyici kullanımı kontrol grubuna göre daha fazlaydı (p: <0.001) (Tablo 3, Tablo 4, Tablo 5).

Tablo 3: Vaka ve Kontrol Grubunun Klinik Özellikleri-1

OSB Şiddeti	**Vaka Grubu (n=40)**	**Kontrol grubu (n=40)**	**p değeri**
Hafif	5 (%12.5)	11(%27.5)	**0.011[a]**
Orta	12 (%30)	19 (%47.5)	
Ağır	23 (%57.5)	10 (%25)	
Notlar: [a] χ2 test. Bold data: p<0.05 (anlamlı)			

Tablo 4: Vaka ve Kontrol Grubunun Klinik Özellikleri-2

ZY derecesi	**Vaka Grubu (n=40)**	**Kontrol Grubu (n=40)**	**p değeri**
Hafif	11 (%27.5)	13 (%32.5)	0.562[a]
Orta	22 (%55)	19 (%47.5)	
Ağır	4 (%10)	2 (%5)	
Toplam	37 (%92.5)	34 (%85)	0.481[b]
Notlar: [a] χ2 test. [b] Fisher's Exact Test.			

Tablo 5: Vaka ve Kontrol Grubunun Klinik Özellikleri-3

	Vaka Grubu (n=40)	**Kontrol Grubu (n=40)**	**p değeri**
Regresyon öyküsü	18 (%45)	15 (%37.5)	0.496[a]
Self mutilasyon	26 (%65)	13 (%32.5)	**0.004[a]**
Anlaşılır cümle kurabilme	26 (%65)	29 (%72.5)	0.469[a]
Kronik hastalık öyküsü	10 (%25)	6 (%15)	0.264[a]
Uyku Bozukluğu	14 (%35)	4 (%10)	**0.014[b]**
Konuşma Bozukluğu	13 (%32.5)	12 (%30)	0.809[a]
Katatoni	3 (%7.5)	0 (%0)	0.241[b]
Baskın el (sol)	8 (%20)	9 (%22.5)	0.785[a]
Psikiyatrik tedavi	40 (%100)	34 (%85)	**0.026[b]**

Antidepresan kullanımı	8 (%20)	2 (%5)	0.087[b]
Antipsikotik kullanımı	40 (%100)	21 (%52.5)	**<0.001[a]**
Duygudurum düzenleyici kullanımı	22 (%55)	2 (%5)	**<0.001[a]**
Notlar: [a] χ2 test. [b] Fisher's Exact test. Bold data: p<0.05 (anlamlı)			

Vaka ve kontrol grubu arasında toplam psikiyatrik hastalık sayısı açısından vaka grubunda daha yüksek olmak üzere iki grup arasında anlamlı fark mevcuttu (Tablo 6).

Tablo 6: Vaka ve kontrol gruplarının toplam psikiyatrik tanı sayısı

	OSB+BB		**OSB**		**p değeri**	**t değeri**
	Ortalama	SS	Ortalama	SS		
Toplam psikiyatrik tanı sayısı	5.33	1.95	3.25	1.26	**<0.001[a]**	-5.652
a: Independent sample T test						

Vaka grubunun %65'i Bipolar I, %35'i ise Bipolar II Bozukluk tanılıydı. %65'inin atakları mevsimsel döngüden etkileniyordu. Yalnızca 1 hastanın yılda 4'ten fazla atağı oluyordu. %62.5'u ataklar arasında stabil seyrediyordu. %52.5'unda ilaçla atak tetiklenmesi öyküsü mevcuttu. %75'i birden çok psikiyatrik ilaç kullanıyordu. %62.5'unda manide karma belirtiler eşlik ederken, depresyonda bu oran %27.5'tu. %37.5'unda manide psikotik belirtiler görülüyorken, depresyonda bu oran %12.5'tu. Vaka grubunun %62.5'unun ilk epizodu manik/hipomanik ataktı, %37.5'unda ise depresif ataktı. %20'sinde ilk atak öncesi stres etmeni mevcuttu (Tablo 7).

Tablo 7: Vaka grubunun Bipolar Bozukluk tanısı ile ilgili klinik özellikleri-1

Bipolar I	26 (%65)	**Depresyonda psikotik belirti**	5 (%12.5)	**Ataklar arasında düzelme**	15 (%62.5)
Bipolar II	14 (%35)	**Depresyonda karma belirti**	11 (%27.5)	**İlaçla alevlenme**	21 (%52.5)
İlk epizod:mani	14 (%35)	**Manide psikotik belirti**	15 (%37.5)	**Duygudurum düzenleyici kullanımı**	22 (%55)
İlk epizod:hipomani	11 (%27.5)	**Manide karma belirti**	25 (%62.5)	**Antidepresan kullanımı**	8 (%20)
ilk epizod:depresyon	15 (%37.5)	**Hızlı döngülü**	1 (%2.5)	**Antipsikotik kullanımı**	40 (%100)
İlk atak öncesi stres etmeni	8 (%20)	**Mevsimsellik**	26 (%65)	**Multiple farmakoterapi alan**	30 (%75)
Son atak türü:mani	13 (%32.5)	**Son atak türü:hipomani**	16 (%40)	**Son atak türü:depresyon**	11 (%27.5)

Vaka grubunda BB belirtilerinin başlangıç yaşı 10.59±2.63 iken, BB tanısını aldıkları yaş 11.85±2.70 idi. DSM-V kriterlerine göre mani dönemi B kriterlerinden en az 3/7 olması gereken semptom sayısı 4.65±2.63 idi. Atak frekansı yılda 1.56±0.88 idi. Hastaların son ataklarından sonra geçen süre ise 5.64±7.17 ay idi (Tablo 8).

Tablo 8: Vaka grubunun Bipolar Bozukluk Tanısı ile ilgili klinik özellikleri-2

	Ortalama	**St. Sapma**
İlk tanı yaşı (yıl)	11.85	2.70
Bipolar Bozukluk başlangıç yaşı (yıl)	10.59	2.63
Atakta toplam semptom sayısı	4.65	1.12
Toplam depresif atak sayısı	2.2	2.16
Toplam manik/hipomanik atak sayısı	2.6	1.81
Hastalık süresi (yıl)	3.39	1.83
Son atak sonrası süre (ay)	5.64	7.17
Frekans (atak/yıl)	1.56	0.88

Vaka grubu ve kontrol grubunun KSADS tanılarına bakıldığında, vaka grubunda kontrol grubuna göre tik bozukluğu tanısı anlamlı şekilde daha fazlaydı. Vaka grubu ve kontrol gruplarının KSADS tanılarının dağılımı Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9: Vaka Grubu ve Kontrol Gruplarında KSADS Tanılarının Dağılımı

	Vaka Grubu (n:40)	**Kontrol Grubu (n:40)**	**p değeri**
Depresyon (geçmiş)	33 (%82.5)	0	**<0.001[b]**
Mani/hipomani (geçmiş)	40 (%100)	0	**<0.001[b]**
Psikoz	0	0	NS
Panik Bozukluk	0	0	NS
Seperasyon Anksiyetesi	7 (%17.5)	4 (%10)	0.518[b]
Sosyal Fobi	0	1 (%2.5)	NS
Özgül Fobi	16 (%40)	12 (%30)	0.482[b]
Yaygın Anksiyete Bozukluğu	2 (%5)	0	0.494[b]
OKB	13 (%32.5)	13 (%32.5)	NS
Enuresis	10 (%25)	4 (%10)	0.139[b]
Enkoprezis	7 (%17.5)	4 (%10)	0.518[b]
DEHB	38 (%95)	35 (%87.5)	0.432[b]
KOKGB	10 (%25)	2 (%5)	0.025[b]
Davranım Bozukluğu	0	0	NS
TSSB	0	0	NS
Tik Bozukluğu	12(%30)	2 (%5)	**0.006[b]**

Notlar: [a] $\chi 2$ test. [b] Fisher's Exact Test. Kısaltmalar: OKB: Obsesif kompulsif bozukluk. DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, KOKGB: Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu. TSSB: Travma Sonrası Stres Bozukluğu. Bold data: p<0.05 (anlamlı).

Uygulanan diğer ölçeklerde, CARS total puanı vaka grubunda anlamlı derecede daha yüksekti. Yine vaka grubunun SDKL toplam puanı, hareketlilik ve zarar verme davranışı alt ölçekleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Vaka grubunun yaşam kalitesine bakıldığında, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktü. Uyku bozukluğu ölçeğinin toplam puanı vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek iken, alt ölçeklere bakıldığında uykuda solunum bozuklukları ve uykuda aşırı terleme alt ölçeklerinde anlamlı fark mevcuttu. Vaka ve kontrol grubunda uygulanan ölçeklerin toplam puanları ve alt ölçeklerin puanları Tablo 10'da belirtilmiştir.

Tablo 10: Ölçek Puanları

	OSB+BB		OSB			
Ölçekler	**Ortalama**	**SS**	**Ortalama**	**SS**	**p değeri**	**Z/t değeri**
CARS_T	42.41	6.44	37.88	7.29	**0.004[a]**	-2.951
SDKL_T	74.38	27.46	59,45	33.12	**0.031[a]**	-2.194
SDKL_HA	26.55	11.61	20.1	12.48	**0.014[b]**	-2.460
SDKL_ATALET	26.6	11.33	21.4	13.38	0.064[a]	-1.876
SDKL_YD	9.43	5.01	8.53	5.63	0.452[a]	-0.755
SDKL_ZVD	4.6	3.43	2.93	2.98	**0.032[b]**	-2.150
SDKL_Diğer	7.68	3.06	6.38	3.54	0.067[b]	-1.832
Yaşam kalitesi ölçeği toplam puan	43.63	25.92	59.13	23.88	**0.003[b]**	-3.002
Uyku bozukluğu ölçeği toplam puan	51.73	15.79	44.62	17.61	**0.014[b]**	-2.470
UBSS	16.55	4.82	14.88	6.42	0.071[b]	-1.803
USB	5.75	2.70	3.9	1.97	**<0.001[b]**	-3.967
URB	3.95	1.71	3.88	2.32	0.110[b]	-1.599
UUGB	11.43	4.57	10.25	4.56	0.177[b]	-1.350
AUB	9.53	4.42	8.25	4.72	0.058[b]	-1.893
UAT	4.53	2.65	3.47	2.30	**0.036[b]**	-2.095

[a] Independent sample t-test. [b] Mann Whitney U test. Kısaltmalar: SS: Standart Sapma CARS: Çocukluk Çağı Otizm Derecelendirme Ölçeği, SDKL_T: Sorun Davranış Kontrol Listesi-Toplam Puan, SDKL_HA: Hiperaktivite, SDKL_YD: Yineleyen Davranış, SDKL_ZVD: Zarar Veren Davranışlar, UBSS: Uyku Başlatma ve Sürdürme Sorunları, USB: Uykuda Solunum Bozuklukları, URB: Uyanıklık Reaksiyonları Bozukluğu, UUGB: Uyku-Uyanıklık Geçiş Bozuklukları, AUB: Aşırı Uykululuk Bozuklukları, UAT: Uykuda Aşırı Terleme. Bold veriler: p<0.005 (anlamlı)

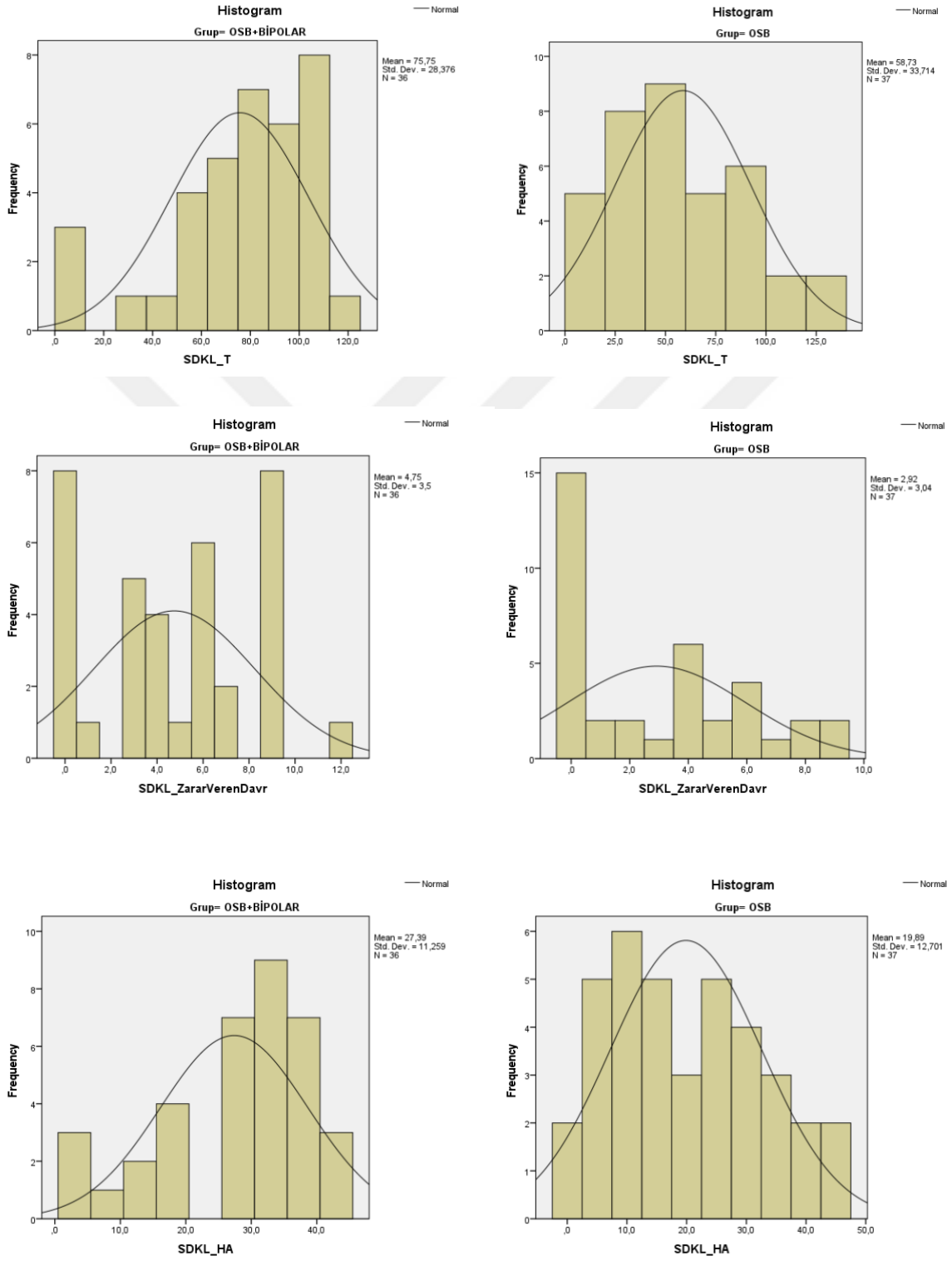
Vaka grubunun CGI ve CGAS ölçek skorları Tablo 11'de gösterilmiştir.

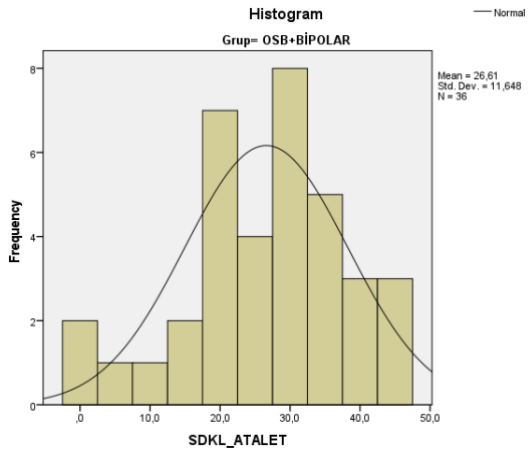
Tablo 11: Vaka grubu CGI ve CGAS ölçek sonuçları

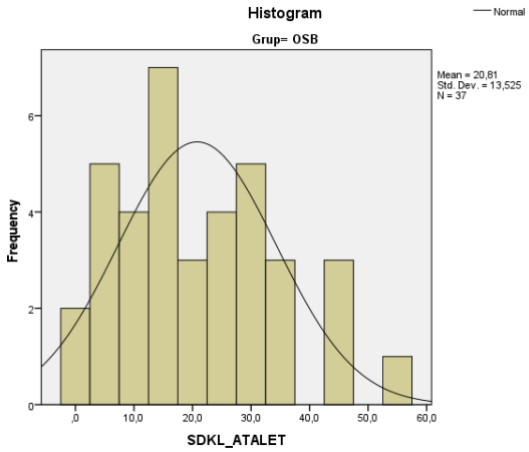
	Ortalama	Standart Sapma
CGI-hastalık şiddeti	4.68	1.54
CGI-düzelme	2.4	0.67
CGI- yan etki şiddeti	1.68	0.62
CGAS skoru	35.65	10.43

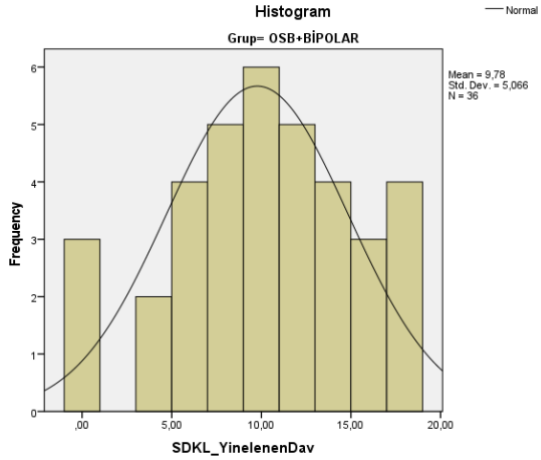
Olgu ve kontrol grubunun SDKL ölçeği total skoru ve alt ölçek skorlarının dağılımları aşağıda Şekil 1'de gösterilmiştir.

