T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YAYGIN GELİŞİMSEL BOZUKLUK VE TEPKİSEL BAĞLANMA BOZUKLUĞUNUN EPİGENETİK DEĞİŞİKLİKLER AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI: OKSİTOSİN RESEPTÖR GENİNİN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mine ELAGÖZ YÜKSEL

İSTANBUL – 2012

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YAYGIN GELİŞİMSEL BOZUKLUK VE TEPKİSEL BAĞLANMA BOZUKLUĞUNUN EPİGENETİK DEĞİŞİKLİKLER AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI: OKSİTOSİN RESEPTÖR GENİNİN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mine ELAGÖZ YÜKSEL

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Burak DOĞANGÜN

İSTANBUL – 2012

TEŞEKKÜR

Çalışmamızı Tıpta Uzmanlık Tez Projesi kapsamında maddi bakımdan destekleyen T.C. İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkürü bir borç bilirim.

Eğitim hayatımda emeği geçenlerden; Asistanlarından anlayış ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve fikirlerinden oldukça faydalandığım Prof. Dr. Türkay DEMİR'e; mesleki kimliğime yön veren Prof. Dr. M. Levent KAYAALP'e; eğitimimin her alanında emeği geçen tez danışmanım Doç. Dr. Burak DOĞANGÜN'e; asistanların moralini yüksek tutmaya ve destek olmaya çabalayan Uzm. Dr. R. Hülya BİNGÖL'e; verimli ve keyifli bir çalışma ortamı sağlayan, bana hayata ve hastalarıma dair farklı bir bakış açısı kazandıran Prof. Dr. Alaattin DURAN'a; bilgi ve deneyiminden çok şey öğrenmemin yanında mütevazı ve çalışkan kişiliğiyle örnek aldığım Doç. Dr. H. Murat EMÜL'e; çalışmanın genetik incelemesini özveriyle gerçekleştiren Prof. Dr. Mustafa ÖZEN, Ömer Faruk KARATAŞ ve Betül YÜCETÜRK'e; rotasyonlarım esnasında beraber çalışma fırsatı bulduğum Prof. Dr. Müfit UĞUR, Prof. Dr. İbrahim BALCIOĞLU, Prof. Dr. Musa TOSUN, Prof. Dr. Mert SAVRUN, Prof. Dr. Neşe KOCABAŞOĞLU, Prof. Dr. Turan ERTAN, Prof. Dr. Mine ÖZMEN, Prof. Dr. Ruhi YAVUZ, Prof. Dr. M. Reha BAYAR, Doç. Dr. Numan KONUK, Prof. Dr. Cengiz YALÇINKAYA, Prof. Dr. Veysi DEMİRBİLEK, Prof. Dr. Barış KORKMAZ'a; çalışmaya katılan çocukların kanlarının alınmasına yardımcı olan Doç. Dr. Mine KUCUR, Hem. Selma KAÇAR, Hem. Hazel ARTVİT'e; çalışmaya katılan çocukların gelişim testlerini yaparak gözlemlerini paylaşan Uzm. Psk. Güneş ÖZEN URCAN, Uzm. Psk. Fatma ÇÖLKESEN PAMUKÇU'ya; Yard. Doç. Dr. M. Tayyib KADAK başta olmak üzere diğer doktor ve psikolog tüm çalışma arkadaşlarıma; Çocuk ve Ergen Ruh Sağ. ve Hast., Psikiyatri, Nöroloji Anabilim Dalları ve Cuma BAYAZIT başta olmak üzere Dekanlık çalışanlarına; çalışmaya katılan çocuklarla ailelerine ve özellikle beni bugünlere getiren, her zaman arkamda olan babam, annem, halam, kardeşim ve eşim Serdar'a teşekkür ederim.

Dr. Mine ELAGÖZ YÜKSEL

TABLOLAR VE GRAFİKLER DİZİNİ

Tablolar:

- **Tablo1.** Araştırma ve kontrol gruplarının cinsiyet özellikleri karşılaştırılması
- **Tablo 2.** Araştırma ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları
- **Tablo 3.** Araştırma gruplarının ebeveyn yaşları karşılaştırılması
- **Tablo 4.** Araştırma gruplarının ebeveyn eğitim düzeylerinin karşılaştırılması
- **Tablo 5.** Araştırma gruplarının çalışan ebeveyn oranları karşılaştırılması
- **Tablo 6.** YGB ve TBB etyolojisinde adı geçen bazı çevresel risk etkenleri bakımından karşılaştırma
- **Tablo 7.** Araştırma gruplarının anne sütü alımı, doğum kilosu bakımından karşılaştırılması
- **Tablo 8.** Araştırma gruplarının doğum sırası, gebelik süresi ve annenin önceki düşük sayısı bakımından karşılaştırılması
- **Tablo 9.** Araştırma grupları hastalarının polikliniğe ilk başvuru şikayetleri bakımından karşılaştırılması
- **Tablo 10.** Araştırma gruplarının ÇODÖ puanlaması
- **Tablo 11.** Araştırma ve kontrol gruplarının ortalama OXTR metile bölge sayıları
- **Tablo 12.** Araştırma ve kontrol gruplarının OXTR metilasyon varlığı
- **Tablo 13.** Araştırma gruplarının OXTR metilasyon varlığı ve ÇODÖ ilişkisi

Grafikler:

- **Grafik 1.** Araştırma ve kontrol gruplarının OXTR MT1 metilasyon oranları
- **Grafik 2.** Araştırma ve kontrol gruplarının OXTR MT2 metilasyon oranları
- **Grafik 3.** Araştırma ve kontrol gruplarının OXTR MT3 metilasyon oranları
- **Grafik 4.** Araştırma ve kontrol gruplarının OXTR MT4 metilasyon oranları

KISALTMALAR DİZİNİ

BOS: Beyin omurilik sıvısı

CD38KO: CD38 Knock Out

CNV: Copy number variation (Kopya sayısı farklılıkları)

Çev.: Çeviren

ÇODÖ: Çocukluk otizmini derecelendirme ölçeği

DEHB: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu

DNA: Deoksiribonükleik asit

DRD4: Dopamin reseptörü D4 geni

DSM: Diagnostic and statistical manual of mental disorders (Amerikan Psikiyatri Birliği Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması)

ERA: English and Romanian Adoptees

HLA: Human leukocyte antigen

ICD: International classification of diseases (Dünya Sağlık Örgütü Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırılması)

MSS: Merkezi sinir sistemi

N: Sayı

Ort: Ortalama

OTKO: Oxytocin knockout

OTRKO: Oxytocin receptor knockout

OXTR: Oksitosin reseptörü geni

RNA: Ribonükleik asit

SNP: Single nucleotid polimorphism (Tek nükleotid polimorfizmi)

SS: Standart sapma

TBB: Tepkisel bağlanma bozukluğu

vb.: ve bunun gibi

YDT: Yabancı durum testi

YGB: Yaygın gelişimsel bozukluk

YGB,BTA: Yaygın gelişimsel bozukluk, başka türlü adlandırılmayan

5-HTT: Serotonin taşıyıcı geni

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ii
TABLOLAR VE GRAFİKLER DİZİNİ iii
KISALTMALAR DİZİNİ iv
İÇİNDEKİLER vi
ÖZET 1
ABSTRACT 2
GİRİŞ VE AMAÇ 3
GENEL BİLGİLER 6
I. YAYGIN GELİŞİMSEL BOZUKLUK 6
II. TEPKİSEL BAĞLANMA BOZUKLUĞU 15
III. OKSİTOSİN SİSTEMİ 30
YÖNTEM VE GEREÇLER 38
BULGULAR 44
TARTIŞMA 54
SONUÇ VE ÖNERİLER 67
KAYNAKLAR 68
EKLER 81

ÖZET

YAYGIN GELİŞİMSEL BOZUKLUK VE TEPKİSEL BAĞLANMA BOZUKLUĞUNUN EPİGENETİK DEĞİŞİKLİKLER AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI : OKSİTOSİN RESEPTÖR GENİNİN ROLÜ

Yaygın gelişimsel bozukluk (YGB) ve ketlenmiş tip tepkisel bağlanma bozukluğu (TBB)'nin göz teması kurmada kısıtlılık, uygunsuz sosyal ilişkiler gibi benzer belirtileri hekimlerin ayırıcı tanı yapmakta zorlanmalarına sebep olmaktadır. YGB; karşılıklı sosyal ilişki, iletişim, kısıtlı ilgi alanı ve veya tekrarlayıcı davranışlar alanlarında anormallik ile seyreden nörogelişimsel hastalıklar grubudur. Bağlanma; bir çocuğun özel bir kişi ile evrimsel, doğuştan gelen bir yakınlık ve temas arama yatkınlığıdır. TBB; DSM-IV-TR'de çoğu alanda, gelişime uygunsuz sosyal ilişkisizlik formu olarak tanımlanmaktadır. Oksitosin reseptörü geni (OXTR) YGB ve bağlanmanın etyolojik etkenlerinden biridir. OXTR metilasyonu genin sessizleşmesine neden olmaktadır. YGB ve TBB'nin etyolojilerine ışık tutmak amaçlı kan örneklerinden her iki hastalıkta OXTR metilasyonunu araştırdık. Örneklemimiz 28 TBB, 26 YGB tanılı ve kontrol grubu olarak 19 otistik benzeri belirtisi bulunmayan toplam 73 çocuk içermektedir. Çocuklara psikiyatrik muayene yapılarak ve Çocukluk Otizmini Derecelendirme Ölçeği uygulanarak DSM-IV-TR ölçütlerine göre tanı konuldu. TBB bulunan çocuklarda, YGB bulunan ve kontrol grubu çocuklara göre yüksek düzeyde OXTR metilasyon eğilimi gözlemlense de sonuçlarımız YGB ve TBB'de OXTR metilasyonunun rolünü desteklememiştir. İleri dönemde yapılacak araştırmalar ile daha büyük, homojen örneklemlerle bebeklerin bağlanma davranışında, YGB'de ve veya TBB'de OXTR regulasyonunun rolü olduğunun saptanacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: çocuk; yaygın gelişimsel bozukluk; tepkisel bağlanma bozukluğu; oksitosin reseptör geni; DNA metilasyonu

ABSTRACT

THE COMPARISON OF PERVASIVE DEVELOPMENTAL DISORDERS AND REACTIVE ATTACHMENT DISORDER OF THE EPIGENETIC CHANGES: THE ROLE OF THE OXYTOCIN RECEPTOR GENE

Because of the similar symptoms like impairment of the eye contact, abnormal social interactions of the pervasive developmental disorders (PDD) and the inhibited type of the reactive attachment disorder (RAD), clinicians challenge to distinguish. PDD is a group of neurodevelopmental disorders with a pattern of abnormalities in reciprocal social interactions, communication and restrictive interests and/or repetetive behaviors domains. Attachment is the evolutionary based, innate predisposition of a child to seek proximity to and contact with a spesific figure. RAD is described in DSM-IV-TR as a form of developmentally inappropriate social relatedness in most contexts. Oxytocin receptor gene (OXTR) is one of the etiologic factors of PDD and attachment. Methylation of OXTR results in gene silencing. As to highlight the etiology of PDD and RAD, we investigated the methylation of oxytocin receptor gene from blood samples in both disorders. Our sample includes altogether 73 children, 28 with RAD, 26 with PDD and 19 with the children who don't have any autistic like symptoms as the control group. The subjects were diagnosed according to the DSM-IV-TR, underwent psychiatric examination and The Childhood Autism Rating Scale. Although children with RAD were more likely to have OXTR hypermethylation than children with PDD and the control group, our data doesn't support the role of OXTR methylation in the aetiology of PDD and RAD. We expect that future studies with the inclusion of larger, more homogeneous samples will find that regulation of OXTR has a role in infant attachment behavior, RAD and or PDD.

Key words: child; pervasive developmental disorder; reactive attachment disorder; oxytocin receptor gene; DNA methylation

GİRİŞ VE AMAÇ

Yaygın Gelişimsel Bozukluk (YGB) ve Tepkisel Bağlanma Bozukluğu (TBB) çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanlarının özellikle küçük yaştaki çocuklarda gözlemlediği hastalıklardır. YGB; çocuklarda üç yaşından önce başlayan karşılıklı sosyal ilişki ve iletişim becerilerindeki bozukluklar, kısıtlı ilgi alanı ve davranışlar ile seyreden, büyük oranda kalıtımsal olduğu düşünülen bir hastalıktır (1,2). TBB ise çocuklarda beş yaşından önce başlayan, bakımverenin çocuğuna patolojik bakımından kaynaklandığı düşünülen, sosyal ilişki ve iletişim becerilerindeki bozukluklar ile seyreden bir hastalıktır (1,3). Amerikan Psikiyatri Birliği'nin hazırladığı tanı ölçütlerine göre YGB; Otistik Bozukluk, Rett Bozukluğu/Sendromu, Çocukluk Çağının Dezintegratif bozukluğu, Asperger Bozukluğu/Sendromu ve Başka Türlü Adlandırılamayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk olarak beş gruba ayrılmakta olup hastalığın prototipini Otistik Bozukluk oluşturmaktadır. TBB ise ketlenmiş ve ketlenmemiş olarak iki gruba ayrılmaktadır (1).

TBB'nin sosyal iletişim becerilerinde bozuklukla seyretmesi nedeniyle hastaların bir kısmı kliniğe 'otistik benzeri' bir görüntü ile başvurmaktadır. Bu ortak belirtilere; sosyal ilişki kurma becerisinde zayıflık, dil gelişiminde gecikme, tekrarlayıcı konuşma ve davranışlar örnek olarak verilebilmektedir. Bu durum tanı koymayı zorlaştırmakta, kimi zaman çocuğa YGB gibi bir yanlış tanı konmasına neden olmaktadır. Erken ve doğru tanı koymayı hedefleyen araştırmacılar etyolojik etkenlerin ve tedaviye cevabın ayırıcı tanıda yardımcı olabileceğini düşünmektedir (4,5).

YGB psikiyatrik hastalıklar içinde en yüksek kalıtımsallığa sahip hastalıklardan biridir (2). Hastalık hem altta yatan nedenleri hem belirtileri itibarıyla oldukça heterojendir (6). Çoğu psikiyatrik hastalıkta olduğu gibi YGB etyolojisinde çok sayıda genetik ve çevresel etkenin birlikte rol oynadığı düşünülmektedir (2). Yazında YGB oluşumuna sebebiyet verebilecek 100'e yakın çevresel risk etkeninden bahsedilmektedir (7,8). Hastalarda ve ailelerinde yapılan genetik çalışmalar sonucu hastaların çoğunda YGB'nin dominant, resesif, X'e bağlı olarak tanımlanabilcek Mendelyan kalıtımdan ziyade multifaktöriyel kalıtım tipine uymakta olduğu düşünülmektedir. Neredeyse her kromozomda birçok aday gen tanımlanmıştır ancak bu genlerin nasıl etkileştiği bilinmemektedir (9). Otizmin multigenetik olduğu, yani benzer semptomun çeşitli genlerden ya da gen kombinasyonlarından meydana geldiği düşünülmektedir. Bununla beraber poligenik olduğu, yani birçok genin etkileşerek

semptomlar topluluğu olan bir hastalığı meydana getirdiği varsayılmaktadır. Hastalığın altında yatan neden hastaların en fazla %10-20'sinde bilinmekte olup bu kişilerde hastalığa tek gen defekti ya da kromozom anomalileri sebep olmaktadır. Ancak hastaların geriye kalan büyük çoğunluğunda hastalık etyolojisi netlik kazanmamıştır (10,11). Genlerin ayrıca çevresel etkenlerle nasıl etkileşim halinde olarak YGB'yi meydana getirdiği netleşmemiştir. Varsayımlardan biri gen ekspresyonunu kontrol eden epigenetik işleyişlerin hastalık gelişim sürecinde rol oynayabileceğidir (12). Epigenetik değişiklikler, DNA'nın nükleotid dizisinde herhangi bir değişim olmadan gen işlevinde ortaya çıkan değişiklikler olarak tanımlanmaktadır. Epigenetik işleyişlerin en sık görülen tiplerinden biri olan DNA metilasyonu, DNA metiltransferazlar tarafından CpG dinükleotidlerindeki sitozine bir metil grubu transferinin katalizlenmesi ile gerçekleşmektedir. Gen metilasyonunun gen sessizleşmesine neden olduğu varsayılmaktadır. Bu değişiklikler geri dönüşümlü ya da kalıcı olabildiği gibi kalıcı olanları kalıtılabilmektedir (12,13). Çevresel etkenlerin, özellikle hayatın ilk dönemlerinde DNA metilasyonuna yol açarak YGB gibi davranışları etkileyen hastalıklarda rolü olabileceği tartışılmaktadır (12,14). YGB spektrumundaki hastalarla yapılan birtakım çalışmalarda hastaların bazı genlerinde metilasyon anomalileri tespit edilmiştir (14).

Otistik Bozukluk tanı sınıflandırmalarında yerini almadan önce, Piaget ve Mahler, Bleuler'in "otistik" kavramını çocukların gelişimindeki bazı normal aşamaları tanımlamak için kullanmışlardır (15,16,17). Çocuk gelişiminde erken dönemlerin önemini vurgulayarak, bakımverenin etkisine dikkat çeken araştırmacı ise Spitz olmuştur (18). Spitz gibi kimi araştırmacılardan faydalanarak yaptığı gözlem ve çalışmalar sonucu Bowlby anne-bebek bağlanmasını ilk defa kuramlaştırmıştır (19). Bir dönem Bowlby ile çalışan Ainsworth geliştirdikleri yabancı durum testi ile bağlanmayı güvenli ve güvensiz olarak ikiye ayırmış, Main ve arkadaşları ise bu sınıflandırmaya dezorganize bağlanma tipini eklemişlerdir (17). Bebeklere yabancı durum testi uygulanarak yapılan genetik çalışmalarda dezorganize bağlanma davranışı ile ilişkilendirilen özellikle dopamin, oksitosin, serotonin sistemlerinde görevli birtakım genlerde polimorfizmler saptanmıştır (20). Ancak bağlanma davranışının oluşumunda genetik yatkınlığın çevresel etkenlerin varlığında önem arz ettiği vurgulanmış, biyo-davranışsal bir model önerilmiştir (21). Dezorganize bağlanma davranışı ve TBB aynı anlama gelmemektedir (22) ancak bildiğimiz kadarıyla TBB hastalarıyla yapılmış bir genetik çalışma bulunmamaktadır.

YGB ve bağlanma davranışının genetik etyolojisinde sözü edilen aday genlerden biri oksitosin reseptörü genidir (OXTR) (23). Oksitosin, hipotalamusta sentezlenip hipofizden

salınan peptid yapısında bir hormondur (24). Oksitosinin bağlandığı oksitosin reseptörü, çeşitli hayvan çalışmalarında annelik davranışı ile ilişkilendirilmiş (25), hatta anneden yavrusuna epigenetik işleyişlerle aktarıldığı saptanmıştır (26). İnsanlarda dışarıdan verilen oksitosinin göz kontağını ve gözden sosyal ipuçlarını okumayı arttırdığı saptanmıştır (27,28). Oksitosinin ya da oksitosin reseptörünün, hayvanlarda ve insanlarda bağlanma davranışı ve otizmde rol oynuyor olabileceği düşünülmüş, bu hipoteze dayalı bir takım araştırmalar yapılmış ve destekleyici bulgulara ulaşılmıştır. (29,30,31,32)

Bu çalışma 'otistik fenotip' belirtilerine oksitosin sisteminde varolan bir işlev kaybının neden olabileceği düşüncesi ile planlanmıştır. Araştırmacılar TBB üzerine yapılan araştırmalarında genellikle TBB'yi tiplerine ayırmadan dahil etmektedir. Biz ise çalışmamıza özellikle 0-5 yaş döneminde göz teması kurmada kısıtlılık ve ortak dikkat azlığı dahil sosyal ilişki kurma becerisinde zayıflık, dil gelişiminde gecikme, tekrarlayıcı konuşma ve davranışlar gibi belirtiler ile otistik fenotip gözlemlenmesine neden olan YGB ve ketlenmiş tip TBB hastalarını dahil ettik. Oksitosin metabolizmasında rol alan OXTR'de hipermetilasyon varlığı YGB hastalarında gösterilmiştir. OXTR'de hipermetilasyon sonucu genin ürünü olan oksitosin reseptörünün az üretildiği varsayılmaktadır (33). Araştırmamızda YGB, TBB bulunan ve otistik fenotipi bulunmayan çocuklardan elde edilen genetik materyalin oksitosin reseptör geni metilasyonu bakımından incelenmesi ve üç grubun metilasyon oranlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Yazında TBB hastalığına sahip çocuklarda OXTR metilasyonuna dair bir çalışmaya rastlanmamıştır. Araştırmamız bu bakımdan bildiğimiz kadarıyla bir ilk olma özelliği taşımaktadır.

GENEL BİLGİLER

Bu yazıda çalışmaya alınan iki grup hastalık Yaygın Gelişimsel Bozukluk (YGB) ve Tepkisel Bağlanma bozukluğu (TBB) ile bu hastalıklarda rolü olduğu varsayılan oksitosin sistemine değinilecektir. Bahsi geçen genetik terimlerin bir kısmı kısaca ilgili konu içinde açıklanacaktır.

I. YAYGIN GELİŞİMSEL BOZUKLUK

Yaygın gelişimsel bozukluk (YGB); karşılıklı sosyal ilişki ve iletişim becerilerindeki bozukluklar, kısıtlı ilgi alanı ve davranışlar ile seyreden erken başlangıçlı bir hastalıktır (1,2). Amerikan Psikiyatri Birliği'nin hazırladığı tanı sınıflandırması 'The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders' gözden geçirilmiş 4. Baskısında (DSM IV-TR) YGB'nin 5 alt grubu yer almaktadır: Otistik Bozukluk, Rett Bozukluğu/Sendromu, Çocukluğun Dezintegratif Bozukluğu, Asperger Bozukluğu/Sendromu ve Başka Türlü Adlandırılamayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk (YGB,BTA). Otistik Bozukluğun tanı ölçütleri şöyle belirtilmiştir (1):

> *"A. En az ikisi 1. Maddeden ve birer tanesi 2. Ve 3. Maddelerden olmak üzere 1,2,3. Maddelerden toplam 6 ya da daha fazla maddenin bulunması:*
>
> *1. Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı ile kendini gösteren toplumsal etkileşimde nitel bozulma:*
>
> *a. Toplumsal etkileşim sağlamak için yapılan el kol hareketleri, alınan vücut konumu, takınılan yüz ifadesi, göz göze gelme gibi sözel olmayan bir çok davranışta belirgin bir bozulmanın olması.*
>
> *b. Yaşıtlarıyla gelişimsel düzeyine uygun ilişkiler geliştirememe,*
>
> *c. Diğer insanlarla eğlenme, ilgilerini ya da başarılarını kendiliğinden paylaşma arayışı içinde olmama (örn. İlgilendiği nesneleri göstermeme, getirmeme ya da belirtmeme)*
>
> *d. Toplumsal ya da duygusal karşılıklar vermeme*
>
> *2. Aşağıdakilerden en az birinin varlığı ile kendini gösteren iletişimde nitel bozulma:*

a. Konuşulan dilin gelişiminde gecikme olması ya da hiç gelişmemiş olması (el, kol ya da yüz hareketleri gibi diğer iletişim yollarıyla bunun yerini tutma girişimi eşlik etmemektedir.)

b. Konuşması yeterli olan kişilerde, başkalarıyla söyleşiyi başlatma ya da sürdürmede belirgin bir bozukluğun olması.

c. Basmakalıp ya da yineleyici ya da özel bir dil kullanma,

d. Gelişim düzeyine uygun çeşitli, imgesel ya da toplumsal taklitlere dayalı oyunları kendiliğinden oynamama.

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

a. İlgilenme düzeyi ya da üzerinde odaklanma açısından olağandışı, bir ya da birden fazla basmakalıp ve sınırlı bir örüntüsü çerçevesinde kapanıp kalma.

b. Özgül, işlevsel olmayan, alışageldiği üzere yapılan gündelik işlere ya da törensel davranış biçimlerine hiç esneklik göstermeksizin sıkı sıkıya uyma,

c. Basmakalıp ve yineleyici motor mannerizmler (örn. Parmak şıklatma, el çırpma ya da burma ya da karmaşık tüm vücut hareketleri)

d. Eşyaların parçalarıyla sürekli uğraşıp durma.

B. Aşağıdaki alanlardan en az birinde, 3 yaşından önce gecikmelerin ya da olağandışı bir işlevselliğin olması:

1. Toplumsal etkileşim,

2. Toplumsal iletişimde kullanılan dil ya da

3. Sembolik ya da imgesel oyun.

C. *Bu bozukluk Rett Bozukluğu ya da Çocukluğun Dezintegratif Bozukluğu ile daha iyi açıklanamaz."*

Hastanın bulgularının bu tanı ölçütlerini tam olarak karşılamaması hali YGB,BTA olarak adlandırılır (1). Otistik bozukluk, bir dönem psikotik bozuklukların bir türü olduğu düşünüldüğünden dolayı Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflandırma sistemi 'International Classification of Diseases' (ICD) 9. Baskısında psikozların bir alt grubunda yer alırken Kolvin ve Rutter'ın çalışmaları ile psikozlardan ayrılmıştır (34). YGB ICD 10'da DSM'ye benzer şeklide ayrı bir hastalık kümesi olarak tanımlanmıştır (35). Otistik bozukluk kimilerine göre primer/idyopatik ve sekonder/sendromik olarak ikiye ayrılmaktadır. Sendromik otizm tanımı otistik bozukluğun Frajil X Sendromu gibi bir sendroma eşlik etmesi halinde kullanılıyor olsa da çoğu hekim Otistik Bozukluğu, altında yatan nedeninin ve görünür

belirtilerinin birbirinden farklı olması sebebiyle bir hastalıktan ziyade hastalık spektrumu olarak düşünmektedir (10,36-38). Bu nedenle DSM V'te Rett Sendromu dışlanarak YGB tanı kategorisinin adlandırmasının "otizm spektrumu bozuklukları" olarak değişmesi öngörülmektedir (39). Bu yazıda ise otizm terimi ile ön planda Otistik Bozukluk ve YGB,BTA grubu hastalıklar kastedilmektedir.