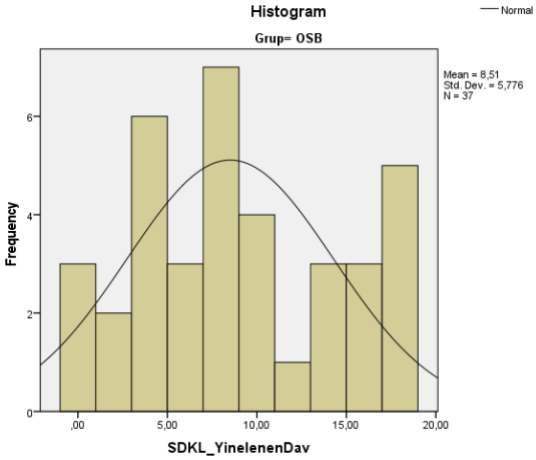
Şekil 1: Vaka ve kontrol grubunun SDKL skorlarının dağılımı

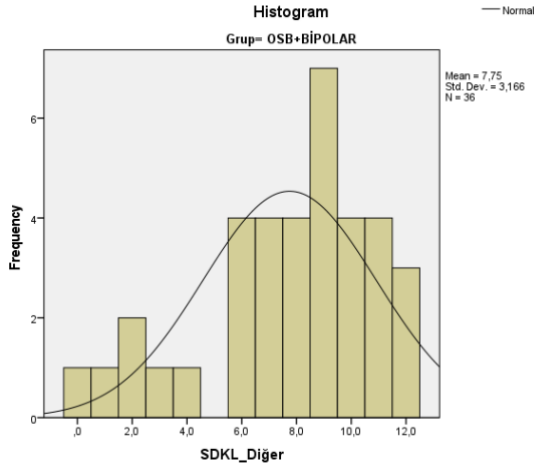


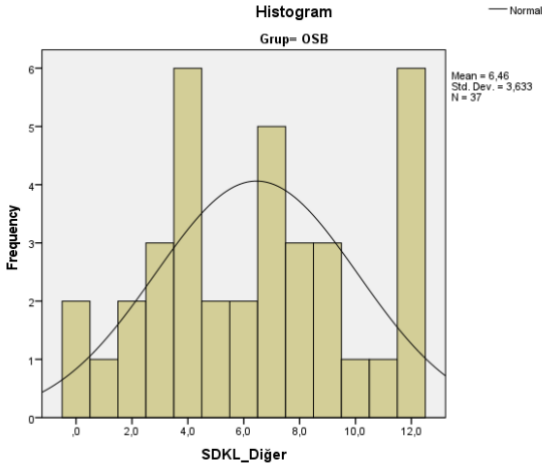

Histogram
Grup= OSB+BİPOLAR
Mean = 26,61
Std. Dev. = 11,648
N = 36
Normal
Frequency
SDKL_ATALET


Histogram
Grup= OSB
Mean = 20,81
Std. Dev. = 13,525
N = 37
Normal
Frequency
SDKL_ATALET


Histogram
Grup= OSB+BİPOLAR
Mean = 9,78
Std. Dev. = 5,066
N = 36
Normal
Frequency
SDKL_YinelenenDav


Histogram
Grup= OSB
Mean = 8,51
Std. Dev. = 5,776
N = 37
Normal
Frequency
SDKL_YinelenenDav


Histogram
Grup= OSB+BİPOLAR
Mean = 7,75
Std. Dev. = 3,166
N = 36
Normal
Frequency
SDKL_Diğer


Histogram
Grup= OSB
Mean = 6,46
Std. Dev. = 3,633
N = 37
Normal
Frequency
SDKL_Diğer

4.3. Vaka Grubu ve Kontrol Gruplarında Serum VEGF, IGF-1 ve FGF-2 Düzeyleri

Serum VEGF düzeyleri vaka grubunda ortalama 333.50 ± 302.37 pg/ml, kontrol grubunda ortalama 184.49 ± 97.44 pg/ml olarak hesaplandı. Serum IGF-1 düzeyleri vaka grubunda ortalama 85.09 ± 173.12 ng/ml, kontrol grubunda ortalama 80.45 ± 159.25 ng/ml olarak hesaplandı. Serum FGF-2 düzeyleri ise vaka grubunda ortalama 92.23 ± 190.12 pg/ml, kontrol grubunda ortalama 46.97 ± 91.95 pg/ml olarak hesaplandı.

Vaka ve kontrol grupları arasında MANOVA testi uygulandı. Gruplar arasında anlamlı fark saptandı (Pillai's trace V =0.183, F =5.685, p =0.001, ηp^2=0.183). VEGF ve FGF-2 değerleri vaka grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla p=0.002, F=10.588; p=0.021, F=5.574). Gruplar IGF-1 değerleri açısından istatistiksel olarak benzerdi (p=0.984, F<0.001) (Tablo 12).

Tablo 12: Vaka ve kontrol gruplarının serum VEGF, IGF-1 ve FGF-2 düzeylerinin kıyaslanması

	OSB+BB (n=40)		**OSB (n=40)**				**ANOVA***		
Variable	**Mean**	**SS**	**Mean**	**SS**	***p***	***Z***	***p***	***F***	**ηp^2**
VEGF (pg/ml)	333.50	302.37	184.49	97.44	**0.001[a]**	-3.195	**0.002**	10.588	0.12
IGF-1 (ng/ml)	85.09	173.12	80.45	159.25	0.855[a]	-0.183	0.984	<0.001	<0.001
FGF-2 (pg/ml)	92.23	190.12	46.97	91.95	**0.003[a]**	-2.998	**0.021**	5.574	0.067

Notlar: [a] Mann Whitney U test. Bold data: p<0.05 (anlamlı). *ANOVA öncesi logaritmik transformasyon uygulanmıştır.

4.4. Serum VEGF, IGF-1 ve FGF-2 Düzeyleri ile Klinik Özelliklerin Korelasyonu

VEGF, IGF-1 ve FGF-2 düzeyleri ile ölçek puanları arasındaki korelasyona bakılınca, CGAS skoru ve CGI-hastalık şiddeti dışında hiçbir ölçek ile faktör düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Hiçbir faktör düzeyi CARS total puan ile korelasyon göstermiyordu. CGAS skoru ile FGF-2 negatif korelasyon gösterirken, CGI-hastalık şiddeti ile de IGF-1 negatif korelasyon göstermekteydi. Bununla birlikte ilk tanı yaşı VEGF ile negatif korelasyon gösteriyordu. Epizod sayısı IGF-1 ile pozitif korelasyon gösteriyordu (Tablo 13).

Tablo 13: Faktör düzeyleri ile klinik özelliklerin korelasyon analizi

	Correlation coefficient	***p*-value**
VEGF– ilk tanı yaşı	-0.447	**0.004[a]**
IGF-1– ilk tanı yaşı	-0.011	0.944[a]
FGF-2– ilk tanı yaşı	-0.694	0.694[a]
VEGF– epizod sayısı	0.079	0.628[a]
IGF-1– epizod sayısı	0.347	**0.028[a]**
FGF-2– epizod sayısı	-0.140	0.389[a]
VEGF– ataklardaki toplam semptom sayısı	-0.024	0.884[b]
IGF-1– ataklardaki toplam semptom sayısı	-0.055	0.734[b]
FGF-2– ataklardaki toplam semptom sayısı	0.043	0.792[b]
VEGF– total yaşam kalitesi	0.079	0.630[b]
IGF-1– total yaşam kalitesi	-0.030	0.852[b]
FGF-2– total yaşam kalitesi	-0.068	0.679[b]
VEGF– SDKL_T	0.138	0.397[b]
IGF-1– SDKL_T	-0.099	0.544[b]
FGF-2– SDKL_T	0.003	0.984[b]
VEGF– uyku_T	-0.158	0.329[b]
IGF-1– uyku_T	-0.038	0.817[b]
FGF-2– uyku_T	0.206	0.202[b]
VEGF– CARS_T	0.205	0.205[a]
IGF-1– CARS_T	0.012	0.940[a]

FGF-2– CARS_T	-0.108	0.508[a]
VEGF– CGAS skoru	0.237	0.142[a]
IGF-1– CGAS skoru	0.222	0.169[a]
FGF-2– CGAS skoru	-0.370	**0.019[a]**
VEGF– CGI_hş	-0.215	0.184[a]
IGF-1– CGI_hş	-0.386	**0.014[a]**
FGF-2– CGI_hş	0.172	0.288[a]
VEGF– CGI_dz	-0.015	0.925[a]
IGF-1– CGI_dz	0.152	0.348[a]
FGF-2– CGI_dz	0.280	0.081[a]

Notlar: [a] Spearman korelasyon analizi. [b]Pearson korelasyon analizi. Kısaltmalar: Uyku_T: uyku bozukluğu ölçeği toplam puan SDKL_T: Sorunlu Davranış Kontrol Listesi toplam puan CARS_T: Çocukluk Çağı Otizm Değerlendirme Ölçeği Toplam puan, CGAS: Çocuklar için Genel Değerlendirme Ölçeği, CGI_hş: Klinik Global İzlenim Ölçeği_hastalık şiddeti, CGI_dz: Klinik Global İzlenim Ölçeği_düzelme. Bold veriler: p<0.05 (anlamlı)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, OSB ve BB eştanılı olguların serum VEGF, IGF-1 ve FGF-2 düzeyleri, yalnızca OSB tanılı kontrollerle karşılaştırılmış, ayrıca bu parametrelerin OSB ve BB tanılı olgularda yaşam kalitesi, atak sıklığı ve toplam epizod sayısı gibi klinik parametrelerle ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışmamızın sonucunda birtakım çıkarımlar elde edilmiştir. Serum VEGF ve FGF-2 düzeyleri olgu grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş; IGF-1 düzeyleri arasında ise olgu ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda OSB ve BB eştanıları olan çocuklar, OSB tanılı çocuklarla karşılaştırılmış olup, literatürde bu şekilde planlanan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Serum düzeyini incelediğimiz büyüme faktörleri çeşitli psikiyatrik ve nörogelişimsel hastalıklarda çalışılmış olup, OSB ve BB tanılı vakalarda ayrı ayrı araştırılmıştır. Bu sebeple çalışmamızın verileri bu dizayndaki çalışmalarla karşılaştırılacaktır.

Nörogelişimsel ve psikiyatrik hastalıklarda VEGF, IGF-1 ve FGF-2 düzeyleri araştırılmış olup bu büyüme faktörlerinin nörotrofik etkilerinin de olduğu saptanmış, bu husus aydınlatılmaya çalışılmıştır. Çalışmamızda OSB tanılı vakalarda BB gelişiminin etiyolojisinde bu büyüme faktörlerinin rolü olup olmadığı araştırılmıştır.

OSB'nin etiyolojisinde ve BB etiyolojisinde rol oynadığı düşünülen büyüme faktörleri gözden geçirildiğinde, bahsi geçen büyüme faktörlerini özellikle OSB ve BB'de sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek/düşük bulan çalışmalar olduğu görülmektedir. Bu yüksek/düşüklüğün OSB ve BB'de farklı olmasının, OSB'de BB gelişimini saptamak açısından faydalı olabileceği düşünülebilir. Örneğin OSB'de bir faktör anlamlı düzeyde düşük bulunmuşsa, BB'de anlamlı yükseklik olması, OSB'de BB tanısını saptama konusunda daha fazla yardımcı olabilir. Genel olarak bu üç faktör de OSB grubunda çalışmalarda anlamlı düşük bulunmuşken, BB grubunda yüksek saptanmıştır. Bu sebeple çalışmamızda serum VEGF, IGF-1 ve FGF-2 düzeyleri OSB ve BB eştanılı vaka grubumuzda yalnızca OSB tanılı kontrol grubumuza kıyasla daha yüksek beklenmekteydi. Çalışmamızda serum VEGF ve FGF-2 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla vaka grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. VEGF, IGF-1 ve FGF-2'nin üçü de büyüme faktörü ailesine mensup olmalarına rağmen farklı özellik ve işlevleri olması sebebiyle üç faktör ayrı ayrı ele alınacaktır.

VEGF, endotelyal hücreler tarafından üretilen bir anjiyojenik mitojendir ve vaskülogenez ve anjiyogenezde yer alan bir grup sinyal proteininin parçasıdır (243). Aynı

zamanda VEGF, merkezi sinir sisteminde nöroproteksiyon, nöronal hayatta kalma ve aksonal büyümede yer alan anahtar bir sinyal molekülü olarak görev yapar (244). Vaskülogenez, kardiyovasküler sistemin embriyonik gelişimi sırasında yeni kan damarları oluşturma sürecidir ve anjiyogenez, yeni kan damarlarının şekillenmesi ve vasküler ağacı genişletmesi, nihayetinde oksijeni hipoksik dokulara geri kazandırması sürecidir (202). Hipoksi, hipokampus ve periferik organlarda VEGF ekspresyonunu teşvik edebilir (197). VEGF'nin hipokampal ekspresyonu nörojenez etkileri üretebilir ve yaşa bağlı nörojenik bozulmayı azaltabilir (198,199). Çalışmalar, VEGF'nin glutamaterjik sinaptik fonksiyonun anahtar düzenleyicisi olma potansiyelini bildirmiştir ve bu da VEGF'nin psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisindeki rolünü öne sürmektedir (200). Duygudurum bozukluklarında, akut dönemdeki yüksek VEGF, nörojenezi restore etmek için telafi edici yanıtın bir parçası olabilir (24). Emanuele ve arkadaşları 2010 yılında yaptıkları çalışmada VEGF ve VEGF reseptörü düzeylerini OSB ve sağlıklı kontroller arasında karşılaştırmış ve OSB tanılı grupta VEGF düzeylerini düşük bulurken sVEGFR-1 düzeylerini yüksek saptamışlardır (135). Şimşek ve ark. 2021 yılında yaptıkları çalışmada 40 OSB ve 40 sağlıklı kontrolü serum VEGF düzeyleri açısından karşılaştırmış ve iki grup arasında VEGF düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamışlardır (134). 2020 yılında yapılan bir meta-analiz çalışmasında BB tanılı hastaların serum VEGF düzeyleri normal popülasyon ile benzer bulunmuştur ve mani-hipomani-depresyon dönemleri arasında VEGF düzeyinin anlamlı değişiklik göstermediği saptanmıştır; ancak bu metaanalizin en önemli kısıtlılıklarından biri BB için örneklem sayısının oldukça düşük olmasıdır o sebeple sonuçlara şüphe ile yaklaşılması gerekmektedir (201). 2020 yılında yapılan Castillo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bipolar depresyondaki serum VEGF düzeyleri sağlıklı kontrollere göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde artmış bulunmuştur (202). Bizim çalışmamızda vaka grubu ötimikken serum VEGF düzeyleri ölçülmüştür. Literatüre bakılarak, BB'de ataklar arası VEGF düzeylerinin değişmediği göz önünde bulundurularak, çalışmamızda serum VEGF düzeyleri BB komorbiditesi eşlik eden vakalarda daha yüksek beklenmekteydi. Sonuçlarımız bu hipotezimizi karşılamıştır. Bu anlamda baktığımızda çalışmamız OSB tanılı grupta VEGF düzeylerini düşük veya değişmemiş, BB grubunda ise yüksek bulan bahsedilen çalışmalar ile uyumlu sonuçlar vermiştir (134,135,202). Çalışmamızda vaka grubunda artmış VEGF düzeylerinin yanı sıra bir diğer önemli bulgu, BB tanısı koyulan yaş düştükçe VEGF düzeylerinin daha yüksek bulunması (ters korelasyon) idi. Bu bulgu erken başlangıçlı BB'nin daha şiddetli seyrettiğini bildiren çalışmalarla uyumludur (206) ve VEGF'nin BB'nin şiddetini yansıtan bir biyobelirteç olabileceği düşüncesini akla getirmektedir.

2020 yılında yapılan bir çalışmada Castillo ve ark. VEGF'nin tedavi yanıtı üzerine etkisini araştırmış, başlangıçtaki VEGF düzeyinin tedavi yanıtını öngörmediğini ve BB'de tedavi ile VEGF düzeylerinin değişmediğini saptamışlardır (202). Bizim çalışmamızdaki bulgularla birlikte değerlendirildiğinde BB'de VEGF'nin tanısal açıdan bir biyobelirteç olabileceği fakat gidişatı ve/ya tedavi yanıtını tahmin etmede etkin olmayabileceği düşünülebilir. Diğer taraftan VEGF 2578 C/A polimorfizmi, tedaviye dirençli unipolar depresyon ile ilişkilendirilmiştir ancak literatür araştırıldığında bipolar depresyon ile ilgili böyle bir ilişki saptayan bir çalışma gözlenmemiştir (173).

Vaka ve kontrol grubumuz arasında komorbid tanılara bakıldığında BB dışında, yalnızca tik bozukluğu tanısında iki grup arasında anlamlı fark mevcuttu. Bu durum kısmen BB'nin başka komorbid tanılar açısından da risk oluşturmasıyla açıklanabilir. Literatür araştırıldığında Tik bozukluğu/Tourette sendromu ile VEGF arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Vaka grubumuzun %95'inde DEHB tanısı eşlik etmekteydi. DEHB tanılı çocuklarda serum VEGF düzeyleri açısından sağlıklı kontrollere göre fark saptanmamıştır (162). Bu sebeple serum VEGF düzeyinin anlamlı yüksekliğinin BB dışında eşlik eden diğer tanılara bağlı olduğu düşünülmemiştir.

Vaskülogenez ve anjiyogenez, gelişim ve sonraki fizyolojik homeostaz sırasında kritik öneme sahiptir; ancak kanserlerde ve çeşitli oftalmik hastalıklarda patojenik olabilir (245). VEGF, 25 yılı aşkın bir süre önce tanımlanmış, izole edilmiş ve klonlanmıştır (246). VEGF esas olarak endotel hücrelerini hedef alırken, bu faktörün ek hücre tipleri üzerinde çoklu etkileri olduğu gösterilmiştir. VEGF-B, VEGF-C ve plasental büyüme faktörü (PlGF) dahil olmak üzere birkaç ilişkili gen olmasına rağmen, homeostaz ve hastalık sırasında anjiyogenezin düzenlenmesindeki anahtar rolünden dolayı en çok dikkat VEGF-A'ya odaklanmıştır (244). VEGF, çeşitli hücre ve dokularda fizyolojik vasküler homeostaz için gerekli olmasına rağmen, tümör büyümesi ve metastazının moleküler patogenezinde ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu (AMD), diyabetik ve hipertansif retinopati dahil olmak üzere çeşitli göz hastalıkları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (246,247). Serebral iskemili hastalarda serum ve beyin omurilik sıvısı (BOS) VEGF düzeylerinde bir artış bildirilmiştir (248). BOS'taki VEGF seviyeleri, Alzheimer hastalığı ve vasküler demansı olan hastalarda da yükselir (249). Örneklemimize eşlik eden sistemik, metabolik, genetik veya ilerleyici bir nörolojik hastalığı olan bireyler dahil edilmemiştir. Bu şekilde VEGF yüksekliğine sebep olabilecek tıbbi sebepler dışlanmaya çalışılmıştır.

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), IGF ailesinin bir üyesidir. 70 amino asitlik bir peptittir ve esas olarak merkezi sinir sistemi (SSS) ve karaciğer gibi periferik dokularda üretilir (250,251). IGF-1'in salınımı primer olarak büyüme hormonu salgılanması ile düzenlenir (252). Ayrıca, IGF-1'in salgılanmasının hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenini karşılıklı olarak etkilediği gösterilmiştir (253). IGF-1'in affektif bozukluklarda bozulan nörogenez, miyelinasyon, remiyelinasyon, nöromodülasyon ve sinaptogenezde yardımcı olduğu bilinmektedir (254,255). Ayrıca, IGF-1'in beyin hasarından sonra anti-apoptotik bir etki gösterdiği gösterilmiştir (256). Ek olarak, önceki bir çalışma, periferik IGF-1'in, nöroinflamasyon ve nörodejenerasyon koşulları altında SSS ortamı ile karşılıklı olarak etkileşime girdiğini bildirmiştir (257). Ayrıca periferik IGF-1'in antidepresan etkiye aracılık ettiği gösterilmiştir ve beyin omurilik sıvısındaki IGF-1 seviyesinin antidepresan tedavi ile değiştiği gösterilmiştir (258,259). Son olarak, IGF-1 kan beyin bariyerini (BBB) geçebilir (260) ve bu sebeplerle affektif bozukluklarla ilgili biyobelirteç araştırmalarında çalışılmaktadır (203). Literatür araştırıldığında, BB'de IGF-1 serum düzeyleri farklı sonuçlar vermiştir (23,203-205,226). En güncel meta-analizde affektif bozukluklarda serum IGF-1 düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca hastalık süresi ile periferik IGF-1 düzeyi arasında önemli ölçüde ters bir ilişki saptanmıştır (203). Bizim çalışmamızda vaka ve kontrol grubu arasında serum IGF-1 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum 2013 yılında Palomino ve arkadaşlarının yaptığı IGF-1 ile BB arasında bir ilişkinin bulunmadığı çalışmanın sonucu ile paralellik göstermektedir (226). Ancak yukarıda bahsedilen meta-analiz verilerinden yola çıkarak, bu araştırmada vaka grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek serum IGF-1 düzeyleri beklenmekteydi.

Çalışmamızda, söz konusu meta-analizdekinden farklı bir sonuç elde etmemizin olası sebepleri örneklem büyüklüğünün küçük olması, vakaların yaş ortalamasının farklı olması, farklı IGF-1 tespit yöntemleri, farklı örnek kaynakları, farklı örnek alma zamanı, vakaların tedavi alıyor olması veya psikotrop ilaçların kullanılması olabilir. Ayrıca bizim çalışmamızda vaka grubunda OSB varlığı dikkate alındığında OSB ve BB'nin henüz aydınlatılmamış ortak patofizyolojik mekanizmalarının da farklı sonuçlar elde etmemize katkısı olmuş olabilir.

Diğer taraftan, her ne kadar vaka grubunda serum IGF-1 düzeyi farklı saptanmamış olsa da, IGF-1 düzeylerinin epizod sayısı ile pozitif, hastalık şiddeti ile negatif korelasyon gösterdiği görülmüştür. Palomino ve arkadaşları şizofreni hastalarında periferal IGF-1 düzeyleri ile kognitif bozulmayı da içeren negatif belirtiler arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (226). Bu bulgu nörodejeneratif hastalık olan Huntington hastalığı ile ilgili yapılan bir çalışmada,

periferal IGF-1 düzeyi yüksekliğinin bilişsel gerileme ile pozitif korelasyon gösterdiğinin saptanması ile desteklenmiştir (261). Bunun ötesinde duygudurum bozukluklarında bilişsel işlevlerde bozulma olduğu bilinmektedir (262). BB'de bilişsel bozulmanın ataklar sırasında daha fazla olduğu göz önünde bulundurularak (263), epizod sayısı arttıkça periferal IGF-1 seviyesinin artışı, yine Palomino ve arkadaşlarının çalışması ile paralellik göstermektedir (226).

FGF-2, FGF ailesinin ilk ve aynı zamanda temel üyesi olarak bilinir (264). Artan kanıtlar, FGF'lerin SSS'de önemli bir rol oynadığını, gelişim, nöronal onarım ve korumadaki klasik katılımlarından; öğrenme ve nöronal plastisite üzerindeki potansiyel bir etkiye doğru genişlediğini ortaya koymuştur (265). Ayrıca, FGF'lerin damarlar üzerinde vaskülo-koruyucu etkileri olduğu kabul edilmiştir. Bunların arasında FGF-2, endotelyal bağlantı moleküllerinin ekspresyonunu düzenleyerek BBB'nin bütünlüğünü koruyabilir (265,266). Majör depresyonda FGF-2 dahil olmak üzere FGF transkriptlerinin düzensiz ifadelerini bildiren son postmortem çalışmalar, nörotrofik moleküllerin duygudurum bozukluklarının etiyolojisi ve tedavisi ile ilgili olabileceğine dair daha fazla kanıt sağlamıştır (267,268). Manik atakta HPA ekseninin aktivasyonuna benzer bir akut stres, çeşitli beyin bölgelerinde FGF2 mRNA seviyelerinde önemli bir artışa neden olurken, bu yanıt olumsuz bir olayla başa çıkma girişimi anlamına gelebilir (271). Varsayımsal olarak, vasküler korumanın veya BBB bütünlüğünün korunmasının telafi edici mekanizmaları, manik hastalarda serum FGF-2 seviyesinde bir artışa yol açar (23). Liu ve ark. 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada, tedavi almayan mani dönemindeki BB hastalarının serum FGF-2 düzeylerini sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (23). Literatüre bakıldığında, FGF-2'yi OSB'de araştıran fazla çalışmaya rastlanmamıştır. FGF-2'nin psikiyatrik hastalıklardan şizofreninin patogenezindeki potansiyel rolü daha belirgindir (128). Gelişim aşamalarında FGF sinyallerindeki varyasyonlar, serebral korteksin işlevini ve yapısını etkiler (269). FGF-2, normal SSS gelişimi için gereklidir. Bir hayvan çalışmasında, FGF-2 kusurlu farelerin yetersiz serebral korteks gelişimine sahip olduğu tespit edilmiştir (270). Bu verilerden yola çıkarak Esnafoğlu ve arkadaşları OSB tanılı vakaları serum FGF-2 düzeyleri açısından sağlıklı kontrollerle karşılaştırmışlar ve OSB tanılı grupta serum FGF-2 düzeyini anlamlı düşük bulmuşlardır (141). Bizim çalışmamızda OSB ve BB eştanılı vaka grubumuzda, yalnızca OSB tanılı kontrol grubuna göre serum FGF-2 düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Bu sonuç, hipotezimizi karşılamıştır; OSB'de düşük ve BB'de yüksek FGF-2 düzeyleri saptayan bahsedilen çalışmalar ile uyumludur (23,141). Ayrıca çalışmamızda FGF-2, CGAS skoru ile negatif korelasyon göstermiştir. Bu bakımdan FGF-2,

BB hastalarında işlevselliği gösteren bir belirteç olabilir. Literatür araştırıldığında BB ve FGF-2 arasında klinik olarak böyle bir ilişki saptayan çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda tanımlanmış metabolik, sistemik, genetik veya ilerleyici nörolojik hastalığı olan vakalar dışlanmıştır. Bu sebeple vaka grubundaki anlamlı FGF-2 yüksekliğinin tıbbi komorbiditeye bağlı olmadığı düşünülmüştür. Psikiyatrik komorbidite açısından vaka ve kontrol grubu yalnızca tik bozukluğu açısından anlamlı farklılık göstermekteydi. Literatür araştırıldığında tik bozukluğu ile FGF-2 arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda OSB ve eşlik eden BB tanısı olan vakalarda, OSB tanılı olup duygudurum bozukluğu eşlik etmeyen kontrol grubuna göre serum VEGF ve FGF-2 düzeyleri yüksek saptanmıştır. VEGF ve FGF-2 büyüme faktörleri birlikte düşünüldüğünde, iki büyüme faktörünün birleşik etkilerini gösterebileceği potansiyel bir mekanizma, beyindeki vasküler sistemi arttırmaktır. Her iki büyüme faktörünün de anjiyogenezi desteklediği uzun süredir bilinmektedir (272). Ayrıca, nörojenez sıklıkla bol damarlı alanların içinde ve çevresinde artar. Örneğin, dentat girusun subgranüler tabakası, hem hücre oluşumunun hem de yüksek seviyelerde VEGF'nin bulunduğu oldukça vaskülarize bir bölgenin bir örneğidir (273). Bu durum nörojenez, anjiyogenez ve bunların etkileşiminin bipolar bozukluğun etiyopatogenezinde rolünün olduğunu göstermektedir.

OSB erken çocukluk çağında başlayan, kronik gidiş gösteren ve hem etkilenen bireylerin hem de ailelerinin yaşam kalitesini ve sosyal uyumunu oldukça olumsuz etkileyen önemli bir bozukluktur. OSB'ye eşlik eden duygudurum bozukluğu varlığında olguların yaşam kalitesinin çok daha olumsuz etkilendiği bilinmektedir (5,6). BB kronik gidiş gösteren, duygudurum ve enerjide dalgalanmalarla karakterize, olguları bilişsel ve işlevsel olarak etkileyen bir durumdur (7). Eşlik eden duygudurum bozuklukları fark edilmediğinde, uygun tedavinin verilememesine bağlı olarak tedavi direnci ve ilaç ile indüklenen duygudurum atakları gibi durumlar görülebilir ve bu durumlar olgunun ve ailesinin yaşam kalitesinde ve okul devamlılığında ciddi düşüşlere yol açar. Bununla birlikte OSB tanılı olgularda BB'yi tanılamak kolay olmamaktadır. İrritabilite şikayeti ile gelen çok sayıda OSB tanılı olgu vardır ve bu olgularda depresyon, hipomani/mani varlığı ve ayırıcı tanısının yapılması gerekir. OSB tanılı olguların duygudurumlarının mevsim geçişlerine bağlı olarak değişebildiği bilinmektedir. Bu durumun da bipolar bozukluk tanısı ile ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir. Bu ayırıcı tanıyı yapabilmek -OSB tanılı bireylerin kendilerini ifade etme etme güçlüğü de göz önünde

bulundurulduğunda- her zaman mümkün olamamaktadır. Bu sebeple OSB tanılı hastalarda BB tanısının koyulmasında yardımcı olabilecek biyobelirteçler olması klinik açıdan faydalı olabilir. Literatür araştırıldığında, BB için potansiyel biyobelirteçler olmakla birlikte OSB tanılı hastalarda BB tanısının gelişimi ile bu belirteçler arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Biyobelirteçler hastalığın tanısını koymaya yardımcı olmanın yanı sıra etiyopatogenezi ve tedavisine yönelik yeni fikirler vermesi açısından da önemlidir. Bu bağlamda çalışmamız sonucunda saptanan VEGF ve FGF-2'nin OSB tanılı hastalarda BB gelişimi ile ilişkisinin literatüre ve klinik uygulamaya geliştirici etkisinin olabileceği düşünülmektedir.

Öngörüldüğü gibi vaka grubunda sorunlu davranışlar ve uyku bozuklukları daha fazla, yaşam kalitesi daha düşük bulunmuştur; ancak çalışmamızda VEGF, IGF-1 ve FGF-2 düzeyleri ile SDKL, uyku bozukluğu ve yaşam kalitesi ölçekleri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Bu durumun sebebi tam olarak bilinemese de, çalışmamızın kesitsel özellikte olması, hastaların ötimik dönemdeyken çalışmaya dahil edilmesi ve ayrıca örneklem sayısının sınırlı olması nedeniyle VEGF, IGF-1 ve FGF-2 ile bu klinik özellikler arasında bir ilişki saptanamamış olabilir.

Çalışmamızın bazı güçlü yanları ve kısıtlılıkları vardır. Literatürde VEGF, IGF-1 ve FGF-2'yi ayrı ayrı OSB veya BB'de araştıran çalışmalar mevcuttur ancak OSB ve BB tanılı grupta büyüme faktörlerini veya nörotrofik faktörleri araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu anlamda çalışmamız bildiğimiz kadarıyla literatürde bir ilk olacaktır. Çalışmamızda kontrol grubu olarak OSB tanılı olguların alınması, bu hasta popülasyonunda BB gelişimi ve iki grup arası klinik özellik ve semptomatik profil farklılıklarını göstermesi açısından literatüre katkı sağlayacaktır. Karıştırıcı faktörleri dışlamak için iki grup yaş olarak eşitlendi. Unipolar depresyon öyküsü olan olgular kontrol grubuna alınmadı. İki grup da klinik popülasyondan seçildi ve VKİ açısından arada anlamlı fark yoktu. Yine faktör düzeylerini etkileyebileceği düşünülerek, kronik tıbbi hastalığı olan veya son bir ay içinde enfeksiyonu olan veya vitamin/balık yağı gibi takviye edici gıda kullanan bireyler çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca olguların değerlendirilmesinin detaylı bir şekilde klinik ve psikometrik olarak yapılması da çalışmamızın güçlü yanları arasında sayılabilir. Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları da bulunmaktadır. Birincisi olgu grubu ötimik dönemde iken çalışmamıza dahil edildi. Bu BB atak döneminde faktör düzeyleri hakkında yorum yapmamızı kısıtlamıştır. Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubumuz yoktu. Sağlıklı kontrol grubunun olması vakaların normal gelişim gösteren yaşıtlarına göre faktör düzeylerini de göstererek daha geniş bir bilgi sağlayabilirdi. Ayrıca

örneklem sayımızın yeterince büyük olmaması verilerimizin belirli bir gruba genellenememesine sebebiyet verebilir. Katılımcıların tamamının Türk olması, sonuçlarımızın diğer ırk ve etnik kökenlere genellenmesinin önüne geçmektedir. Ayrıca aktif enfeksiyon varlığının klinik olarak dışlanmıştır, herhangi bir biyokimyasal test kullanılmaması da önemli bir kısıtlılıktır. Çalışmamızın tek merkezli bir çalışma olması, kesitsel dizayna sahip olması ve örneklem seçiminde randomizasyon olmaması nedeniyle ortaya çıkabilecek potansiyel yanlılıklar diğer kısıtlılıklar olarak sayılabilir. Bu tür kısıtlılıklar nedeniyle, mevcut verilerimiz sınırlı çıkarımlar ortaya koymaktadır ve serum VEGF ve FGF-2 seviyelerinin OSB tanılı vakalarda BB'yi tanılama ve hastalığın seyrini tahmin etmek için kullanılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Bu çalışmada OSB tanılı vakalarda BB gelişiminin tanılanmasına ve etiyopatogenezini aydınlatmaya yönelik potansiyel biyobelirteçler olarak VEGF, IGF-1 ve FGF-2 serum düzeyleri ölçülmüş ve bu parametrelerin, OSB ve BB'nin klinik belirtileriyle olan ilişkisi değerlendirilmiştir. Ayrıca OSB ve BB eştanılı olgular klinik özellikler açısından OSB olup duygudurum bozukluğu eşlik etmeyen kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Çalışmamızın sonucunda OSB ve BB eştanılı grupta VEGF ve FGF-2 düzeyleri OSB tanılı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Serum VEGF ve FGF-2 seviyelerinde istatistiksel açıdan anlamlı olan bu yükseklik, literatürde var olan OSB veya BB ile ilgili yapılan kısıtlı sayıda çalışma ile uyumludur. Çalışmamızın verileri VEGF ve FGF-2'nin OSB tanılı vakalarda BB gelişimi ile ilişkili potansiyel bir biyobelirteç olabilme ihtimalini akla getirmektedir. VEGF ve FGF-2'nin, OSB'de BB tanısının konulmasına, etiyopatogenezinin aydınlatılmasına ve BB'nin prognozunun öngörülebilmesine katkı sağlayan güvenilir biyobelirteçler olmaları için bu alanda yapılacak daha büyük örneklemli ve daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. OSB ve BB tanılı vaka grubunda büyüme faktörleri, nörotrofik faktörler ve bunların birbirleri ile ilişkisinin geniş örneklemlerde daha net bir biçimde ortaya konması, nörogelişimsel ve psikiyatrik bozuklukların tedavisinde bahsi geçen faktörlerle ilişkili yolaklara yapılabilecek potansiyel terapötik müdahalelerin önünü açacaktır.

.

7. KAYNAKÇA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.). Washington, D.C: American Psychiatric Pub.; 2013.
2. Center for Disease Control and Prevention. Literature: MMWR Surveill Summ. 2012;61(3):1-19.
3. Maenner MJ, Shaw KA, Baio J, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016. MMWR Surveill Summ 2020;69(No. SS-4):1–12.
4. Lai MC, Kassee C, Besney R, Bonato S, Hull L, Mandy W, et al. Prevalence of co-occurring mental health diagnoses in the autism population: a systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry 2019 Oct;6(10):819-829.
5. Mason D, McConachie H, Garland D, Petrou A, Rodgers J, Parr JR. Predictors of quality of life for autistic adults. Autism Research 2018;11(8), 1138–1147.
6. Oakley B, Tillmann J, Ahmad J, Crawley D, San Jose Caceres A, Holt R, et al. How do core autism traits and associated symptoms relate to quality of life? Findings from the Longitudinal European Autism Project. Autism. 2020. [online ahead of print]. https://doi.org/ 10.1177/1362361320959959
7. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. Lancet 2016 Apr 9;387(10027):1561-1572.
8. Pendergrass S, Girirajan S, Sellleck S. Uncovering the etiology of autism spectrum disorders: Genomics, bioinformatics, environment, data collection and exploration, and future possibilities. In Biocomputing 2014.
9. Ciafrè S, Ferraguti G, Tirassa P, Iannitelli A, Ralli M, Greco A, et al. Nerve growth factor in the psychiatric brain. Riv Psichiatr. 2020 Jan-Feb;55(1):4-15.
10. Liu SH, Shi XJ, Fan FC, Cheng Y. Peripheral blood neurotrophic factor levels in children with autism spectrum disorder: a meta-analysis. Sci Rep 2021 Jan 8;11(1):15.
11. Amidfar M, Réus GZ, de Moura AB, Quevedo J, Kim YK. The Role of Neurotrophic Factors in Pathophysiology of Major Depressive Disorder. Adv Exp Med Biol 2021;1305:257-272.
12. Galvez-Contreras AY, Campos-Ordonez T, Lopez-Virgen V, Gomez-Plascencia J, Ramos-Zuniga R, Gonzalez-Perez O. Growth factors as clinical biomarkers of

prognosis and diagnosis in psychiatric disorders. Cytokine Growth Factor Rev 2016 Dec;32:85-96.

13. Liu X, Zhang T, He S, Hong B, Chen Z, Peng D, et al. Elevated serum levels of FGF-2, NGF and IGF-1 in patients with manic episode of bipolar disorder. Psychiatry Res 2014 Aug 15;218(1-2):54-60.
14. Castillo MFR, Cohen A, Edberg D, Hoppensteadt D, Fareed J, Martin B, Halaris A. Vascular endothelial growth factor in bipolar depression: A potential biomarker for diagnosis and treatment outcome prediction. Psychiatry Res 2020 Feb;284:112781.
15. Lochman I, Švachová V, Mílková Pavlíková K, Medřická H, Novák V, Trilecová L, et al. Serum Cytokine and Growth Factor Levels in Children with Autism Spectrum Disorder. Med Sci Monit 2018 Apr 29;24:2639-2646.
16. Windebank KP. The cytokines are coming, Arch. Dis. Child. 1990;65(11): 1283–1285.
17. Nurjono M, Lee J, Chong SA, A review of brain-derived neurotrophic factor as a candidate biomarker in schizophrenia, Clin. Psychopharmacol. Neurosci. 2012;10(2): 61–70.
18. Beck L, D'Amore PA. Vascular development: cellular and molecular regulation. Faseb J. 1997;11:365–373.
19. Bikfalvi A, Klein S, Pintucci G, et al. Biological roles of fibroblast growth factor-2. Endocr Rev. 1997;18:26–45.
20. Cheng CM, Reinhardt RR, Lee WH, et al. Insulin-like growth factor 1 regulates developing brain glucose metabolism. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:10236-41.
21. Gluckman PD, Guan J, Williams C, et al. Asphyxial brain injury-the role of the IGF system. Mol Cell Endocrinol 1998;140:95-9.
22. Peripheral IGF-1 in bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. Ann Palliat Med 2020 Nov;9(6):4044-4053.
23. Liu X, Zhang T, He S, Hong B, Chen Z, Peng D, et al. Elevated serum levels of FGF-2, NGF and IGF-1 in patients with manic episode of bipolar disorder. Psychiatry Res 2014 Aug 15;218(1-2):54-60.
24. Lee BH, Kim YK, Increased plasma VEGF levels in major depressive or manic episodes in patients with mood disorders, J. Affect. Disord 2012;136(1):181–184.
25. Emanuele E, Orsi P, Barale F, di Nemi SU, Bertona M, Politi P. Serum levels of vascular endothelial growth factor and its receptors in patients with severe autism. Clinical biochemistry 2010;43(3):317–319.