Otizm epidemiyolojisi ile ilgili ilk araştırma 1960'larda Londra'da Victor Lotter tarafından yapılmış olup hastalığın yaygınlığı 10000'de 4-5 olarak saptanmıştır (34). Fombonne 2009 yılında yayınladığı gözden geçirmesinde, 1966 yılından itibaren yayınlanmış epidemiyoloji araştırmalarına göre tüm Dünya'da hastalığın görülme oranının yükselerek 10000'de 70'e çıktığını bildirmiştir (40). Otizm yaygınlığı 2008 yılında Amerika'da yapılan bir tarama sonucu 88 kişide 1 olarak saptanmıştır (41). Hasta miktarının zamanla artması; daha fazla hastanın tanı ölçütleri dahilinde kabul edilmesi, hasta verilerinin daha iyi kayda geçmesi, hasta yakınlarının hekime ulaşma imkanlarının ve farkındalığının artmış olması ile açıklanmaktadır (40-42). Çevresel etkenlerin hastalığın meydana gelmesini arttırmış olabileceği de ihtimaller arasındadır. Öte yandan otizm sıklığında gerçek bir artış olup olmadığı tartışmalıdır. Araştırmalarda örneklem büyüklüğü, hastaların yaş aralığı, kullanılan hastalık ölçütleri gibi farklılıklardan dolayı oranların farklı bildirilmiş olabileceği düşünülmektedir (42). Otizmde erkek kız oranı kabaca 3-4:1'dir. Nedeni bilinmemekle beraber zeka geriliği olmayan hasta örneklemlerinde erkek:kız oranı daha da yükselmektedir (40). Aileler; çocuklarındaki rahatsızlığı tipik olarak çocuklar 12-18 aylık iken, dil gelişimlerinin geri olması ile farketmekte ve bu şikayet ile hekime başvurmaktadırlar. Yaş ile hastalığın dışavurumunun farklılaşması yanlış tanı olasılığını arttırmaktadır. Diğer birçok hastalıkta olduğu gibi detaylı öykü alınması, ayrıntılı tıbbi ve gelişimsel değerlendirme, psikolojik testler gerekebilmekte ancak otizm tanısı ruhsal durum muayenesi ile mümkün olmakta, kesin tanı koymak amaçlı bir laboratuar yöntemi bulunmamaktadır. Otizmin sağırlık, zeka geriliği, dil bozuklukları ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Otizm yaşam boyu süren yeti yitimine sebep olmaktadır. Hastalığı tamamen ortadan kaldıran bir tedavi yöntemi bulunmamakla beraber çeşitli eğitim ve terapi yöntemleri ile hastalığın seyri iyileştirilmeye çalışılmaktadır. Bu yöntemler ile hastaların yıkıcı davranışlarının azaltılması, uyum, dil, iletişim ve kendine bakım becerilerinin arttırılması amaçlanmaktadır. Psikofarmakolojik tedavi ihtiyaç halinde (örn. Davranım bozukluğu varlığı) uygulanmaktadır (34).

Şikayetlerin çocukluğun ilk 3 yaşı içinde başlaması, hastalığın kökeninin erken gelişimsel dönemde yattığını düşündürmektedir. Leo Kanner 1943'te "affektif bağlantının

otistik bozuklukları" olarak adlandırdığı olgulardan bahsetmiştir. Kanner yazısında bahsi geçen çocukları tarif etmiş; obsesyon, stereotipi, ekolali gibi belirtilere dikkati çekmiştir. Çocukların ebeveynlerinin genelde zeki, obsesif bilim adamlarından oluşmasından dolayı hastalığın nedenini ebeveynin özelliklerinde aramış ve ebeveynlerin affektif ilişki kurma yetisinde yetersizlik olabileceğini düşünmüş olsa da ilk dönem ilişkilerinin sıkıntısı ile her şeyin açıklanamayacağını, çocukların afekt yetersizliği ile Dünya'ya gelmiş olabileceklerini belirtmiştir (43). Kanner; otizm terimini, şizofreni hastalığında ben merkezci düşünme anlamında kullanan Eugen Bleuler'den almıştır. Kanner'ın çocuklarda zeka geriliği gözükmediği varsayımı sonradan destek görmemiştir. Daha sonra bir dönem hastalıktan dolayı anne ve babalar suçlanmış, "buzdolabı anne" terimi kullanılmış, ebeveynler çocuğun emosyonel ihtiyaçlarına karşılık veremedikleri düşünülerek psikoterapiye alınmış ve hatta ebeveyn ile çocuğun birbirlerinden uzaklaştırılması yöntemleri kullanılmıştır. Bugün ise bu görüşten uzaklaşılmıştır (34). Otizme zeka geriliği, epilepsi ve diğer bazı tıbbı ya da genetik hastalıkların yüksek oranda eşlik etmesi merkezi sinir sistemini (MSS) etkileyen bir ya da birden fazla etkenin hastalığın oluşumunda söz konusu olduğunu düşündürmüştür. Tam olarak açıklanamasa da genetik, çevresel ve bunlarla bağlantılı olarak perinatal, nöroanatomik, nörokimyasal, immunolojik etkenler otizm etyolojisinden sorumlu tutulmaktadır (2,10).

Otizm Etyolojisinde Çevresel ve Genetik Etkenler:

Yazında otizme sebebiyet verebilecek 100'e yakın çevresel risk etkeninden bahsedilmektedir. Doğum komplikasyonları ile otizmin bir ilişkisi olduğuna dair fikir birliği edilmekte ancak araştırma sonuçları birbiri ile çelişmektedir (2). Gardener, Spiegelman ve Buka (2009,2011); otizmde prenatal, perinatal ve neonatal risk etkenlerini araştıran Mart 2007'ye kadar yapılmış 40 çalışmanın metaanalizlerini sunmuşlardır. Metaanalize uygun bulunan etkenlerden; anne ve babanın doğum esnasındaki yaşının yüksek olması, annenin doğum öncesi ilaç kullanımı, annede gebelikte ya da doğumda kanama oluşması, gestasyonel diabetes mellitus varlığı, ilk doğum olması, annenin başka yerde doğmuş olması, gebelikte bebeğin baş prezentasyonu hariç gelişi, göbek kordonu komplikasyonları, anne karnında bebeğin sıkıntıya girmesi, doğumda yaralanma ya da travmatik olay varlığı, çoklu doğum, yaz mevsimi, bebeğin düşük doğum tartısı, gestasyonal yaşa göre küçük olması, doğumsal malformasyonu bulunması, düşük Apgar puanı, mekonyum aspirasyonu, beslenmede zorlanması, neonatal anemi, kan uyuşmazlığı, sarılık bulunması otizm riskini farklı oranlarda arttırdıkları saptanan risk etkenleri olarak belirtilmiştir. Aynı metaanalizlerin sonuçlarına göre annenin önceki fetal kaybı, gebelikte hipertansiyon ve preeklempsi, anestezi, bebeğin baş

çevresi, postterm doğum ise otizmle ilişkili bulunmamıştır (7,8). 96 otistik, 163 normal çocuğun risk etkenleri açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada otizm; prematürite/düşük doğum ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir. Ancak prematür doğmuş otistlerde prematür doğmuş otistik olmayan çocuklara göre baş çevresi, kilo gibi gelişim özelliklerinde farklılıklar bulunması, iki grupta altta yatan farklı etyolojiler bulunduğunu düşündürmüştür (44). Riski arttırdığı ya da arttırmadığı net olarak kanıtlanmamış diğer etkenler arasında konjenital rubella, hemofilus influenza, sitomegalovirus gibi annenin gebelik esnasında geçirdiği infeksiyonlar; kızamık-kabakulak-suçiçeği aşısı ya da aşıların içinde kullanılan civa bazlı koruyucu tiomersal ve diğer ağır metaller sayılmaktadır (42,45-47).

Nelson ve arkadaşları (2001) yenidoğan döneminde kanı alınarak saklanmış, sonrasında zeka geriliği ya da otizm geliştirdiği saptanan çocukların kanında MSS gelişimi için önemli çeşitli proteinlerin düzeyini ölçmüşlerdir. 63 serebral palsili ve 54 normal çocukla karşılaştırılan 69 otist ve 60 zeka geriliği bulunan çocuğun kanında vazoaktif intestinal peptid, kalsitonin geni bağlantılı peptid, beyin kaynaklı nörotrofik faktör ve nörotrofin 4/5 yüksek bulunmuştur. Sonuçlarının hastalarda yenidoğan dönemini yansıtması ve ileri dönemdeki tedaviden etkilenmemesi açısından önemli olan bu çalışmanın verilerinin açıklaması netlik kazanmamıştır, ancak otizmin altta yatan nedeninin sadece çevresel etkenlerle açıklanamayacağını düşündürmüştür (48). Otizm ruhsal hastalıklar arasında en yüksek kalıtımsallık oranına sahip hastalıklardan biri olarak görülmektedir. Kalıtımsallığa destek oluşturan veriler otistik kişilerin ailelerinde otizm, obsesif kompulsif bozukluk gibi hastalıkların toplumdan yüksek oranda görülmesi ve hastalığın bazı sendromların parçası olmasıdır (2,36).

İkiz çalışmalarında genetik kalıtım oranları kardeşlerde %2-8, monozigotik ikizlerde %60-92, dizigotik ikizlerde ise %0-10 olarak belirtilmektedir (10,46). Hallmayer ve arkadaşları (2011) ikizlerden en az biri otistik 192 ikizle yaptıkları çalışmanın sonucunda genetik etkilere atfedilen oranı %38, çevresel etkilere atfedilen oranı ise %58 olarak bildirmiştir. Bu oranlar cinsiyete, ikizin monozigotik ya da dizigotik olmasına, çalışmaya dahil edilen hasta grubuna (otistik bozukluk ya da YGB,BTA) göre değişmektedir (49). Ancak Ronald ve Hoekstra (2011) ikiz çalışmalarından yaptıkları derleme sonucu genetik etkenlerin otizm etyolojisinde daha fazla rol oynadığını düşündüklerini belirtmiştir (6).

Otistik hastaların %10'unda altta yatan sebep bilinmektedir. Bu hastalarda tek gen hasarı ve kromozomal anomaliler görülmekte olup, otizm genellikle bir sendromun parçası

olmaktadır (2). Gelişmekte olan teknolojiyle beraber yüksek çözünürlüklü sitogenetik yöntemlerle belirlenen, sebebi bilinen otizm oranı %10-20 olarak saptanmaktadır (10,11,38). Rett Sendromu hâlihazırda YGB spektrumunda sınıflandırılıp tek gen hasarı ile oluşan hastalıklara verilebilecek bilinen en iyi örnektir (38). Rett Sendromunda MECP2'nin tek bir kopyasının kaybı mevcuttur (14). En sık Frajil X Sendromu ve Tuberoz Skleroz görülmekle beraber Nörofibromatozis, Angelman Sendromu, Prader Willi Sendromu, Duchenne Muskuler Distrofi, Sotos Sendromu, Williams Sendromu, Bilateral Hipokampal Skleroz; otizmin eşlik ettiği ve tek gen hasarı olduğu ispatlanmış sendromların bir kısmıdır (2). Frajil X Sendromu X'e bağlı kalıtımsal bir hastalık olup dismorfik yüz, makroorşidizm ve zekâ geriliği ile karakterizedir. Hastalığa Xq27.3 bölgesindeki FMR1 geninin promoter bölgesinde üçlü trinukleotid tekrar artışı sonucu genin metilasyonu ve ürünü olan Frajil X MR proteininin azalması neden olmaktadır. Bu hastaların %30'unun otistik spektrumda olduğu, otizmde ise Frajil X Sendromunun % 1-5 oranında görüldüğü düşünülmektedir. Tuberoz Skleroz, 9q34 bölgesindeki TSC1 veya 16p13.3 bölgesindeki TSC2 kaynaklı otozomal dominant bir hastalık olup; epileptik nöbetler, kortikal tüberler, hipomelanotik maküller ile karakterizedir. Otizm birlikteliği %25'lere varmaktadır. Otizmde Tuberoz Skleroz görülme oranı %1.1-1.3 olup oranın genel topluma kıyasla 30 kat fazla olduğu bildirilmiştir (38,46). Sendromik otizme sebebiyet verebilecek diğer genlere UBE3A, GABA A KÜMESİ, CACNA1C, CNTNAP2, SHANK3 örnek olarak verilmektedir (10,36,46).

Otizmde kromozom anomalileri %4-6 oranında görülmekte olup neredeyse her kromozomda tanımlanmıştır. En çok anormallik 15. Kromozomda q11-13 bölgesinde duplikasyon, delesyon, inversiyon şeklinde ve X kromozomunda görülmektedir (10). Kromozom 15 duplikasyonu olan hastalarda bulunan ataksi, dil gecikmesi, epilepsi, zeka geriliği, yüzde dismorfizm bulguları "kromozom 15 fenotipi" olarak adlandırılmaktadır. Bu kromozom bölgesinin önde gelen genleri GABRB3, GABRA5, GABRG3 ü içine alan GABA A reseptör kümesi genleri ve Angelman Sendromu geni UBE3A'dır. Xq28'de lokalize metil CpG bağlayıcı proteini 2 geninin (MECP2) duplikasyonu ise erkeklerde gelişim gecikmesi, zihinsel gerilik ve/veya otizm ile seyretmektedir. 7. Kromozomun q22-23 bölgesinde translokasyon tespit edilmiştir. Burada reelin proteinini üreten RELN geni bulunmaktadır. 7q31-33'de bulunan AUTS1 bugüne kadar araştırmalarda en fazla tekrarlanmış gen bölgelerinden biridir, FOXP2, RAY1/ST7, IMMP2L, GLUTAMAT RESEPTÖRÜ GRM8, CADPS2, WNT2 genlerini barındırmaktadır. Wnt proteini eksik farelerde sosyal ilişkilerde zayıflık göze çarpmaktadır. Yine 7. Kromozomda bulunan CNTNAP2 geni nöronal hücre

adezyon molekülü kodlar ve otizm dışında, epilepsinin eşlik ettiği zihinsel gerilik, Tourette Sendromu, şizofreni, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), dil gecikmesi ile de ilişkilendirilmiştir (10,38,50). Anomali saptanan diğer kromozom bölgelerine şöyle örnek verilmektedir: 2q24.3, 2q37, 5p15, 16p11, 17p11, Xp22 (50,51).

Otizme yatkınlık oluşturabilecek 100'den fazla gen saptanmıştır. Bu genlerin işlev bozukluğuna farklı nedenler sebep olmakta ve bu değişiklikler farklı yöntemlerle saptanabilmektedir. Bu sebeplerin başlıcaları mutasyonlar ve polimorfizmlerdir. Polimorfizmlere mutasyonlardan daha sık rastlanır. Toplumda %1'den daha yüksek sıklıkta bulunan genetik çeşitlilik tipi ya da gen seçenekleri polimorfizm olarak tanımlanır. İnsan genomunda en çok bulunan genetik çeşitlilik tipleri; tek nükleotid polimorfizmleri (SNP[1]), allelik varyasyonlar, kopya sayısı farklılıkları (CNV[2])'dır (10,36). Tüm genom bağlantı çalışmaları[3], bir kromozom üzerinde yakın yerleşimdeki farklı iki genin birbirine bağlı kalıtılması esasına dayanarak hastalarda paylaşılan alleleleri fenotip ile ilişkilendirmekte; ilişki analizleri[4] ise bir allelin genetik varyasyonunun hastada şans ile olabileceğinden daha sık kalıtıldığını belirlemektedir. Bu çalışmalar çoğunlukla multipleks ailelerde[5] yürütülmektedir. Çalışmalardan sonuçların karşılaştırılarak ortak bir sonuç çıkartılması; çalışmalarda örneklem büyüklüğü, tanıya yardımcı araçlar, dışlama ölçütleri, yöntem farklı olduğu için oldukça zor olmaktadır. En anlamlı sonuçlar 7 ve 17. Kromozomlar başta olmak üzere 1p, 2q, 6q, 7q, 13q, 16p, 17q, 18q, 19p kromozom bölgelerinden saptanmaktadır. Genetik haritalama çalışmaları sonucu kromozom lokalizasyonları ve bu bölgelerde hangi genlerin otizmden sorumlu tutulduğu yukarıda bahsedilmeyen diğer bölgeler şöyledir: 7. Kromozomda EN2, MET, HOXA1, HOXB1; 17. Kromozomda SLC6A4 (Serotonin transporter geni), NLGN, SHANK; 16. Kromozomda Sez6l2; 15. Kromozomda ATP10C; 3. Kromozomda GAT ve OXTR; X kromozomunda NLG3, NLG4 (10,50,51). Ayrıca adenilosuksinat liyaz, adenozin deaminaz, HLA bölgesi genleri, HRAS1, mitokondrial lizin Trna ve NF 1 genleri ile bireysel çalışmalarda bağlantı gösterilmiştir (50).

Örneklem gruplarının tüm otistik hastalardan ziyade bazı belirtileri bulunan hastalardan oluşturularak endofenotipik haritalandırma yapılan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (50). Örneğin otistlerde anksiyete, tik, dikkat eksikliği hiperaktivite belirtileri, tekrarlayıcı

[1] Single Nukleotid Polimorphism: Genom dizisindeki tek nukleotid değişimleri
[2] Copy Number Variation: Biri anneden biri babadan kalıtılan DNA kopyalarının örn. duplikasyonu, delesyonu biçiminde sayı farklılıkları
[3] Genom association studies
[4] Linkage analysis
[5] Birden fazla otistik birey barındıran aileler

davranışları olan hastalarda MAO-A, COMT, BDNF, DRD4 gen polimorfizmleri (52-54); sözel olmayan iletişim kusurları olan otistlerde 5-HTT tek bir kısa kol alleli varlığı, stereotipik ve tekrarlayıcı hareketleri bulunan otistlerde 5-HTT homozigot uzun kolu varlığı hastalık belirtileri ile ilişkilendirilmiştir (55).

Otizmde aday genler serebrum ve serebellum gelişimi, sinaps yapısı, hücre içi sinyal yolakları ile ilgili proteinleri (reseptörler, nörotransmitterler, nöromodulatörler vb.) kodlamaktadır (2,6,10). HLA bölgesi genleri başta olmak üzere bu genlerden bazıları immunolojide rol oynamaktadır. Otistler ve ailelerinde immun sistem hastalıklarının oluşma riski topluma göre artmış bulunmaktadır. İmmun ve nörolojik sistemlerin iç içe geçtiği bilinmektedir. Bebek ve yetişkin beyninde farklı görevler üstlenebilen sitokinler immun modile edici proteinler olup, hücre lokalizasyonu/ migrasyonu, sinaptik ağ biçimlenmesi, hücre farklılaşmasından da sorumludur (37,45,56). Ayrıca otizm mitokondri hastalıkları gibi hücresel metabolizma hastalıkları ile de beraber görülebilmektedir. Ancak otizmde her hastaya rutin metabolizma taraması önerilmemektedir (38,45). Otizmin nedenlerinden biri olarak hastalarda oksidatif strese karşı koyacak savunma mekanizmalarında hasar olduğu varsayılmaktadır. Hücresel antioksidan savunucu mekanizmaları endojen ya da eksojen stres etkenlerine karşı zayıf kalırsa oksidatif stres meydana gelmektedir. Glutatyon hücrelerde majör antioksidan tripeptiddir ve makromoleküler oksidatif hasara karşı koyar. Hastaların kan hücrelerinde glutatyon ve bazı metabolitlerinin konsantrasyonunda azalma (GSH), okside glutatyon disulfit konsantrasyonunda (GSSG) artma, glutatyon redoks oranında azalma (GSH/GSSG) saptanmıştır. Oksidatif hasara karşı koruyucu glutatyon ve sisteinden oluşan savunma sistemlerinin iyi fonksiyon etmediği ve etkene maruziyetin immun ve mitokondriyal hasara yol açtığı ve hücrelerde artan serbest radikallerin kronik oksidatif stres meydana getirerek immun disregülasyona yol açabileceği düşünülmektedir (57,58).

Otizme yatkınlık oluşturabilecek aday genlerin nasıl etkileşerek hastalığı meydana getirebileceği net olarak bilinmemektedir. Özetle eldeki veriler şunları düşündürmektedir: Hastaların çoğunda otizm dominant, resessif, X'e bağlı olarak tanımlanabilcek Mendelyan kalıtımdan ziyade multifaktoriyel kalıtım tipine uymaktadır (9). Aday genlerdeki CNV'lerin bir kısmı kalıtımsal bir kısmı yeni oluşmuş (de novo) mutasyonlardır. De novo mutasyonların önemine değinen çalışmalar artmaktadır. De novo SNP ya da CNV oranları %15 olarak bildirilmektedir. Bu oran genetik ama kalıtılmayana işaret etmektedir. Yaşlı babaların spermlerinde de novo mutasyon oluşma ihtimali yüksektir, bu durum babanın yaşının artmasının otizm ile ilişkilendirilmesine bir açıklama getirmektedir (10). Otizmde çok sayıda

genin etkilendiği ancak tek bir genin kısmi etkide bulunduğu varsayılmaktadır. Multipleks ailelerde kromozom anomalisi ve de novo mutasyon görülme oranı azalmaktadır. Bu ailelerde yapılan tüm genom çalışmalarının sonuçlarına göre otizm oluşabilmesi için 10 ya da daha fazla genin etkileşiminin gerektiği tahmin edilmektedir. Bu nedenle otizmin multigenetik olduğu, yani benzer semptomun çeşitli genlerden ya da gen kombinasyonlarından meydana geldiği, düşünülmektedir. Bununla beraber poligenik olduğu, yani birçok genin etkileşerek semptomlar topluluğu olan bir hastalığı meydana getirdiği, varsayılmaktadır (2,10,36,46).

Çevresel etkenlerin otizme nasıl yol açabileceği de tartışma konusu olmuştur (47). Çevresel ve genetik etkenlerin ayrı ayrı risk oluşturabileceği, özellikle peripartum dönemde gözlemlenen komplikasyonların genetik yapının bir sonucu olarak meydana gelebileceği ya da çevresel etkenlerin genetik olarak yatkın bireyleri etkileyerek hastalığa yol açabileceği varsayılmaktadır (6). Özellikle bazı 12-30 aylık çocukların normal gelişimini sürdürürken gerileyerek otistik olmaları çevresel etkenlerin yatkın bireyleri etkileyerek hastalığı meydana getirdiğini düşündürmektedir. Varsayımlardan biri çevresel ve genetik etkenlerin otizmde az ya da fazla uygunsuz immun yanıt oluşturabileceğidir. Toksinleri vucuttan atan genlerde hasar sonucu toksinlerin özellikle MSS'de fazla miktarda birikerek hastalık meydana getirebileceği düşünülmektedir. Bu toksinlere kurşun, civa, tarım ilacı örnek olarak verilmektedir. Erken dönemde toksinlerin ya da çeşitli infeksiyonların genetik yapıya zarar vererek gelişen immun sistem ve MSS'i etkileyerek uzun dönemde ortaya çıkabilecek hasara yol açabileceği varsayılmaktadır (45,47,56). Bir diğer hipotez otistik çocukların erken hayatta epigenetik değişikliklere maruz kalmış olabileceğidir (14).

Epigenetik ve YGB:

Epigenetik, DNA'nın nükleotid dizisinde herhangi bir değişim olmadan DNA ve histon proteinlerindeki değişikliklerle gen işlevinde ortaya çıkan değişiklikler olarak tanımlanmaktadır (12,13). Monozigotik ikizlerde genlerin tamamının, dizigotik ikizlerde ise genlerinin yarısının aynı olduğu bilinmektedir. Ancak monozigotik ikizlerde; otizm görülme oranın %100 olmaması ve aynı genetik kökenden farklı fenotiplerin oluşmasının nedenlerinden birinin epigenetik işleyişler olduğu düşünülmektedir (59). Bahsi geçen epigenetik işleyişler DNA metilasyonu, genomik imprinting, kromatin modifikasyonu ve kodlanmayan RNA (miRNA) varlığıdır (13). DNA metilasyonu, DNA metiltransferazlar tarafından CpG dinükleotidlerindeki sitozine bir metil grubu transferinin katalizlenmesiyle meydana gelmektedir. Metile gen, gende transkripsiyonun azalması dolayısıyla 'gen

sessizleşmesi'ne neden olmaktadır. Değişiklikler dokuya özgüdür. Geri dönüşümlü ya da kalıcı olabildiği gibi kalıcı olanları kalıtılabilmektedir (12,59). DNA metilasyonu hormonlar gibi iç, diyet ve ilaçlar gibi dış etkenlerden etkilenebilmektedir (60). Çevresel etkenlerin özellikle hayatın ilk dönemlerinde DNA metilasyonuna yol açarak YGB gibi davranışları etkileyen hastalıklarda rol oynayabileceği tartışılmaktadır (12).

Otizmde epigenetik etyoloji hipotezini destekleyen veriler şöyledir: Otistik hastalarda kromatin yapı ve işlevini düzenleyen genlerde mutasyonlar tespit edilmiştir. Bu genlere MECP2 ve diğer metil-CpG bağlayıcı proteinleri kodlayan genler; histon deasetilaz HDAC4, histon H3lizin9 (H3K9)'e özel metiltransferazları ve H3K4 demetilazları kodlayan genler örnek olarak verilebilir (14,61,62). H3K4'ün trimetile formu H3K4me3, kromatin şekillendirici proteinleri kodlayan genlerin transkripsiyon başlangıcı bölgelerinde bulunur. Prefrontal kortekstеki nöronların büyümesinde, hücresel farklılaşmasında, hipokampal öğrenme ve hafızada rolü bulunur. 1 yaşın altındaki sağlıklı bebeklerin prefrontal korteks hücre çekirdeğinde diğer sağlıklı çocuklara ve erişkinlere göre H3K4me3 fazlalığı gösterilmiştir, bu veri bebeklerin epigenetik etkenlere daha fazla yatkın olduklarını göstermektedir. Bir çalışmaya dahil edilen 16 otistik hastanın 4'ünde DNA'nın farklı yerlerindeki bazı genlere yakın bölgelerde H3K4me3 fazlalığı ya da azlığına rastlanmıştır. H3K4me3 kaybı olan 2 otistik hastada sinaps yapısı ve fonksiyonunda, dendrit, plastisiteden sorumlu nöropeptid kodlayan 5 genin ürünlerinin az, fazla bulunan hastalarda ise 2 genin ürünlerinin fazla üretildiği saptanmıştır (62). Rett ve Frajil X Sendromları epigenetik disregulasyon sonucu meydana gelmektedir (14). Nagarajan ve arkadaşları (2006) otistik erkeklerde, aynı zamanda Rett Sendromundan sorumlu MECP2'de artmış metilasyon ve ürünü MeCP2 miktarının frontal kortekste azalmış olduğunu tespit etmişlerdir (63). Otistik hastaların periferik kan hücrelerinde ve postmortem OXTR, RORA genlerinde hipermetilasyon saptanmıştır. Bununla ilişkili olarak MSS'de postmortem bakılan oksitosin reseptörü, rora protein miktarı düşük bulunmuştur (33,64).