26. Şimşek F, Işık Ü, Aktepe E, Kılıç F, Şirin FB, Bozkurt M. Comparison of Serum VEGF, IGF-1, and HIF-1α Levels in Children with Autism Spectrum Disorder and Healthy Controls. Journal of autism and developmental disorders 2021;51(10), 3564–3574.
27. Esnafoglu E, Ayyıldız SN. Decreased levels of serum fibroblast growth factor-2 in children with autism spectrum disorder. Psychiatry Res 2017 Nov;257:79-83.
28. Sadowsky J. John Donvan, Carrie Zucker. In a different key: The story of autism: Book Reviews. J Hist Behav Sci Ocak 2018;54(1):66-7.
29. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. Nerv Child J Psychopathol Psychother Ment Hyg Guid Child 2. 1943;217-50.
30. Rosen NE, Lord C, Volkmar FR. The Diagnosis of Autism: From Kanner to DSM-III to DSM-5 and Beyond. J Autism Dev Disord. 2021 Dec;51(12):4253-4270.
31. Asperger H. "Die „Autistischen psychopathen" im kindesalter." Archiv für psychiatrie und nervenkrankheiten 117.1 (1944): 76-136.
32. Ingersoll B, Wainer A. The broader autism phenotype. In F. R. Volkmar, S. J. Rogers, R. Paul, K. A. Pelphrey (Eds.), Handbook of autism and pervasive developmental disorders 4th ed.; 2014.p. 28–56. Hoboken, NJ: Wiley.
33. Rank B. Intensive study and treatment of preschool children who show marked personality deviations, or "atypical development," and their parents. Emotional problems of early childhood. 1955:491-501.
34. Wing L, Gould J. Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: Epidemiology and classification. Journal of autism and developmental disorders. 1979;9(1):11-29.
35. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı, Otistik Bozukluk bölümü içinde, 2008. Ankara.
36. Gibbs V, Aldridge F, Chandler F, Witzlsperger E, Smith K. Brief Report: An Exploratory Study Comparing Diagnostic Outcomes for Autism Spectrum Disorders Under DSM-IV-TR with the Proposed DSM-5 Revision. J Autism Dev Disord Ağustos 2012;42(8):1750-6.
37. Wing L, Gould J, Gillberg C. Autism spectrum disorders in the DSM-V: Better or worse than the DSM-IV? Res Dev Disabil. Mart 2011;32(2):768-73.
38. Ritvo ER, Freeman BJ, Pingree C, Mason-Brothers A, Jorde L, Jenson WR, et al. The UCLA- University of Utah epidemiologic survey of autism: prevalence. The American journal of psychiatry 1989;146(2):194-9.

39. Christensen DL, Braun KVN, Baio J, Bilder D, Charles J, Constantino JN, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years. MMWR Surveill Summ [Internet]. 2018 [cited 2020 May 23];65(13):1–23. Available from: http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/ss/ss6513a1.htm?s_cid=ss6513a1_w
40. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, Kurzius-Spencer M, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. MMWR Surveill Summ. 2018 Apr 27;67(6):1-23.
41. Maenner MJ, Shaw KA, Bakian AV, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2018. MMWR Surveill Summ 2021;70(No. SS-11):1–16.
42. Muhle RA, Reed HE, Stratigos KA, Veenstra-VanderWeele J. The emerging clinical neuroscience of autism spectrum disorder a review. Vol. 75, JAMA Psychiatry. American Medical Association; 2018. p. 514–23
43. Khan NZ, Gallo LA, Arghir A, et al. Autism and the grand challenges in global mental health. *Autism Res* 2012; 5: 156–59.
44. Mukaddes NM ve Ercan ES. Otizm Spektrum Bozukluklarında Tanım, Prevalans ve Klinik Özellikler. Nobel Tıp Kitabevleri. Nörogelişimsel Bozukluklar Kitabı; 2017 .s.261-82.
45. Mukaddes Motavalli N. Otizm spektrum bozuklukları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013.
46. Pearson N, Charman T, Happé F, Bolton PF, McEwen FS. Regression in autism spectrum disorder: Reconciling findings from retrospective and prospective research. Autism Res 2018 Dec;11(12):1602-1620.
47. Johnson CP. Recognition of Autism Before Age 2 Years. Pediatr Rev. 01 Mart 2008;29(3):86-96.
48. Baird G, Douglas HR, director a., Murphy MS. Recognising and diagnosing autism in children and young people: summary of NICE guidance. BMJ. 21 Ekim 2011;343(oct21 1):d6360-d6360.
49. Lecavalier L, McCracken CE, Aman MG, McDougle CJ, McCracken JT, Tierney E, et al. An exploration of concomitant psychiatric disorders in children with autism spectrum disorder. Compr Psychiatry 2019 Jan;88:57-64.

50. Leyfer OT, Folstein SE, Bacalman S, Davis NO, Dinh E, Morgan J, et al. Comorbid psychiatric disorders in children with autism: Interview development and rates of disorders. Journal of Autism and Developmental Disorders, 2006;36:849–861.
51. Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: Prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2008;47:921–29.
52. Rosen TE, Mazefsky CA, Vasa RA, Lerner MD. Co-occurring psychiatric conditions in autism spectrum disorder. Int Rev Psychiatry. 2018 Feb;30(1):40-61.
53. Lai MC, Kassee C, Besney R, Bonato S, Hull L, Mandy W, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2012. Morbidity and Mortality Weekly Report. Surveillance Summaries 2016;65:1–23.
54. Lerner MD, Mazefsky CA, Weber RJ, Transue E, Siegel M, Gadow KD. Verbal ability and psychiatric symptoms in clinically referred inpatient and outpatient youth with ASD. J Autism Dev Disord. 2018;48(11):3689-3701.
55. Cassidy S, Bradley L, Shaw R, Baron-Cohen S. Risk markers for suicidality in autistic adults. Mol Autism 2018; 9: 42.
56. Prevalence of co-occurring mental health diagnoses in the autism population: a systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry. 2019 Oct;6(10):819-829.
57. Muskens JB, Velders FP, Staal WG. Medical comorbidities in children and adolescents with autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorders: a systematic review. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2017 Sep;26(9):1093-1103.
58. Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. Lancet. 2014 Mar 8;383(9920):896-910.
59. Ghaziuddin M, Ghaziuddin N. Bipolar Disorder and Psychosis in Autism. The Psychiatric clinics of North America 2021;44(1):1–9.
60. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.). Washington, D.C: American Psychiatric Pub.; 2013.
61. Skokauskas N, Frodl T. Overlap between autism spectrum disorder and bipolar affective disorder. Psychopathology 2015;48(4):209–216.
62. Sapmaz D, Baykal S, Akbaş S. The Clinical Features of Comorbid Pediatric Bipolar Disorder in Children with Autism Spectrum Disorder. Journal of autism and developmental disorders 2018;48(8):2800–2808.

63. Wing L. Asperger's syndrome: a clinical account. Psychol Med. 1981;11(1):115-29.
64. Gillberg C. Asperger's syndrome and recurrent psychosis--a case study. Journal of autism and developmental disorders 1985;15(4):389–397.
65. Wozniak J, Biederman J, Faraone SV, Frazier J, Kim J, Millstein R, et al. Mania in children with pervasive developmental disorder revisited. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1997;36(11):1552-9; discussion 1559- 60.
66. Ghaziuddin M, Weidmer-Mikhail E, Ghaziuddin N. Comorbidity of Asperger syndrome: a preliminary report. J Intellect Disabil Res. 1998;42(Pt 4):279-83.
67. Hutton J, Goode S, Murphy M, Le Couteur A, Rutter M. New-onset psychiatric disorders in individuals with autism. Autism. 2008;12(4):373-90.
68. Munesue T, Ono Y, Mutoh K, Shimoda K, Nakatani H, Kikuchi M. High prevalence of bipolar disorder comorbidity in adolescents and young adults with high-functioning autism spectrum disorder: a preliminary study of 44 outpatients. J Affect Disord. 2008;111(2-3):170-5.
69. Mukaddes NM, Fateh R. High rates of psychiatric co-morbidity in individuals with Asperger's disorder. World J Biol Psychiatry. 2010;11(2 Pt 2):486-92.
70. Sapmaz D. Çocuk ve ergenlerde bipolar bozukluk ve otizm spektrum bozukluğu eş tanısı; kliniğe yansımalar ve tedavi. Akbaş S, editör. Çocuk ve Ergenlerde Bipolar Bozukluk; Tanıdan Tedaviye. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.94-101.
71. Lai MC, Kassee C, Besney R, Bonato S, Hull L, Mandy W, et al. Prevalence of co-occurring mental health diagnoses in the autism population: a systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry. 2019;6(10):819-29.
72. Mutluer T, Aslan Genç H, Özcan Morey A, Yapici Eser H, Ertinmaz B, Can M, et al. Population-Based Psychiatric Comorbidity in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder: A Meta-Analysis. Frontiers in psychiatry 2022;13, 856208.
73. Kirsch AC, Huebner ARS, Mehta SQ, Howie FR, Weaver AL, Myers SM, et al. Association of Comorbid Mood and Anxiety Disorders With Autism Spectrum Disorder. JAMA Pediatr. 2020;174(1):63-70.
74. Cichoń L, Janas-Kozik M, Siwiec A, Rybakowski JK. Clinical picture and treatment of bipolar affective disorder in children and adolescents. Obraz kliniczny i leczenie choroby afektywnej dwubiegunowej u dzieci i młodzieży. Psychiatria polska, 2020;54(1):35–50.
75. Mukaddes Motavalli N. Otizm Spektrum Bozuklukları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013.s.88-91.

76. Frazier JA, Doyle R, Chiu S, Coyle JT: Treat- a child with Asperger's disorder and comorbid bipolar disorder. Am J Psychiatry 2002;159:13–21.
77. Ghazuiddin M. Mental Health aspects of Autism and Asperger Syndrome. Jessica Kingsley Publisher, London, 2005.
78. O'Roak BJ, State MW. Autism genetics: strategies, challenges, and opportunities. Autism Res. 2008;1:4–17.
79. Bohm HV, Stewart MG, Healy AM. On the autistic spectrum disorder concordance rates of twins and non-twin siblings. Medical hypotheses 2013;81(5): 789-791.
80. Losh M, Childress D, Lam K, Piven J. Defining key features of the broad autism phenotype: a comparison across parents of multiple-and single-incidence autism families. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2008;147:424–33.
81. Rutter M. Genetic influences and autism. Handbook of autism and pervasive developmental disorders içinde; 2005.p.425-52.
82. Ramaswami G, Geschwind DH. Genetics of autism spectrum disorder. Handbook of clinical neurology; 2018. p.147, 321-29.
83. Miles JH. Autism spectrum disorders-A genetics review. Vol. 13, Genetics in Medicine. Genet Med; 2011. p. 278–94.
84. Mbadiwe T, Millis RM. Epigenetics and autism. Autism Res Treat. 2013;2013:826156.
85. Bell JT, Spector TD. A twin approach to unraveling epigenetics. Trends in Genetics. 2011;27(3):116–125.
86. 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.
87. Keil KP, Lein PJ. DNA methylation: A mechanism linking environmental chemical exposures to risk of autism spectrum disorders? Environ. Epigenet.2016; 2: dvv012.
88. Mbadiwe T, Millis RM. Epigenetics and autism. Autism Res Treat. 2013;2013:826156.
89. Waye MMY, Cheng HY. Genetics and epigenetics of autism: A Review. Psychiatry Clin Neurosci. 2018 Apr;72(4):228-244.
90. Grafodatskaya D, Chung B, Szatmari P, Weksberg R. Autism spectrum disorders and epigenetics. Vol. 49, Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry; 2010. p. 794–809.
91. Kemper TL, Bauman M. Neuropathology of infantile autism. Journal of neuropathology and experimental neurology; 1998;57(7):645–652.

92. Courchesne E, Webb SJ, Schumann CM. From toddlers to adults: the changing landscape of the brain in autism. Autism spectrum disorders, 2011: 611-631.
93. Foster NE, Doyle-Thomas KA, Tryfon A, Ouimet T, Anagnostou E, Evans AC, et al. Structural gray matter differences during childhood development in autism spectrum disorder: a multimetric approach. Pediatric neurology 2015;53(4): 350-359.
94. Casanova MF, van Kooten IAJ, Switala AE, van Engeland H, Heinsen H, Steinbusch HWM, et al. Minicolumnar abnormalities in autism. Acta Neuropathol. 2006 Sep;112(3):287–303.
95. Mukaddes NM ve Ercan ES. Otizm Spektrum Bozukluklarında Etiyopatogenez Nobel Tıp Kitabevleri. Nörogelişimsel Bozukluklar Kitabı. İstanbul 2017. S.319-21.
96. Meltzer A, Van de Water J. The role of the immune system in autism spectrum disorder. Neuropsychopharmacology 2017;42(1):284-98.
97. Magnusson C, Kosidou K, Dalman C, Lundberg M, Lee BK, Rai D, et al. Maternal vitamin D deficiency and the risk of autism spectrum disorders: population-based study. BJPsych open 2016;2(2):170-172.
98. Lyall K, Schmidt RJ, Hertz-Picciotto I. Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders. International journal of epidemiology 2014;43(2):443–464.
99. Dodds L, Fell DB, Shea S, Armson BA, Allen AC, Bryson S. The Role of Prenatal, Obstetric and Neonatal Factors in the Development of Autism. J Autism Dev Disord. Temmuz 2011;41(7):891-902.
100. Ornoy A, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Prenatal factors associated with autism spectrum disorder (ASD). Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.) 2015;56:155–169.
101. Ackerman S, Schoenbrun S, Hudac C, Bernier R. Interactive Effects of Prenatal Antidepressant Exposure and Likely Gene Disrupting Mutations on the Severity of Autism Spectrum Disorder. Journal of autism and developmental disorders 2017;47(11):3489–96.
102. Webb SJ, Garrison MM, Bernier R, McClintic AM, King BH, Mourad PD. Severity of ASD symptoms and their correlation with the presence of copy number variations and exposure to first trimester ultrasound. Autism research : official journal of the International Society for Autism Research, 2017;10(3):472–484.
103. Sandin, S., Schendel, D., Magnusson, P., Hultman, C., Surén, P., Susser, E., et al. Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. Molecular psychiatry, 2016;21(5):693–700.

104. Quinlan, C. A., McVeigh, K. H., Driver, C. R., Govind, P., Karpati, A. Parental Age and Autism Spectrum Disorders Among New York City Children 0-36 Months of Age. Maternal and child health journal 2015;19(8):1783–90.
105. 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 psychiatrica Scandinavica 2017;135(1):29–41.
106. Berg AT, Plioplys S. Epilepsy and autism: is there a special relationship? Epilepsy Behav. 2012 Mar;23(3):193-8.
107. El Achkar CM, Spence SJ. Clinical characteristics of children and young adults with co-occurring autism spectrum disorder and epilepsy. Epilepsy & behavior : E&B 2015;47:183–90.
108. Lukmanji S, Manji SA, Kadhim S, Sauro KM, Wirrell EC, Kwon CS, et al. The co-occurrence of epilepsy and autism: A systematic review. Epilepsy & behavior : E&B 2019;98(Pt A):238–248.
109. Spence SJ, Schneider MT. The role of epilepsy and epileptiform EEGs in autism spectrum disorders. Pediatr Res. 2009 Jun;65(6):599-606.
110. Onore C, Careaga M, Ashwood P. The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. Vol. 26, Brain, Behavior, and Immunity. Academic Press; 2012. p. 383–92.
111. Edmonson CA, Ziats MN, Rennert, OM. A non-inflammatory role for microglia in autism spectrum disorders. Frontiers in neurology 2016;7:9.
112. Li X, Chauhan A, Sheikh AM, Patil S, Chauhan V, Li XM, et al. Elevated immune response in the brain of autistic patients. Journal of neuroimmunology 2009;207(1-2):111–116.
113. Schengrund CL, Ali-Rahmani F, Ramer JC. Cholesterol, GM1, and autism. Neurochem. Res. 2012;37:1201–1207.
114. Yang X, Liang S, Wang L, Han P, Jiang X, et al. Sialic acid and anti-ganglioside antibody levels in children with autism spectrum disorders. Brain research 2018;1678:273–277.
115. Vinet É, Pineau CA, Clarke AE, Scott S, Fombonne É, Joseph L, et al. Increased risk of autism spectrum disorders in children born to women with systemic lupus erythematosus: results from a large population-based cohort. Arthritis & rheumatology 2015;67(12):3201-3208

116. Meltzer A, Van de Water J. The role of the immune system in autism spectrum disorder. Neuropsychopharmacology 2017;42(1):284-298.
117. Yu Y, Zhao F. Microbiota-gut-brain axis in autism spectrum disorder. Journal of genetics and genomics = Yi chuan xue bao 2021;48(9):755–762.
118. Strati F, Cavalieri D, Albanese D, De Felice C, Donati C, Hayek J, et al. New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. Microbiome 2017;5(1):24.
119. Knickmeyer RC, Baron-Cohen S. Fetal testosterone and sex differences in typical social development and in autism. Journal of child neurology 2006;21(10): 825–845.
120. Taylor JL, Corbett BA. A review of rhythm and responsiveness of cortisol in individuals with autism spectrum disorders. Psychoneuroendocrinology 2014;49: 207–228.
121. Chugani DC. Neurotransmitters. Autism Spectrum Disorders, Oxford University Press; 2011.
122. Yang CJ, Tan HP, Du YJ.The developmental disruptions of serotonin signaling may involved in autism during early brain development. Neuroscience 2014;267:1–10.
123. Rubenstein JLR, Merzenich MM. Model of autism: Increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. Vol. 2, Genes, Brain and Behavior. NIH Public Access; 2003. p. 255–67.
124. 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. Biological psychiatry 2002;52(8):805-10.
125. Wang M, et al. Increased serum levels of brain-derived neurotrophic factor in autism spectrum disorder. NeuroReport. 2015;26:638–641.
126. Nishimura K, et al. Genetic analyses of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene in autism. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2007;356:200–206.
127. Liu SH, Shi XJ, Fan FC, Cheng Y. Peripheral blood neurotrophic factor levels in children with autism spectrum disorder: a meta-analysis. Scientific reports 2021;11(1):15.
128. Galvez-Contreras AY, Campos-Ordonez, T, Lopez-Virgen V, Gomez-Plascencia J, Ramos-Zuniga R, Gonzalez-Perez O. Growth factors as clinical biomarkers of prognosis and diagnosis in psychiatric disorders. Cytokine & growth factor reviews 2016;32:85–96.
129. Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. The American journal of psychiatry 2000;157(5):683–94.

130. Futamura T, Toyooka K, Iritani S, Niizato K, Nakamura R, Tsuchiya K, et al., Abnormal expression of epidermal growth factor and its receptor in the forebrain and serum of schizophrenic patients. Mol Psychiatry 2002;7(7):673–82.
131. Nurjono M, Lee J, Chong SA. A review of brain-derived neurotrophic factor as a candidate biomarker in schizophrenia. Clin Psychopharmacol Neurosci 2012;10(2):61–70.
132. Amidfar M, Réus GZ, de Moura AB, Quevedo J, Kim YK. The Role of Neurotrophic Factors in Pathophysiology of Major Depressive Disorder. Advances in experimental medicine and biology 2021;1305:257–72.
133. Sigitova E, Fišar Z, Hroudová J, Cikánková T, Raboch J. Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder. Psychiatry and clinical neurosciences 2017;71(2):77–103.
134. Şimşek F, Işık Ü, Aktepe E, Kılıç F, Şirin FB, Bozkurt M. Comparison of Serum VEGF, IGF-1, and HIF-1α Levels in Children with Autism Spectrum Disorder and Healthy Controls. Journal of autism and developmental disorders 2021;51(10), 3564–3574.
135. Emanuele E, Orsi P, Barale F, di Nemi SU, Bertona M, Politi P. Serum levels of vascular endothelial growth factor and its receptors in patients with severe autism. Clinical biochemistry 2010;43(3):317–319.
136. Riikonen R, Makkonen I, Vanhala R, Turpeinen U, Kuikka J, Kokki H. Cerebrospinal fluid insulin-like growth factors IGF-1 and IGF-2 in infantile autism. Developmental medicine and child neurology 2006;48(9):751–755.
137. Steinman G, Mankuta D. Insulin-like growth factor and the etiology of autism. Medical hypotheses 2013;80(4):475–480.
138. Linker SB, Mendes A, Marchetto MC. IGF-1 treatment causes unique transcriptional response in neurons from individuals with idiopathic autism. Molecular autism 2020;11(1):55.
139. Bou Khalil R. Insulin-growth-factor-1 (IGF-1): just a few steps behind the evidence in treating schizophrenia and/or autism. CNS spectrums 2019;24(3):277–78.
140. Riikonen R. Treatment of autistic spectrum disorder with insulin-like growth factors. European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society 2016;20(6):816–23.
141. Esnafoglu E, Ayyıldız SN. Decreased levels of serum fibroblast growth factor-2 in children with autism spectrum disorder. Psychiatry research 2017;257:79–83.

142. Işeri E, Güney E, Ceylan MF, Yücel A, Aral A, Bodur S, Sener S. Increased serum levels of epidermal growth factor in children with autism. Journal of autism and developmental disorders 2011;41(2):237–41.
143. Suzuki K, Hashimoto K, Iwata Y, Nakamura K, Tsujii M, Tsuchiya KJ, et al. Decreased serum levels of epidermal growth factor in adult subjects with high-functioning autism. Biological psychiatry 2007;62(3):267–69.
144. Suzuki K, Hashimoto K, Iwata Y, Nakamura K, Tsujii M, Tsuchiya KJ, et al. Decreased serum levels of hepatocyte growth factor in male adults with high-functioning autism. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry 2007;31(2):412–15.
145. Okada K, Hashimoto K, Iwata Y, Nakamura K, Tsujii M, Tsuchiya KJ, et al. Decreased serum levels of transforming growth factor-beta1 in patients with autism. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry 2007;31(1): 187–90.
146. Mostafa GA, Meguid NA, Shehab A, Elsaeid A, Maher M. Plasma levels of nerve growth factor in Egyptian autistic children: Relation to hyperserotonemia and autoimmunity. Journal of neuroimmunology 2021;358:577638.
147. Abdallah MW, Mortensen EL, Greaves-Lord K, Larsen N, Bonefeld-Jorgensen EC, Norgaard-Pedersen B, et al. Neonatal levels of neurotrophic factors and risk of autism spectrum disorders. Acta Psychiatr Scand 2013;128(1):61–9.
148. Qin X, Feng J, Cao C, Wu H, Loh Y, Cheng Y. Association of peripheral blood levels of brain-derived neurotrophic factor with autism spectrum disorder in children: a systematic review and meta-analysis. JAMA Pediatr 2016;170(11):1079–86.
149. Tsai SJ. Role of neurotrophic factors in attention deficit hyperactivity disorder. Cytokine & growth factor reviews 2017;34:35–41.
150. Liu DY, Shen XM, Yuan FF, Guo OY, Zhong Y, Chen JG, et al. The physiology of BDNF and its relationship with ADHD. Mol Neurobiol 2015;52(3):1467–76.
151. Simchon-Tenenbaum Y, Weizman A, Rehavi M. Alterations in brain neurotrophic and glial factors following early age chronic methylphenidate and cocaine administration. Behav Brain Res 2015;282:125–32.
152. Lukkes JL, Freund N, Thompson BS, Meda S, Andersen SL. Preventative treatment in an animal model of ADHD: behavioral and biochemical effects of methylphenidate and its interactions with ovarian hormones in female rats. Eur Neuropsychopharmacol 2016;26(9):1496–506.

153. Bilgiç A, Toker A, Işık Ü, Kılınç İ. Serum brain-derived neurotrophic factor, glial-derived neurotrophic factor, nerve growth factor, and neurotrophin-3 levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Eur Child Adolesc Psychiatry 2017;26(3):355–63.
154. Shim SH, Hwangbo Y, Yoon HJ, Kwon YJ, Lee HY, Hwang JA, et al. Increased levels of plasma glial-derived neurotrophic factor in children with attention deficit hyperactivity disorder. Nord J Psychiatry 2015;69(7):546–51.
155. Simchon-Tenenbaum Y, Weizman A, Rehavi M. Alterations in brain neurotrophic and glial factors following early age chronic methylphenidate and cocaine administration. Behav Brain Res 2015;282:125–32.
156. Guney E, Ceylan MF, Kara M, Tekin N, Goker Z, Senses Dinc G, et al. Serum nerve growth factor (NGF) levels in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Neurosci Lett 2014;560:107–11.
157. Syed Z, Dudbridge F, Kent L. An investigation of the neurotrophic factor genes GDNF, NGF, and NT3 in susceptibility to ADHD. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2007;144B(3):375–8.
158. Tiveron C, Fasulo L, Capsoni S, Malerba F, Marinelli S, Paoletti F, et al. ProNGF\NGF imbalance triggers learning and memory deficits, neurodegeneration and spontaneous epileptic-like discharges in transgenic mice. Cell Death Differ 2013;20(8):1017–30.
159. Ribases M, Ramos-Quiroga JA, Hervas A, Bosch R, Bielsa A, Gastaminza X, et al.Exploration of 19 serotoninergic candidate genes in adults and children with attention-deficit/hyperactivity disorder identifies association for 5HT2A, DDC and MAOB. Mol Psychiatry 2009;14(1):71–85.
160. Yurteri N, Şahin İE, Tufan AE. Altered serum levels of vascular endothelial growth factor and glial-derived neurotrophic factor but not fibroblast growth factor-2 in treatment-naive children with attention deficit/hyperactivity disorder. Nordic journal of psychiatry 2019;73(4-5):302–7.
161. Jesmin S, Togashi H, Sakuma I, Mowa CN, Ueno K, Yamaguchi T, et al. Gonadal hormones and frontocortical expression of vascular endothelial growth factor in male stroke-prone, spontaneously hypertensive rats, a model for attention-deficit/hyperactivity disorder. Endocrinology 2004;145(9):4330–43.
162. Torun YT, Güney E, Aral A, Büyüktaşkin D, Tunca H, Taner YI., et al. Determination of Serum Vascular Endothelial Growth Factor Levels in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Case Control Study. Clinical psychopharmacology and neuroscience : the

official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology 2019;17(4):517–522.

163. Ouchi Y, Banno Y, Shimizu Y, Ando S, Hasegawa H, Adachi K, et al. Reduced adult hippocampal neurogenesis and working memory deficits in the Dgcr8-deficient mouse model of 22q11.2 deletion-associated schizophrenia can be rescued by IGF2. J Neurosci 2013;33(22):9408–19.
164. Pidsley R, Dempster E, Troakes C, Al-Sarraj S, Mill J. Epigenetic and genetic variation at the IGF2/H19 imprinting control region on 11p15.5 is associated with cerebellum weight. Epigenetics 2012;7(2):155–63.
165. Rijlaarsdam J, Cecil CAM, Walton E, Mesirow MSC, Relton CL, Gaunt TR, et al. Prenatal unhealthy diet, insulin-like growth factor 2 gene (IGF2) methylation, and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in youth with early-onset conduct problems. J Child Psychol Psychiatry 2017;58(1):19–27.
166. Smith KM, Fagel DM, Stevens HE, Rabenstein RL, Maragnoli ME, Ohkubo Y, et al. Deficiency in inhibitory cortical interneurons associates with hyperactivity in fibroblast growth factor receptor 1 mutant mice. Biol Psychiatry 2008;63(10):953–62.
167. Mooney MA, McWeeney SK, Faraone SV, Hinney A, Hebebrand J, Consortium I, et al. Pathway analysis in attention deficit hyperactivity disorder: an ensemble approach. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2016;171(6):815–26.
168. Galvez-Contreras AY, Campos-Ordonez T, Gonzalez-Castaneda RE, Gonzalez-Perez O. Alterations of Growth Factors in Autism and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Frontiers in psychiatry 2017;8:126.
169. Carvalho AF, Köhler CA, McIntyre RS, Knöchel C, Brunoni AR, Thase ME, et al. Peripheral vascular endothelial growth factor as a novel depression biomarker: A meta-analysis. Psychoneuroendocrinology 2015;62:18–26.
170. Fukuda AM, Hindley LE, Kang J, Tirrell E, Tyrka AR, Ayala A, et al. Peripheral vascular endothelial growth factor changes after transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. Neuroreport 2020;31(16),1121–7.
171. Kranaster L, Blennow K, Zetterberg H, Sartorius A. Reduced vascular endothelial growth factor levels in the cerebrospinal fluid in patients with treatment resistant major depression and the effects of electroconvulsive therapy-A pilot study. Journal of affective disorders 2019;253:449–53.
172. Rigal A, Colle R, Asmar KE, Trabado S, Loeb E, Martin S, et al. Lower plasma vascular endothelial growth factor A in major depressive disorder not normalized after

antidepressant treatment: A case control study. The Australian and New Zealand journal of psychiatry 2020;54(4):402–8.

173. Viikki M, Anttila S, Kampman O, Illi A, Huuhka M, Setälä-Soikkeli E, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) polymorphism is associated with treatment resistant depression. Neuroscience letters 2010;477(3):105–8.
174. Clark-Raymond A, Meresh E, Hoppensteadt D, Fareed J, Sinacore J, Halaris, A. Vascular Endothelial Growth Factor: a potential diagnostic biomarker for major depression. Journal of psychiatric research 2014;59:22–7.
175. Clark-Raymond A, Meresh E, Hoppensteadt D, Fareed J, Sinacore J, Garlenski B, et al. Vascular endothelial growth factor: Potential predictor of treatment response in major depression. The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry 2017;18(8):575–85.
176. Yuluğ B, Ozan E, Gönül AS, Kilic E. Brain-derived neurotrophic factor, stress and depression: a minireview. Brain research bulletin 2009;78(6):267–9.
177. Eisch AJ, Bolanos CA, de Wit J, Simonak RD, Pudiak CM, Barrot M, et al. Brain-derived neurotrophic factor in the ventral midbrain – nucleus accumbens pathway: a role in de- pression, Biol. Psychiatry 2003;54:994–1005.
178. Saarelainen T, Hendolin P, Lucas G, Koponen E, Sairanen M, MacDonald E, et al. Activation of the TrkB neurotrophin receptor is induced by antidepressant drugs and is required for antidepressant-induced behavioral effects. J. Neurosci. 2003;23:349–57.
179. Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. Psychiatry Res. 2002;109:143–8.
180. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. Biol. Psychiatry 2003;54:70–5.
181. Mason BL, Minhajuddin A, Czysz AH, Jha MK, Gadad BS, Mayes TL, et al. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) is increased in MDD and interacts with body mass index (BMI) to affect depression trajectory. Translational psychiatry 2022;12(1):16.
182. Xu YH, Yu M, Wei H, Yao S, Chen SY, Zhu XL, et al. Fibroblast growth factor 22 is a novel modulator of depression through interleukin-1β. CNS neuroscience & therapeutics 2017;23(11):907–16.
183. Kopczak A, Stalla GK, Uhr M, Lucae S, Hennings J, Ising M, et al. IGF-I in major depression and antidepressant treatment response. European

neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology 2015;25(6):864–72.

184. Myint AM, Leonard BE, Steinbusch HW, Kim YK. Th1, Th2, and Th3 cytokine alterations in major depression. J Affect Disord 2005;88:167–73.
185. Musil R, Schwarz MJ, Riedel M, Dehning S, Cerovecki A, Spellmann I, et al. Elevated macrophage migration inhibitory factor and decreased transforming growth factor-beta levels in major depression--no influence of celecoxib treatment. Journal of affective disorders 2011;134(1-3):217–25.
186. Uher R. Gene–environment interactions in severe mental illness. Front. Psychiatry 2014;5:48.
187. Berk M, Berk L, Dodd S et al. Stage managing bipolar disorder. Bipolar Disord 2014;16:471–7.
188. Fernandes BS, Berk M, Turck CW, Steiner J, Gonçalves CA. Decreased peripheral brain-derived neurotrophic factor levels are a biomarker of disease activity in major psychiatric disorders: A comparative meta-analysis. Mol Psychiatry 2014;19:750–1.
189. Fernandes BS, Gama CS, Ceresér KM et al. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: A systematic review and meta-regression analysis. J Psychiatr Res 2011;45:995–1004.
190. Lin PY. State-dependent decrease in levels of brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: A meta-analytic study. Neurosci Lett 2009;466:139–43
191. Fernandes BS, Molendijk ML, Köhler CA et al. Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: A meta-analysis of 52 studies. BMC Med. 2015;13:289.
192. Polyakova M, Stuke K, Schuemberg K, Mueller K, Schoenknecht P, Schroeter ML. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: A systematic and quantitative meta-analysis. J Affect Disord 2015;174:432–40.
193. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: Meta-analyses and implications. Biol Psychiatry 2008;64:527–32.
194. Björkholm C, Monteggia LM. BDNF – a key transducer of antidepressant effects. Neuropharmacology 2016;102:72–9.
195. Rybakowski JK. Response to lithium in bipolar disorder: Clinical and genetic findings. ACS Chem Nerosci 2014;5:413–21.

196. Sigitova E, Fišar Z, Hroudová J, Cikánková T, Raboch J. Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder. Psychiatry and clinical neurosciences 2017;71(2):77–103.
197. Tang K, Xia FC, Wagner PD, Breen EC. Exercise-induced VEGF transcriptional activation in brain, lung and skeletal muscle. Respir Physiol Neurobiol 2010;170 (1):16–22.
198. De Rossi P, Harde E, Dupuis JP, Martin L, Chounlamountri N, Bardin M, et al. A critical role for VEGF and VEGFR2 in NMDA receptor synaptic function and fear-related behavior. Mol Psychiatry 2016;21(12):1768–80.
199. Cao L, Jiao X, Zuzga DS, Liu Y, Fong DM, Young D, et al. VEGF links hippocampal activity with neurogenesis, learning and memory. Nat Genet 2004;36(8):827–35.
200. Pillai A, Howell KR, Ahmed AO, Weinberg D, Allen KM, Bruggemann J, et al. Association of serum VEGF levels with prefrontal cortex volume in schizophrenia. Mol Psychiatry 2016;21(5):686–92.
201. Pu J, Liu Y, Gui S, Tian L, Xu S, Song X, et al. Vascular endothelial growth factor in major depressive disorder, schizophrenia, and bipolar disorder: A network meta-analysis. Psychiatry research 2020;292:113319.
202. Castillo M, Cohen A, Edberg D, Hoppensteadt D, Fareed J, Martin B, et al. Vascular endothelial growth factor in bipolar depression: A potential biomarker for diagnosis and treatment outcome prediction. Psychiatry research 2020;284:112781.
203. Tu KY, Wu MK, Chen YW, Lin PY, Wang HY, Wu CK, et al. Significantly Higher Peripheral Insulin-Like Growth Factor-1 Levels in Patients With Major Depressive Disorder or Bipolar Disorder Than in Healthy Controls: A Meta-Analysis and Review Under Guideline of PRISMA. Medicine 2016;95(4):e2411.
204. da Silva EG, Pfaffenseller B, Walz J, Stertz L, Fries G, Rosa AR, et al. Peripheral insulin-like growth factor 1 in bipolar disorder. Psychiatry research 2017;250:30–4.
205. Kim YK, Na KS, Hwang JA, Yoon HK, Lee HJ, Hahn SW, et al. High insulin-like growth factor-1 in patients with bipolar I disorder: a trait marker?. Journal of affective disorders 2013;151(2):738–43.
206. Cirone C, Secci I, Favole I, Ricci F, Amianto F, Davico c, et al. What Do We Know about the Long-Term Course of Early Onset Bipolar Disorder? A Review of the Current Evidence. Brain Sci. 2021;11(3):341.
207. Pedrotti Moreira F, Cardoso TC, Mondin TC, Wiener CD, de Mattos Souza LD, Oses JP, et al. Serum level of nerve growth factor is a potential biomarker of conversion to

bipolar disorder in women with major depressive disorder. Psychiatry and clinical neurosciences 2019;73(9):590–3.