II. TEPKİSEL BAĞLANMA BOZUKLUĞU

Tepkisel Bağlanma Bozukluğu (TBB) ise çocuklarda beş yaşından önce başlayan sosyal ilişki ve iletişim becerilerindeki bozukluklar ile seyreden, sebebinin genellikle bakımverenin çocuğuna patolojik bakımından kaynaklandığı bir hastalıktır (1,3). TBB Amerikan Psikiyatri Birliği'ne göre ketlenmiş ve ketlenmemiş olarak ikiye ayrılır. Kurumlarda yaşayan ve

istismara uğrayan çocuklarla yapılmış araştırmaların sonrasında sınıflandırma sistemlerinde yer alan (65) TBB'nin DSM IV-TR'de yer alan tanı ölçütleri şöyledir (1):

"A. Aşağıdakilerden 1 ya da 2.nin olması ile belirli, 5 yaşından önce başlayan, çoğu alanda önemli derecede bozuk ve çocuğun gelişimine göre uygunsuz toplumsal ilişki kurma biçiminin olması:

1. Aşırı derecede ketlenmiş, hipervijilan yada ileri derecede ambivalan ve çelişkili tepkiler gösterme ile kendini gösteren, çoğu toplumsal etkileşimi gelişimine uygun bir biçimde başlatmada ya da tepki göstermede sürekli bir yetersizlik gösterme (örn. çocuk, bakımverenlere karşı karışık bir yaklaşım gösterebilir, rahatlatılma çabalarına direnç gösterebilir, kaçınabilir ya da donuk bir uyanıklık sergileyebilir)

2. Uygun seçici bağlanmaları belirgin olarak gösterememeyle giden gelişigüzel bir toplumsallık ile belirli dağınık bağlanmalar gösterme örüntüsü alanda önemli derecede bozuk ve çocuğun gelişimine göre uygunsuz toplumsal ilişki (örn. görece yabancı olduklarına karşı aşırı bir yakınlık duyma ya da bağlanacağı kişilerin seçiminde seçicilikten yoksun davranma)

B. A tanı ölçütlerindeki bozukluk sadece bir gelişme geriliği olarak açıklanamaz ve bir yaygın gelişimsel bozukluğun tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

C. Aşağıdakilerden en az birinin olması ile belirli patolojik bir bakım verilmiş olması:

1- Çocuğun rahatının sağlanması, teşvik edilmesi ve sevgi gösterilmesi gibi temel duygusal gereksinimlerini sürekli görmezlikten gelme

2- Çocuğun temel fizik gereksinimlerini sürekli görmezlikten gelme

3- Kalıcı bir bağlanmanın oluşmasını önler biçimde birincil bakım verenin sık sık değişmesi

D. A tanı ölçütündeki bozuk davranıştan C tanı ölçütündeki bakımın sorumlu olduğu varsayılmaktadır.

Ketlenmiş tip: Klinik görünümde A1 tanı ölçütü baskınsa

Ketlenmemiş tip: Klinik görünümde A2 tanı ölçütü baskınsa"

Hastalığı daha iyi anlatmak adına hastalıkta bozulmuş olduğu düşünülen 'bağlanma' kavramına değinilmek istenmiştir.

Bağlanma:

İnsanların hangi özelliklere doğuştan hangilerine ise sonraki deneyimleri aracılığıyla sahip oldukları filozof ve bilim adamları tarafından tartışma konusu olmaktadır. 13. yüzyılda Romen imparatoru 2. Frederick bebeklerin doğuştan hangi dili konuşacaklarına meyilli olduklarını anlamak amacıyla deneysel bir ortam yaratmıştır. Bir grup bebek izole edilerek insanların onlarla konuşması yasaklanmıştır. Bu deney birçok bebeğin ölümü ile sonuçlanmış ve bebek gelişiminde erken deneyimlerin önemli olduğu ortaya çıkmıştır (65). 1900'lerin başında Piaget çocuğun zihin işleyişini merak etmiştir. Bu merakla kendi çocukları dahil çocukların dil, düşünme, akıl yürütme, yargılama gibi zihinsel işlevlerininin hangi aşamalardan geçtiğini büyük bir titizlikle gözlemlemiş ve yazmıştır. Piaget'e göre çocuk düşüncesi egosantriktir, yani kendini merkeze alır. Bleuler'in "otistik düşünme" adını verdiği düşünme tarzı ile erişkinlerin gerçekliğe uyan düşünme tarzı arasında yer almaktadır. Egosantrik düşünme çocuğun kendinin de bilincinde olmayabileceği, dil ile bildirilemeyen, çocuk tarafından yönetilemeyen daha çok görsellikle kurgulanan bir düşünme biçimidir. Bu düşünme biçimi söylenmeye ve başkalarına anlatılmaya ihtiyaç duymaz. 7 yaş öncesi çocuk somut düşünür, tek bir düşünce ile yetinir, düşüncesinin doğruluğuna inanmakta katıdır, zamirlerin kullanımında zorlanabilir, düşündüğünü tutarlı ve düzenli anlatamayabilir. Konuşması, monolog ve ekolali içerebilir. Çocukta 3 yaş sonrası zamanla nedensellik, kendisinin ve başkalarının niyetinin farklı olabileceği fikri oluşur. 'Ben' ile dış dünya arasındaki karşılıklılık geliştikçe taklit başlar (15,16). Baron-Cohen tarafından, basitçe diğerinin zihinsel durumunu anlama yeteneği olarak adlandırılan Zihin Kuramı bir nevi Piaget'nin saptamalarının devamı niteliğindedir. Zihinsel temsillerin kavranmasına sembolik identifikasyon temel oluşturur (66). Piaget'nin gözlem yaptığı çocuklar ortalama 3-11 yaş arasındadır. 3 yaş öncesi bebek gelişimi üzerinde bakımverenenin etkisine en çarpıcı veriler ise 1950'li yıllarda Spitz'in yaptığı araştırmalardan elde edilmiştir (18).

Spitz anne-çocuk ilişkisinin önemine dikkat çeken gözlemleri sonucu bebeklerde annenin ya da bakım verenin kaybı ile oluşan anaklitik depresyon ve hospitalizm kavramlarını tanımlamıştır. Demir; Spitz'in kavramlarını açıkladığı yazısında, iki tablonun arasında ayrılık öncesinde anne-bebek ilişkisinin miktarı ve kalitesi bakımından fark bulunduğunu belirtmiştir. Anaklitik depresyon geri dönüşü olan, daha hafif bir hastalık tablosudur. Hospitalizm; bebeklerde ölüme varabilen gelişim geriliği, ilişkisel ve duygusal olarak durgunluk, davranışlarda tuhaflık ile; anaklitik depresyon ise bebeklerde bir tür tepkisizlik, donukluk, ağlama, apati, gelişimsel gerilik, uykusuzluk, heraketlerde yavaşlama, içe çekilme,

yeme reddi, korkulu, üzüntülü görünümle karakterizedir. Spitz, ruhsal bakımdan normal olmayan bir anneye sahip olmanın bile bebek gelişimi için oldukça önemli olduğunu belirtmiştir (18).

Bowlby, Spitz'den oldukça faydalanmış ve küçük çocukları ve ebeveynleriyle ilişkilerini ileriye yönelik olarak gözlemlemiştir. Bowlby 1950 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün talebi üzerine evsiz çocukların ruh sağlığı üzerine araştırmalarına başlamış, ilk bulgularını rapor etmiş ve 1956 yılında James Robertson ile annelerinin geçici kaybına çocukların verdiği tepkiyi incelemeye başlamıştır. Kendisi bu çalışmadaki metodolojik gözlemleri sonucu elde ettiklerinden faydalanarak "bağlanma kuramı"nı tanımlamıştır. Çocuk doğası gereği anneye/birincil bakımverenine bağımlı/bağlanmış doğar. Bebeğin annenin sevgisine ve varlığına duyduğu ihtiyaç yiyeceğe duyduğu ihtiyaç kadar büyüktür. Bağlanma sistemi, bebeğin annesiyle etkileşim halinde olduğu, evrimsel olarak türlerin hayatta kalması için varolan biyolojik kökenli bir sistemdir. Bebek insan sesine tepki verir, insan yüzlerini tanır, doyurulurken göz teması kurar, hareket özelliği kazandıktan sonra ise annesini güvenli üs olarak kabul eder. Bu güvenli üs aynı zamanda çevresini araştırması ve deneyimlemesi için gereklidir. Bebeğin annesiyle etkileşim aramada aktif olması ise, annenin annelik davranışının çocuğun bağlanma davranışıyla karşılıklı ve bebeğin işaretlerine cevaben duyarlı olması ile mümkündür. Annenin gidişi ya da korkutucu herhangi bir şeyle bebekteki bağlanma sistemi aktive olabilir ve annenin sesi, görünmesi veya dokunuşu gibi uyaranlarla bebek teskin olur. Bebekte zamanla içsel ve dışsal bilgiyi alarak işlemleyen içsel çalışma modelleri gelişir. Sürekli gelişen bu modeller bireyin davranışlarını ve stresle baş etme kapasitesini belirler. İçsel çalışma modellerinin gelişiminde annelik davranışları etkendir. Annenin bir süreliğine kaybı çocukta anneye yapışma ya da anneyi reddetme ile sonuçlanabilir. Bağlanma sistemi gelişimi ileri dönemde bireyin psikopatolojisi ile doğrudan alakalıdır. Bağlanma, bebeğin hayatında ayrılmaya karşı çıkıldığı, yabancıya ihtiyatlı davranıldığı ilk yılın ikinci yarısı kendini belli eder. Bu durum genellikle bebek 7-9 aylıkken gözlemlenir (19).

Bion, düşünmenin nasıl meydana geldiği konusunda varsayımında bulunmuştur. Bebek korkusunu, gerginliğini, endişelerini annesine projekte eder. Annesi bebeğin bu hisleri için bir muhafaza görevi üstlenir, işler ve zararından arındırılmış bir halde bebeğe geri verir. Bebeğin hislerini beta elementleri olarak tanımlayan Bion annenin görevini alfa işlevi olarak adlandırır. Anne alfa işlevi ile bebeğin işlemlenmemiş beta elementlerini alfa elementlerine dönüştürür. Alfa elementleri çoğalarak kişinin düşünce yapısını inşa eder. Bion için anne ve bebek bu özellikleriyle başlangıçta bir bütündür (67). Meltzer çocuğun projektif

identifikasyon yapabileceği üç boyutlu bir ruhsal yapıdan bahseder (68). 1970'li yıllarda Mahler ve arkadaşları normal ve anormal anne bebek çiftlerini incelemeleri sonucu nesne ilişkilerinin gelişimini otistik, sembiyotik ve ayrılma-bireyselleşme olarak üç evreye ayırmıştır. Otistik evre her bebeğin yaşamının ilk iki ayında geçirdiği, ilişkisellik yerine hayatta kalma ile meşgul olduğu, sadece kendine aldığı[6] bir dönemdir. 1980'li yıllarda yine bebek gözlemlerinden yola çıkan Stern; Mahler'e katılmaz, bebeğin otistik/kendine alıcı doğduğunun aksine, doğumdan itibaren diğerinin farkında olduğunu varsayar. Stern'e göre bebek kendilik hissine annesinin onaylayıcı ve destekleyici karşılık vermeleri, yani bir nevi 'affektif hassas ayarı[7]' ile sahip olur. Anne bebek ilişkisindeki karşılık vermedeki sıkıntıya intersubjektiflik problemi de denebilmektedir. Stern, ebeveyn ve bebeğin duygu, düşünce, davranış, dikkat, amaçlarını ortak birleştirmeleri olarak anne ve bebeğin 'hassas ayar dans[8]'ından bahsetmiş, annenin durgun yüz[9] ifadesinin bebeğin gelişimindeki olumsuz etkisini vurgulamıştır (17).

Bağlanma tipleri:

Bir dönem Bowlby'nin yanında çalışmış olan Mary Ainsworth bağlanma kuramını esas alarak, bağlanmayı değerlendirecek bir yöntem geliştirmiştir. Yabancı durum testi (YDT) adını verdiği bu yöntem bebek, annesi ve yabancı bir gözlemci arasında uygulanmaktadır. Gözlemci YDT aracılığıyla çocuğun annesinden ayrılmaya, annesiyle tekrar birleşmeye ve yabancıya verdiği tepkileri gözlemleyebilmektedir. Ainsworth bebeklerin ayrılma ve birleşmeye gösterdiği farklı tepkiler sonucu üç farklı bağlanma tipi/davranışı tanımlamıştır: "Güvenli bağlanma" bebeğin annesinden ayrılırken hafif kaygılandığı, anne döndüğünde onu karşılayarak teskin olduğu; "güvensiz- kaçıngan bağlanma" bebeğin ayrılırken ve birleşirken hiç ya da hafif tepki verdiği; "güvensiz- kaygılı ambivalan/ dirençli bağlanma" bebeğin ayrılığa fazla tepki verdiği, anne ile birleşmede kolay teskin olmadığı, önce iletişim kurmakta çabaladığı daha sonra tekmeleme, geri kaçma gibi davranış örüntüleri gösterdiği tipler olarak sınıflandırılmıştır. Main ve arkadaşları Ainsworth'un sınıflandırmasına "dezorganize bağlanma" tipini eklemişlerdir. Bu bağlanma tipine sahip bebeklerde anneleriyle biraraya geldiklerinde donakalmadan stereotipik hareketlere kadar varabilen farklı davranış örüntüleri gözlemlenmektedir. YDT erken dönemde bağlanma tipini değerlendiren yöntemler arasında altın standart olarak kabul edilmekte, bebek 12 aylıkken uygulanabilmektedir (3,17). Çocuk

[6] Self-absorbtion
[7] Afective attunement
[8] Attunement dance
[9] Still face

ve erişkinlerin bağlanma tiplerini değerlendirmek için farklı ölçek ve yöntemler mevcuttur. Erişkin dönemde de devam edebileceği düşünülen bu bağlanma tipleri için farklı adlandırmalar mevcuttur: güvenli/otonom, güvensiz/değersizleştiren[10], meşgul[11], çözümlenmemiş[12]/dezorganize vb. Bireyde bağlanma tipinin ileride değişip değişmeyeceği araştırma konusudur (69). Bir çalışmada, 4 ile 7 yaş arası evlatlık verilen 28 çocuğun 'The Seperation-Reunion Procedure' ve 'The Mancester Child Attachment Story Task' isimli değerlendirme yöntemleri ile bağlanma tipleri değerlendirilmiştir. Çocukların evlatlık verilmesinden 7-8 ay sonra %42'sinin güvensiz bağlanma tipinden güvenli bağlanma tipine değiştiği gösterilmiştir (70). Düşük riskli örneklemde (toplum) bebeklerin %62 oranında güvenli, %15 oranında kaçıngan güvensiz, %9 oranında dirençli güvensiz, %15 oranında ise dezorganize bağlanma tipine sahip olduğu düşünülmektedir; dezorganize bağlanma oranı yüksek risli örneklemde (ihmal ve istismara uğramış, kurumlarda bakılan çocuklar) %86'ya varmaktadır (71). Dezorganize bağlanma tipik olarak kötü davranılmış bebeklerde gözlemlenir. Dezorganize bağlanma psikopatoloji ile en alakalı olan bağlanma tipidir ve ileri dönemde psikiyatrik rahatsızlıklar için risk etkeni, güvenli bağlanma ise koruyucu etken olarak düşünülmektedir (17). Güvensiz ve dezorganize bağlanma tipinin ileri dönemde afektif bozukluk, borderline kişilik bozukluğu, anksiyete bozukluğu, yıkıcı davranım bozukluğu, dissosiatif bozukluk, madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı, fiziksel hastalıklar için risk artışı meydana getirdiğine dair çalışmalar mevcuttur (3).

'Bağlanma'nın bozukluğu:

Sınıflandırma sistemlerinde bağlanma ile ilgili tanımlanmış tek hastalık/bozukluk TBB'dir (72). Bağlanma tipleri, bağlanma bozukluğu ve TBB çokça karıştırılmaktadır. TBB bağlanma sisteminin bir bozukluğu olarak ortaya çıkmakta ancak bağlanma bozukluğu ile aynı anlama gelmemektedir. Bağlanma tipi çocuğun bakımvereninin güvenli üs olarak ne kadar kullanabildiğinin tanımlamasıdır. Sınıflandırma sistemleri ise şiddetli ve yaygın sosyal anormal davranışları bağlanma yazınının dışında klinik görünümüne göre gruplandırmaktadır. Çalışmalarda YDT'de gözlemlenen bağlanma davranışları ile TBB arasında bir ilişki saptamak da mümkün olmaktadır. Güvensiz ya da dezorganize bağlanma geliştiren çocuklar ileri dönemde TBB'den başka tanı da alabilmektedirler (22,72).

[10] dismissing
[11] preoccupied
[12] unresolved

1980'de ilk defa DSM III sınıflandırmasında yer alan TBB ölçütlerinde organik olmayan gelişme geriliği ve sosyal cevap eksikliği esas olup hastalığın bebek 8 aylıktan önce iken başlaması gerekliydi. 1987'de DSM III-R'de ilgisinin dolaylı olmasından ötürü gelişme geriliği tanı ölçütlerinden çıkartılmış, başlangıç yaşının sınırı 5 yıla yükseltilmiş ve hastalık ketlenmiş (inhibe) ve ketlenmemiş (disinhibe) olarak 2 gruba ayrılmıştır (22,65). TBB'nin ketlenmiş tipi; çocukta istismarla bağlantılı olup, bakımveren ile rahatlamayı arama davranışının gelişmemesi, bağlanma sisteminin bastırılması ile meydana gelmektedir. Ketlenmemiş tipi ise özellikle kurumlarda yetişen ve çok fazla bakımverene maruz kalan çocuklarda, yaygın ve seçici olmayan bağlanmanın gelişimi ile sonuçlanır (73). TBB tanısı 1980 ve 1984 yılları arası araştırmalarda neredeyse hiç kullanılmamıştır, buna rağmen Richters ve Volkmar'a göre diğer hastalıkların kapsamadığı belirtileri kapsaması nedeniyle sınıflandırmada olmaya devam etmiştir (74). TBB, ICD'nin ilk defa 10. baskısında yer almıştır. ICD'de TBB, iki farklı alt tipi olan bir hastalıktan ziyade iki ayrı bozukluk olarak yer almaktadır (35).

Çoğu çalışma örneklemi okul öncesi dönemi ve kurum çocuklarını kapsamaktadır. Evlat edinilmiş çocuklarda yapılmış çalışmaların neredeyse tümü ketlenmemiş çocuklarla olmakla beraber kurum çocuklarında her iki grubun varlığından da bahsedilmektedir. Her ikisinin de ortak paydası yetiştirilme ortamlarında mutlak güçlük olmasıdır ancak vaka bildirimleri ve çalışmalar iki grubun birbirinden farklı olduğunu vurgulamaktadır (75). TBB'nin yaygınlığı hakkındaki veriler oldukça yetersizdir (65). TBB'nin her iki tipinin de toplumda görülme oranı çoğu kurum çocuğu olmak üzere %1'in altında ve kurumlarda ise %33-40 olarak bildirilmektedir (73).

TBB en sık YGB olmak üzere dil bozuklukları, gelişim geriliği, posttravmatik stres bozukluğu, mutizm ve diğer anksiyete bozuklukları, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, davranım bozukluğu ile karışabilmektedir. Çocuklara tanı koyma amacıyla birden fazla değerlendirme görüşmesi, görüşmeler esnasında serbest oyun, çocuk ve bakımvereninin kısa ayrılma ile kavuşmalarının izlenmesi önerilmektedir. Ayırıcı tanı yapılması önemli olup ihtiyaç halinde hastaların gelişim ve nörolojik değerlendirmeleri yapılmalıdır. Uzun süreli kontrollü takip çalışmasının azlığı nedeniyle TBB'nin gidiş ve sonlanışı açıklığa kavuşmuş değildir. Tedavi öncesinde TBB tanısı konmuş çocuğun nispeten sürekli bir yerde yaşadığından, güvenliğinden ve sağlık durumundan emin olunmalı, gerekli şartlar sağlandıktan sonra çocuk ya da ebeveynin bireysel ya da ikili psikoterapisi, aile terapisi gibi uzun süreli planlamalar yapılmalıdır (65).

TBB tanı ölçütlerine eleştiriler çokça mevcuttur ve bu nedenle DSM V'te değişiklikler öngörülmektedir. Zeanah ve Gleason (2010), DSM V için yaptıkları değerlendirmede birtakım önerilerde bulunmuşlardır. Ketlenmiş ve ketlenmemiş tip TBB bir hastalığın iki ayrı tipi olmaktan ziyade iki farklı hastalık olarak tanımlanmalıdır (71). Ketlenmiş tip TBB kurumlarda bile oldukça ender görülmektedir. Ketlenmiş tip normal çevresel şartlara gelindiğinde ortadan kalkmakta ancak ketlenmemiş tip belirtileri sadece azalmaktadır (22,75). Zeanah yaptığı çalışmalar sonucunda ketlenmiş tiple bakım şartları ve bakımvernin kalitesi, ketlenmemiş tiple ise bireysel yatkınlığın ilşkili olduğunu düşünmektedir. Ketlenmiş tip TBB YDT'de kategorize olmayan çocuklarda meydana gelmektedir. Çünkü bu çocuklar bağlanmamaktadır. Zeanah bağlanmanın olmadığı çocuklarla seçilmiş bağlanma figürünün olduğu ancak bu figürle ilişkisi sapmaya uğramış çocukların farklı tanımlanması gerektiğini, ketlenmiş tip TBB isminin bu nedenle "Bağlanmama Bozukluğu[13]" olarak değiştirilmesini tavsiye etmiştir (71,76). Green (2003) ise TBB yerine "sosyal bozukluk sendromu[14]" denmesini önermiştir (77). Adlandırmanın dışında en önemli eleştiri patolojik bakım ölçütüyle ilgilidir. DSM IV-TR ölçütlerinde bahsedilen patolojik bakımdan kasıt tam olarak netleşmemiştir. Patolojik bakıma yol açacak çevresel etkenlerin daha net tarif edilmesi gerekmektedir. Bazı çocuklar aşırı yoksunluk veya istismarın olmadığı durumlarda da, yani sadece kurumlarda değil aynı zamanda genel toplumda da TBB ölçütlerini karşılayabilmektedir (71). Patolojik bakım tanımının, birçok çocuğun tanı dışında kalmış olmasına ve toplumdaki hastalık oranının %1 olarak belirtilmesine yol açmış olabileceği düşünülmektedir (3,73).

Minnis ve arkadaşları (2006) bazı ebeveynlerin örneğin alkol madde kullanmı, psikiyatrik problemi sonucu çocuğun stres sinyallerine cevap veremeyerek fiziksel ve emosyonel olarak ulaşılamaz olduğunu ve bu nedenle çocuğuna kötü bakım verebileceğini düşünmektedir (76). Hatta TBB tanısı koydukları birtakım çocukta kötü bakım öyküsü bulunmadığını belirterek, ailenin sıcaklık veremeyebileceğini ya da bu çocuklarda sıcaklığın algılanması ve yansıtılmasında bir sıkıntı olabileceğini düşünmüşlerdir. Erkek çocuklarda özellikle böyle bir biyolojik yatkınlık olabileceğini, çevresel etkenlerin daha çok kız çocuklarının etyolojisinden sorumlu olabileceğini belirtmişlerdir (78). Mukaddes ve arkadaşları (2000,2004) çocuk-anne ilişkisinin kalitesine vurgu yapmaktadır. Yaptıkları çalışmalarda TBB oluşumunu kolaylaştırıcı risk etkenleri arasında, bebekliğin ilk yılında

[13] Non-attachment disorder
[14] Social impairment syndrom

televizyon izlenmesi, annenin gebeliğinin plansız oluşu, ebeveynin farklı cinsiyet beklentisi, depresyon başta olmak üzere annede özellikle gebelikte ve sonrasında psikiyatrik hastalık öyküsü, çocuğun prematur doğumu ve fiziksel hastalıklarını saymışlardır. Bu etkenler ebeveyn becerilerinde yetersizliğe ve anne-bebek bağının şekillenmesinde zorlanmaya neden olmaktadır. Özellikle ilk iki yıl içinde ebeveyn çocuk etkileşiminin kalitesi, ebeveynin çocuğun ihtiyaçlarına cevap verebilmesi, etkileşim esnasında emosyonların ve oyun aktivitelerinin kalitesi önemlidir. Çalışmalarında TBB tanısı almış çocukların çoğu günde 5-11 saat televizyon izlemektedir. Çocukların sosyal izolasyonu ve verbal affektif uyaran azlığı TBB oluşumuna sebebiyet vermektedir. Bu çocuklarda dil ve affekt regulasyon problemleri oluşmaktadır (5,73,79). Minnis ve arkadaşlarının çalışmasında TBB olduğu düşünülen çocukların %36'sı (38 çocuğun 13'ü) (78), Mukaddes ve arkadaşlarının çalışmasına aldığı 11 hastanın tümü ailesi yanında kalmaktadır (5).

Yaygin Gelişimsel Bozukluk ve Tepkisel Bağlanma Bozukluğu Ayırıcı Tanısı:

Yoksunluk halinde büyümüş ve evlat edinilmiş çocuklarda ilişki bozukluklarını tarif eden Richters ve Volkmar (1994); bu çocuklarda sosyal uyumsuzluk, ekspresif ve reseptif dil bozuklukları, ekolali, dikkat azlığı, uyku bozuklukları gibi otizm benzeri özellikler görülebileceğini belirtmiştir (74). Rutter ve arkadaşları (1999), Romanyadaki kurumlardan alınarak İngiltere'de evlat edinilen çocukları kapsayan ERA[15] çalışmasındaki 111 çocuğun bazısının otistik özellikler gösterdiklerini belirtmiş, bu belirtilerin mahrum kalmanın bir sekeli mi yoksa otizm tablosunun bir parçası mı olduğu sorusuna yanıt aramışlardır. Otistik özelliklerin, çocuklar İngiltere'ye vardıklarında yok iken giderek şiddetlenerek 4 yaş civarında belirginleştiği ve 6 yaş civarında azaldığı gözlemlendiği için çocuklara 4 ve 6 yaşlarında otizm tarama ölçekleri uygulanmış, otizm şüphesi bulunanlarla klinik görüşme yapılarak 11 çocuğun (%6) otistik belirtiler gösterdiği düşünülmüştür. İngiltere'de doğmuş ve İngiltere'de evlat edinilmiş çocuklardan oluşan kontrol grubunda ise böyle bir duruma ratlanmamıştır. Bu çocuklar başka bir çalışma kapsamındaki 14 otistik çocukla karşılaştırılmıştır. ERA çalışmasındaki 11 otistik çocuğun hepsinde seçici arkadaş edinme, sosyal karşılıklılık, empati, göz kontağı, mimik, oyun, karşılıklı konuşma ve dil gelişimi kusurları şeklinde sosyal ilişki ve iletişim zorlukları; çoğunda ise sallanma ve stereotipik hareketler ve dokunma ile koklama başta olmak üzere duyularla aşırı meşguliyet ve kısıtlı ilgi alanı gözlemlenmiştir. Rutter'a göre sosyal ilişki ve iletişim zorlukları bakımından bu

[15] English and Romanian Adoptees

çocuklar normal ve otistik çocuklar arasında 'atipik' olarak kalmaktadır. Bu çocuklarda kontrol grubundaki çocuklardaki motor stereotipilerden ziyade otistik çocuklardaki tipik stereotipiler gözlemlenmiştir. Bu nedenlerden dolayı Rutter bu çocukları "sanki otistik"[16] olarak adlandırmıştır. Rutter, sanki otistik çocukların otistik çocuklardan; belirtilerin zamanla azalması, sosyal ilgi azlığının daha hafif derecede olması, erkek kız cinsiyet farkının bulunmaması ile ayırdedilebileceğini belirtmiştir. Her algısal ve deneyimsel yoksunluk içinde büyüyen çocukta sanki otistik özelliklerin neden bulunmadığının araştırılması gerektiği vurgulanmıştır (81).

Mukaddes ve arkadaşları (2000) yanlış tanı konarak YGB polikliniğine yönlendirilen 15 çocuktan bahsetmiştir. Sosyal etkileşim ve iletişim becerilerindeki bozukluk, dil gelişiminde gecikme, stereotipik hareketler gibi belirtileri nedeniyle otistik olarak düşünülen bu çocuklara TBB tanısı konulduğu ve hastaların tedavi sonrası iyileştikleri belirtilmiştir (79).