208. Barbosa IG, Huguet RB, Neves FS, Reis HJ, Bauer ME, Janka Z, et al. Impaired nerve growth factor homeostasis in patients with bipolar disorder. The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry 2011;12(3):228–32.
209. Nurjono M, Lee J, Chong SA. A review of brain-derived neurotrophic factor as a candidate biomarker in schizophrenia. Clin Psychopharmacol Neurosci 2012;10(2):61–70.
210. Pogarell O, Koch W, Karch S, Dehning S, Müller N, Tatsch K, et al. Dopaminergic neurotransmission in patients with schizophrenia in relation to positive and negative symptoms. Pharmacopsychiatry 2012;45 Suppl 1:36–41.
211. Turner CA, Akil H, Watson SJ, Evans SJ. The fibroblast growth factor system and mood disorders. Biol Psychiatry 2006;59:1128–35.
212. Turner CA, Watson SJ, Akil H. The fibroblast growth factor family: neuromodulation of affective behavior. Neuron 2012;76(1):160–74.
213. Hashimoto K, Shimizu E, Komatsu N, Nakazato M, Okamura N, Watanabe H, et al. Increased levels of serum basic fibroblast growth factor in schizophrenia. Psychiatry research 2003;120(3): 211–8.
214. Riva MA, Molteni R, Tascedda F, Massironi A, Racagni G. Selective modulation of fibroblast growth factor-2 expression in the rat brain by the atypical antipsychotic clozapine. Neuropharmacology 1999;38(7):1075–82.
215. Futamura T, Toyooka K, Iritani S, Niizato K, Nakamura R, Tsuchiya K, et al., Abnormal expression of epidermal growth factor and its receptor in the forebrain and serum of schizophrenic patients. Mo. Psychiatry 2002;7(7):673–82.
216. Zhang X, Xiao W, Chen K, Zhao Y, Ye F, Tang X, et al. Decreased Serum EGF in First-episode and Chronic Schizophrenia Patients: Negative Correlation with Psychopathology. Sci Rep. 2020 Apr 16;10(1):6506.
217. Pereira A, Fink G, Sundram S. Clozapine-induced ERK1 and ERK2 signaling in prefrontal cortex is mediated by the EGF receptor. Journal of molecular neuroscience 2009;39(1-2):185–98.
218. Pillai A, Kale A, Joshi S, Naphade N, Raju MS, Nasrallah H, et al. Decreased BDNF levels in CSF of drug-naive first-episode psychotic subjects: correlation with plasma BDNF and psychopathology. Int J Neuropsychopharmacol. 2010;13:535-9.

219. Toyooka K, Asama K, Watanabe Y, Muratake T, Takahashi M, Someya T, et al. Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in serum of chronic schizophrenic patients. Psychiatry Res 2002;110:249-57.
220. Sugai T, Kawamura M, Iritani S, Araki K, Makifuchi T, Imai C, et al. Prefrontal abnormality of schizophrenia revealed by DNA microarray: impact on glial and neurotrophic gene expression. Ann N Y Acad Sci. 2004;1025:84-91.
221. Thompson Ray M, Weickert CS, Wyatt E, Webster MJ. Decreased BDNF, trkB-TK+ and GAD67 mRNA expression in the hippocampus of individuals with schizophrenia and mood disorders. J Psychiatry Neurosci. 2011;36:195-203.
222. Rizos EN, Papathanasiou M, Michalopoulou PG, Mazioti A, Douzenis A, Kastania A, et al. Association of serum BDNF levels with hippocampal volumes in first psychotic episode drug-naive schizophrenic patients. Schizophr Res. 2011;129:201–4.
223. Niitsu T, Shirayama Y, Matsuzawa D, Hasegawa T, Kanahara N, Hashimoto T, et al. Associations of serum brain-derived neurotrophic factor with cognitive impairments and negative symptoms in schizophrenia. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry 2011;35(8):1836–40.
224. Pei Y, Smith AK, Wang Y, Pan Y, Yang J, Chen Q, et al. The brain-derived neurotrophic-factor (BDNF) Val66Met polymorphism is associated with geriatric depression: a meta-Analysis, Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2012;159B(5):560–6.
225. Petrikis P, Boumba VA, Tzallas AT, Voulgari PV, Archimandriti DT, Skapinakis P, et al. Elevated levels of Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) in drug-naïve patients with psychosis. Psychiatry research. 2016;246:348–52.
226. Palomino A, González-Pinto A, Martinez-Cengotitabengoa M, Ruiz de Azua S, Alberich S, Mosquera F, et al. Relationship between negative symptoms and plasma levels of insulin-like growth factor 1 in first-episode schizophrenia and bipolar disorder patients. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry 2013;44:29–33.
227. Zhang H, Zhang Y, Xu H, Wang L, Adilijiang A, Wang J, et al. Olanzapine ameliorates neuropathological changes and increases IGF-1 expression in frontal cortex of C57BL/6 mice exposed to cuprizone. Psychiatry research 2004;216(3):438–45.
228. Chambers WJ, Puig-Antich J, Hirsch M, Paez P, Ambrosini PJ, Tabrizi MA, et al. The Assessment of Affective Disorders in Children and Adolescents by Semistructured Interview: Test-Retest Reliability of the Schedule for Affective Disorders and

Schizophrenia for School-Age Children, Present Episode Version. Arch Gen Psychiatry. 1985;42(7):696–702.

229. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): Initial reliability and validity data. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry [Internet]. 1997;36(7):980–8.
230. Ünal F, Öktem F, Çetin Çuhadaroğlu F, Çengel Kültür SE, Akdemir D, Foto Özdemir D, et al. Reliability and Validity of the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version, DSM-5 November 2016-Turkish Adaptation (K-SADS-PL-DSM-5-T). Turkish J Psychiatry. 2019;30(1).
231. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). Journal of autism and developmental disorders. 1980.
232. Incekas Gassaloglu VD. Validity and Reliability Analysis of Turkish Versi.pdf [Internet]. 2016. [a.yer 19 Eylül 2021]. Erişim adresi: http://turkpsikiyatri.com/Data/UnpublishedArticles/bdbhr9.pdf
233. Sucuoğlu B. Sorun Davranışlar Kontrol Listesi Türkçe Formu'nun psikometrik özelliklerinin incelenmesi. *Türk Psikoloji Dergisi* 2003;*18*(52):77-91
234. Bruni O, Ottaviano S, Guidetti V, Romoli M, Inno- cenzi M. The Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC). Construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. J Sleep Res 1996;5:251-61.
235. Ağadayı E, Çelik N, Ayhan Başer D. Çocuklar İçin Uyku Bozukluğu Ölçeği'nin Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması. *Journal of Turkish Sleep Medicine. 2020;2*:65-72.
236. Varni JW, Bruwinkle TM, Seid M ve ark. The PedsQLTM 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability and validity. Ambul Pediatr 2003;3:329-41.
237. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. The PedsQLTM 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory TM version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. Med Care 2001;39:800-12.
238. Memik NC, Ağaoğlu B, Coşkun A, Karakay I. Çocuklar için yaşam kalitesi ölçeğinin 8–12 yaş çocuk formunun geçerlik ve güvenirliği. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Dergisi 2008;15(2):87-98.

239. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. Archives of general psychiatry 1976;33(6):766–71.
240. Taş V, Güvenir T, Özbek A. Çocuk ve ergenlerin yatarak tedavisinde iyileşme ne kadar kalıcı oluyor?. Nöropsikiyatri Arşivi 2010;47(4):319-23.
241. Shaffer D, Gould MS, Brasic J, Ambrosini P, Fisher P, Bird H, et al. A children's global assessment scale (CGAS). Archives of general psychiatry 1983;40(11):1228–31.
242. Beneke M, Rasmus W. "Clinical Global Impressions" (ECDEU): Some critical comments. Pharmacopsychiatry. 1992;25(4):171–6.
243. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. Science 1989;246:1306–9.
244. Yasuhara T, Shingo T, Date I. The potential role of vascular endothelial growth factor in the central nervous system. Rev Neurosci 2004;15:293–307.
245. Apte RS, Chen DS, Ferrara N. (VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. Cell 2019;176(6):1248–64.
246. Ferrara N, Adamis AP. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy. Nat Rev Drug Discov 2016;15:385–403.
247. Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. Retina 2005;25:111–8.
248. Scheufler KM, Drevs J, van Velthoven V, Reusch P, Klisch J, Augustin HG, et al. Implications of vascular endothelial growth factor, sFlt-1, and sTie-2 in plasma, serum and cerebrospinal fluid during cerebral ischemia in man. J Cereb Blood Flow Metab 2003;23:99–110.
249. Tarkowski E, Issa R, Sjögren M, Wallin A, Blennow K, Tarkowski A, et al. Increased intrathecal levels of the angiogenic factors VEGF and TGF-beta in Alzheimer's disease and vascular dementia. Neurobiol Aging 2002;23:237–43.
250. Le Roith D. The insulin-like growth factor system. *Exp Diabesity Res* 2003;4:205–12.
251. Torres-Aleman I. Toward a comprehensive neurobiology of IGF-I. *Dev Neurobiol* 2010;70:384–96
252. Furlanetto RW. Insulin-like growth factor measurements in the evaluation of growth hormone secretion. *Horm Res* 1990;33 Suppl 4:25–30.
253. Weber-Hamann B, Blum WF, Kratzsch J, et al. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) serum concentrations in depressed patients: relationship to saliva cortisol and changes during antidepressant treatment. *Pharmacopsychiatry* 2009;42:23–8.

254. O'Kusky JR, Ye P, D'Ercole AJ. Insulin-like growth factor-I promotes neurogenesis and synaptogenesis in the hippocampal dentate gyrus during postnatal development. *J Neurosci* 2000;20:8435–42.
255. Slavich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull* 2014;140:774–815.
256. Gluckman PD, Guan J, Williams C, et al.Asphyxial brain injury -- the role of the IGF system. *Mol Cell Endocrinol* 1998;140:95–9.
257. Trejo JL, Carro E, Garcia-Galloway E, et al. Role of insulin-like growth factor I signaling in neurodegenerative diseases. J Mol Med (Berl)2004;82:156–62.
258. Aberg MA, Aberg ND, Hedbacker H, et al. Peripheral infusion of IGF-I selectively induces neurogenesis in the adult rat hippocampus. J Neurosci 2000;20:2896–903.
259. Schilling C, Blum WF, Heuser I, et al. Treatment with antidepressants increases insulin-like growth factor-I in cerebrospinal fluid. J Clin Psychopharmacol 2011;31:390–2.
260. Reinhardt RR, Bondy CA. Insulin-like growth factors cross the blood-brain barrier. *Endocrinology* 1994;135:1753–61.
261. Saleh N, Moutereau S, Azulay JP, et al. High insulinlike growth factor I is associated with cognitive decline in Huntington disease. Neurology 2010;75:57–63.
262. Latalova K, Prasko J, Diveky T, et al. Cognitive impairment in bipolar disorder. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2011;155:19–26.
263. Poletti S, Mazza MG, Calesella F, Vai B, Lorenzi C, Manfredi E, et al. Circulating inflammatory markers impact cognitive functions in bipolar depression. J Psychiatr Res. 2021 Aug;140:110-6.
264. Abraham JA, Mergia A, Whang JL, Tumolo A, Friedman J, Hjerrild KA, et al. Nucleotide sequence of a bovine clone encoding the angiogenic protein, basic fibroblast growth factor. Science 1986;233:545–8.
265. Reuss B, von Bohlen und Halbach O. Fibroblast growth factors and their receptors in the central nervous system. Cell and Tissue Research 2003;313:139–57.
266. Bendfeldt K, Radojevic V, Kapfhammer J, Nitsch C. Basic fibroblast growth factor modulates density of blood vessels and preserves tight junctions in organotypic cortical cultures of mice: a new in vitro model of the blood-brain barrier. Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience 2007;27:3260–67.
267. Evans SJ, Choudary PV, Neal CR, Li JZ, Vawter MP, Tomita H, et al. Dysregulation of the fibroblast growth factor system in major depression. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2004;101:15506–11.

268. Riva MA, Molteni R, Bedogni F, Racagni G, Fumagalli F. Emerging role of the FGF system in psychiatric disorders. Trends in Pharmacological Sciences 2005;26: 228–31.
269. Iwata T, Hevner RF. Fibroblast growth factor signaling in development of the cerebral cortex. Development, growth & differentiation 2009;51(3):299-323.
270. Dono R, Texido G, Dussel R, Ehmke H, Zeller R. Impaired cerebral cortex development and blood pressure regulation in FGF-2-deficient mice. The EMBO journal 1998;17(15):4213-25.
271. Molteni R, Fumagalli F, Magnaghi V, Roceri M, Gennarelli M, Racagni G, et al. Modulation of fibroblast growth factor-2 by stress and corticosteroids: from developmental events to adult brain plasticity. Brain Research Reviews 2001;37:249–58.
272. Seki T. Microenvironmental elements supporting adult hippocampal neurogenesis. Anat Sci Int 2003;78:69 –78.
273. Palmer TD, Willhoite AR, Gage FH. Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. J Comp Neurol 2000*;*425:479 –94.

8.2. Ek.2 Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

VELİ/VASİ İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

ARAŞTIRMANIN ADI: "Otizm Spektrum Bozukluğu Tanılı Hastalarda Bipolar Bozukluk Gelişimi ile VEGF, IGF-1 ve FGF-2 Faktörlerinin İlişkisi"

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce verebilmeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyun.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR? Otizm spektrum bozukluğu (OSB), sosyal etkileşim ve iletişim becerilerindeki anormalliklerin yanı sıra stereotipik davranışlar ile kısıtlanmış faaliyetler ve ilgi alanları ile karakterizedir. OSB; dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), anksiyete bozuklukları, duygudurum bozuklukları gibi diğer psikiyatrik bozukluklarla da sıklıkla birliktelik göstermektedir. Eşzamanda olan psikiyatrik hastalıklar, birden fazla bozukluğa sahip olmanın kümülatif etkilerinden dolayı genellikle daha ciddi bozukluklara yol açabilmektedir. Otizm spektrum bozukluğunda bipolar bozukluk sıklığı %7 olarak bulunmuştur. Birlikte ortaya çıkan duygudurum sorunları, OSB tanılı olguların yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Birlikte ortaya çıkan OSB ve bipolar bozukluğun (BB) doğru tespiti, daha hedefe yönelik bir tedavi verilmesini sağlayabilir ve hastaların işlev düzeyini ve yaşam kalitesini iyileştirebilir. Otizmde duygudurum bozukluklarının etiyolojik yolları, birbiriyle etkileşim halinde olan genetik, bilişsel, sosyal/davranışsal sistem ve fizyolojik/nörobiyolojik mekanizmalar içerir. Ortaya çıkan kanıtlar çoklu nörotrofik ve/veya büyüme faktörü sistemlerinin nöroplastisitede anahtar rol oynadığını göstermiştir ve nörotrofik/büyüme faktörü sistemlerinin disfonksiyonu, duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde ve tedavisinde kritik bir rol oynayabilir. Sonuç olarak otizm spektrum bozukluğuna bipolar bozukluk komorbiditesinin sık eşlik etmesi ve bu durumun olguların yaşam kalitesini ve tedavi sürecini oldukça etkilemesi sebepli tanı koymaya yardımcı olacak, etiyolojiye ışık tutabilecek kan parametrelerinin varlığı önem teşkil etmektedir. Çalışmamızın amacı, polikliniğimizde takip edilen OSB tanılı olup BB tanısı olmayan çocuklar ile OSB ve

BB tanılı olan çocuklardan kan örnekleri alarak, bu örneklerden VEGF, IGF-1 ve FGF-2 incelemelerini yaparak farklılıklar olup olmadığına bakmak ve eğer varsa bu farklılığın OSB tanılı çocuklarda bipolar bozukluk gelişimi ile ilgili olup olmadığını belirlemektir.

KATILMA KOŞULLARI NELERDİR? Bu çalışmaya OSB tanısı almış, 6-17 yaş arasındaki çocuklar katılabilecektir. Katılımcıların görme ve işitme engelinin olmaması, bilinen genetik, sistemik, metabolik veya progresif nörolojik hastalığa sahip olmaması, herhangi bir bitkisel ilaç veya vitamin kullanımının olmaması gerekmektedir. Katılımcının aktif enfeksiyon belirtilerinin olmaması, ayrıca son 1 ay içerisinde enfeksiyon öyküsünün olmaması gerekmektedir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR? Bu araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, sizden ve çocuğunuzdan bazı formları doldurmanız istenecektir. Öncelikle çocuğunuzun Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli DSM-5-Türkçe (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) uygulanarak psikiyatrik belirtileri değerlendirilip geçmişteki ve şu andaki psikopatolojileri saptanacaktır. Sonrasında çocuğunuzun işlevselliği Çocuklar İçin Genel Değerlendirme Ölçeği ile değerlendirilecektir. Daha sonra tedavi altında iken BB için Klinik Global İzlem Ölçeği (CGI) doldurularak hastalıkların şiddeti, düzelme ve yan etki şiddeti hesaplanacaktır. Daha sonra OSB tanısını ve şiddetini değerlendirmek için tarafımızca Çocuk Otizmi Puanlama Ölçeği, çocuğunuzun uykularını değerlendirmek için Çocuklar için Uyku Bozukluğu Ölçeği ve sorunlu davranışlarını değerlendirmek için Sorunlu Davranış Kontrol Listesi uygulanacak, ardından sosyodemografik bilgi formunu ve Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği'nin okul kısmını doldurmanız istenecektir. Anlamadığınız ya da okumakta zorlandığınız herhangi kısımda Dr. …. size yardım edecektir. Bu değerlendirmelerin sonrasında klinik hemşiresi tarafından çocuğunuzdan 5-8 cc kan alınacak, özel bir tüpün içine alındıktan sonra incelemeyi yapacak laboratuvara gönderilecektir. Bu çalışma esnasında daha önceden kullandığınız ilaçlarınızı kullanmaya devam edebilirsiniz, çalışma ile ilgili size başka bir ilaç verilmeyecektir.

SORUMLULUKLARIM NELERDİR? Araştırma için yapılacak görüşmeye ve kan vermeye kendi imkanlarınızla gelmeniz istenecektir. Araştırmaya katıldığınız için rutin tedavi masraflarınız dışında bir parasal sorumluluk altına girmeyeceksiniz.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEK? Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre görüşme başına yaklaşık 2 saat kadardır. Birden fazla görüşme planlanmamaktadır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARARLAR NELERDİR? Bu araştırma ile otizm spektrum bozukluğu ve bipolar bozukluk tanılı olan çocuklarda otizm spektrum bozukluğu tanılı olup bipolar bozukluk tanısı eşlik etmeyen çocuklara göre VEGF, IGF-1, FGF-2 düzeylerinde farklılıklar olup olmadığını görerek hastalığın biyolojik ve gelişimsel nedenlerini daha iyi anlamak amaçlanmaktadır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NELERDİR? Bu araştırma için sizden kan alınacaktır. Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında kan alınan bölgede ağrı ve morarma ile nadiren işlem sırasında bayılma olabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük kan pıhtısı oluşabilir. Bu tür sorunlarla karşılaşma riskini minimuma indirmek için gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASI SAKINCALI İLAÇLAR VEYA BESİNLER NELERDİR? Eğer herhangi bir nedenle kan sulandırıcı ilaç kullanıyorsanız gerekli önlemlerin alınabilmesi için bunu kan alma işleminden önce söylemelisiniz. Kan alınımı esnasında aç kalmanız gerekli değildir. Çalışma esnasında tarafımızdan size herhangi bir ilaç uygulaması söz konusu olmayacağından çeşitli nedenlerle kullandığınız başka ilaçlarınız varsa bunları doktorlarınızın uygun gördüğü şekilde almaya devam ediniz.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM? Çalışma kriterlerine uymamanız veya çalışma sürecinde araştırdığımız değerlerin değişmesine neden olabilecek herhangi bir durum gelişmesi halinde çalışma dışı bırakılabilirsiniz. Bu durum çocuğunuzun tedavisini etkilemeyecektir, poliklinik hekimi takibine devam edecektir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ARAMAM GEREKİRSE SİZE NASIL ULAŞABİLİRİM? Araştırma hakkında bilgi almak için ya da diğer sorularınız için 12908'den Dr. Gökçe Güldiken'e ulaşabilir ya da 12832'den klinik sekreteri Sema Tınmaz'a mesaj bırakabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR? Bu araştırma ile ilgili hiçbir tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları sizden veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi veya özel kurum veya kuruluşlardan talep edilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR? Bu çalışmayı destekleyen kurum İstanbul Üniversitesi'dir.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE ŞAHSIMA HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR? Bu çalışma gönüllülük esasına dayalı olup size herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR? Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz veya herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz. Araştırmanın sonuçları yukarıda belirtilen bilimsel amaçla kullanılacaktır. Alınan kan örnekleri, daha sonra başka biyolojik ve kalıtsal faktörleri incelemek amacı ile de kullanılabilir. Araştırmaya katılmayı kabul etmemeniz veya araştırmadan ayrılmanız çocuğunuzun polikliniğimizdeki tedavi sürecini etkilemeyecektir.