Scheeringa (2001), bağlanma bozukluğunun iki tipinde de hastalarda zayıf karşılıklı sosyal iletişim gibi otistik benzeri belirtiler görülebileceğini, iki hastalığın ayrımının yapılmasının tedavi ve prognoz bakımından önemli olduğunu düşünmektedir (4). YGB ve TBB, sınıflandırma sistemlerine göre ayırdedilebilir olarak düşünülse de, klinikte bu durum zor olmaktadır. YGB ve TBB, göz teması kurmada kısıtlılık ve ortak dikkat azlığı dahil sosyal ilişki kurma becerisinde zayıflık, dil gelişiminde gecikme, tekrarlayıcı konuşma ve davranışlar gibi benzer belirtiler gösterebilmektedir (5,79). Bu benzerlikler araştırmacıları son zamanlarda artan oranda iki hastalığı çeşitli alanlarda birbirleri ile karşılaştırmalarına sebep olmaktadır.

Sadıq, Minnis ve arkadaşları (2012) YGB ve TBB'de dilin sosyal kullanımını yani pragmatik dili karşılaştırmak istemişlerdir. Bunun için 126, 5-8 yaş arası, verbal zekası normal, 35 ketlenmiş ve ketlenmemiş tip TBB, 52 YGB ve 39 normal çocuğu bir araştırmaya dahil etmişlerdir. Çalışmanın, farklı zeka ölçüm yöntemleri kullanılması, formların aile tarfından doldurulması, YGB hastalarının randomize seçilmemesi gibi eksik yönleri bulunmakla beraber sonuçları itibarıyla bu çalışma TBB ve YGB'de dil alanındaki benzerliğe vurgu yapmaktadır. Çalışmaya dahil edilen çocuklara ADI-R isimli bir otizm tarama ölçeği ve 'The Children's Communication Checklist' uygulanmıştır. TBB hastalarının az bir kısmı tüm kategorilerde, %60'dan fazlası dilin kullanımı ve sosyal ilişki becerileri, %46'sı karşılıklı iletişim, %20'si tekrarlayıcı ve stereotipik davranışlar kategorisinde tam puan almıştır (80).

[16] Quasi-autistic

Phelps ve arkadaşları (2012) TBB ve Asperger Sendromu arasında ayırıcı tanı yapmakta zorlandıkları 9 yaşında bir erkek çocuğunu tartışmaya açmışlardır. Bu yazı iki tanı arasında ayırıcı tanının kolay olmadığını ortaya koymaktadır. Phelps, TBB'nin YGB'den hastalığın etyolojisi ve çocuğun manipulatif, yalan söyleyen, sığ ilişki tarzı ile Eisert ise çocuğun kendisi için bile olsa başkasına ilgi duyması ile ayırdedilebileceğini düşünmektedir (82).

TBB ve YGB'nin en önemli ayırıcı tanısı etyoloji bilgisi ve tedaviye verilen yanıt ile yapılmaktadır. Her iki hastalığın tedaviye anlamlı cevap verdiği düşünülmekle beraber TBB'de klinik iyileşme hızı daha fazla olmaktadır (5,79). TBB hastalarında imajinatif oyun ve ortak dikkat eksikliği, stereotipi, ekolali YGB hastalarına göre daha nadirdir. Ayırıcı tanı amacıyla çocuğun bakımvereni ve yabancı ile gözlemlenmesi, mümkün olduğu kadar farklı kaynaktan öykü ve bilgi alınması, birden fazla görüşme yapılması, ölçeklerden faydalanılması önerilmektedir (3).

TBB ve Bağlanma Etyolojisinde Çevresel ve Genetik Etkenler:

Güvenli bağlanma basit bir açıklamayla çocuğun olumsuz duygulanımı ile baş etmek için bakımvereninden yakınlık talep etmesidir. Bu talebin karşılık bulması annede bir takım özelliklerin var olmasını gerektirmektedir (19). Annesel duyarlılık[17] bunlardan biridir ve güvenli bağlanma ile ilişkilendirilmektedir. Bebekte dezorganize bağlanma davranışına annenin duyarlılığının azlığından ziyade atipik, öngörülmeyen ve korkutucu[18] annelik davranışının yol açtığı düşünülmektedir (69,83). Bu nedenle bağlanma kavramının güven ve organizasyon özellikleri altında farklı annelik özelliklerinin yatması açısından iki farklı kavram olarak görülmektedir. Moran, Madigan ve arkadaşları (2008), güvensiz ve dezorganize bağlanma tiplerinin farklı olmayabileceğini, iki annelik davranışının da kalitesiz ilişki kurma başlığı altında toplanabileceğini belirtmiştir. Ancak bu öngörü yüksek riskli ergen anneler ve bebekleri ile yapılmış bir çalışmadan kaynaklanmış olup doğrulanmasına ihtiyaç duyulmaktadır (84). Çocukta dezorganize bağlanma tipi oluşumuna sebebiyet verecek çocuk ile ilgili erken dönemdeki ilişki biçimini etkileyen annesinin psikopatolojisi, istismar ve ihmal gibi çocuklara kötü davranılması, aile içi şiddet, bebeğin işaretlerine annenin duyarsızlığı ve kötü sosyoekonomik koşullar, çocuğun ebeveynden uzun süreli ayrı kalması en önemli çevresel etkenlerdendir. Dezorganize bebek davranışına annenin kötü bakım[19] vermesine sebep olacak annede bipolar depresyon gibi davranışsal ve ruhsal problemlerinin

[17] Maternal sensitivity
[18] Frightening
[19] Maltreatment

varlığı ve boşanma sebep olmaktadır. Güvensiz bağlanmış annelerin kendi bağlanma figürleriyle çözümlenmemiş yası ya da başka bir travması korkutucu anne olmalarına sebep olmaktadır. Bu annelerin çocukları hem teskin olmak amacıyla tek bağlanma figürleri olan annelerine yaklaşmakta hem anneleri kendileri için korkutucu olmakta ve güven uyandırmamaktadır. Bu çocukların olumsuz duygulanımla baş etme kapasitesinin düştüğü düşünülmektedir (69,83).

Romanyadaki kurumlardan Kanada ve İngiltere'ye getirilerek evlat edinilmiş çocuklarla yapılmış çalışmalarda, ketlenmemiş tip TBB'nin ketlenmiş tipten fazla görüldüğü belirtilmiştir. Ketlenmiş tip TBB çocuklar sabit bir yere yerleştikten sonra hızlı değişim göstermekte, ketlenmemiş tip TBB çocuklarda ise belirtiler uzun yıllar devam etmektedir (22). Smyke, Zeanah ve arkadaşları (2010) Romanya Bükreş'de etik olarak eleştirilere maruz kalmış olsalar da (22), 136 kurum[20] çocuğunu ortalama 23 aylıkken iki gruba ayırarak yarısını aynı yerde, yarısını kuruma alternatif olarak daha iyi bakım alacaklarını varsaydıkları bakım evlerinde[21] gözlemlemişlerdir. Kurum çocuklarının, bakım evlerinde destek gören çocuklara göre daha fazla hastalık belirtisi gösterdiği, bu durumun kurumda kalma süresi ile orantısız olduğu, iki grup arasında aynı tanıyı alanlarda ölçek puanlamalarında farklılıklar olduğu ve kurum çocuklarının daha yüksek puanlarla tanı aldığı belirtilmiştir (85). Aynı zamanda bir iyileşme göstergesi olarak bakım evinde kalan çocukların 7 ve 19 ay sonraki değerlendirmelerinde kurum çocuklarına göre daha fazla dikkat ve pozitif duygulanım gösterdikleri tespit edilmiştir (86). Raaska ve arkadaşları (2012) Finlandiya'da evlat edinilmiş çocuklarda kendi geliştirdikleri bir ölçek ile TBB belirtilerine bakmışlardır. Çocukların Batı Avrupa'dan geliyor olmaları, evlatlık verilmeden önceki yer değişikliklerinin tipi ve sayısı, Finlandiya'ya ulaştıkları zamandaki yaşlarının büyük olması, başka hastalık mevcudiyeti, TBB belirtileri ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (87).

Çocuğun normal fiziksel ve ruhsal gelişimi için anne bakımına ve sık dokunulmaya ihtiyacı vardır. Zamanından erken doğmuş (preterm) bebeklerle yapılmış bir çalışmanın sonuçlarına göre; 'kangaroo care[22]' almış bebekler, standart yoğun bakım almış bebeklere göre daha çabuk iyileşmiş, daha fazla göz teması kurmuş, daha iyi psikomotor gelişme göstermiştir. Anneleri ise bebeklerine daha fazla yakınlık davranışı, pozitif duygulanım ve

[20] Institution
[21] Foster care
[22] Annenin de yoğun bakıma alındığı, anne-bebeğin fiziksel temas halinde olduğu bakım

bebeğin ipuçlarına uyum göstermekte, dokunmakta, bunun yanında daha az depresyon oranlarına sahip olmakta, bebeği daha az "anormal" algılamaktadırlar (88).

İlk hamileliğinin 3. trimesterından postnatal 14. ayına kadar takip edilen 30 anne ile yapılan bir çalışmada annelere hamilelik esnasında 'Adult Attachment Interview' isminde bir bağlanma ölçeği verilerek annelerin bağlanma tipleri belirlenmeye çalışılmış, bebekleri ile iletişimleri sonrasında nörogörüntüleme yapılmıştır. Güvenli ve güvensiz bağlanma tipine sahip annelerde kendi bebeğinin gülen yüzünü görünce mezokortikolimbik beyin bölgelerinde artmış aktivasyon saptanmıştır. Aynı aktivasyon güvenli bağlanma tipine sahip annelerde bebeğinin üzgün yüzünü görünce devam ederken güvensiz bağlanma tipine sahip annelerde anterior insulada (iğrenme, ağrı bölgesi) artmış aktivasyon gözlemlenmiştir. Bu durum, bebeğin tüm ifadelerinin güvenli bağlanma tipine sahip anneler için bakıma teşvik edici, ancak güvensiz bağlanma tipine sahip annelerin bebeğin üzgün yüzünü görünce bunu yoksayma eğiliminde olabilecekleri yönünde yorumlanmıştır (89).

Ebeveynin, bebeğinin bağlanma sinyallerine gösterdiği duyarlılığın kendi ebeveynlerine güvenli ya da güvensiz bağlanmalarına dair mental temsilleri ile ilgili olduğu düşünülmüştür. Ancak bu durum ile bebeğin bağlanma davranışları arasında zayıf bir bağlantı saptanmıştır. Çevresel etkenlerin yanında genetik bir yatkınlık olabileceğinden bahsedilmiştir (69). Bununla beraber aile ve bebek genlerinin %50'sinin paylaşıldığı düşüncesinden yola çıkılarak bağlanmayla ilgili çevresel ve genetik etkenleri dahil eden "davranışsal genetik modeller" yapılmaya ve özellikle ikiz/kardeş çalışmalarından bilgi edinilmeye çalışılmıştır. Ancak yapılan ikiz çalışmalarında genetik etkilere atfedilen oran göz ardı edilebilir düzeyde az saptanmıştır (90,91).

Bağlanma bozukluğuna dair ilk genetik araştırma 2000 yılında Lakatos ve arkadaşları tarafından, daha öncesinde erişkinlerde patolojik dürtüsel davranışlar ve madde kötüye kullanımı ve çocuklarda DEHB ile ilişkili bulunması üzerine Dopamin D4 Reseptörü Geni (DRD4) polimorfizmi üzerine yapılmıştır (92). Daha sonraki çalışmalarda da çoğunlukla bu genin araştırılması ile DRD4 dezorganize bağlanma davranışı ile ilişkili en sık hedef gösterilen aday gen olmuştur. DRD4 ürünü dopamin D4 reseptörünün prefrontal korteksteki yoğunluğu bebeğin 6 ve 12. ayları arası oldukça artmaktadır. DRD4 hayli polimorfik bir gendir, şöyle ki promoter bölgesinin 3. eksonunda yer alan 48 baz parçalık bir kısmının 2 ile 10 arası değişebilen sıklıkta tekrarı söz konusudur (48-bp VNTR[23]). Genin en sık 4 ve daha az

[23] Variable number of tandem repeat

olmakla beraber 7 tekrarlı allellerine rastlanmaktadır. DRD4'ün 7 tekrarlı tipi 4 tekrarlı tipine göre daha az transkripsiyona ve translasyona ve düşük reseptör etkinliğine neden olmaktadır. Aynı zamanda DRD4 geninin promoter bölgesinde C>T yerine geçmeleri[24] "-521 C/T SNP" olarak adlandırılmaktadır. -521 T varyantının C varyantına göre transkripsiyon etkinliğini %40 civarında azalttığı, bunun bir sonucu olarak sinapslarda D4 dopamin reseptör sayısının azalabileceği ve transkripsiyon aktivitesinin düşebileceği düşünülmektedir. DRD4 7 tekrarlı allel ve -521 T SNP birlikteliği T.7 haplotipi olarak adlandırılmaktadır (92,93).

Lakatos ve arkadaşları (2000,2002) düşük riskli 90 çocuk ile yaptıkları çalışmalar sonucu dezorganize bağlanma davranışı olan bebeklerde 7 tekrarlı DRD4 allelinin 2,5 kat daha sık, en az bir 7 tekrarlı alleli taşımanın dezorganize bağlanma davranışı riskini □4 kat arttırmakta olduğunu saptamışlardır. 7 tekrarlı allelin yokluğunda -521 C/T SNP'nin bir etkisi olmamakla beraber T.7 haplotipi varlığı dezorganize bağlanma riskini 10 kat arttırmaktadır (92,93). Aynı örneklemin aileleri ile yapılan bir çalışmada T.7 yokluğu güvenli bağlanma ile ilişkili bulunmuştur (94). Bakermans-Kranenburg ve Van Ijzendoorn (2004) ise 13 aylıkken YDT uygulanmış 132 ikizin 50 aylıkken elde edilen genetik materyal incelemesi sonucu dezorganize bağlanma tipi ile DRD4 7 tekrarlı alleli ya da -521 T SNP arasında ve bağlanma tipleri ile T7 haplotipi arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır (95).

Bağlanma tipini etkileyebilecek bir başka genetik yatkınlık adayı, serotonin taşıyıcı proteini geni promoter bölgesinin tekrar polimorfizmidir (5-HTTLPR 22bp VNTR). Serotonin taşıyıcı proteini geninin daha sık görülen alleli 16 tekrarlı uzun tipi, daha nadir görüleni ise 14 tekrarlı kısa tipidir. Kısa allel transkripsiyon etkinliğinin ve dolayısıyla presinaptik 5HTT ve serotoninin hücre içine alımının azalması ile sonuçlanmaktadır (20). Spangler ve arkadaşları (2009) 106 alman düşük riskli bebeğe 12 aylıkken YDT uygulamış, anneleri ile ilişkilerini gözlemleyerek annenin duyarlılığını Ainsworth'un ölçütlerine göre belirlemişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları Lakatos'u doğrulamamış, dezorganize bağlanma davranışı ile DRD4 VNTR ve -521 C/T SNP ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak 5-HTT kısa allel polimorfizminin dezorganize bağlanma tipi ile annenin düşük cevaplılığı[25] varlığında anlamlı bir ilişki içinde olduğu saptanmıştır (96). 37 Ukraynalı çocuk ile yapılan bir çalışmada 5-HTT homozigot uzun allel kötü şartlarda (örneğin kurum ortamı) dezorganize bağlanma davranışından koruyucu olarak saptanmıştır (97).

[24] substitution
[25] Low responsiveness

Tüm bu çalışmaların doğrulanması ve metaanalizlerinin yapılması gerekmektedir. Her halükarda bu çalışmalar bağlanma tipine yatkınlık oluşturabilecek genetik predizpozisyon varlığı açısından önemlidir. Bağlanma davranışı biyolojik alt yapısı olan bir davranış sistemi olarak görülmektedir. Bağlanma davranışında bebeğin bireysel özellikleri ve annenin ilişki kurma biçiminin beraber rol oynadığı, birçok psikiyatrik hastalıkta olduğu gibi TBB'de biyolojik yatkınlık ve çevresel etkenlerin etkileşim halinde olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda olumlu annelik davranışı genetik riske karşı koruyucu sayılabilmektedir (98).

Bu nedenle gen çevre interaksiyonuna yönelik çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. 2006 yılında Van Ijzendoorn ve Bakermans-Kranenburg çözümlenmemiş kayıp ya da travma sonucu[26] korkutucu annelik davranışı sergilediği düşünülen anneleri çalışmaya almıştır. Anneler evde gözlemlenmiş, bir bağlanma ölçeği verilmiş ve bebeklere YDT uygulanmıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre sadece DRD4 7 tekrarlı allel varlığında annenin çözümlenmemiş kayıp ya da travma sonucu korkutucu annelik davranışı sergileyen anneler bebekte dezorganize bağlanma davranışı meydana getirmektedir. Bu iki çevresel ve genetik etkenin bir araya gelmesi ile dezorganize bağlanma davranışının ortaya çıkması gelmeyenlere göre riski 18,8 kat arttırmaktadır. Annenin çözümlenmemiş kayıp ya da travması ile T.7 haplotipinin bir araya gelmesi de riski arttırmaktadır (21).

Gen çevre etkileşimleri olumlu ya da olumsuz sonuçlar doğurabilmektedir. Kimi zaman aynı gen; iyi çevresel etkenlerle olumlu sonuçlar, kötü çevresel etkenler ile etkileşmesi sonucu olumsuz sonuçlar için risk etkeni olabilmektedir. Bu varsayım 'farklı duyarlılık[27] hipotezi' olarak adlandırılmaktadır. Buna göre yukarıdaki sonuçlar ile DRD4 sadece bir risk etkeni değil farklı duyarlılıklar için genetik temel sayılmaktadır. DRD4 varlığı, uzun alleli iyi çevresel koşullarda (travma yokluğunda) çocuklarda en düşük dezorganizasyona sebep olmaktadır (98).

Gen-çevre etkileşimlerinin bir örneği de YGB adı altında sözü edildiği üzere epigenetik mekanizmalardır. Epigenetik mekanizmalar sonucu oluşan gen ifadesindeki değişiklikler kalıcı ya da geçici olabilmektedir. Sonucu uzun süreli nöroplastik değişiklikler olabilmekte, özellikle erken çocukluk döneminde oluşup erişkin hayatta devam eden değişiklikler epigenetik aktarım olarak adlandırılmaktadır (12). Annelik davranışı da bu mekanizmalar ile

[26] Unresolved loss or trauma
[27] Differential susceptibility

anneden kızına aktarılabilmektedir. Oksitosin sistemi anneliğin epigenetik aktarımından sorumlu olduğu varsayılan etkenlerden biridir (26).

III. OKSİTOSİN SİSTEMİ

Oksitosin, dokuz aminoasitten oluşan peptid yapısında bir hormondur. Oksitosin proteininin sentezlenmesini sağlayan gen insanlarda 20. kromozomda bulunur. Oksitosin, merkezi sinir sisteminde (MSS) esas olarak hipotalamusun paraventrikular ve supraoptik nukleuslarında sentezlenir. Buradan projekte olan nöronlar vasıtasıyla oksitosin ve taşıyıcısı nörofizin, posterior hipofizdeki nöronların akson terminalinde depolanır ve nöronun uyarılması ile kana salınır. Oksitosinin bazal salınımının dışında laktasyon gibi bazı uyaranlar sonrasında pulsatil salınımı da mevcuttur. Örneğin emme, dokunma gibi somatosensoriyal uyarılar ile bebeğin sesi ya da görüntüsünün annede oksitosin salınımını arttırdığı bilinmektedir. BOS'ta ve kanda hormon değerleri bakılabilmekte ancak kanda bakılan değerlerin oksitosinin bazı periferik organlarda da sentezlenebileceği nedeniyle MSS değerlerini yansıtmayabileceği düşünülmektedir (23,24).

Oksitosin, oksitosin reseptörü üzerinden etki etmektedir. Bu reseptörü sentezleyen oksitosin reseptörü geni (OXTR), insanlarda tek kopya halinde 3. kromozomda bulunmakta ve 4 ekson ile 3 intron içermektedir (99). Postmortem yapılan çalışmalarla insanlarda MSS'deki reseptörlerin limbik sistem ile beyin sapında özellikle emosyon ve otonomik kontrol ile ilgili alanlarda yoğunlaştığı gösterilmiştir. Oksitosin reseptörleri, MSS dışında timus, uterus gibi bazı organlarda da bulunmaktadır. Reseptörlerin yerleştiği bölgeler türler arası değişkenlik göstermektedir. Hem oksitosin hem oksitosin reseptörü genlerinde çeşitli polimorfizmler mevcuttur (24,100).

Oksitosin sisteminin başta gonadal steroidler olmak üzere diğer hormonlar ve serotonin ile dopamin gibi kimi nörotransmitter sistemleriyle karşılıklı etkileşim halinde olduğu bilinmektedir. Ancak oksitosin sistemini etkileyen faktörler karmaşık ve tamamıyle anlaşılmamıştır. Oksitosin kendi reseptörleri üzerinden salınımını inhibe edebilmektedir. progesteron ve östrojen paraventrikular nukleusta oksitosin gen ekspresyonunu başlıca doğum ve postpartum dönemlerde olmak üzere etkileyerek oksitosin salınımının artmasını sağlamaktadır. Serotonin paraventrikular nukleusta oksitosin ekspresyonunu arttırmakta ve serotonerjik nöronda OXTR üzerinden anksiyolitik etki sağlayabilmektedir. Oksitosinin ise

serotonin ve dopamin fonksiyonlarını düzenlemektedir. Oksitosin hormonu immun sistem ile de ilişki halindedir. Timusta oksitosin reseptörlerinin ve oksitosin geninde IL 6 başta olmak üzere çeşitli interlökinlerin bağlanma bölgesinin bulunması bu ilişkiye dair örneklerdir (23,24).

Oksitosinin bir endokrin hormon olarak etki ettiği periferik dokuların başında uterus ve meme bezi kasları gelmektedir. Oksitosin, doğum ve laktasyon başta olmak üzere östrojen siklusu, overde folikul luteinizasyonu, over stereogenezi gibi reproduktif fonksiyonlarda rol oynamaktadır. Ancak sadece periferik değil oksitosinin santral etkilerinin de bulunduğu, 1970'lerden sonra, MSS'de reseptörlerinin varlığının keşfedilmesi üzerine anlaşılmıştır. Santral etkilerinin hayvanlarda ve insanlarda somatik ve otonomik düzenlemeler (kardiyovasküler sistem, termoregulasyon, gastrik motilite vb.), cinsel davranış, annelik davranışı, eş seçimi, sosyal hafıza, agresyon ve stres cevaplılığı üzerine olduğu varsayılmaktadır. Bu özellikleriyle anne-bebek/yavru ve eş bağlanmalarında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bunların yanında oksitosinin hücresel çoğalma ve farklılaşmada, plastisitede rolü olduğuna dair ipuçları mevcuttur. Ancak oksitosinin santral etkileri halen tam olarak aydınlatılmış değildir (23,29).

Anne-bebek/yavru bağlanması, sosyal kognisyon, otizm olgularını anlamaya yönelik çeşitli hayvan modelleri oluşturulmaktadır (101,115). Oksitosinin bu olgulardaki rolünün araştırıldığı hayvanların başında kemirgenler gelmektedir. Kemirgen yavrularında da bebeklerde gözlemlendiği gibi annesinin iletişimine ve bakımına ihtiyaç duyma ve sosyal tanıma mevcuttur. Tek eşlilikten eş seçmemeye dek değişken doğada özellik gösteren kır sıçanlarından (tarla faresi/ microtus ochrogaster) tek eşli kır sıçanları yakınlık davranışı ve sosyal bağlanmanın incelenebileceği modeller için oldukça uygun hayvanlardır. Bu hayvanlarda eş seçimi ve yavrunun iki ebeveynli bakımı mevcuttur. Kemirgenlerde yapılan genetik araştırmalardan bir kısmı ilgili genin çıkartılması (Knock Out '-KO') ile gerçekleşir. Farelerin oksitosin geninin işlevsiz hale getirilmesi ile üç tipte fare oluşturulmaktadır: CD38 glikoproteini (kalsiyuma bağlı oksitosin sekresyonunu enzimatik yollarla düzenleyen bir protein) geni, oksitosin geni, oksitosin reseptörü geni çıkarılmış; sırasıyla CD38KO, OTKO, OTRKO fareler (30,101,102).

Bazı hayvanların ve insanların yavrusunun/bebeğinin yaşaması için anneye bağımlı olması, annede annelik davranışı adı verilen, bebeğin bakımını ve korunmasını sağlayan davranışların bebek doğar doğmaz başlamasını gerektirmektedir. Dişi kır sıçanları annelik

davranışı yanında kendisinin olmayan yavruya alloparental bakım/ bakıcı annelik davranışı olarak adlandırılan annelik davranışı gösterebilmektedir. Bu durum kır sıçanlarında annelik davranışının, gebelik ve doğum gibi fizyolojik değişikliklerden (gonadal steroidlerden) bağımsız incelenmesine olanak sağlamaktadır. Sıçanlarda doğuma bir gün kala aniden başlayan ve doğum sonrası devam eden annelik davranışı, diğer yavruları uzak tutma, yuva yapma, yavrusunu besleme, yavrusunu yalama gibi davranışlar şeklinde gözlemlenmektedir (29,30). Annelik davranışında oksitosinin rolü olabileceği, bir çalışmada doğurmamış sıçanın beyin ventriküllerine oksitosin enjeksiyonu sonrası sıçanın iki saat içinde yavru sıçanları beslemesi ile anlaşılmıştır. Oksitosin antagonisti ise bu durumu tersine döndürebilmekte, ancak davranış doğal yollardan başlamış ise durduramamaktadır. Dolayısıyla oksitosinin sıçanlarda annelik davranışının devamından ziyade başlatılmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir (25). OTKO ve OTRKO farelerde ise doğum ve sonrasında laktasyon hariç diğer annelik davranışları kompensatuar mekanizmalarla mümkün olmakta ancak fareler yavrularını besleyememektedirler. Yine de CD38KO, OTKO ve OTRKO farede gözlemlenen annelik davranışı normal ya da vahşi farelere göre daha zayıf olmaktadır (30,102-104).

Anne bebek/yavru bağlanmasının göstergelerinden biri anne ortamdan ayrıldığı zaman bebeğin/yavrunun tepki vermesi, sıkıntı hali yaşamasıdır. Kemirgenler annelerinden ayrılmaya tepkilerini, onu geri çağırmak amaçlı ultrasonik vokalizasyonlar yayarak belli etmektedirler. Annesinden sepere edilen sıçana dışarıdan oksitosin verilmesi vokalizasyon ifadesini azaltmaktadır. Ancak sonrasında oksitosin antagonisti verilince, azalan vokalizasyon ifadesi artarak eski haline dönmemektedir. OTKO ve OTRKO farelerde normal ve vahşi farelere göre daha az vokalizasyon ifadesi saptanmış, bu nedenle bu yavruların annelerinden ayrılığa daha duyarsız olabilecekleri varsayılmıştır (30,103-105).

Kemirgenlerde sosyal tanıma öncelikle yabancı hayvanın yaydığı kimyasalların (feromon) koklanması ve kokunun hafızaya alınması ile gerçekleşmektedir. OTKO, OTRKO, CD38KO farelerde kokusal araştırma ve sosyal olmayan hafıza normal olup sosyal tanıma gerçekleşmemektedir. Bu farelerin beyin ventrikullerine düşük doz oksitosin yabancı fare ile ilk karşılaşmadan önce enjekte edildiğinde sosyal tanıma kusurları ortadan kalkmakta ancak karşılaşmadan sonra verilen oksitosin fayda sağlamamaktadır. Oksitosinin kalabalık gruplar halinde yaşayan hayvanlarda annenin kendi çocuğunu ayırdetmesinde de rol oynadığı düşünülmektedir (30,102-104,106).

Dişi kır sıçanlarının beyin ventrikullerine oksitosin infuzyonu sonrası sıçanların tek bir eş ile vakit geçirmeyi tercih etmeleri artmakta, bu durum oksitosin antagonisti ile bloke edilebilmektedir (107). Aynı zamanda sıçanların tek bir eş ile daha fazla vakit geçirmeleri nucleus accumbensteki OXTR yoğunluğu ile doğru orantılı bulunmuştur (108). Anne sıçanların özellikle yavruları için, örneğin yuvaya yaklaşan yabancı hayvan gibi bir tehlike söz konusu olduğunda belirgin biçimde saldırganlaşmaları oksitosinin amigdalanın ve hipotalamus üzerindeki etkileri ile ilişkilendirilmiştir (104). Hamsterlarda dokunma, ısı, vibrasyon, akupunktur gibi somatosensoryal uyaranlar oksitosini arttırarak stresin indüklediği kortizolu ve yara büyüklüğünü azaltmaktadır. Kemirgenler dışındaki hayvanlardan memelilerde yavrularına seçici bağlanmanın doğum esnasında vajinoservikal uyarı sonrası aktifleşen oksitosin ve diğer nöromodulatörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Doğurmamış koyunlarda östradiol ve progesteron enjekte edildikten sonra vajinoservikal uyarı ile oksitosin salınımı arttırılmakta ve annelik davranışları başlatılabilmektedir (30).

Anne sıçanlarda gözlemlenen annelik davranışının yavru sıçanlara iletilebileceğine dair de veriler mevcuttur. Sıçanlarda postpartum annelik davranışı, birbirine kıyasla fazla[28] ve az[29] olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (32). Fazla annelik davranışı gösteren anne sıçanların MSS'de oksitosin reseptörü yoğunluğu az gösterenlere göre fazla miktarda bulunmuştur (25). Bir sıçanın yavrusuna gösterdiği annelik davranışı, annesinin geçmişte kendisine gösterdiği annelik davranışıyla uyumlu bulunmuştur. Bir başka deyişle fazla annelik bakımı alabilmiş bir sıçan yavrusuna da fazla annelik bakımı verebilmektedir. Bir yavru sıçanın çevresel koşulları iyileştirilince (daha iyi annelik bakımı) beynindeki oksitosin reseptörü yoğunluğunun da arttığı bildirilmiştir. Bu veriler doğrultusunda sıçanlarda annelik davranışının kuşaklar arası iletiminde oksitosin reseptörü ekspresyonundaki değişikliklerin önemli rol oynadığı iddia edilmektedir (26,32).

Oksitosin sisteminin insanlardaki rolü de gün geçtikçe daha fazla önemsenmektedir (29). Kadınlarda periferal oksitosin düzeyleri kişiden kişiye hem gebelikte hem postpartum dönemde oldukça değişken olabilmektedir (109). Oksitosin salınımı gebeliğin ilk üç ayından son üç ayına doğru yükselmektedir. 'Adult Attachment Interview' isimli bağlanma ölçeğine göre güvenli bağlanma paternine sahip annelerin, güvensiz bağlanma paternine sahip annelere göre bebeği ile iletişim kurduktan sonra kan oksitosin değerleri daha yüksek saptanmıştır (89). Ebeveynin bebeğiyle oynarken affektif ve dokunmanın sık olduğu bir ilişki kurması

[28] High licking and grooming mother
[29] Low licking and grooming mother

ebeveynde oksitosin salınımını arttırmaktadır (110). Annelerde; OXTR rs2254298, rs1042778, CD38 rs3796863 kanda düşük oksitosin seviyesi ve bebeğine daha az dokunmakla, bu risk allellerinin yokluğu ise kanda yüksek oksitosin düzeyleri ve daha fazla göz kontağı kurma ile sonuçlanmaktadır (111).

21-33 yaş arası 26 sağlıklı erkek erişkine; hastalık, yalnızlık, ayrılık, kayıp temaları barındıran hikayelerden oluşan 'Attachment Projective Picture System' isimli bir test uygulanmış ve bağlanma tiplerini tanımlamaya yardımcı olan bu testte güvensiz bağlandığı düşünülen kişilere, intranasal oksitosin ya da plasebo uygulanmış ve test tekrar edilmiştir. Çıkan sonuçlara göre kişilerin 18'inin (%69) güvenli bağlanma sınıfına dahil olduğu belirlenmiştir (112).

18-24 yaş arası 52 sağlıklı erkek erişkine plasebo veya 24 IU tek doz oksitosin intranasal uygulandıktan sonra 'The Positive and Negative Affect Scale' uygulanmıştır. Oksitosin uygulanan kişiler yüzün önemli üç bölgesine (göz, burun-ağız, alın-yanaklar) daha sık ve uzun süreli bakmışlardır. Oksitosin sosyal tehdit varlığında amigdalanın aktivitesini azaltmakta, kişinin güvende hissetmesine neden olmaktadır. Nötral suratlar tehditkar suratlara göre daha az da olsa amigdalayı aktive etmektedir. Oksitosinin amigdala aktivitesini azaltarak kişilerin nötral suratlarla daha fazla göz kontağı kurabilmesine yol açtığı düşünülmektedir (27).

21-30 yaş arası 30 sağlıklı erkek erişkine bir hafta ara ile plasebo veya intranazal 24 IU tek doz oksitosin uygulandıktan 45 dakika sonra 'Reading The Mind In The Eyes Test' isimli uygulaması yapılmıştır. Erişkin otistler için geliştirilmiş olan bu test yüzün göz bölgesindeki affektif ifadelerinden kişinin iç durumu hakkında bilgi edinilmesini ölçmeyi amaçlamaktadır. 36 madde çalışmacılar tarafından zor ve kolay olarak ikiye ayrılmış, oksitosinin kişilerin kolay soruları yanıtlamasını etkilemediği ancak zor olanları doğru yanıtlamasını anlamlı olarak arttırdığı gözlemlenmiştir. Bu nedenle oksitosinin gözlerden sosyal ipuçlarını okumayı arttırdığı varsayılmıştır. Aynı zamanda oksitosin verilmiş kişiler bir hafta sonra ikinci defa test tekrarlandığında bir yüzü önceki testte görüp görmediği konusunda daha az yanılmışlardır. Bu sonuç oksitosinin sosyal hafıza üzerinde etkili olabileceğini düşündürmüştür (28).

Kısa ve uzun dönem hafıza araştırmasına yönelik bir çalışmada, 36 sağlıklı 18-44 yaş arası kişi, yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilerek iki gruba ayrılmıştır. Kişilere intranazal 20 IU oksitosin ya da plasebo verilerek bir yüz resimleri tanıma testi uygulanmıştır. Bu test ile

kişilere mutlu, kızgın ya da nötr erkek suratları gösterilmiş, sonrasında kişilerden 30 dakika ve 24 saat sonra daha önce gösterilmiş ya da gösterilmemiş resimlere tekrar bakmaları istenmiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre oksitosinin her iki cinsiyette de hem kısa hem uzun dönemde kızgın ve nötral suratları tanımayı iyileştirdiği ve kişilerin daha önce görmediği suratları görmüş zannetmelerini azalttığı tespit edilmiştir (113). Oksitosinin insanlarda kelimeleri hafızadan çağırmada etkili veya etkisiz olabileceğine dair sonuçları itibarıyla birbiriyle çelişen çalışmalar mevcut olsa da Heinrichs ve arkadaşları (2004) kelimelerin hatırlanmasıyla ilgili bir çalışmada oksitosinin üreme-çoğalma anlamı bulunan kelimelerin hatırlanmasını arttırdığını saptamış, bunun üzerine, bu durumun annelerin postpartum dönemde, gebelikle ilgili olumsuzlukları daha az hatırlamalarını sağlayabileceği yorumunu yapmıştır (114).

Chen ve arkadaşları 2011 yılında bebeklerde OXTR polimorfizmi ve bağlanma tipi ilişkisine dair bir araştırma yayınlanmıştır. Amerika'da yapılan çalışmada 12-16 aylık 176 sağlıklı bebeği 'beyaz ve ispanyol kökenli olmayanlar' ve diğerleri olarak iki gruba ayırmıştır. Her iki grup bebek YDT'ye göre güvenli ve güvensiz bağlanan olarak tekrar ikişer grupta incelenmiş ve elde edilen DNA'da OXTR 3.intronunda kodlanmayan rs2254298 ve rs53576 incelenmiştir. Güvenli bağlanma tipi, beyaz olmayanlarda ve ispanyol kökenlilerde rs2254298A alleli ile ilişkili bulunmuştur. Beyaz ve ispanyol kökenli olmayanlarda ise iki SNP ile de ilişki saptanmamıştır (115).

Sala ve arkadaşları (2011) OTRKO farelerin çekirdek belirtileri itibarıyla otizm için bir model olarak kullanılabileceğini belirtmiştir (116). Bu fareler daha önce de belirtildiği gibi sosyal tanımada zayıflık göstermekte, ayrılırken daha az ultrasonik vokalizasyon yaymakta ve aç bırakıldıklarında yemeği nasıl bulabileceklerini öğrenme konusunda daha az esneklik göstermekte, dolayısıyla diğer farelere göre daha geç öğrenmektedirler (101,116).

Oksitosin sisteminin aynı zamanda otizm etyolojisinde de adı geçmektedir. Modahl, Green ve arkadaşları (1998,2001) biri 28 diğeri 31 erkek otistik hastanın dahil olduğu çalışmalarda kan oksitosin düzeylerine bakmışlardır. Otistik çocukların kan örneklerinde oksitosin miktarını düşük, oksitosin prekürsörlerinin miktarını ise yüksek bulmuşlardır. Ancak bu durumun otizmin nedenlerinden biri mi sonuçlarından biri mi olduğu sorusu yanıtlanamamıştır. Çalışmalardaki çocukların bir kısmının ilaç kullanıyor olması, oksitosin düzeylerinin periferde bakılmış olması sonuçların yorumlanmasını zorlaştırmaktadır (117,118).

Otistik hastalarda yapılan tüm genom bağlantı çalışmalarının bir kısmında 3p25'e yakın bir sinyal saptanmamış olsa da Ylisaukko-oja ve arkadaşları (2006) 314 Finli aile ile yaptıkları bir çalışmada saptadıkları bağlantı ile OXTR'yi otizm etyolojisinde aday gen haline getirmişlerdir (31). Kimi araştırmacılar otistik hastalarda OXTR promoter bölgesinin intron1, ekson3, intron3, ekson4 intergenik alanlarında bulunan SNP'lere bakmışlardır. SNPlerin ilgili gene transkripsiyon faktörlerinin bağlanmasını etkileyerek genin ekspresyonunu değiştirebileceğini düşünen araştırmacıların elde ettiği sonuçlar birbiriyle oldukça çelişmiştir. Yrigollen ve arkadaşları (2008) Amerikan beyaz ırka mensup 177 hasta ve ailesinden oluşan 527 kişi ile rs2268493 ile otizm yatkınlığı arasında bağlantı saptamıştır (119). Wu ve arkadaşları (2005) 195 çinli ailede rs53576A (120), Jacop ve arkadaşları (2007) Amerikan beyaz ırkında rs2254298G (121), Liu ve arkadaşları (2010) 174 Japonda en fazla rs2254298A (122), Lerer ve arkadaşları (2008) İsrailde 152 beyaz ırkta rs2268494, rs 237897, rs13316193, rs237889, rs2254298 allellerinin otizm riskini anlamlı derecede arttırabileceğini saptamışlardır (123). Aralarında en büyük örnekleme sahip Campbell ve arkadaşlarının araştırmasında (2011), 2333 otistik hastada OXTR lokusunda bakılan 25 (marker) belirteçten bakılmış 3'ü istatistiksel anlamlı olarak otizmle ilişkili bulunmuştur: rs2268493, rs1042778, rs7632287 (124). Tansey ve arkadaşları (2010) İngiltere, İrlanda, Portekizde beyaz ırkta 436 hastada bakılan 18 belirteçten anlamlı bir sonuç elde edememiştir (125). Wermter ve arkadaşları (2010) ise Almanya'da beyaz ırkta 100 zeka geriliği bulunmayan otistik hastada bakılan 22 SNP'den rs2270465'in görülme oranını fazla saptamış olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edememiştir (126). Bu çelişkili sonuçların örneklem gruplarının arasındaki genetik çeşitlilikten (örn. etnik yapıya bağlı) ve OXTR'nin varyantlarından kaynaklanabilir olduğu düşünülmektedir.

Gregory ve arkadaşları (2009) multipleks ailelerden akrabalığı olmayan 119 otistik hastada 113 CNV incelemiştir. 3p25.3 bölgesinde 0.7 Mb delesyon bulunan bir hastanın aile bireylerinde OXTR'de hipermetilasyon saptanması üzerine araştırma örneklemi genişletilmiştir. 10'u erkek 10'u kız 20 otistik bozukluk ve YGB,BTA bulunan hastayı 20 fenotipi normal kişiyle OXTR metilasyonu bakımından karşılaştırmışlar, otistiklerde 3 bölgede (-860, -934, -959) hipermetilasyon saptamışlardır. Bu bulgu OXTR'nin in utero ilk haftalarda metilasyona uğrayarak otizme yol açabileceği şeklinde yorumlanmıştır (33).

OTRKO farelere oksitosin verilerek otizmde tedavi modeli oluşturmaya çabalayan araştırmacılar, oksitosinin özellikle bilişsel öğrenme esnekliği ve agresyon üzerine etkili olduğunu, ancak uzun dönem sonuçlarının henüz bilinmediğini vurgulamışlardır. Aynı

zamanda oksitosin normal farelere verildiğinde sosyalliklerini azaltmak gibi olumsuz sonuçlar doğurabilmektedir. Bu nedenle tedavi başlanacak kişilerin çok iyi seçilmesi gerektiği belirtilmiştir (101). Hollander ve arkadaşları (2003,2007) otistik hastalarda oksitosin tedavisi uygulamışlardır. Bu araştırmalara 14'ü erkek olmak üzere, Otistik Bozukluk ve Asperger Sendromu bulunan 15 erişkin hasta dahil edilmiştir. Hastalara iki gün oksitosin ya da plasebo intravenöz yoldan çift kör olarak uygulanmış, 2-3 hafta sonra hastalara diğer madde intravenöz yoldan uygulanmıştır. İki grupta başlangıçta bilmek isteme, anlatma isteme, tekrarlama, emir verme, dokunma, kendine zarar verme şeklindeki tekrarlayıcı davranışlar bakımından fark bulunmazken oksitosin uygulanan hastalarda tekrarlayıcı davranışların miktarında azalma tespit edilmiştir. Oksitosin tekrarlayıcı davranışları tüm hastaların 13'ünde azaltmış, birinde arttırmış, birinde etki etmemiştir (127). Aynı hastalara aynı yöntemle 4 cümle mutlu, kızgın, üzgün ve nötr olarak söylenmiş, hastaların söyleyen kişinin ruhsal durumunu saptamaları istenmiştir. Oksitosin sonrası hastaların tahminleri daha doğru olmuştur. Araştırmacılar bu nedenle oksitosinin sosyal bilişi iyileştirdiğini düşünmektedir (128). Guastella ve arkadaşları (2010) 12-19 yaş arası 8 zeka geriliği olmayan otistik bozukluk ve Asperger Sendromu bulunan hastaya plasebo kontrollü intranazal oksitosin vermişler. Bu hastalara uygulanan 'The Reading The Mind In The Eyes Task' testinde emosyonları tanıma artmış olarak bulunmuştur (129). Kosaka ve arkadaşları (2012) 16 yaşında otistik bir kıza 2 ay intranazal oksitosin uygulamışlar ve hastanın sosyal iletişim becerilerinin arttığını, irritabilite ve agresyonunun azaldığını saptamışlardır (130). Bu veriler oksitosinin otizmde bir tedavi aracı olarak kullanılabileceğine dair umutları arttırmaktadır.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Araştırmamız için İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (EK-1). Araştırma maddi bakımdan İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje numarası 22929).

Çalışmanın ömeklemi YGB ve TBB adı altında iki araştırma grubu ve bir kontrol grubundan oluşmak üzere toplam 73 çocuk içermektedir. Araştırma gruplarına, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine Eylül 2011- Eylül 2012 tarihleri arasında anne ya da babaları tarafından getirilen veya daha önce getirilmiş ve takibine devam edilen çocuklar dahil edildi. TBB grubu DSM-IV-TR ölçütlerine göre ketlenmiş tip TBB tanısı alan, yaş aralığı 22-66 ay olan toplam 28 çocuktan oluşmaktadır. YGB grubu yaş bakımından TBB grubu ile eşleştirilmiş DSM-IV-TR ölçütlerine göre Otistik Bozukluk ya da Başka Türlü Adlandırılamayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk tanısı alan, yaş aralığı 22-63 ay olan toplam 26 çocuktan oluşmaktadır. Kontrol grubuna ise DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre YGB ya da TBB tanısı almayan, yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş 19 çocuk dahil edildi. Kontrol grubu çocukları İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları laboratuarında başka şikayetlerinden ötürü kan veren hastalardan oluşmaktadır. Bu çocukların yaş aralığı 22-69 ay olup ebeveynlerinin ifadesine göre hastalıkları ya da başvuru şikayetleri şöyledir: Gribal infeksiyon (n=8), akut gastroenterit (n=4), anemi (n=3), idrar yolları infeksiyonu (n=2), kabızlık (n=2).

Araştırmaya Dahil Olmama Ölçütleri: Çocukların,

1. YGB ya da TBB dışında kronik bir hastalığının bulunması,
2. klinik gözleme ya da yapılmışsa gelişim testi puanına göre orta ya da ağır derecede zeka geriliği bulunması,
3. anne ve babasının Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı olmaması,
4. ilaç ya da vitamin kullanıyor olması,
5. sadece anne sütü ile besleniyor olmasıdır.

Poliklinikte başka bir hekim tarafından YGB ya da TBB tanısı düşünülerek tarafımıza tekrar değerlendirilmesi için yönlendirilmiş ya da poliklinikte ilk defa tarafımızdan muayene edilmiş çocuklardan kesin tanı konan, araştırmaya dahil olmama ölçütlerini karşılamayan, ailesi çalışmayı anlayıp uyum sağlayabilecek bilişsel düzeye sahip olup çalışma hakkında

birinci elden bilgilendirildikten sonra gönüllü onam formunu imzalayan hastalar araştırmaya dahil edildi.

TBB grubundaki bir erkek çocuk kurumda, diğer tüm çocuklar aileleri yanında kalmaktadır. Araştırma grubuna dahil edilen çocuklarla klinik değerlendirmelerin farklı zamanlarda olmasına dikkat edilerek birkaç kez görüşme yapıldı. Tüm hastalar en az birer defa asistan ve öğretim üyesi doktor tarafından görüldü. Görüşmelerde ayrıntılı tıbbi öykü, gelişim öyküsü ve aile öyküsü alınarak tarafımızdan oluşturulan hasta bilgi formu doldurulduru. Çocukların ailelerinden, çocuğun hastane dışında ailesiyle ve bir çocukla kurduğu ilişkiyi yansıtan video görüntülemeleri yapmaları istendi ve görüntüler değerlendirildi. Görüşmeler esnasında çocuğun bakımvereni ile ayrılmaya ve birleşmeye verdiği tepkilerin gözlemlenmesine yönelik uygulama yapıldı: Hasta çocuk ile iletişim kurulduktan sonra bakımvereninden odadan ayrılması rica edildi, çocuğun ayrılmaya verdiği tepki ve bakımvereni olmaksızın yabancı ile kurduğu iletişim gözlemlendikten sonra bakımveren odaya davet edildi ve çocuğun birleşmeye verdiği tepki gözlemlendi. Klinik değerlendirmeye göre YGB ya da TBB tanısı alan çocukların tanılarını ve tedaviye cevaplarını desteklemek amaçlı Çocukluk Otizmini Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) kullanıldı. Genetik inceleme için kan örnekleri alınan hastalar en az 4 ay olmak üzere takip edilerek çocuğun belirtilerindeki gerileme kaydedildi. İlk ve son görüşmede ÇODÖ uygulandı. Ön planda YGB olduğu düşünülen ancak ÇODÖ puanlamasında belirgin iyileşme saptanan 1 çocuk ve ön planda TBB olduğu düşünülen ancak ÇODÖ puanlamasında belirgin bir iyileşme saptanmayan ve şikayetleri zamanla azalmayan 2 çocuk çalışma dışında bırakıldı.

Kurum çocuğunun hasta bilgi formu bilgi eksikliğinden dolayı doldurulamadı. Diğer çocuklardan TBB olduğu düşünülen çocuklar için DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre patolojik bakım aldığını varsaydığımız durumlar annenin; plansız gebelik, diğer çocuğuyla ilgilenmesi gerektiği, mesleği, fazla ev işi ya da "depresyonu" nedeniyle çocuğuyla yeteri kadar ilgilenemediğini belirtmesi ya da çocuğun günde 5 saatten fazla televizyon izlemesidir. Kontrol grubuna dahil edilen çocuklar bir defa görüldü, hasta bilgi formu ya da ÇODÖ doldurulmadı.

Hastalardan öncelikle MasterAmp Buccal Swab Brushes-Soft Pack Brush ile yanak mukozası sürüntü örneği alındı ve DNA izole edilmeye çalışıldı (n=7). Ancak istenilen miktarda ve saflıkta DNA izole edilemedi. Bu duruma çocukların işlem esnasında ağızlarını açık tutmaya direnmelerinin ve ağız içlerinin yemek artıkları ile dolu olmasının sebebiyet

verdiği düşünüldü. Daha sonraki süreçte hastalardan 4cc kan EDTA içeren mor tüpe alındı. Epigenetik analiz İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genetik Anabilim Dalı laboratuarlarında yürütüldü.

Çalışmaya alınması planlanan çocuklardan ikisinin annesi kan alınmasını istemediği için çalışmaya katılmadı. Öncesinde yanak mukozası sürüntü örneği alınmış 3 çocuğun aileleri kan alınabileceği söylendiğinde takiplerine devam etmedi. Kanı alınmış TBB grubundaki 1 hastanın ailesi ise şehirdışından geldikleri gerekçesiyle takibe devam etmedi ve hasta çalışmadan çıkarıldı.

Deney optimizasyon sürecinde CpG MethylQuest DNA İzolasyon Kiti, CST Forensic DNA Purification Kit ve Methylcode Bisulfite Conversion Kit kullanıldı. Fakat istenilen miktarda ve saflıkta DNA elde edilemediği için Invitrogen PureLink™ Genomik DNA İzolasyon Kiti ve Invitrogen PureLink® PCR Purification Kiti tercih edidi.

Çalışmada hastalardan temin edilen periferik kandan DNA izolasyonu yapıldı. İzole edilen genomik DNA (gDNA), her bireyden eşit miktarda kullanılarak metilasyon spesifik Hpa II endonükleaz enzimiyle CCGG dizilerinden kesildi. Kesilen DNA purifiye edildi. OXTR geninin CpG adası bakımından zengin olan promoter bölgesi 4 primer çifti kullanılarak Kusui ve arkadaşları (2001) tarafından MT1, MT2, MT3, MT4 olarak adlandırılan (99) 4 parça halinde analiz edildi. Her hastada epigenetik analiz ikinci defa tekrar edildi.

DNA İzolasyonu

Çalışmada hastalardan temin edilen periferik kandan DNA izolasyonu yapıldı. İzolasyon için genomik DNA (gDNA) İzolasyon Kiti (Invitrogen PureLink™) kullanıldı. Tüm kan homojen olarak karışması için EDTA'lı tüpleki kan vortekslendi. 200 ul kan örneği 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüplerine alındı. Üzerine proteinleri etkili bir şekilde parçalamak için 20 ul Proteinaz K eklendi. Hücredeki RNA'ları degrede etmek için 20 ul RNase A eklenip vortekslenerek iyice karıştırıldı ve oda sıcaklığında 2 dakika inkübe edildi. 200 ul PureLink Genomik Lysis/Binding Buffer eklenerek iyice pipetaj yapıldı. Proteinlerin iyice parçalanmasını sağlamak için 10 dakika 55^0C 'de inkübe edildi. Lizata 200 ul %100'lük etanol eklendi. 5 sn vortekslenerek iyice karıştırıldı. Filtreli kolonlar toplama tüplerine geçirildi ve mkrosantrifüj tüplerindeki lizat (~640 ul) filtreli kolonlara aktarıldı. Kolon oda ısısında 10.000g'de 1 dakika santrifüj edildi. Toplama tüplerine toplanan sıvı uzaklaştırıldı ve

filtreli kolonlar yeni toplama tüplerine takıldı. 500 ul Wash Buffer 1 eklendi. 10.000g'de 1 dakika santrifüj edildi. Altta biriken sıvı uzaklaştırıldı. Filtreli kolonlara 500 ul Wash Buffer 2 eklendi. Maksimum hızda 3 dakika santrifüjlendi. Filtreli kolonlar 1.5 ml'lik mikrosantrifüj tüplerine geçirildi ve üzerine 50 ul Elution Buffer eklendi. Fitredeki DNA'nın Elution Bufferda iyice çözünmesi için 1 dakika oda ısısında inkübe edildi. Daha sonra kolon maksimum hızda 1.5 dakika santrifüj edildi. Filtre atıldı, DNA mikrosantrüfüj tüpünün altında toplandı. DNA'nın konsantrasyonu ve saflığı Thermo Scientific Nanodrop Spektrofotometre cihazıyla ölçüldü. Mikrosantrüfüj tüpündeki DNA, -20^0C 'de saklandı.

gDNA Kesimi

gDNA kesimi için Invitrogen marka Hap II (Hpa II) restriksiyon endonükleaz enzimi kullanıldı. Toplam hacim 25 ul olacak şekilde 1ug genomik DNA, 1 ul Hpa II enzimi, 2,5 ul 10X Buffer L ve 20,5 ul steril su kullanılarak 37^0C'de 24 saat inkübe edildi. Metilasyon spesifik olan Hpa II enzimi genomdaki metile olmamış CCGG dizilerini tanır ve bu bölgeden genomu keser. Enzimatik kesime maruz bırakılan gDNA %1'lik agaroz jelde elektroforez yapılarak UV jel görüntüleme cihazında görüntülendi. Metile ve metile olmamış kontrol DNA olarak CpGenome™ Universal Methylated DNA ve CpGenome™ Universal Unmethylated DNA Set kullanıldı.

gDNA Purifikasyonu

Kesildiği agaroz jel elektroforezinde görüntülenen gDNA'lar PCR Purifikasyon Kit ile purifiye edildi (Invitrogen PureLink®). Mikrosantrifüj tüpündeki DNA'nın 4 katı kadar hacimde Binding Buffer B2 DNA'ya eklendi, iyice karıştırıldı. Filtreli kolonlar toplama tüplerine geçirildi, örnek filtreli kolonlara aktarıldı. 10.000 g 'de 1 dakika santrifüj edildi. Altta toplanan sıvı atıldı, filtreli kolonlar yeni toplama tüplerine aktarıldı. 650 ul etanol eklenmiş Wash Buffer (W1) kolona eklendi. 10.000 g 'de 1 dakika santrifüj edildi. Toplama tüpüne biriken sıvı atıldı. Filtreli kolon tekrar toplama tüpüne takılıp herhangi bir çözücü eklenmeden en yüksek hızda 2,5 dakika santrifüj edildi. Filtreli kolonlar kitle beraber gelen 1,7 ml'lik mikrosantrifüj tüplerine geçirildi. Kolonlara 50 ul Elution Buffer eklendi, 1 dakika oda ısısında inkübe edildi. Kolon 2 dakika maksimum hızda santrifüj edildi. Mikrosantrifüj tüpünde kesilmiş ve purifiye edilmiş DNA toplanmış oldu. Purifiye edilen gDNA'nın nükleik asit konsantrasyonu ve saflığı Thermo Scientific Nanodrop Spektrofotometre cihazıyla ölçüldü.