ARAŞTIRMA ESNASINDA VERDİĞİM BİLGİLERİN GİZLİLİĞİ SAĞLANABİLECEK MİDİR? Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Tıbbi bilgilerinize sadece araştırmada yer alan kişilerle araştırmanın güvenilirliğini denetleyen kurum ve kuruluşlar ulaşabilirler.

Katılımcının Velisinin/Vasisinin Beyanı

Sayın Dr. …. tarafından İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştıma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya ''katılımcı'' olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim.) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. …….'i ……. nolu telefon ve İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fak. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Süleymaniye Mahallesi Takvimhane Cad. No:19 adresinden arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde ''katılımcı'' olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

- "Otizm Spektrum Bozukluğu Tanılı Hastalarda Bipolar Bozukluk Gelişimi ile VEGF, IGF-1 ve FGF-2 Faktörlerinin İlişkisi" araştırması kapsamında çocuğumdan

alınan biyolojik örneklerin sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.

- “Otizm Spektrum Bozukluğu Tanılı Hastalarda Bipolar Bozukluk Gelişimi ile VEGF, IGF-1 ve FGF-2 Faktörlerinin İlişkisi” araştırması kapsamında çocuğumdan alınan biyolojik örneklerin ileride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.

- “Otizm Spektrum Bozukluğu Tanılı Hastalarda Bipolar Bozukluk Gelişimi ile VEGF, IGF-1 ve FGF-2 Faktörlerinin İlişkisi” araştırması kapsamında çocuğumdan alınan biyolojik örneklerin hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

İmzalı bu formun bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Velisinin/Vasisinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Araştırma ekibinde yer alan ve yetkin bir araştırmacının

Adı-soyadı/ İmzası/ Tarih

Gerekiyorsa olur işlemine tanık olan kişinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Yasal temsilcinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

8.3. Ek.3 Sosyodemografik Veri Formu

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Adı Soyadı: Tarih:

Yaşı: Dosya no:

Doğum tarihi:

Cinsiyeti: K( ) E( )

Telefon:

Birlikte yaşadığı kişiler:

Kardeş sayısı, yaşları ve cinsiyetleri:

Okula devam ediyor mu? 1-Evet 2-Hayır

Sınıfı:

Okula ne kadar süredir devam ediyor (yıl olarak) / haftada kaç saat?

Özel eğitime devam ediyor mu? 1-Evet 2-Hayır

Özel eğitime ne kadar süredir devam ediyor? (Yıl olarak)

Anne:

Sağ mı?

Yaşı:

Tahsil: 1-Yok ( ) 2-Okuryazar ( ) 3-İlkokul ( ) 4-Ortaokul ( ) 5- Lise ( ) 6-Üniversite ( )

Eğitim süresi (Yıl olarak) :

Aktif çalışma durumu: 1- Çalışmıyor 2- Çalışıyor (meslek)

Sağlık Durumu: 1-Sağlıklı 2- Tıbbi Hastalık(DM, HT, hiperkolesterolemi, kardiyak hastalık… belirtiniz):

3- Psikiyatrik Hastalık: 1-Var 2-Yok

Varsa tanıyı belirtiniz:

Tedavi:

Fayda: var ( ) yok ( ) kısmi ( )

BABA:

Sağ mı?

Yaşı:

Tahsil: 1-Yok ( ) 2-Okuryazar ( ) 3-İlkokul ( ) 4-Ortaokul ( ) 5- Lise ( ) 6-Üniversite ( )

Eğitim süresi (Yıl olarak):

Aktif çalışma durumu: 1- Çalışmıyor 2- Çalışıyor (meslek….)

Sağlık Durumu: 1-Sağlıklı 2- Tıbbi Hastalık(DM, HT, hiperkolesterolemi, kardiyak hastalık… belirtiniz): ……..

3- Psikiyatrik Hastalık: 1-Var 2-Yok - Varsa tanıyı belirtiniz:

Tedavi: fayda: var ( ) yok( ) kısmi( )

Anne & baba: 1) birlikteler 2) ayrılar

Ayrılık var ise kaç yıldır ve çocuk kiminle kalıyor belirtiniz:

Aile gelir durumu: asgari ücret ve altı ( ) asgari ücret üstü ( )

Akraba Evliliği: 1- Var 2- Yok

AKRABALAR:

Tıbbi hastalık: DM( ) HT( ) Hiperkolesterolemi( ) Kardiyak hastalık( ) Akrabalık derecesi:

Bipolar bozukluk: 1-Yok 2-Var Var ise akrabalık derecesi:

Depresyon: 1-Yok 2-Var Var ise akrabalık derecesi:

Kaygı Bozukluğu: 1-Yok 2-Var Var ise akrabalık derecesi:

Şizofreni: 1-Yok 2-Var Var ise akrabalık derecesi:

GEBELİK ve DOĞUM ÖYKÜSÜ

1- Planlı Gebelik: Evet ( ) Hayır ( )

2- Gebelik sırasında alkol kullanımı: Evet ( ) Hayır ( )

3- Gebelik sırasında madde kullanımı: Evet ( ) Hayır ( )

4- Gebelik sırasında sigara kullanımı: Evet ( ) Hayır ( )

5- Gebelik sırasında bir anormallik/komplikasyon varsa belirtiniz.
(Prenatal-natal-postnatal hipoksik doğum öyküsü, uzamış sarılık,….):

6- Gebelik sırasında ilaç kullanımı:

7- Gebelik Haftası (Haftasını belirtiniz): Prematüre ( ) Zamanında ( ) Postmatüre ( )

8- Doğum sırasında bir anormallik/komplikasyon varsa belirtiniz:

9- Doğum kilosu: 1.5000 mg'ın altında ( ) 1.500-2.500 mg ( ) 2.500-4.500 mg ( ) 4.500 ve üstü ( )
10- Doğum sonrası problemler oldu mu? Küvöz öyküsü var mı? Var ise kaç gün?
11- Gebelik ve gebelik sonrasında depresyon öyküsü: Yok ( ) Var ( ) ise …….. ilaç kullanımı

ÇOCUK İLE İLGİLİ ÖZELLİKLER:

Boy:

Kilo:

Bel çevresi:

TA:

Nabız:

1- Çocuğun tanı konmuş kronik bir hastalığı var mı? (epilepsi, genetik sendrom, bilinç kaybına yol açan kafa travması vs.) 1-Yok 2-Var

Var ise ne olduğunu yazınız:

Belirttiğiniz hastalık için ilaç kullanımı varsa yazınız:

Non psikiyatrik ilaç kullanımı ve dozları (şu an):

2- Psikiyatrik hastalık öyküsü? 1-Yok 2-Var Var ise ne olduğunu yazınız:

3- Psikiyatrik ilaç kullanımı? 1-Yok 2-Var Var ise ne olduğunu yazınız:

4- Konuşma (şu anki kendini ifade becerisi): 1- Anlaşılabilir cümle kurabiliyor 2- Anlaşılabilir cümle kuramıyor
5- OSB şiddeti: Hafif ( ) orta ( ) ağır ( )
6- Bilinen uyku bozukluğu ? yok( ) var( ) …….
7- Konuşma bozukluğu: var( ) yok ( )
8- Mental retardasyon: var( ) yok ( ) IQ puanı:……..
9- Katatoni : var( ) yok( )
10- Regresyon öyküsü: var( ) yok( )
11- Self-mutilasyon: var( ) yok( )
12- Baskın el: sağ ( ) sol ( )

Bipolar Bozukluk Tanısı alanlar için:

Tipi: I ( ) II ( ) BTA ( )

İlk tanı aldığı yaş?

Hastalığın başlangıç yaşı?

İlk epizodun türü?

İlk atak öncesi stres etmeni/yaşam olayı:

<u>İlk mani/hipomani tanı belirtileri:</u>

( ) Eleve veya irritabl duygudurum

( ) Amaca yönlenelik aktivite veya enerji artışı

( ) Benlik saygısında artış veya grandiyozite

( ) Azalan uyku ihtiyacı

( ) Normalden daha fazla konuşkanlık veya baskılı konuşma

( ) Düşünce yarışması ya da öznel fikir uçuşması deneyimi

( ) Dikkatin kolay dağılması

( ) Amaca yönelik davranış artışı (sosyal, okupasyonel, cinsel) veya psikomotor ajitasyon

( ) Olumsuz sonuçlar doğurması yüksek potansiyele sahip faaliyetlerde aşırı katılım

Son atağın türü/üzerinden geçen süre:

Epizod sayısı:

Toplam depresif atak sayısı:

Depresif atakların ortalama süresi :

Geçmiş depresyon dönemlerinde psikotik belirti: Yok( ) DD uyumlu( ) DD uyumsuz( )
Depresyon dönemine eşlik eden karma belirtilerin varlığı: Yok ( ) Var ( )

Toplam manik / hipomanik atak sayısı :

Mani / hipomani atakların ortalama süresi :

Yükselme dönemine eşlik eden psikotik belirti varlığı : Yok ( ) Var ( )

Yükselme dönemine eşlik eden karma belirtilerin varlığı: Yok ( ) Var ( )

Kronik atak varlığı (>2 yıl epizod): Yok ( ) Var ( )

Hızlı döngülülük: Yok ( ) Var ( )

Sürekli döngülülük: Yok ( ) Var ( )

Mevsimsellik: Yok ( ) Var ( )……

Frekans (sayı/yıl):

Hastalık aralarında tam düzeliyor mu?: Hayır ( ) Evet ( ) Ataklar arası süre:

İlaçla alevlenme: Yok ( ) Var ( ) ilacın ismini belirtiniz:

Mevcut tedavisi:

Duygudurum düzenleyici kullanımı: Yok ( ) Var ( )

Var ise ilacın ismi: süre:

Antidepresan kullanımı: Yok ( ) Var ( )

Var ise; ( ) SSRI ( ) Diğer, ilacın ismi: süre:

Antipsikotik kullanımı : Yok ( ) Var ( )

Var ise ( )Tipik ( )Atipik, ilacın ismi: süre:

Hastane yatışı : Yok ( ) Var ( ) Yatış sayısı: Yatış sebebi : Mani ( ) Depresyon ( )

V. NESNE KULLANIMI

- **1 Puan (**Oyuncak ve diğer nesnelerle ilgilenme ve uygun kullanma). Beceri düzeylerine uygun oyuncak ve diğer nesnelere uygun ilgi gösterme ve bu oyuncakları uygun tarzda kullanma.
- **1.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **2 Puan (**Oyuncak ve diğer nesnelere ilgi ve kullanmada hafif derece uygunsuzluk). Çocuk bir oyuncağa atipik ilgi gösterebilir veya uygunsuz çocuksu tarzda oynayabilir (örneğin, oyuncağı etrafa çarpma veya emme)
- **2.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **3 Puan** (Oyuncak ve diğer nesnelere ilgi ve kullanmada orta derece uygunsuzluk). Çocuk oyuncak ve diğer nesnelere az ilgi gösterebilir veya bazı tuhaf şekilde bir oyuncak veya nesne kullanarak zaman geçirir. Oyuncağın önemsiz bir parçasına odaklanabilir, ışık saçan nesnelere hayranlık duyabilir, nesnenin bir kısmını tekrarlayıcı bir tarzda hareket ettirebilir veya bir obje ile sürekli oynayabilir.
- **3.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **4 Puan (**Oyuncak ve diğer nesnelere ilgi ve kullanmada aşırı derece uygunsuzluk). Çocuk yukarıda bahsedilen davranışları yoğunluk ve sıklık olarak daha fazla gösterir. Çocuğu bu uygunsuz etkinliklerden ayırmak güçtür.

VI. DEĞİŞİKLİKLERE UYUM SAĞLAMA

- **1 Puan (**Değişikliklere yaşına uygun tepki). Günlük sıradanlıktan değişiklik gösterdiği zaman, çocuk büyük bir sıkıntı göstermeksizin, bu değişiklikleri kabul eder.
- **1.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **2 Puan (**Değişikliklere uyumda hafif derecede anormallik). Yetişkin görevleri değiştirmeye çalıştığında, çocuk aynı aktivitesine devam edebilir veya aynı materyali kullanabilir.
- **2.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **3 Puan (**Değişikliklere uyumda orta derecede anormallik). Çocuk rutinden olan değişikliklere aktif olarak direnç gösterir veya eski etkinliğine devam etmeye çalışır. Ve onu bu etkinlikten uzaklaştırmak güçtür. Rutini değiştirildiği zaman kızgın veya mutsuz olabilir.
- **3.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **4 Puan (**Değişikliklere uyumda aşırı derecede anormallik). Çocuk değişikliklere aşırı tepki gösterir. Değişiklik için zorlandığında, aşırı kızgın veya bozulmuş işbirlikçi olur ve öfke nöbetleri gösterir.

VII. GÖRSEL TEPKİ

- **1 Puan (**Yaşına uygun görsel tepki). Çocuğun görsel davranışı normaldir ve yaşına uygundur. Görme, yeni bir nesneyi araştırma şekli olarak diğer duyularla birlikte kullanılır.
- **1.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **2 Puan (**Hafif derecede anormal görsel tepki). Çocuk nesnelere bakmayı çok daha nadiren hatırlar. Çocuk arkadaşlarından çok aynalara veya ışıklara bakmakla daha ilgili olabilir. Nadiren boşluğa bakıp durabilir veya insanların gözüne bakmaktan da kaçınabilir.
- **2.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **3 Puan (**Orta derecede anormal görsel tepki). Yaptığı şeye büyük olasılıkla bakmaktadır. Boşluğa bakıp durabilmektedir, insanların gözlerine bakmaktan kaçınmaktadır, nesnelere olağandışı açıdan bakmaktadır veya neneleri tutmak için gözlerini çok yaklaştırmaktadır.
- **3.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **4 Puan** (Aşırı derecede anormal görsel tepki). Çocuk belirgin derecede insanlara ve belirli nesnelere bakmaktan kaçınır ve yukarıda sayılan diğer görsel tuhaflıkların ileri şekilleri gözlenebilir.

VIII. DİNLEME TEPKİSİ

- **1 Puan** (Yaşına uygun dinleme tepkisi). Çocuğun dinleme davranışı normaldir ve yaşına uygundur. Dinleme diğer duyularla birlikte kullanılır.
- **1.5 Puan:** (Bu puanlar arasında ise)
- **2 Puan (**Hafif derecede anormal dinleme tepkisi). Tepkide kısmi eksiklikler olabilir veya belli seslere hafif aşırı tepkiler olabilir. Seslere tepkiler gecikmiş olabilir ve çocuğun dikkatini çekmek için sesleri tekrarlamak gerekebilir.
- **2.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **3 Puan** (Orta derecede anormal dinleme tepkisi). çocuğun seslere tepkisi çeşitlidir; sıklıkla ilk bir kaç kez duyduğu seslere karşı umursamazdır; her gün duyduğu sesleri işittiğinde irkilebilir veya kulaklarını kapayabilir.
- **3.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **4 Puan (**İleri derecede anormal dinleme tepkisi). Çocuk seslere karşı, sesin tipine bakmaksızın, aşırı tepki gösterir ve/veya hiç tepki göstermez.

Arka sayfaya geçiniz

IX. TAT, KOKU VE DOKUNMA TEPKİLERİ VE KULLANIMI

- **1 Puan** (Tat, koku ve dokunmayı normal kullanma ve normal tepki). Çocuk yeni nesneleri yaşına uygun bir tarzda araştırır, genellikle hissederek ve bakarak. Uygun olduğunda tat ve koku kullanılabilir. Az bir ağrıya reaksiyon olduğunda çocuk rahatsızlığını ifade eder fakat aşırı tepki göstermez.
- **1.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **2 Puan** (Tat, koku ve dokunmayı hafif derecede anormal kullanma ve tepki). Çocuk nesneleri ağzına götürmekte ısrarcı olabilir; yenmeyen nesneleri koklayabilir veya tadabilir; hafif bir acıya normal çocuğun gösterdiği huzursuzluğu göstermeyebilir veya aşırı gösterebilir.
- **2.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **3 Puan** (Tat, koku ve dokunmayı orta derecede anormal kullanma ve tepki). Çocuk nesne ve insanlara dokunma, koklama veya tatma ile orta derecede meşgul olur. Acıya ya çok tepki veya çok çok az tepki gösterir.
- **3.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **4 Puan** (Tat, koku ve dokunmayı ileri derecede anormal kullanma ve tepki). Çocuk nesne ve insanlara dokunma, koklama veya tatma ile aşırı derecede meşgul olur. Acıya ya aşırı tepki veya hiç tepki göstermez.

X. KORKU VEYA ÜRKEKLİK

- **1 Puan** (Normal korku veya ürkeklik). Çocuğun davranışı hem durum hem de yaşıyla uygundur.
- **1.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **2 Puan** (Hafif derecede anormal korku veya ürkeklik). Aynı yaştaki bir çocuğun benzer ortamda gösterdiği tepkiyle karşılaştırıldığında, çocuk çok az korku ve ürkekliği sık gösterir.
- **2.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **3 Puan** (Orta derecede anormal korku veya ürkeklik). Aynı yaştaki bir çocuğun benzer ortamda gösterdiği tepkiyle karşılaştırıldığında, çocuk oldukça çok az veya çok fazla korku ve ürkekliği sık gösterir.
- **3.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise)
- **4 Puan** (Aşırı derecede anormal korku veya ürkeklik). Aynı yaştaki bir çocuğun benzer ortamda gösterdiği tepkiyle karşılaştırıldığında, çocuk oldukça çok az veya çok fazla korku ve ürkekliği sık gösterir.