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

Toplam hacim 25 ul olmak üzere 10X PCR Buffer, 0.1 mM dNTP mixture, 0.75 mM $MgCl_2^+$, 0.1 uM primer mix, 1 ünite Platinium® Taq DNA Polimeraz, otoklavlanmış distile su ve 50ng/25ul DNA kullanılarak PCR yapıldı. Kesilen DNA 5 dakika 94^0C 'de denature edildi, ve sonra fragmentler 30 siklus 30 saniye 94^0C 'de denaturasyon, 30 saniye 60^0C'de primer bağlanması, 30 saniye 72^0C'de zincir uzaması olacak şekilde çoğaltıldı. PCR ürünlerine %1,5'luk agaroz jelde elektroforez yapıldı ve UV jel görüntüleme cihazında görüntülendi. Çoğaltılan her fragmentin primer dizisi şu şekildedir: MT1 forward AGTTCCCTCCCTCTCGCAGTT, MT1 reverse TCTCACTGGAGCCTCGGTTG; MT2 forward TCCTGTACCCATCCAGCGAC, MT2 reverse GAACCCCTGACTTGCGCTTT; MT3 forward TATCTGGGTCCAAAGCGCAA, MT3 reverse GGAGGGTCAAAATCAGCAACG; MT4 forward GCTATTTGGGGATTTCCGGA, MT4 reverse AGTCCACCCTGAAACAAACCG.

Gereçler:

Hasta Bilgi Formu (EK-2): Çocuğun özgeçmişi, ailesinin sosyodemografik özellikleri, ailesinin soygeçmişi hakkında bazı verileri değerlendirmek amaçlı tarafımızdan hazırlandı. Çocuğun doğum zamanındaki boyu, baş çevresi ailelerin hatırlamakta zorlanmaları üzerine formdan kaldırıldı. Formun kullanılan hali çocuğun doğum tarihi, cinsiyeti, kaçıncı çocuk olarak Dünya'ya geldiği; annenin ve babanın yaşı, doğumdaki yaşı, çalışma durumu, eğitim durumu; anne baba arasında geçimsizlik, akrabalık; annenin daha önceki düşük varlığı, hamilelikte sigara içmesi; hamileliğinin süresi, planlı olması; doğum şekli; infertilite tedavisi varlığı; gebelikte ve doğumda komplikasyon varlığı; ailenin polikliniğe ilk başvuru şikayeti; çocuğun doğum kilosu, ne kadar anne sütü aldığı, ailede otizm ve diğer genetik hastalıkların varlığı şeklinde sorular içermektedir.

Çocukluk Otizmini Derecelendirme Ölçeği (Childhood Autism Rating Scale; CARS) (EK-3): 1986 yılında Schopler ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. 2009 yılında Seçil İncekaş ve Burak Baykara tarafından Türkçe metnin geçerlilik güvenilirliği yapılmıştır. Görüşmeci soruları aileden aldığı bilgiye ve gözlemlerine dayanarak puanlar. Ölçek otizme dair 14 alanda sorular içerir, 15. alan değerlendirmeyi yapan kişinin gözlemine ayrılmıştır. Tüm alanlar 1 ile 4 arasında 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4 şeklinde puanlanır. 1 normal davranışı, 4 ise en şiddetli otistik davranışı tanımlar. 29 ve altında puan alan çocuklarda otizm

düşünülmezken, 30-37 arası puan hafif-orta derecede otizm, 38 ve üzeri puanlar aşırı derecede otistik olarak değerlendirildi (131).

İstatistiksel değerlendirmeler:

Bu çalışmanın verilerine istatistiksel yöntemleri uygulamak amaçlı Windows için SPSS 17 bilgisayar programı kullanılmıştır. Hastaların cinsiyet, doğum şekli, hamileliğin planlı oluşu bakımından karşılaştırılması amaçlı Pearson Ki Kare testi kullanılmıştır. Hastaların yaşı Anova testi ile; doğum kilosu, kaç ay anne sütü aldıkları, anne ve babanın yaşları t-test ile karşılaştırılmıştır. Hastaların anne ve babalarının çalışma durumları, anne ve baba arasında geçimsizlik, akrabalık; hamilelikte sigara kullanımı, infertilite tedavisi varlığı, gebelik veya doğumda komplikasyon varlığı, ailede otizm ya da diğer genetik hastalıklar karşılaştırması bakımından Fisher's Exact Test kullanılmıştır. Hastaların OXTR MT1, MT2, MT3 gen bölgelerinin YGB, TBB, kontrol grubu arasında metilasyon yüzdesi farkı Pearson Ki Kare testi kullanılarak hesaplanmıştır. MT4 gen bölgesinde kontrol grubunda hiç metilasyon bulunmaması nedeniyle istatistiksel değerlendirme uygulanamamıştır. Hangi eksonda olduğuna bakılmaksızın metilasyon bulunup bulunmadığı hesaplaması için Pearson Ki Kare, çalışmanın gruplarında ortalama kaç bölgede metilasyon bulunduğu hesaplaması için Kruskal Wallis testleri kullanılmıştır. Anne ve babaların eğitim durumu, çocuğun doğum sırası, hamilelik süresi, annenin önceki düşük sayısı, ÇODÖ değerlendirmeleri ve metilasyon varlığının ÇODÖ puanları ile karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Araştırmamızın YGB grubuna 28, TBB grubuna 26, kontrol grubuna 19 hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubu çocukların cinsiyet ve yaş özellikleri bilinmektedir, ancak hastalara hasta bilgi formu doldurulmamıştır. Bu nedenle cinsiyet ve yaş hariç özellikler sadece TBB ve YGB gruplarında birbiriyle karşılaştırılmıştır. TBB grubunda bir çocuk kurumda kalmakta olduğu ve bilgilerine ulaşılamadığı için plansız gebelik olduğu varsayılmış ve hasta ÇODÖ puanlaması ile epigenetik sonuçları itibarıyla istatistiksel değerlendirmeye dahil edilmiştir.

Hasta örneklemimizi oluşturan YGB tanısına sahip çocuklarda erkek kız oranı 4,2:1; TBB tanısına sahip çocuklarda erkek kız oranı 8,3:1, kontrol grubunda ise erkek kız oranı 2,8:1'dir. Cinsiyet özellikleri açısından gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p=0,379) (Tablo1).

Tablo1: Araştırma ve kontrol gruplarının cinsiyet özellikleri karşılaştırılması

			Cinsiyet		
			Erkek	Kız	Toplam
Grup İsmi	TBB	N	25	3	28
		%	89,3%	10,7%	100,0%
	YGB	N	21	5	26
		%	80,8%	19,2%	100,0%
	Kontrol	N	14	5	19
		%	73,7%	26,3%	100,0%
Toplam		N	60	13	73
		%	82,2%	17,8%	100,0%
Pearson Ki Kare Değeri		1,938			
p		,379			

Olguların yaş ortalaması TBB grubunda 37,36 ± 9,38 ay; YGB grubunda 39,96 ± 17,08 ay; kontrol grubunda 45,42±24,22 ay'dır. Yaş ortalaması açısından gruplar arası anlamlı fark bulunmamaktadır (Tablo2).

Tablo 2: Araştırma ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları

Çocuğun yaşı (ay)					
Grup	N	Ort	SS	F	p
TBB	28	37,36	9,38	1,286	,283
YGB	26	39,96	17,08		
Kontrol	19	45,42	24,22		

Annenin ve babanın çocuktan kan alınırkenki yaşları, anne ve babanın doğum esnasındaki yaşları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktur (Tablo 3).

Tablo 3: Araştırma gruplarının ebeveyn yaşları karşılaştırılması

	Hasta	Ort	SS	t	p
Anne Yaşı	TBB	31,93	6,45	,152	,880
	YGB	31,69	4,54		
Baba Yaşı	TBB	36,67	7,08	1,055	,296
	YGB	34,81	5,64		
Annenin Doğumdaki Yaşı	TBB	28,70	6,26	,136	,892
	YGB	28,50	4,47		
Babanın Doğum Esnasındaki Yaşı	TBB	33,11	7,09	1,133	,263
	YGB	31,15	5,33		

Anne ve babaların eğitim durumları şu şekilde derecelendirilmiştir: 1- ilkokul ve ortaokul mezunu, 2- lise mezunu, 3- lisans ve lisansüstü mezunları. Ebeveyn eğitim durumları açısından YGB ve TBB grupları arasında anlamlı bir farklılık yoktur (Tablo 4).

Tablo 4: Araştırma gruplarının ebeveyn eğitim düzeylerinin karşılaştırılması

Hasta Grubu		Anne Eğitim Düzeyi	Baba Eğitim Düzeyi
TBB	N	27	27
	Ort	1,85	1,85
	SS	,907	,818
	Ortanca	2,00	2,00
YGB	N	26	26
	Ort	1,42	1,73
	SS	,809	,874
	Ortanca	1,00	1,00
	Z	-1,761	-,614
	P	,078	,539

YGB ve TBB gruplarında anne ve babaların çalışma oranları arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır (Tablo 5).

Tablo 5: Araştırma gruplarının çalışan ebeveyn oranları karşılaştırılması

		Çalışan Anne Oranı	Çalışan Baba Oranı
TBB	N	4	26
	%	14,8%	96,3%
YGB	N	6	25
	%	23,1%	96,2%
	P	,501	1,000

Anne baba arasındaki geçimsizlik YGB grubunda fazla, anne baba arasında akrabalık YGB grubunda bulunmazken TBB grubunda fazla; annenin hamilelikte sigara kullanımı, doğum şekli bakımından sezaryenle doğum, infertilite tedavisi varlığı, gebelikte komplikasyon varlığı, plansız gebelik varlığı YGB grubunda fazla; ailede otizm TBB grubunda görülmezken YGB grubunda fazla, diğer genetik hastalıklar TBB grubunda fazla gözlemlenmiştir. Ancak tüm bu veriler bakımından YGB ve TBB grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 6).

Tablo 6: YGB ve TBB etyolojisinde adı geçen bazı çevresel risk etkenleri bakımından karşılaştırma

	TBB	YGB	p
Anne-baba arası geçimsizlik	3,70%	7,70%	,610
Anne baba arası akrabalık	7,40%	0%	,491
Hamilelikte sigara	11,10%	15,40%	,704
Sezaryanle doğum	40,70%	46,20%	,691
Infertilite tedavisi	3,70%	7,70%	,610
Gebelikte veya doğumda komplikasyon	11,10%	26,90%	,175
Plansız gebelik	39,30%	53,80%	,284
Ailede Otizm	0%	7,70%	,236
Ailede diğer genetik hastalık	12,50%	11,10%	1,000

TBB grubundaki çocukların doğum kilosu 3380 ±521,30 gram, YGB grubundaki çocukların doğum kilosu 3169,23±543,28 gramdır. Doğum kiloları açısından gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamıştır. TBB grubundaki çocuklar bebeklik döneminde 11,56±7,91 ay anne sütü, YGB grubundaki çocuklar 10,35 ±10,64 ay anne sütü almışlardır. Gruplar arası anne sütü alımında anlamlı fark bulunmamaktadır (Tablo 7).

Tablo 7: Araştırma gruplarının anne sütü alımı, doğum kilosu bakımından karşılaştırılması

	Hasta	Ortalama	SS	t	P
Anne Sütü Alımı (ay)	TBB	11,56	7,91	,381	,706
	YGB	10,35	10,64		
Doğum Kilosu (gram)	TBB	3380,00	521,30	1,078	,290
	YGB	3169,23	543,28		

Çocuğun kaçıncı çocuk olarak Dünya'ya geldiği, gebelik süresi ve annenin daha önceki düşük sayısı bakımından gruplar arası anlamlı farklılık bulunmamaktadır (Tablo8).

Tablo 8: Araştırma gruplarının doğum sırası, gebelik süresi ve annenin önceki düşük sayısı bakımından karşılaştırılması

Hasta Grubu		Doğum Sırası	Hamilelik Süresi	Annede düsük sayisi
TBB	N	27	27	27
	Ort	1,41	1,96	,07
	SS	,636	,338	,267
	Ortanca	1,00	2,00	,00
YGB	N	26	26	26
	Ort	1,69	2,00	,15
	SS	,788	,283	,368
	Ortanca	1,50	2,00	,00
	Z	-1,374	-,439	-,908
	P	,169	,661	,364

YGB ve TBB grubu hastaların ebeveynleri, polikliniğe çocuklarında konuşma geriliği ya da seslenince bakmama ve göz teması kurmama şeklinde ilgisizlik olmasını farketmeleri üzerine başvurduklarını belirtmektedir. Diğer şikeyetler TBB grubunda bulunmadığı için istatistiki değerlendirme ilk iki şikayet için uygulanmıştır. Hastaların polikliniğe ilk başvuru şikayetleri arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p=0,059) (Tablo 9).

Tablo 9: Araştırma grupları hastalarının polikliniğe ilk başvuru şikayetleri bakımından karşılaştırılması

		Ilk Basvuru Sikayeti		
		Konuşma geriliği	İlgisizlik	diğer
TBB	N	13	15	0
	%	46,4%	53,6%	,0%
YGB	N	18	7	1
	%	69,2%	26,9%	3,8%

ÇODÖ puanlaması sonucu hastalar otistik değil, hafif orta otistik, ağır otistik olarak 3 gruba ayrılmaktadır. YGB grubu çocuklar ÇODÖ puanlamasına göre TBB grubu çocuklara nazaran daha yüksek puanlar almışlar ve bu fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 10).

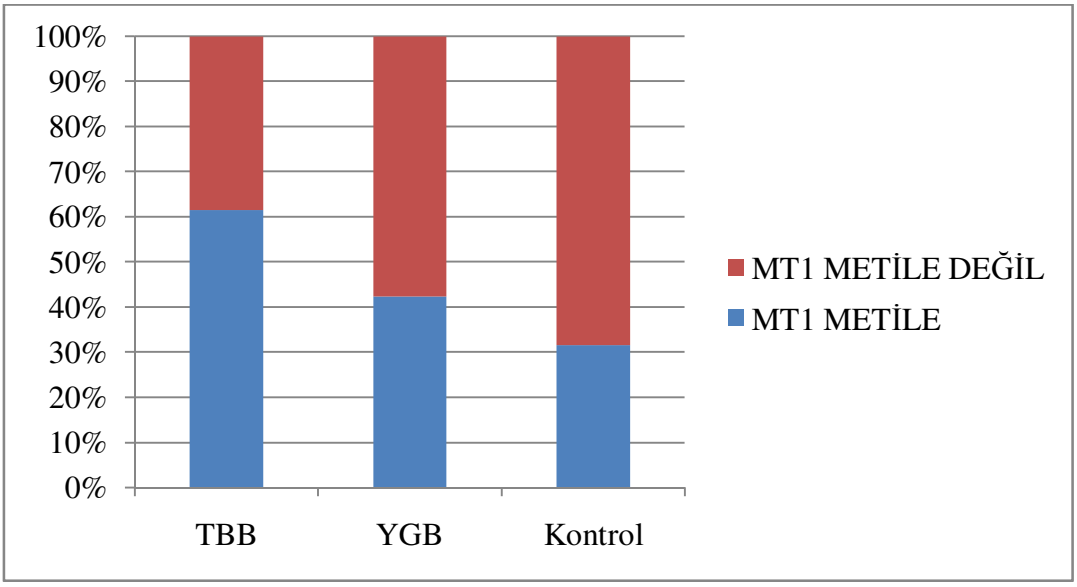
Tablo 10: Araştırma gruplarının ÇODÖ puanlaması

Hasta Grubu		ÇODÖ
TBB	N	28
	Ort	1,96
	SS	,637
	Ortanca	2,00
YGB	N	26
	Ort	2,42
	SS	,758
	Ortanca	3,00
	Z	-2,471
	P	,013

Genetik analiz:

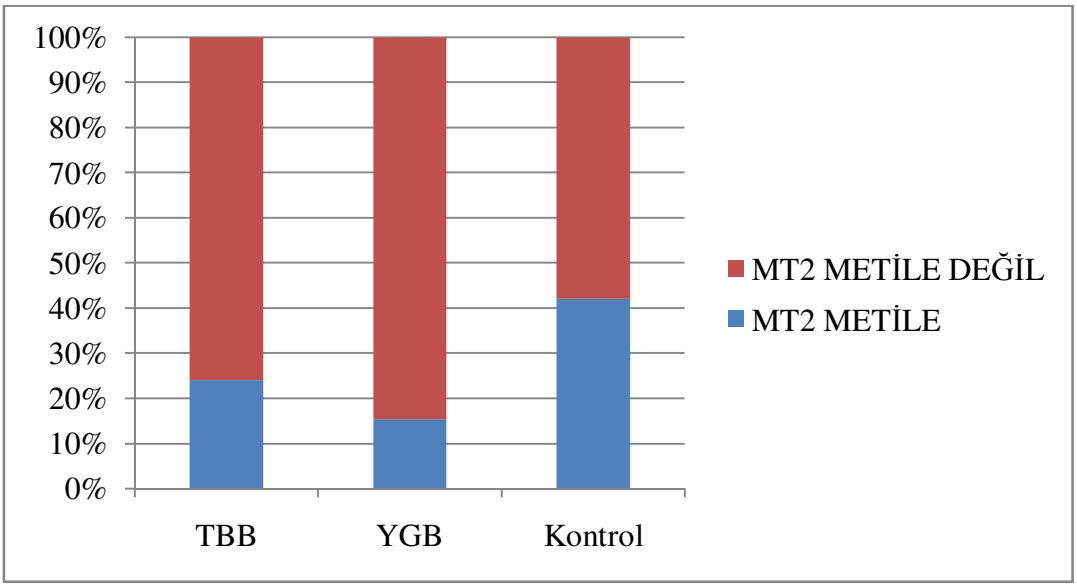
Hastaların OXTR MT1, MT2, MT3, MT4 bölgeleri metilasyon varlığı açısından incelenmiştir. MT1 eksonunda TBB hastalarının %61,5'i, YGB hastalarının %42,3'ü, kontrol grubunun %31,6'sında metilasyon varlığı saptanmıştır (Ki kare değeri=4,248; p=0,120) (Grafik 1).

Grafik 1. Araştırma ve kontrol gruplarının OXTR MT1 metilasyon oranları



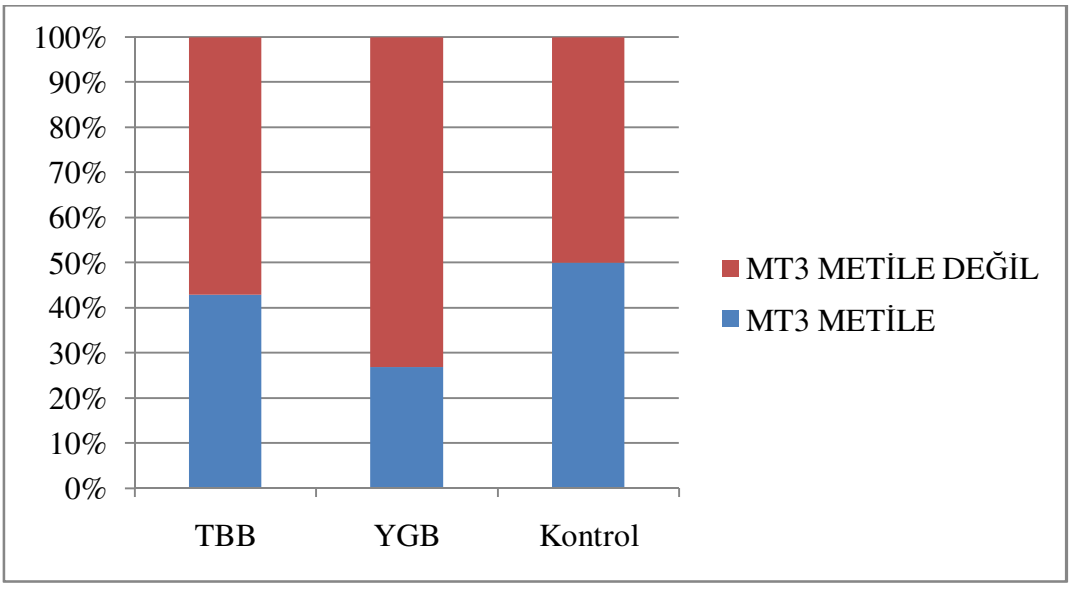
OXTR MT2 eksonunda TBB hastalarının %24'ünde, YGB hastalarının %15,4'ünde, kontrol grubunun %42,1'inde metilasyon varlığı satanmıştır (Ki kare değeri=4,163; p=0,125) (Grafik 2).

Grafik 2. Araştırma ve kontrol gruplarının OXTR MT2 metilasyon oranları



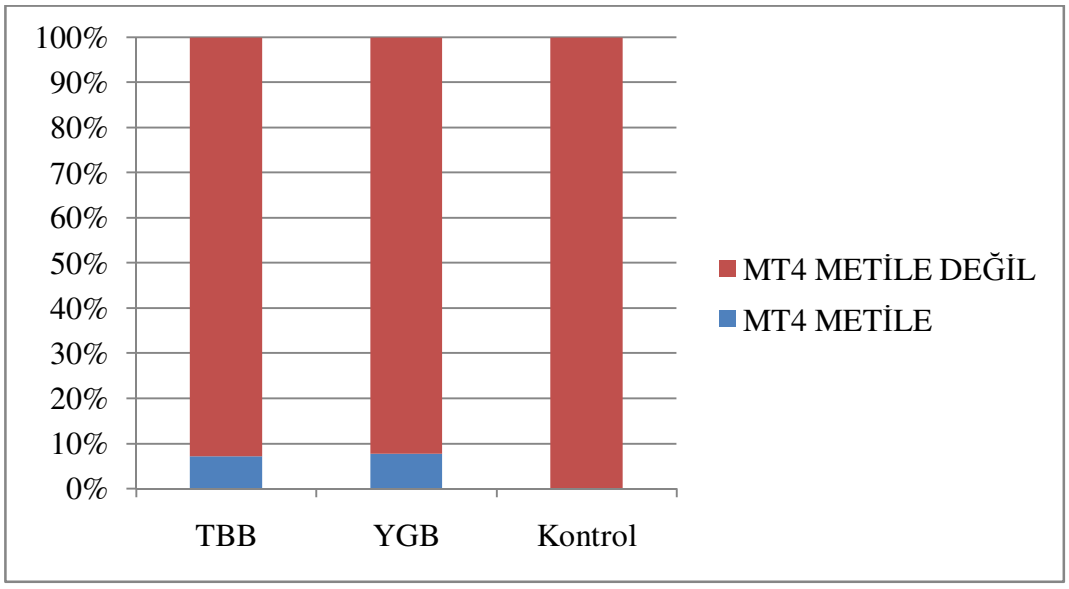
OXTR MT3 eksonunda TBB hastalarının %42,9'unda, YGB hastalarının %26,9'unda, kontrol grubunun %50'sinde metilasyon varlığı satanmıştır (Ki kare değeri=2,687; p=0,261) (Grafik 3).

Grafik 3. Araştırma ve kontrol gruplarının OXTR MT3 metilasyon oranları



OXTR MT4 eksonunda TBB hastalarının %7,1'inde, YGB hastalarının %7,7'sinde, kontrol grubunun hiçbirinde metilasyon varlığı saptanmıştır. Kontrol grubunda metile bölge saptanmadığından dolayı istatistiksel yöntem uygulanamamıştır. (Grafik 4).

Grafik 4. Araştırma ve kontrol gruplarının OXTR MT4 metilasyon oranları



TBB ve YGB hastaları ve kontrol grubu çocuklarda ortalama kaç metile bölge olduğu bakımından anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,215) (Tablo 11).

Tablo 11. Araştırma ve kontrol gruplarının ortalama OXTR metile bölge sayıları

No	N	Ort	SS	Ortanca
TBB	25	1,44	1,04	1,00
YGB	26	0,92	0,98	1,00
Kontrol	18	1,22	1,17	1,00
Ki kare değeri	3,079			
p	,215			

Çocukların kaç OXTR bölgesinde olduğuna bakılmaksızın metilasyon varlığı açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p=0,100) (Tablo 12).

Tablo 12. Araştırma ve kontrol gruplarının OXTR metilasyon varlığı

		Metilasyon yok	Metilasyon var
TBB	N	4	21
	%	16,0%	84,0%
YGB	N	11	15
	%	42,3%	57,7%
Kontrol	N	7	11
	%	38,9%	61,1%
Pearson Ki Kare değeri	4,612		
p	,100		

En az 1 metile OXTR bölgesi bulunan çocukların ÇODÖ puanları hiç metilasyon saptanmamış çocukların ÇODÖ puanları ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmamaktadır (Tablo 13).

Tablo 13. Araştırma gruplarının OXTR metilasyon varlığı ve ÇODÖ ilişkisi

		ÇODÖ					
	Metilasyon	N	Ort	SS	Ortanca		
MT1	Yok	25	2,36	,757	3,00	Z	-1,548
	Var	27	2,07	,675	2,00	p	,122
MT2	Yok	41	2,20	,715	2,00	Z	-,051
	Var	10	2,20	,789	2,00	p	,959
MT3	Yok	35	2,23	,731	2,00	Z	-,607
	Var	19	2,11	,737	2,00	p	,544
MT4	Yok	50	2,22	,737	2,00	Z	-1,321
	Var	4	1,75	,500	2,00	p	,186

TARTIŞMA

Bu çalışmada 28 YGB, 26 TBB bulunan ve 19 otistik fenotipi bulunmayan hastadan elde edilen genetik materyal oksitosin reseptör geni metilasyonu bakımından karşılaştırılmıştır. Bulgularımızın TBB ve YGB arasındaki benzerliğe vurgu yapması ve kesin tedavisi henüz mümkün olmayan YGB'nin oksitosin sisteminin de adı geçtiği etyolojisine ve tedavisine katkı sağlayabileceği düşünülmüştür. Araştırmamızın hipotezi, oksitosin reseptör geninde metilasyon varlığının oksitosin reseptörü işlevselliğini azaltarak hastalarda otistik fenotipe yol açabileceğidir. Ancak gruplar arası metilasyon yüzdesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir.

YGB ve TBB hastaları çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları polikliniklerine özellikle ilk beş yaş içerisinde başvurmaktadır. YGB ve Amerikan Psikiyatri Birliği'nin ketlenmiş ve ketlenmemiş olarak iki gruba ayırdığı TBB karşılıklı sosyal ilişki ve iletişim becerilerindeki bozukluklarla seyreder (1-3). Öyle ki, Green (2003) TBB'nin isminin sosyal bozukluk sendromu olarak değiştirilmesini önermiştir (77). YGB ve ketlenmiş tip TBB hastaları göz teması kurmada kısıtlılık, ortak dikkat azlığı, dil gelişiminde gecikme, tekrarlayıcı konuşma ve davranışlar gibi benzer belirtilerle polikliniğe getirilmektedir (5). Bu benzer klinik görünüm bize altta yatan nedenin ortak bir noktası olabileceğini düşündürmüştür. Yazında bağlanma, affekt ve otizm kavramları kimi zaman beraber kullanılmaktadır. YGB grubu hastalıkların prototipi olan otistik bozukluk tanımı ilk defa Leo Kanner tarafından kullanılmıştır. Otizm terimini, şizofreni hastalığında 'ben merkezci düşünme' anlamında kullanan Eugen Bleuler'den alan Kanner 1943'te "affektif bağlantının otistik bozuklukları" olarak adlandırdığı hastaların affekt yetersizliği ile Dünya'ya gelmiş olabileceklerini belirtmiştir (43). Daha sonra bir dönem YGB etyolojisinde, bazı araştırmacılar YGB ve affekt yetersizliğinin benzer görünümünden dolayı, çocuğun emosyonel ihtiyaçlarına karşılık veremeyen ebeveynlerin rolü olduğunu düşünmüştür ancak bu görüş bugün geçerliliğini yitirmiştir (34). Otistik kavramı ile patolojik durumların tanımlanmasından önce Margaret Mahler çocuğun normal gelişiminin bir evresi olarak otistik dönemden bahsetmiştir (17). 3-11 yaş arasındaki çocukları gözlemleyerek zihinsel işlevler üzerine bir kuram geliştiren Jean Piaget de çocukların düşünme biçiminin Bleuler'in otistik düşünmesine benzediğini belirtir. Egosantrik düşünme adını verdiği bu düşünme tarzına göre çocuk düşüncesi; başkalarına anlatmayı gerektirmez ve somuttur. Çocuk tek bir düşünce ile

yetinir, düşüncesinin doğruluğuna inanmakta katıdır, zamirlerin kullanımında zorlanabilir, düşündüğünü tutarlı ve düzenli anlatamayabilir. Çocukta 3 yaş sonrası zamanla nedensellik, kendisinin ve başkalarının niyetinin farklı olabileceği fikri oluşur. Konuşması, başlangıçta monolog ve ekolali içerebilir. Çocukta ben ile dış dünya arasındaki karşılıklılık geliştikçe taklit başlar (15,16). Çocuk karşısındakini taklit edebilmek ve niyetini okuyabilmek için belli bir ruhsal olgunluk dönemine gelmelidir. Bu karşılıklı ilişki Melanie Klein tarafından projektif identifikasyon olarak adlandırılır (17). Donald Meltzer otistik çocukların iki boyutlu ruhsal yapıları olduğunu ve bu nedenle projektif identifikasyon yapacak bir yerin olmadığını, otistlerin adezif identifikasyon gerçekleştirdiğini düşünür. Otistikler dış Dünya'yı kendi değil başkalarının değerleri ile yorumlarlar (68). Baron-Cohen daha sonra bu bilgileri Zihin Kuramı adı altında kuramlaştırmış ve YGB'de zihin kuramının hasarlı olduğunu varsaymıştır (66).

Spitz, bebeklerde annenin yokluğu sonucu oluşan; tepkisizlik, donukluk, ağlama, apati, gelişimsel gerilik, uykusuzluk, heraketlerde yavaşlama, içe çekilme, yeme reddi, korkulu, üzüntülü görünümle karakterize anaklitik depresyon adını verdiği bir tablo tanımlamıştır. Bu tablonun annenin geri dönmesi ile geri dönüşümlü olduğunu belirterek bebeğin esnek yapısını vurgulamıştır (18). Bowlby, anne-bebek ilişkisini 'bağlanma' adı altında kuramlaştırmıştır. Bebeğin annesiyle etkileşim aramada aktif olması; annenin, annelik davranışının bebeğin bağlanma davranışıyla karşılıklı ve bebeğin işaretlerine cevaben duyarlı olması ile mümkündür. Annenin bir süreliğine kaybı çocukta anneye yapışma ya da anneyi reddetme ile sonuçlanabilir (19). Doğuştan getirilen otistik refleksif yapı çevreden gelen uyaranlarla kırılabilir ve bu dönemde çocuk çevreden gelen uyaranlar karşısında esnektir. Annenin yokluğu ya da işlevinin yetersiz oluşu bebeğin hisleriyle ve gerçeklikle başetmesini zorlaştırabilir, kendini geri çekmesine yol açabilir. Stern'in tanımladığı karşılık veremeyen, affektif hassas ayarı yapamayan, Bion'un tanımladığı alfa işlevi yetersiz annelerde yetersiz annelik işlevinden bahsedebiliriz. Zaten bebeğin işaretlerine duyarsız anne bir nevi yok gibidir. Çocuk annesini "reddedebilir"; sesine, görüntüsüne tepki vermeyebilir. Bu tablo Spitz'in tanımladığı anaklitik depresyonun hafif bir şekline benzemektedir. Meltzer'in bahsettiği iki boyutlu yapıdan üç boyutlu yapıya geçerken birtakım genetik ve çevresel etkenler süreçte etkili olabilir. Bazı çevresel etkenlerin oldukça uyarıcı olmasına rağmen genetik etkenlerin baskın olması halinde kronik bir hastalık olan YGB'nin; biyolojik yatkınlıkların varlığında uygun kalitedeki ruhsal uyaranların yetersiz olması halinde YGB'ye benzeyen TBB'nin ortaya çıkabileceğini varsaymaktayız. Ketlenmiş tip TBB'de bağlanma sistemi baskılanmış, bebekte annesiyle rahatlamayı arama davranışı gelişmemektedir (73). Bu

çocuklar büyüdükçe soyut düşünmekte, zamirlerin doğru kullanımında zorlanabilir, empati kuramayabilir, spontan konuşması az olabilir, konuşması ekolaliler içerebilir. Minnis ve arkadaşları (2006) Stern'in tanımladığı intersubjektiflik probleminin ketlenmiş tip TBB'nin etyolojisinde rol oynayabileceğini, bu nedenle bu çocukların annesiyle rahatsız edici bir iletişim yaşadığını ve reddedici tavır sergilediğini düşündüklerini belirtmiştir (76). Araştırmamızda çeşitli gelişim kuramları ve çalışmalardan esinlenilerek, otistik fenotip meydana getiren bu iki hastalığın etyolojisinde ortak bir etken bulunabileceği varsayılmıştır.

YGB ve TBB'nin benzer belirtiler gösterdiği, bağlanma bozukluklarında otistik fenotip meydana gelebileceği araştırmacıların dikkatini çekmektedir. Richters ve Volkmar (1994) yoksunluk halinde büyümüş çocuklarda otizmin de özelliği olan sosyal geri çekilme, stereotipi ve dil gecikmesi görülebileceğini belirtmiştir (74). Rutter ve arkadaşları (1999) Romanyadaki kurumlardan İngiltere'ye getirilerek evlat edinilen çocukları dahil ettiği ERA çalışmasındaki YGB olmayan ancak otistik belirtiler gösteren 11 çocuğu "sanki otistik" olarak adlandırmıştır. Bu 11 çocuğun hepsinde seçici arkadaş edinme, sosyal karşılıklılık, empati, göz kontağı, mimik, oyun, karşılıklı konuşma ve dil gelişimi kusurları şeklinde sosyal ilişki ve iletişim zorlukları; çoğunda ise sallanma ve stereotipik özellikler ve dokunma ile koklama başta olmak üzere duyularla aşırı meşguliyet ve kısıtlı ilgi alanı gözlemlenmiştir (81). Belirtilerdeki bu benzerlik bazı araştırmacıları YGB ve TBB'yi başka açılardan karşılaştırmalarına neden olmuştur. İki hastalığı Sadıq, Minnis ve arkadaşları (2012) dilin pragmatik kullanımı bakımından (80), Mukaddes ve arkadaşları (2004) tedaviye yanıt bakımından birbiriyle karşılaştırmıştır (79). Bildiğimiz kadarıyla ilk defa iki hastalık etyolojide rol oynayabilecek biyolojik bir etken bakımından karşılaştırılmaktadır.

Her iki hastalıkta da şikayetlerin çocukluğun ilk yaşları içinde başlaması, hastalığın kökeninin erken gelişimsel dönemde yattığını düşündürmektedir. Çoğu psikiyatrik hastalıkta olduğu gibi YGB ve bağlanma davranışı etyolojisinde çok sayıda genetik ve çevresel etkenin birlikte rol oynadığı düşünülmektedir (2,20). YGB psikiyatrik hastalıklar içinde en yüksek kalıtımsallığa sahip hastalıklardan biridir (2). Hastalığın altında yatan nedenin bilindiği, yani tek gen defekti ya da kromozom anomalileri saptanabilen hastaların %10-20 oranını geçmediği düşünülmektedir. Dolayısıyla hastaların çoğunda altta yatan neden bilinmemektedir. Hastalarda ve ailelerinde yapılan genetik çalışmalar sonucu YGB'nin multifaktöriyel kalıtım tipine uyan multigenetik ve poligenik bir hastalık olduğu düşünülmektedir (10,11). Otizme yatkınlık oluşturabilecek OXTR dahil 100'den fazla gen saptanmıştır. Bu genlerin işlev bozukluğunun başlıca sebepleri genlerdeki kalıtımsal ya da de

novo mutasyonlar, tek nükleotid polimorfizmleri (SNP), allelik varyasyonlar, kopya sayısı farklılıkları (CNV)'dır (2,10,36). Bir dönem Bowlby ile çalışan Mary Ainsworth'un geliştirdiği yabancı durum testi (YDT) ile bebeklerde 4 tip bağlanma davranışından bahsedilmektedir: Güvenli bağlanma, güvensiz- kaçıngan bağlanma, güvensiz- kaygılı ambivalan/ dirençli bağlanma, dezorganize bağlanma. Anneleriyle biraraya geldiklerinde donakalmadan stereotipik hareketlere kadar varabilen farklı davranış örüntüleri sergileyen dezorganize bağlanan bebeklerin ileri dönemde psikopatoloji geliştirme riski en yüksektir (3,17). Bağlanma tipleri ve TBB tam olarak aynı anlama gelmemektedir (22) ancak bildiğimiz kadarıyla TBB'da yapılmış bir genetik çalışma bulunmamaktadır. Bowlby bağlanmayı genetik alt yapısı olan bir sistem olarak düşünmüştür (19). Bağlanma davranışı üzerine yapılan genetik çalışmalarda DRD4 7 tekrarlı alleli, DRD4 7 tekrarlı alleli ve -521 T SNP birlikteliği, 5-HTT kısa allel polimorfizmi dezorganize bağlanma davranışı ile ilişkilendirilmiştir. DRD4'ün 7 tekrarlı varyantı 4 tekrarlı varyantına göre, -521 T varyantının C varyantına göre; 5HTT kısa alleli uzun alleline göre daha az transkripsiyona ve translasyona dolayısıyla düşük reseptör etkinliğine neden olmaktadır (92,93,96).

Genlerin çevresel etkenlerle nasıl etkileşim halinde olarak bu hastalıkları meydana getirdiği kesin olarak bilinmemektedir. Varsayımlardan biri çocukların erken hayatta epigenetik değişikliklere maruz kalmış olabileceğidir (14). Epigenetik, DNA'nın nükleotid dizisinde herhangi bir değişim olmadan DNA ve histon proteinlerindeki değişiklikler sonucu gen işlevinde ortaya çıkan değişiklikler olarak tanımlanmaktadır (13). Bu işleyişlerin en sık görülenlerinden biri olan DNA metilasyonu, DNA metiltransferazlar tarafından CpG dinükleotidlerindeki sitozine bir metil grubu transferinin katalizlenmesiyle gen sessizleşmesine neden olmaktadır. Bu değişiklikler geri dönüşümlü ya da kalıcı olabilmekte hatta kalıtılabilmektedir (12). Otizm etyolojisinde epigenetik işleyişlerin rol oynuyor olabileceği hipotezi RORA, MECP2, OXTR genlerinde saptanan hipermetilasyon bulgularıyla desteklenmektedir (33,63,64).

TBB'de de benzer bir epigenetik işleyiş olduğunu, nukleotid dizisinde değişiklik olmadığını, yetersiz annelik işlevi gibi çevresel etkenlerin gen ekspresyonunu azalttığını varsaymaktayız. Bu nedenle epigenetik bir çalışma olarak planlanan araştırmamızda, oksitosinin ya da oksitosin reseptörünün, bağlanma davranışı ve otizmde rol oynadığına ve otizmin tedavisinde kullanılabileceğine dair veriler (23) nedeniyle oksitosin reseptörü genine bakılması tercih edilmiştir. Oksitosinin sıçanlarda annelik davranışının başlatılmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir (25). Dişi kır sıçanlarının beyin ventrikullerine oksitosin

infuzyonu sonrası sıçanların tek bir eş ile vakit geçirmeyi tercih etmeleri artmakta, bu durum oksitosin antagonisti ile bloke edilebilmektedir (107). Anne sıçanların özellikle yavruları için, örneğin yuvaya yaklaşan yabancı hayvan gibi bir tehlike söz konusu olduğunda belirgin biçimde saldırganlaşmaları oksitosinin amigdalanın ve hipotalamus üzerindeki etkileri ile ilişkilendirilmiştir (104). Oksitosin sisteminde görevli genleri işlevsiz hale getirilmiş OTKO, OTRKO, CD38KO farelerde gözlemlenen annelik davranışının normal ya da vahşi farelere göre daha zayıf olduğu, annesinden sepere edilirken normal ve vahşi farelere göre ayrılmaya tepki olarak daha az ultrasonik vokalizasyon çıkardığı, kokusal araştırma ve sosyal olmayan hafıza normal iken sosyal tanımanın gerçekleşmediği saptanmıştır. Oksitosinin kalabalık gruplar halinde yaşayan hayvanlarda annenin kendi çocuğunu ayırdetmesinde de rol oynadığı düşünülmektedir (30,102-106). Doğurmamış koyunlarda östradiol ve progesteron enjekte edildikten sonra vajinoservikal uyarı ile oksitosin salınımı arttırılmakta ve annelik davranışları başlatılabilmektedir (30). Emme, dokunma gibi somatosensoriyal uyarılar ile bebeğin sesi ya da görüntüsünün annede oksitosin salınımını arttırdığı bilinmektedir. (23). Bağlanma ölçeklerine göre güvenli bağlanma paternine sahip annelerin, güvensiz bağlanma paternine sahip annelere göre bebeği ile iletişim kurduktan sonra kan oksitosin değerleri daha yüksek saptanmıştır (89). Sağlıklı insanlara oksitosin hormonu dışarıdan verilerek yapılan çalışmalarda, oksitosinin güvenli bağlanmayı (112), yüzün önemli üç bölgesine (göz, burun-ağız, alın-yanaklar) daha sık ve uzun süreli bakmayı (27), gözlerden sosyal ipuçlarını okumayı arttırdığı tespit edilmiştir (28). Otistik çocukların ise kan örneklerinde oksitosin miktarı düşük, oksitosin prekürsörlerinin miktarı ise yüksek bulunmuştur (117,118). Oksitosinin sosyal etkileşim ve anne-bebek bağlanmasında rolü olduğuna dair bu veriler nedeniyle YGB gibi TBB'de de rolü olabileceğini varsaydık.

TBB hastalığına sahip çocuklarda OXTR metilasyonuna dair bir çalışma bildiğimiz kadarıyla bulunmamaktadır. YGB hastalarında OXTR'de hipermetilasyon ve genin ürünü olan oksitosin reseptörünün az üretildiği saptanmıştır. Gregory ve arkadaşları (2009) multipleks ailelerden akrabalığı olmayan 119 otistik hastada 113 CNV incelemiştir. 3p25.3 bölgesinde 0.7 Mb delesyon bulunan bir hasta ileri incelemeye tabi tutulmuştur. Hastaya delesyonun annesinden kalıtıldığının saptanması ve otistik kardeşinde delesyon bulunması üzerine hastanın kendisi, babası, annesi ve kardeşinde 1,2,3. ekson ve 3. intronda OXTR metilasyonuna bakılmıştır. Aile bireylerinde 3. intronda transkripsiyon başlama bölgelerine yakınlığına göre -959, -934, -924, -901, -860 bölgelerinde hipermetilasyon saptanması üzerine araştırma örneklemi genişletilmiştir. 10'u erkek 10'u kız 20 otistik bozukluk ve YGB,BTA

bulunan hastayı 20 fenotipi normal kişiyle bu 5 bölgenin metilasyonu bakımından karşılaştırmışlar, otistiklerde 3 bölgede (-860, -934, -959) hipermetilasyon saptamışlardır (p=0,0009, p=0,0081, p=0,0026). Bunun üzerine bir de postmortem temporal kortekste çalışma planlayan araştırmacılar 4-30 yaş arası yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş 8 otistik 8 normal kişinin -860, -901, -924, -934 bölgelerinde hipermetilasyon saptamıştır (p=0,0251, p=0,0149, p=0,0448, p=0,0233). Bunların arasından 4 otistik 4 normal kişinin -934 bölgesinin kodladığı protein ürününün azalmış olduğu tespit edilmiştir (p=0,0389). Bu bulgu OXTR'nin in utero ilk haftalarda metilasyona uğrayarak otizme yol açabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Çalışılan bölgeler Kusui ve arkadaşlarının OXTR'de MT2 olarak tanımladığı bölgeye denk düşmektedir (33). Biz araştırmamızda Kusui ve arkadaşlarının MT1, MT2, MT3, MT4 olarak adlandırdığı bölgeleri (99) inceledik. Araştırmamızda MT1'de TBB grubunda (%61,5), YGB grubundan (%42,3) ve kontrol grubundan (%31,6) daha fazla metilasyon bulunduğu gösterilmiştir. MT4'de YGB (%7,7) ve TBB (%7,1) gruplarında kontrol grubuna (%0) göre daha fazla metilasyon saptanmıştır. MT2 ve MT3 bölgelerinde ise kontrol grubu YGB ve TBB gruplarına göre daha fazla metilasyon göstermektedir. Hangi bölgede bulunduğuna bakılmaksızın TBB grubu çocuklar (%84), YGB (%57,7) ve kontrol grubuna (%61,1) göre daha fazla metile gen bölgesi barındırmaktadır. Ancak tüm bu veriler istatistiksel olarak anlamlı gözükmemektedir. Araştırmamızın sonuçları MT2 bölgesinde Gregory ve arkadaşlarının bahsi geçen çalışmasının sonuçları ile çelişmektedir. Bu durum her iki çalışmada da örneklem gruplarının küçük olmasına ve araştırılan çocukların farklı etnik gruplardan olmasına bağlanmıştır.

YGB hastalarında bildiğimiz kadarıyla OXTR metilasyonunu inceleyen başka bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak YGB etyolojisinde oksitosin sisteminin rol oynadığına dair başka genetik çalışmalar mevcuttur. Ylisaukko-oja ve arkadaşları (2006) 314 Finli aile ile yaptıkları tüm genom bağlantı çalışmasında 3p25'e yakın bir sinyal saptayarak OXTR'yi otizm etyolojisinde aday gen haline getirmişlerdir (31). Kimi araştırmacılar OXTR geninde bazı SNP'lerin otizm riskini anlamlı derecede arttırabileceğini saptamışlardır (119-124,126). Ancak anlamlı bir ilişki saptamayan çalışmalar da mevcuttur (125). SNP'lerin OXTR'ye transkripsiyon faktörlerinin bağlanmasını etkileyerek genin ekspresyonunu değiştirebileceği varsayılmıştır. Çelişkili sonuçların örneklem gruplarının arasındaki genetik çeşitlilikten (örn. etnik yapıya bağlı) olduğu düşünülmektedir. Bildiğimiz kadarıyla çocuklarda bağlanma davranışı ve OXTR ile ilgili tek genetik çalışma Chen ve arkadaşları (2011) tarafından yapılmıştır. Çalışmada 12-16 aylık 176 sağlıklı bebek 'beyaz ve ispanyol kökenli olmayanlar'

ve diğerleri olarak iki gruba ayrılmıştır. Her iki grup bebek YDT'ye göre güvenli ve güvensiz bağlanan olarak tekrar ikişer grupta incelenmiş ve elde edilen DNA'da OXTR 3.intronunda kodlanmayan rs2254298 ve rs53576 incelenmiştir. Güvenli bağlanma tipi, beyaz olmayanlarda ve ispanyol kökenlilerde rs2254298A alleli ile ilişkili bulunmuştur (115).

Her iki hasta grubuna otistik fenotip olarak adlandırılan göz teması kurmama, sözel ve sözel olmayan iletişimde gerilik, seslenince bakmama, yaşıtlarına karşı ilgisizlik bulunan çocuklar dahil edilmiştir. Bu özellikler ketlenmemiş tip TBB'den ziyade ketlenmiş tip TBB hastalarında gözlemlendiği için TBB grubuna sadece ketlenmiş tip dahil edilmiştir. Stereotipi, kısıtlı ilgi alanı TBB hastalarında sık gözlemlenmediği için (3) ortak belirti olarak aranmamıştır. Bu nedenle YGB grubuna Otistik bozukluk ve YGB,BTA grubu hastalıklar birbirinden ayrılmadan dahil edilmiştir. Çalışmamızda iki grubun ilk başvuru şikayetleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmaması (p=0,059) otistik fenotip açısından grupların eşleştirilmiş olduğunu desteklemiştir.

Araştırmalarda YGB hastalarının tanı ve tedavi izleminde yardımcı araçlar kullanılmaktadır (34). Çalışmamızda YGB hastalarında ÇODÖ tanıya ve gelişimlerini izlemeye yardımcı araç olarak kullanılmıştır. Ülkemizde TBB tanısına yardımcı olabilecek geçerliliği ve güvenilirliği yapılmış bir ölçek bulunmamaktadır. Türkçe'ye uyarlanmış bağlanma davranışları sınıflandırma seti isminde bebekler ve okul öncesi çocuklarının bağlanma davranışlarını ölçen bir uygulama bulunmaktadır ancak uygulama evde gözlem içerdiği için tercih edilmemiştir. Bağlanma davranışını ölçen başka ölçeklerin İngilizce'den çevrilmesi planlanmış ancak özellikle 3 yaş civarı çocuklar için uygun bir ölçek bulunamamıştır. Sadıq, Minnis ve arkadaşları (2012) YGB ve TBB'yi dilin pragmatik kullanımı bakımından karşılaştırdıkları çalışmalarında 2 grup çocuğa da ADI-R isimli otizm ölçeği uygulamışlardır. Bu çalışmada ölçekten TBB olan çocukların az bir kısmı hepsinde, %60'dan fazlası dilin kullanımı ve sosyal ilişki becerilerinde, %46'sı karşılıklı iletişimde, %20'si tekrarlayıcı ve stereotipik davranışlarda tam puan almıştır. Araştırmacılar TBB grubu çocukların ölçek puanlamasında YGB grubu çocuklara göre düşük puan almasından yola çıkarak TBB ve YGB ayrımında otizm ölçeklerinin kullanılabileceğini belirtmişlerdir (80). Bu nedenle çalışmamızda ÇODÖ TBB hastalarına da uygulanmıştır. TBB hastalarının YGB hastalarına göre puanlamada istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük puan aldığı saptanmıştır (p=0,013). Aynı zamanda takip esnasında TBB hastalarının puanları giderek düşmüştür ancak tüm çocukların takip zamanlarının eşit olmamasından dolayı bu düşüklük istatistiksel anlamda incelenmemiştir. Puanlamada iki grup arasında farklılık ve tedavi sonrası

TBB grubunda değişiklik saptanması üzerine otizm ölçeklerinin TBB-YGB ayırıcı tanısında faydalı olabileceği düşünülmüştür.

Diğer birçok hastalıkta olduğu gibi YGB ve TBB'de detaylı öykü alınması, ayrıntılı tıbbi ve gelişimsel değerlendirme ile ruhsal durum muayenesi sonrası tanı mümkün olmakta, kesin tanı koymak amaçlı bir laboratuar yöntemi bulunmamaktadır. Çocuklara tanı koyma amacıyla birden fazla değerlendirme görüşmesi, görüşmeler esnasında serbest oyun, çocuk ve bakımvereninin kısa ayrılma ile kavuşmalarının izlenmesi önerilmektedir (3,34). Çalışmamızda TBB ve YGB hastalarına tanı DSM-IV-TR ölçütlerine göre konuldu. Görüşmelerde ayrıntılı tıbbi öykü, gelişim öyküsü ve aile öyküsü alınarak tarafımızdan oluşturulan hasta bilgi formu dolduruldu. Çocukların ailelerinden, çocuğun hastane dışında ailesiyle ve bir çocukla kurduğu ilişkiyi yansıtan video görüntülemeleri yapmaları istendi ve görüntüler değerlendirildi. Görüşmeler esnasında çocuğun bakımvereni ile ayrılmaya ve birleşmeye verdiği tepkilerin gözlemlenmesine yönelik uygulama yapıldı: Hasta ile iletişim kurulduktan sonra annesinden odadan ayrılması rica edildi, çocuğun ayrılmaya verdiği tepki ve annesi olmaksızın yabancı ile kurduğu iletişim gözlemlendikten sonra annesi odaya davet edildi ve çocuğun birleşmeye verdiği tepki gözlemlendi. Ketlenmiş TBB'nin YDT'de sınıflandırılmadığından, çünkü bu çocukların bağlanmadığından bahsedilmiştir (71). Oysa çalışmamızda ketlenmiş tip TBB yabancı ile annesi arasında tercih yapmasa da, YDT'de güvensiz kaçıngan bağlanma davranışı gösteren bebeklere benzer şekilde annelerinden ayrılma ve birleşme esnasında hafif tepki verdi. YGB tanısı düşündüğümüz çocukların ise ayrılma ve birleşme esnalarında tepkisiz kaldıkları, anneleri ve yabancı ile iletişim kurmadıkları gözlemlenmiştir.