XI. SÖZEL İLETİŞİM

- **1 Puan** (Yaş ve duruma uygun normal sözel iletişim).
- **1.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **2 Puan** (Hafif derecede anormal sözel iletişim). Konuşma bütünüyle geridir. Konuşmanın çoğu anlamlıdır; bazen ekolali veya zamiri ters kullanma olabilir. Nadiren bazı tuhaf kelimeler veya jargon kullanabilir.
- **2.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **3 Puan** (Orta derecede anormal sözel iletişim). Konuşma olmayabilir. Var olduğunda, sözel iletişimde bazı anlamlı konuşma içinde jargon, ekolali veya zamirin ters kullanımı gibi tuhaf konuşması olabilir. Anlamlı konuşmadaki tuhaflıklar aşırı soru sorma veya özel bir konu ile aşırı uğraşmayı da içerir.
- **3.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **4 Puan** (İleri derecede anormal sözel iletişim). Anlamlı konuşması olmaz. Çocuk bebeksi sesler, tuhaf veya hayvansı sesler, konuşmayı andıran karmaşık sesler çıkarabilir veya bazı anlaşılan kelimelerin veya cümleciklerin ısrarlı bizar kullanımı olabilir.

XII. SÖZEL OLMAYAN İLETİŞİM

1 Puan (Yaş ve duruma uygun normal sözel olmayan iletişim).
1.5 Puan (Bu puanlar arasında ise).
2 Puan (Hafif derecede anormal sözel olmayan iletişim kullanma). Sözel olmayan iletişimin immatür kullanımı çocuğun istediği şeye işaret eden jestlerde yalnızca belirsizlik olabilir.
2.5 Puan (Bu puanlar arasında ise).
3 Puan (Orta derecede anormal sözel olmayan iletişim kullanma). Çocuk gereksinim veya arzularını nonverbal olarak belirtememektedir ve diğerlerinin sözel olmayan iletişimlerini anlayamamaktadır.
3.5 Puan (Bu puanlar arasında ise).
4 Puan (İleri derecede anormal sözel olmayan iletişim kullanma). Çocuk yalnızca açık anlamı olmayan bizar veya tuhaf jestler kullanır veya başkalarının jestlerinin veya yüz ifadeleri ile ilişkili anlamların farkında değilmiş gibi gözükür.

Arka sayfaya geçiniz

XIII. ETKİNLİK DÜZEYİ

- **1 Puan** (Yaşam ve şartlara uygun normal etkinlik düzeyi). Çocuk benzer durumdaki aynı yaş normal çocuğa göre çok veya az etkin değildir.
- **1.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **2 Puan** (Hafif derecede anormal etkinlik düzeyi). Çocuk hafif derecede hareketli veya biraz tembel olabilir ve çoğu zaman yavaş hareket eder. Çocuğun etkinlik düzeyi onun performansının hafif derecede etkiler.
- **2.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **3 Puan** (Orta derecede anormal etkinlik düzeyi). Çocuk çok aktif ve kısıtlanması güç olabilir. Sınırsız bir enerjiye sahip olabilir ve gece kolayca uyumaya gitmeyebilir. Tersi olarak çocuk oldukça uyuşuk olabilir ve onu hareket ettirmek için sürekli çaba gerekir.
- **3.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **4 Puan** (İleri derecede anormal etkinlik düzeyi). Çocuk aşırı aktivite ya da aşırı inaktivite gösterir ve bir uçtan diğer uça kaymalar gösterebilir.

XIV. ENTELLEKTÜEL YANITIN DÜZEYİ VE UYGUNLUĞU

- **1 Puan** (Normal ve pek çok alanda uygun tutarlılık gösteren zeka). Çocuk aynı yaştaki tipik çocuklar kadar zekidir ve olağandışı zihinsel becerileri ya da problemleri yoktur.
- **1.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **2 Puan (**Hafif derecede anormal zihinsel işlevsellik). Çocuk aynı yaştaki tipik bir çocuk kadar zeki değildir, yaklaşık tüm alanlarda beceriler aynı düzeyde gerilik gösterir.
- **2.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise).
- **3 Puan** (Orta derecede anormal zihinsel işlevsellik). Çocuk genel olarak aynı yaştaki tipik bir çocuk kadar zeki değildir, ancak bir yada daha fazla alanda normale yakın işlevsellik gösterebilir.
- **3.5 Puan** (Bu puanlar arasında ise)
- **4 Puan** (Ağır derecede anormal zihinsel işlevsellik). çocuk aynı yaştaki tipik bir çocuk kadar zeki değilken, zihinsel gelişimim bir ya da daha fazla alanında normal bir çocuktan bile daha iyi işlev gösterebilir.

XV. GENEL İZLENİMLER

1 Puan (Otizm yok). Çocuk otizme ait belirtilerin hiçbirini göstermez.
1.5 Puan (Bu puanlar arasında ise)
2 Puan (Hafif otizm). Çocuk yalnızca az sayıda ya da yalnızca hafif derecede otizm belirtileri gösterir.
2.5 Puan (Bu puanlar arasında ise).
3 Puan (Orta derecede otizm). Çocuk belirli sayıda ya da orta derecede otizm belirtileri gösterir.
3.5 Puan (Bu puanlar arasında ise).
4 Puan (Ağır otizm). Çocuk otizm belirtilerinden çoğunu ya da ağır derecede otizm gösterir.

TOPLAM PUAN: (……..)

SONUÇ

15-29 Puan: Otizm yok

30-37 Puan: Hafif-Orta Derecede Otizm

38-60 Puan: Ağır Derecede Otizm

8.5. Ek.5 Sorun Davranışlar Kontrol Listesi

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
OTİZM BİRİMİ

Sorun Davranışlar Kontrol Listesi

Hastanın Adı ; Doğum Tarihi ;
Dosya No ; Tarih ;

Aşağıdaki soruları, çocuğunuzun son 1 aydır davranışları göz önünde bulundurarak doldurunuz.

0..... davranış problem oluşturmaz
1.....davranış **hafif şiddette** bir problem oluşturur.
2.....davranış **orta derecede** bir problem oluşturur.
3.....davranış **şiddetli** probleme yol açar.

1. Atılgandır (düşünmeden hareket eder.).	⓪	①	②	③
2. İtaatsizdir, kontrol etmek güçtür.	⓪	①	②	③
3. Sakin oturmaz.	⓪	①	②	③
4. Aşırı hareketli olmaya eğilimlidir.	⓪	①	②	③
5. Grup etkinliklerini bozar.	⓪	①	②	③
6. Odada sürekli olarak koşar ya da zıplar.	⓪	①	②	③
7. Aşırı derecede hareketlidir.	⓪	①	②	③
8. Diğerlerini rahatsız eder.	⓪	①	②	③
9. Taşkındır (uygun olmayan şekilde gürültülü, hoyrat)	⓪	①	②	③
10.Ders sırasında yerinde oturmaz.	⓪	①	②	③
11.Nesneleri bir yere vururken ayaklarını yere vurur ya da kapıları çarpar.	⓪	①	②	③
12.Diğer çocuklara ve yetişkinlere karşı saldırgandır.	⓪	①	②	③
13.Garip, tuhaf davranışları vardır.	⓪	①	②	③
14.Yönergeleri kasıtlı olarak duymazlıktan gelir.	⓪	①	②	③
15.Huzursuz, sakin oturmaz.	⓪	①	②	③
16.Sınıf etkinliklerinde tepki vermez.	⓪	①	②	③
17.Diğerlerine çok az sosyal tepki verir.	⓪	①	②	③
18.Sözcükler ya da jestlerle iletişim kurmaya çalışmaz.	⓪	①	②	③
19.İlişki kurmak ya da ulaşmak güçtür.	⓪	①	②	③
20.Kendisi ile konuşulduğunda dikkatini vermez.	⓪	①	②	③
21.Sabit yüz ifadesi, duygusal tepkilerinde yetersizlik vardır.	⓪	①	②	③
22.Hiçbir şey yapmaz, oturup etrafı seyreder.	⓪	①	②	③
23.İşbirliği yapmaz.	⓪	①	②	③
24.Yönergelere dikkatini vermez.	⓪	①	②	③
25.Bir pozisyonda uzun zaman oturur ya da durur.	⓪	①	②	③
26.Yalnız kalmayı tercih eder.	⓪	①	②	③
27.İçe kapanıktır, yalnız etkinlikleri tercih eder.	⓪	①	②	③
28.Kendisini diğerlerinden uzak tutar.	⓪	①	②	③
29.Dalgın, boşluğa bakar.	⓪	①	②	③
30.Kayıtsız, tembel /miskin, hareketsizdir.	⓪	①	②	③
31.Kolayca dikkati başka tarafa çekilir.	⓪	①	②	③
32.Sevgiye/ şefkate olumsuz tepki verir.	⓪	①	②	③
33.Hareketsizdir, asla kendiliğinden hareket etmez.	⓪	①	②	③
34.Anlamsız, tekrarlanan vücut hareketleri vardır.	⓪	①	②	③
35.Yinelenen el, baş ve vücut hareketleri vardır.	⓪	①	②	③
36.Öne arkaya sallanır.	⓪	①	②	③
37.Kollarını, bacaklarını sürekli olarak sallar.	⓪	①	②	③
38.Yinelenen, tekrar edilen hareketleri vardır.	⓪	①	②	③
39.Hareket eder ya da başını öne arkaya sallar.	⓪	①	②	③
40.Kasıtlı olarak kendini incitir.	⓪	①	②	③

41.Kendine fiziksel zarar verir.	⓪	①	②	③
42.Kendisine zarar verir.	⓪	①	②	③
43.İstekleri hemen yerine getirilmelidir.	⓪	①	②	③
44.Tekrarlanan konuşmaları vardır.	⓪	①	②	③
45.Duygu durumu çabuk değişir.	⓪	①	②	③
46.Diğerlerinden ayrı olmayı ister.	⓪	①	②	③

1. **Aşırı hareketlilik (1-15)** ;
2. **Atalet (16-33)** ;
3. **Yinelenen davranışlar (34-39)** ;
4. **Zarar veren davranışlar (40-42)** ;
5. **Diğer davranışlar (43-46)** ;

TOPLAM PUAN ;

8.6. Ek.6 Çocuklar İçin Uyku Bozukluğu Ölçeği

ÇOCUKLAR İÇİN UYKU BOZUKLUĞU ÖLÇEĞİ

Açıklamalar: Cevap verirken her sorunun çocuğunuzun yaşamındaki son 6 ayla ilgili olduğunu düşünerek cevap veriniz

1. Çocuğunuz çoğu gece kaç saat uyur?	1 9-11 saat	2 8-9 saat	3 7-8 saat	4 5-7 saat	5 5 saatten az
2. Çocuğunuz genellikle yatağa gittikten ne kadar süre sonra uykuya dalar	1 <15 dk'dan	2 15-30 dk.	3 30-45 dk	4 45-60 dk	5 >60 dk

	Hiçbir zaman	Zaman zaman (ayda 1/2 kez ya da daha az)	Bazen (haftada 1/2 kez)	Sıkça (haftada 3/5 kez)	Her zaman (her gün)
1. Çocuk yatağa isteksizce gider					
2. Çocuk gece uykuya dalmakta zorlanır					
3. Çocuk uykuya dalarken kaygılı ya da korkmuş hisseder					
4. Çocuk uykuya dalarken irkilir ya da vücudunun bazı kısımlarında sıçrama olur					
5. Çocuk uykuya dalarken sallanma ya da başına vurma gibi tekrarlayıcı eylemler sergiler					
6. Çocuk uykuya dalarken film gibi canlı rüyalar görür					
7. Çocuk uykuya dalarken aşırı terler					
8. Çocuk gecede ikiden fazla kez uyanır					
9. Çocuk gece uyandıktan sonra tekrar uykuya dalmakta zorluk çeker					
10. Çocuk gece uyurken sıklıkla seğirme ya da bacaklarda sıçrama oluşur, gece boyunca pozisyonunu sıkça değiştirir ya da yorganı tekmeleyerek yataktan atar					
11. Çocuk gece boyunca nefes almakta zorluk yaşar					
12. Çocuk uykusunda iç çekme tarzında nefes alır ya da nefes alamaz					
13. Çocuk horlar					
14. Çocuk gece boyunca aşırı terler					
15. Çocuğu uyurgezerken gözlemledim					
16. Çocuğu uykusunda konuşurken gözlemledim					
17. Çocuk uyku sırasında dişlerini gıcırdatır					
18. Çocuk uykudan çığlık atarak ya da kafası karışmış bir şekilde uyanır, öyle ki onunla iletişim kuramam, fakat sonraki sabah bu olayların hiçbirini hatırlamaz					
19. Çocuk ertesi gün hatırlamadığı kabuslar görür					
20. Çocuğun sabah uyanması normale göre zordur					
21. Çocuk sabahları yorgun hissederek uyanır					
22. Çocuk sabah uyandığında hareket edemiyormuş gibi hisseder					
23. Çocuk gün içinde uykululuk yaşar					
24. Çocuk uygun olmayan durumlarda aniden uykuya dalar					

8.7. Ek.7 Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği- Okul ile ilgili sorunlar bölümü- Ebeveyn Formu

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ

Çocuk Değerlendirme Formu (Anne-Baba) (8-12 yaş)

Okul ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1.Sınıfta dikkatini toplayamaması	0	1	2	3	4
2.Bazı şeyleri unutması	0	1	2	3	4
3.Derslerinden geri kalması	0	1	2	3	4
4.Kendini iyi hissetmediği için okula gidememesi	0	1	2	3	4
5.Doktora ya da hastaneye gittiği için okula gidememesi	0	1	2	3	4

8.8. Ek.8 Klinik Global İzlenim Ölçeği

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)

HASTALIK ŞİDDETİ

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

1. Normal, hasta değil ☐
2. Hastalık sınırında ☐
3. Hafif düzeyde hasta ☐
4. Orta düzeyde hasta ☐
5. Belirgin düzeyde hasta ☐
6. Ağır hasta ☐
7. Çok ağır hasta ☐

DÜZELME

Hastanın ilk değerlendirildiğindeki durumunu düşünürseniz, sizce bu hasta ne kadar değişti?

1. Çok düzeldi ☐
2. Oldukça düzeldi ☐
3. Biraz düzeldi ☐
4. Hiç değişiklik yok ☐
5. Biraz kötüleşti ☐
6. Oldukça kötüleşti ☐
7. Çok kötüleşti ☐

YAN ETKİ ŞİDDETİ

Bu maddeyi sadece ilaç etkisini gözönüne alarak değerlendiriniz. Yan etkiyi en iyi ifade eden seçeneği işaretleyiniz.

1. Hiç yok ☐
2. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor ☐
3. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor ☐
4. Terapötik etkinin yararlarını gözardı ettirecek düzeyde etkiliyor ☐

8.9. Ek.9 Çocuklar İçin Genel Değerlendirme Ölçeği

Children's Global Assessment Scale (CGAS)

David Shaffer, M.D., Madelyn S. Gould, Ph.D. Hector Bird, M.D., Prudence Fisher, B.A. Adaptation of the Adult Global Assessment Scale (Robert L. Spitzer, M.D., Nathan Gibbon, M.S.W., Jean Endicott, Ph.D.)

PLEASE RECORD A CGAS SCORE EVEN IF THIS IS BASED ON YOUR MEMORY OF THE YOUNG PERSON'S FUNCTIONING AT THE TIME OF REFERRAL. THE DATE OF RATING IS REQUIRED ONLY IF THIS WAS RECORDED CLOSE TO THE TIME OF THE 'INDEX' REFERRAL.

43a	**DATE OF CGAS RATING:** ……../……../…….. **OR** **FROM MEMORY** (PLEASE INDICATE AS APPROPRIATE) (IF RECORDED CLOSE TO TIME OF 'INDEX' REFERRAL)
100-91	**DOING VERY WELL** Superior functioning in all areas (at home, at school and with peers), involved in a range of activities and has many interests (e.g. has hobbies or participates in extracurricular activities or belongs to an organised group such as Scouts, etc.). Likeable, confident, everyday worries never get out of hand. Doing well in school. No symptoms.
90 – 81	**DOING WELL** Good functioning in all areas. Secure in family, school, and with peers. There may be transient difficulties and "everyday" worries that occasionally get out of hand (e.g. mild anxiety associated with an important exam, occasionally "blow-ups" with siblings, parents or peers).
80 – 71	**DOING ALL RIGHT –minor impairment** No more than slight impairment in functioning at home, at school or with peers. Some disturbance of behaviour or emotional distress may be present in response to life stresses (e.g. parental separations, deaths, birth of a sibling) but these are brief and interference with functioning is transient; such children are only minimally disturbing to others and are not considered deviant by those who know them.
70 – 61	**SOME PROBLEMS - in one area only** Some difficulty in a single area, but generally functioning pretty well, (e.g. sporadic or isolated antisocial acts such as occasionally playing hooky, petty theft; consistent minor difficulties with school work, mood changes of brief duration, fears and anxieties which do not lead to gross avoidance behaviour; self-doubts). Has some meaningful interpersonal relationships. Most people who do not know the child well would not consider him/her deviant but those who do know him/her well might express concern.
60 – 51	**SOME NOTICEABLE PROBLEMS – in more than one area** Variable functioning with sporadic difficulties or symptoms in several but not all social areas. Disturbance would be apparent to those who encounter the child in a dysfunctional setting or time but not to those who see the child in other settings.
50 – 41	**OBVIOUS PROBLEMS – moderate impairment in most areas or severe in one area** Moderate degree of interference in functioning in most social areas or severe impairment functioning in one area, such as might result from, for example, suicidal preoccupations and ruminations, school refusal and other forms of anxiety, obsessive rituals, major conversion symptoms, frequent anxiety attacks, frequent episodes of aggressive or other antisocial behaviour with some preservation of meaningful social relationships.
40 – 31	**SERIOUS PROBLEMS – major impairment in several areas and unable to function in one area** Major impairment in functioning in several areas and unable to function in one of these areas, i.e. disturbed at home, at school, with peers or in the society at large, e.g. persistent aggression without clear instigation; markedly withdrawn and isolated behaviour due to either mood or through disturbance, suicidal attempts with clear lethal intent. Such children are likely to require special schooling and/or hospitalisation or withdrawal from school (but this is not a sufficient criterion for inclusion in this category).
30 – 21	**SEVERE PROBLEMS - unable to function in almost all situations** Unable to function in almost all areas, e.g. stays at home, in ward or in bed all day without taking part in social activities OR severe impairment in reality testing OR serious impairment in communication (e.g. sometimes incoherent or inappropriate).
20 – 11	**VERY SEVERELY IMPAIRED -considerable supervision is required for safety** Needs considerable supervision to prevent hurting others or self, e.g. frequently violent, repeated suicide attempts OR to maintain personal hygiene! OR gross impairment in all forms of communication, e.g. severe abnormalities in verbal and gestural communication, marked social aloofness, stupor, etc.
10 – 1	**EXTREMELY IMPAIRED - constant supervision is required for safety** Needs constant supervision (24-hour care) due to severely aggressive or self-destructive behaviour or gross impairment in reality testing, communication, cognition, affect or personal hygiene.
	Specified time period: 1 month
43b	**CGAS SCORE =**

9. ÖZGEÇMİŞ