TBB en sık YGB olmak üzere dil bozuklukları, gelişim geriliği, posttravmatik stres bozukluğu, mutizm ve diğer anksiyete bozuklukları, DEHB, davranım bozukluğu ile karışabilmektedir. Bağlanma tipleri, bağlanma bozukluğu ve TBB çokça karıştırılmaktadır. TBB bağlanma sisteminin bir bozukluğu olarak ortaya çıkmakta ancak bağlanma bozukluğu ile aynı anlama gelmemektedir. Sınıflandırma sistemleri şiddetli ve yaygın sosyal anormal davranışları bağlanma yazınının dışında genel olarak tanımlamaktadır (72,76). Çalışmaya alınması için poliklinikte çalışan diğer hekimler tarafından tarafımıza yönlendirilen ancak TBB ve YGB olduklarını düşünmediğimiz çocuklar olmuştur. Yanlış tanı ile yönlendirilen çocuklardan en sık gözlemleneni anne ile çocuğun ilişki kalitesinin kötü olduğu ancak belirtileri itibarıyla TBB tanı ölçütlerine uymayan çocuklar olmuştur. Bu durum bağlanma davranışı ve TBB'nin çokça karıştırıldığı ancak aynı anlama gelmediğini desteklemiştir. YGB

tanısıyla yönlendirilen kimi çocukta daha sonra TBB, TBB tanısı ile yönlendirilen kimi çocuğun ise YGB olduğu düşünülmüştür. Ayrıca her iki hastalığın zeka geriliği ile, TBB'nin mutizm ile karıştırıldığı gözlemlenmiştir. Yazında da TBB, YGB ile zeka geriliği ve mutizm arasında ayırıcı tanılarının yapılmasının önemli olduğu belirtilmiştir (65).

Yazında TBB ile ilgili yapılmış araştırmaların çoğu kurum çocuklarını kapsamaktadır (73). Ancak son zamanlarda sadece kurumlarda değil genel toplumda da TBB için riskli gruplar olabileceği belirtilmektedir. Minnis'in çalışmasında TBB olduğu düşünülen çocukların 1/3'ü (78), Mukaddes'in çalışmasına aldığı 11 hastanın tümü ise ailesi yanında kalmaktadır (5). Minnis TBB tanısı koyduğu birtakım çocukta kötü bakım öyküsü bulunmadığını belirterek, ailenin sıcaklık veremeyebileceğini ya da bu çocuklarda sıcaklığın algılanması ve yansıtılmasında bir sıkıntı olabileceğini düşünmüştür (78). Mukaddes, çocuk anne ilişkisinin kalitesine vurgu yapmaktadır. Yaptıkları çalışmalarda TBB oluşumunu kolaylaştırıcı risk etkenleri arasında, bebekliğin ilk yılında televizyon, annenin gebeliğinin plansız oluşu, ebeveynin farklı cinsiyet beklentisi, postpartum depresyon başta olmak üzere annede psikiyatrik hastalık öyküsü, çocuğun prematur doğumu ve fiziksel hastalıklarını saymışlardır (5,79). Ebeveynin alkol madde kullanımı, psikiyatrik problemi sonucu çocuğun ihtiyaçlarına cevap veremeyen fiziksel ve emosyonel olarak ulaşılamaz ebeveynler kötü bakım verebilmektedirler (76). Kurum şartlarının iyileşmesi ve artık ketlenmiş tip TBB'nin azalması nedeniyle çalışmamıza poliklinik hastaları dahil edilmiştir. Bu çocukların biri kurum çocuğu olup geri kalan çocuklar biyolojik ebeveynlerinin yanında kalmaktadır. Araştırmamıza dahil edilen çocuklarda en az 5 saat televizyon, annenin; plansız gebelik, diğer çocuğuyla ilgilenmesi gerektiği, mesleği, fazla ev işi ya da "depresyonu" nedeniyle çocuğuyla yeteri kadar ilgilenememesi mevcuttur. Televizyon erken dönemde anne- çocuk ilişkisini olumsuz etkilemektedir (132). Diğer çocuklarda annenin kişilik özelliklerinin önemli olduğu düşünülmüşür.

Çalışmaya alınan çocuklarda TBB'ye ait belirtilerin azaldığı hatta çoğunda kaybolduğu gözlemlenmiştir. Bu durum bu çocukların ailelerine televizyonun kapatılması ve çocukla daha "canlı" iletişim halinde olmaları önerilerinin aile tarafından uygulanmasına, yani varsayılan etyolojik etkenlerin ortadan kaldırılmasına bağlanmıştır. Kurumlarda kalan ketlenmiş tip TBB çocukların kurumdan alınarak aile yanına verildiği zaman belirtilerinin kaybolduğu bilinmektedir (75). Toplumda gözlemlenen TBB'nin etyolojisinden sorumlu tutulan televizyon, kalitesiz iletişim gibi etkenlerin mümkün olduğu kadar ortadan kaldırılmasından

sonra çocuklarda gözlemlenen iyileşme nedeniyle TBB, YGB'den ayrılmış ve bu etkenler çalışmamızda etyolojiden sorumlu tutulmuştur.

Fombonne 2009 yılında yayınladığı gözden geçirmesinde, YGB oranını 10000'de 70 olarak bildirmiştir (40). TBB'nin her iki tipinin de toplumda görülme oranı çoğu kurum çocuğu olmak üzere %1'in altında ve kurumlarda ise %33-40 olarak bildirilmektedir. Ancak patolojik bakım tanımının net olmamasının oranların daha düşük gösterilmesine sebep olduğu düşünülmektedir (73). Romanyadaki kurumlardan Kanada ve İngiltere'ye getirilerek evlat edinilmiş çocuklarla yapılmış çalışmalarda ketlenmiş tipin nadir, ketlenmemiş tipin sık görüldüğü belirtilmiştir (22). Ketlenmiş tip TBB daha nadir gözüktüğünden, araştırmamızda YGB grubunun TBB grubundan daha fazla sayıda hasta içereceği varsayılmıştır. Ancak TBB ve YGB tanısı alan çocuklarda bu farklılık gözükmemektedir. Ketlenmiş tip TBB düşünülen tüm çocuklar araştırmaya dahil edilirken YGB düşünülen çocuklarda yaş eşleştirmesi yapılmıştır. YGB tanısı alan çocukların antipsikotik, antiepileptik ilaçlar başta olmak üzere ilaç ve vitamin kullanımının daha fazla olması ve YGB hastalarında kronik hastalıkların daha sık eşlik etmesi nedeniyle, dışlama ölçütleri YGB hastalarının TBB hastalarına göre çalışmaya daha az dahil edilmesine yol açmıştır.

YGB olgularında erkek kız oranı 3-4:1 olarak verilmekte, bu oranın zeka geriliği bulunmayan örneklemlerde arttığı bildirilmektedir (40). Orta- ağır zeka geriliği bulunan çocukların dahil edilmediği çalışmamızda YGB grubunda erkek kız oranı 4,2:1 olarak saptanmıştır. Bu veri yazın ile uyumlu bulunmuştur.

Yazında otizme sebebiyet verecek 100'e yakın çevresel risk etkeninden bahsedilmektedir. Doğum komplikasyonları ile otizmin bir ilişkisi olduğuna dair fikir birliği edilmekte ancak araştırma sonuçları birbiri ile çelişmektedir (2). Gardener, Spiegelman ve Buka (2009,2011), yaptıkları metaanaliz sonuçlarına göre anne ve babanın doğum esnasındaki yaşının yüksek olmasını, ilk doğum olmasını, düşük doğum tartısını otizm riskini farklı oranlarda arttırdıkları saptanan risk etkenleri olarak belirtirken annede önceki fetal kaybı, postterm doğumu otizmle ilişkili bulmamışlardır (7,8). YGB etyolojisinde adı geçen çevresel etkenlerden bir kısmına çalışma dahilinde bakılmıştır. Bunlar anne ve babanın doğum esnasındaki yaşı, doğum şekli, hamileliğin planlı oluşu, anne ve baba arasında akrabalık; hamilelikte sigara kullanımı, infertilite tedavisi, gebelik veya doğumda komplikasyon varlığı, kaçıncı çocuk olduğu, hamilelik süresi, annenin önceki düşük sayısıdır. Ancak hiçbirinde anlamlı sayılabilecek bir farklılık bulunmamıştır. Bu durumun örneklem sayısının az

olmasından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür. TBB hastalarında ise beklenenin aksine anne baba arası geçimsizlik anlamlı düzeyde fazla bulunmamıştır. Bu durum da örneklem sayısının azlığından kaynaklanmış olabilmekle beraber ailelerin detaylı anamnez vermemiş olabileceğini de düşündürmüştür. TBB oluşması için çevresel etkenlerden annenin kişilik özellikleri önemlidir (69,83). Ancak çalışmamızda annelerin psikopatolojisi incelenmemiştir.

Araştırmamızın örneklem sayısının az olması en önemli kısıtlılıklardan biridir. Bu durum aynı zamanda homojen olmayan bir grup oluşmasına neden olmaktadır. Bu kısıtlılığın nedenleri; YGB ve TBB hastalarının bir yıl içindeki başvuruları kapsaması ve hastalıkların toplumda nadir görülüyor olması, dışlama ölçütlerinin varlığı, araştırmaya ayrılan bütçenin kısıtlı olması olarak düşünülmektedir. Bir diğer kısıtlılık çalışmanın tüm Türkiye Cumhuriyeti vatandaşlarını kapsamasıdır. Genetik varyasyonların etnik yapıya göre değişebileceği bilinmektedir. Diyet, vitamin ve ilaçlar gen metilasyonunu etkilemektedir. Bu nedenle çocuklarda başka kronik hastalık varlığı, vitamin ve ilaç kullanımı dışlama ölçütleri olarak belirlenmiştir. Türkiye Türk, Kürt, Çerkez v.b. çeşitli etnik yapıya sahip insanların beraber yaşadığı bir ülkedir. Bazı ailelerde birden fazla etnik yapıya sahip birey bulunmaktadır. Bu etnik yapıları anamnezle ayırmak güç olduğundan ve örneklem büyüklüğünü oldukça kısıtlayacağından çalışmaya Türkiye Cumhuriyeti vatandaşları dahil edilmiştir. YGB etyolojisinde OXTR metilasyonu bakılan diğer çalışma Amerika ülkesindendir. Sonuçların başka etnik yapılardan çocuklarla ve daha büyük, homojen örneklemlerle tekrar edilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Kontrol grubu çocuklarında hastalık belirtileri çocuğun ebeveyninin anlatıma göre değerlendirilmiştir, bu nedenle hata payı yüksektir. Hiç hastalığı olmayan çocuklarla kontrol grubu oluşturulmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

Güvensiz ve dezorganize bağlanma tipinin ileri dönemde afektif bozukluklar, fiziksel hastalıklar, borderline kişilik bozukluğu, anksiyete bozukluğu, yıkıcı davranım bozukluğu, dissosiatif bozukluk, madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı için risk artışı meydana getirdiğine dair çalışmalar mevcuttur (3). Çalışmamızda hastaların uzun süreli takipleri bulunmamaktadır. OXTR metilasyonu varlığının TBB ve YGB olan çocuklarda tedavi ve prognozu nasıl etkileyebileceği araştırılmamıştır.

Çalışmamızda kantitatif analiz yapılmamıştır. Sonuçlarımız gen bölgesinin metile olup olmadığını belirtmekte, metilasyon derecesi hakkında fikir vermemektedir. Aynı zamanda çalışmamızda RNA miktarı ölçülmemiştir. RNA, yapısı itibarıyla beklemeden çalışılması gereken bir nukleik asit olup çalışma koşullarımızın elverişli olmaması nedeniyle bakılması

planlanmamıştır. Dolayısıyla oksitosin reseptörü miktarı bilinmemektedir. OXTR metilasyonunun oksitosin reseptörü miktarında azalma ile sonuçlandığı varsayılmaktadır (33). Diğer bir deyişle, çalışmamızda TTB grubunda metilasyon oranının yüksek olması bağlanma ile ilişki olan oksitosin reseptörünün işlev azlığına işaret edebilir. Bu bakımdan örneklem grubunun artırılacağı ve ileri tetkiklerin uygulanacağı çalışmalarla oksitosin reseptörü işlevi ile sosyal becerilerde kısıtlılığın görüldüğü TBB arasında korelasyonlara bakılmalıdır.

Epigenetik işleyişler sonucu oluşan gen ifadesindeki değişiklikler kalıcı olup uzun süreli nöroplastik değişiklikler olabilmekte, kalıtılabilmektedir (epigenetik aktarım). Fazla annelik davranışı gösteren anne sıçanların MSS'de oksitosin reseptörü yoğunluğu az gösterenlere göre fazla miktarda bulunmuştur (25). Bir sıçanın yavrusuna gösterdiği annelik davranışı, annesinin geçmişte kendisine gösterdiği annelik davranışıyla uyumlu bulunmuştur. Bir yavru sıçanın çevresel koşulları iyileştirilince (daha iyi annelik bakımı) beynindeki oksitosin reseptörü yoğunluğunun da arttığı bildirilmiştir. Bu veriler doğrultusunda sıçanlarda annelik davranışının kuşaklar arası iletiminde oksitosin reseptörü ekspresyonundaki değişikliklerin önemli rol oynadığı iddia edilmektedir (26,32). Ancak çalışmamızda maddi kaynağın kısıtlı olmasından dolayı ebeveyn OXTR metilasyonu incelenememiştir. İleriki çalışmalarda ebeveyn ve çocuğunun genetik analizlerinin beraber yapılarak korelasyon bakılması önerilmektedir.

Özetle, oksitosinin santral etkilerinin hayvanlarda ve insanlarda cinsel davranış, annelik davranışı, eş seçimi, sosyal hafıza, agresyon ve stres cevaplılığı üzerine olduğu varsayılmaktadır. Bu özellikleriyle anne-bebek/yavru ve eş bağlanmalarında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bunların yanında oksitosinin hücresel çoğalma ve farklılaşmada, plastisitede rolü olduğuna dair ipuçları mevcuttur. Ancak oksitosinin santral etkileri halen tam olarak aydınlatılmış değildir (23). Otizm yaşam boyu süren yeti yitimine sebep olmaktadır. Otizmi tamamen ortadan kaldıran bir tedavi yöntemi bulunmamakla beraber çeşitli eğitim ve terapi yöntemleri ile hastalığın seyri iyileştirilmeye çalışılmaktadır (34). Oksitosin otistik fenotip özelliklerine bir medikal tedavi seçeneği olarak gündemdedir. Oksitosin uygulanan hastalarda Hollander ve arkadaşları (2003,2007) tekrarlayıcı davranışların miktarında azalma, karşısındaki kişinin ruhsal durumunun doğru saptamasında artma (127,128); Guastella ve arkadaşları (2010) emosyonların tanınmasında artma (129); Kosaka ve arkadaşları (2012) sosyal iletişim becerilerinde artma, irritabilite ve agresyonda azalma saptamışlardır (130). Oksitosinin otizm tedavisinde umut vaadetmesi nedeniyle YGB hastalarında oksitosin sistemi ile ilgili daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmalarda OXTR

ekspresyonunu azalatabilecek diğer epigenetik işleyişler, SNP'ler, CNV'ler farklı etnik yapılarda değerlendirilebilir. İleriki çalışmalarda daha geniş ve homojen örneklemlerle TBB ve YGB'de oksitosin sistemi üzerine etyoloji ve tedavi açısından incelenme yapılmasını tavsiye etmekteyiz.

SONUÇ VE ÖNERİLER

- Ketlenmiş tip TBB ve YGB hastaları belirtileri itibarıyla birbirine benzemektedir ve polikliklere benzer şikayetlerle başvurmaktadır. Bu iki hastalığın ayırıcı tanısında otizm ölçeklerinden faydalanılabilir. Çalışmamızda ÇODÖ uygulamasında TBB hastaları YGB hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük puanlar almışlardır.

- TBB bulunan çocuklar toplumda da görülebilir. Çalışmamızda uzun süreli televizyon izlenmesi, annenin kalitesiz ilişki kurma biçimi gibi etkenlerin affektif uyaran eksikliğine neden olarak ketlenmiş tip TBB'ye yol açtığı düşünülmüştür.

- Çalışmamızda TBB ve YGB gruplarında OXTR metilasyonu bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Dolayısıyla her iki hastalığın etyolojisinde oksitosin reseptör geninin metilasyonunun rol oynadığı saptanamamıştır.

- YGB ve TBB hastalarında kontrol grubuna göre OXTR promoter bölgesinin MT1 ve MT4 bölgelerinde metilasyon paterninde artma eğilimi vardır. Bu farklılığın YGB ve TBB hastalıklarının etyolojileri bakımından ilerideki çalışmalara öncülük edebileceği düşünülmektedir.

- Sonuç olarak YGB ve TBB hastalarında oksitosin sitemi dahil olmak üzere olası etyolojik etkenler üzerine farklı etnik yapılarda daha büyük ve homojen örneklemde genetik ve epigenetik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Amerikan Psikiyatri Birliği. Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması Elkitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-IV-TR). (Çev.: E Köroğlu). Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2001.
2. Volkmar FR, Westphal A, Gupta AR, Wiesner L. Medical Issues. In: Chawarska K, Klin A, Volkmar FR, eds. Autism Spectrum Disorders In Infants And Toddlers: Diagnosis, Assessment And Treatment. New York: Guilford Press; 2008:274-299.
3. Zeanah CH, Smyke AT. Attachment Disorders. In: Zeanah CH, ed. Handbook Of Infant Mental Health. 3nd ed. New York: Guilford; 2009: 421-434.
4. Scheeringa MS. The differential diagnosis of impaired reciprocal social interaction in children: a review of disorders. Child Psychiatry Hum Dev 2001;32(1):71-89.
5. Mukaddes NM, Kaynak FN, Kinali G, Beşikci H, Issever H. Psychoeducational treatment of children with autism and reactive attachment disorder. Autism 2004;8(1):101-109.
6. Ronald A, Hoekstra RA. Autism spectrum disorders and autistic traits: a decade of new twin studies. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2011;156B(3):255-274.
7. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. Br J Psychiatry 2009;195(1):7-14.
8. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. Pediatrics 2011;128(2):344-355.
9. Risch N, Spiker D, Lotspeich L, Nouri N, Hinds D, Hallmayer J, Kalaydjieva L, McCague P, Dimiceli S, Pitts T, Nguyen L, Yang J, Harper C, Thorpe D, Vermeer S, Young H, Hebert J, Lin A, Ferguson J, Chiotti C, Wiese-Slater S, Rogers T, Salmon B, Nicholas P, Petersen PB, Pingree C, McMahon W, Wong DL, Cavalli-Sforza LL, Kraemer HC, Myers RM. A genomic screen of autism: evidence for a multilocus etiology. Am J Hum Genet 1999;65(2):493-507.
10. Abrahams BS, Geschwind DH. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. Nat Rev Genet 2008;9(5):341-355.

11. Beaudet AL. Autism: highly heritable but not inherited. Nat Med 2007;13:534–536.
12. Szyf M. DNA methylation, the early-life social environment and behavioral disorders. J Neurodev Disord 2011;3(3):238-249.
13. Gropman AL, Batshaw ML. Epigenetics, copy number variation, and other molecular mechanisms underlying neurodevelopmental disabilities: new insights and diagnostic approaches. J Dev Behav Pediatr 2010;31(7):582-591.
14. Schanen NC. Epigenetics of autism spectrum disorders. Hum Mol Genet 2006;15:138–150.
15. Piaget J. Çocukta Karar Verme ve Akıl Yürütme. (Çev.: SE Siyavuşgil). Ankara: Palme; 2007.
16. Piaget J. Çocukta Dil ve Düşünme. (Çev.: SE Siyavuşgil). Ankara: Palme; 2007.
17. Gabbard GO. Psychodynamic Psychiatry in Clinical Practice. 4nd ed. Washington: American Psychiatric Publishing; 2005:31-62.
18. Demir T. Réne Árpád Spitz. Köşkdere AA, editör. Psikanalitik Psikoterapiler: Temel Kavramlar, Kuramlar ve Yöntemler. Ankara:Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2011:144-149.
19. Bowlby J. Attachment and Loss Vol. 1: Attachment. 2nd ed. New York: Basic Books; 1982.
20. Luijk MP, Roisman GI, Haltigan JD, Tiemeier H, Booth-Laforce C, van Ijzendoorn MH, Belsky J, Uitterlinden AG, Jaddoe VW, Hofman A, Verhulst FC, Tharner A, Bakermans-Kranenburg MJ. Dopaminergic, serotonergic, and oxytonergic candidate genes associated with infant attachment security and disorganization? In search of main and interaction effects. J Child Psychol Psychiatry 2011;52(12):1295-1307.
21. Van Ijzendoorn MH, Bakermans-Kranenburg MJ. DRD4 7-repeat polymorphism moderates the association between maternal unresolved loss or trauma and infant disorganization. Attach Hum Dev 2006;8(4):291-307.
22. Glowinski AL. Reactive attachment disorder: an evolving entity. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2011;50(3):210-212.
23. Macdonald K, Macdonald TM. The peptide that binds: a systematic review of oxytocin and its prosocial effects in humans. Harv Rev Psychiatry 2010;18(1):1-21.

24. Tom N, Assinder SJ. Oxytocin in health and disease. Int J Biochem Cell Biol 2010;42(2):202-205.
25. Olazábal DE, Young LJ. Oxytocin receptors in the nucleus accumbens facilitate "spontaneous" maternal behavior in adult female prairie voles. Neuroscience 2006;141(2):559-568.
26. Champagne FA. Epigenetic mechanisms and the transgenerational effects of maternal care. Front Neuroendocrinol 2008;29(3):386-397.
27. Guastella AJ, Mitchell PB, Dadds MR. Oxytocin increases gaze to the eye region of human faces. Biol Psychiatry 2008;63(1):3-5.
28. Domes G, Heinrichs M, Michel A, Berger C, Herpertz SC. Oxytocin improves "mind-reading" in humans. Biol Psychiatry 2007;61(6):731-733.
29. Neumann ID. Brain oxytocin: a key regulator of emotional and social behaviours in both females and males. J Neuroendocrinol 2008;20(6):858-865.
30. Ross HE, Young LJ. Oxytocin and the neural mechanisms regulating social cognition and affiliative behavior. Front Neuroendocrinol 2009;30(4):534-547.
31. Ylisaukko-oja T, Alarcón M, Cantor RM, Auranen M, Vanhala R, Kempas E, Wendt L, Jarvela I, Geschwind DH, Peltonen L. Search for autism loci by combined analysis of Autism Genetic Resource Exchange and Finnish families. Annals of Neurology 2006;59:145–155.
32. Champagne FA, Meaney MJ. Transgenerational effects of social environment on variations in maternal care and behavioral response to novelty. Behav Neurosci 2007;121(6):1353-1363.
33. Gregory SG, Connelly JJ, Towers AJ, Johnson J, Biscocho D, Markunas CA, Lintas C, Abramson RK, Wright HH, Ellis P, Langford CF, Worley G, Delong GR, Murphy SK, Cuccaro ML, Persico A, Pericak-Vance MA. Genomic and epigenetic evidence for oxytocin receptor deficiency in autism. BMC Med 2009;7:62-74.
34. Volkmar FR, Klin A, Schultz RT. Yaygın Gelişimsel bozukluklar. In: Sadock BJ, Sadock VA, eds. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 8. Baskı. (Çev. ed.: H Aydın, A Bozkurt). Güneş Kitabevi; 2006: 3164-3182.
35. Dünya Sağlık Örgütü. ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırılması. (Çev. ed.: MO Öztürk, B. Uluğ, Çev.: F Çuhadaroğlu, İ

Kaplan, G Özgen, MO Öztürk, M Rezaki, B Uluğ). Ankara: Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını; 1993.

36. Levitt P, Campbell DB. The genetic and neurobiologic compass points toward common signaling dysfunctions in autism spectrum disorders. J Clin Invest 2009;119(4):747-754.
37. Rapin I, Tuchman RF. Autism: definition, neurobiology, screening, diagnosis. Pediatr Clin North Am 2008;55(5):1129-1146.
38. Benvenuto A, Moavero R, Alessandrelli R, Manzi B, Curatolo P. Syndromic autism: causes and pathogenetic pathways. World J Pediatr 2009;5(3):169-176.
39. Ozonoff S. DSM-5 and autism spectrum disorders: two decades of perspectives from the JCPP. J Child Psychol Psychiatry 2012;53(9):4-6.
40. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. Pediatr Res 2009;65(6):591-598.
41. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of Autism Spectrum Disorders — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 Sites, United States, 2008. MMWR 2012;61:1-19.
42. Rutter M. Incidence of autism spectrum disorders: changes over time and their meaning. Acta Paediatr 2005;94(1):2-15.
43. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. Nerv Child 1943;2:217-250.
44. Schrieken M, Visser J, Oosterling I, van Steijn D, Bons D, Draaisma J, van der Gaag RJ, Buitelaar J, Donders R, Rommelse N. Head circumference and height abnormalities in autism revisited: the role of pre- and perinatal risk factors. Eur Child Adolesc Psychiatry 2012; 26.
45. Rossignol DA, Frye RE. A review of research trends in physiological abnormalities in autism spectrum disorders: immune dysregulation, inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and environmental toxicant exposures. Mol Psychiatry 2012;17(4):389-401.
46. Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism. Pediatrics 2004;113(5):472-486.
47. Landrigan PJ. What causes autism? Exploring the environmental contribution. Curr Opin Pediatr 2010;22(2):219-225.

48. Nelson KB, Grether JK, Croen LA, Dambrosia JM, Dickens BF, Jelliffe LL, Hansen RL, Phillips TM. Neuropeptides and neurotrophins in neonatal blood of children with autism or mental retardation. Ann Neurol 2001;49(5):597-606.
49. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, Miller J, Fedele A, Collins J, Smith K, Lotspeich L, Croen LA, Ozonoff S, Lajonchere C,Grether JK, Risch N. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. Arch Gen Psychiatry 2011; 68(11):1095-1102.
50. Losh M, Sullivan PF, Trembath D, Piven J. Current developments in the genetics of autism: from phenome to genome. J Neuropathol Exp Neurol 2008;67(9):829-37.
51. Li X, Zou H, Brown WT. Genes associated with autism spectrum disorder. Brain Res Bull 2012;88(6):543-552.
52. Gadow KD, Roohi J, DeVincent CJ, Kirsch S, Hatchwell E. Association of COMT (Val158Met) and BDNF (Val66Met) gene polymorphisms with anxiety, ADHD and tics in children with autism spectrum disorder. J Autism Dev Disord 2009;39(11):1542-1551.
53. Gadow KD, DeVincent CJ, Pisarevskaya V, Olvet DM, Xu W, Mendell NR, Finch SJ, Hatchwell E. Parent-child DRD4 genotype as a potential biomarker for oppositional, anxiety, and repetitive behaviors in children with autism spectrum disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2010;34(7):1208-1214.
54. Roohi J, DeVincent CJ, Hatchwell E, Gadow KD. Association of a monoamine oxidase-a gene promoter polymorphism with ADHD and anxiety in boys with autism spectrum disorder. J Autism Dev Disord 2009;39(1):67-74.
55. Brune CW, Kim SJ, Salt J, Leventhal BL, Lord C, Cook EH Jr. 5-HTTLPR Genotype-Specific Phenotype in Children and Adolescents With Autism. Am J Psychiatry 2006;163(12):2148-2156.
56. Goines PE, Ashwood P. Cytokine dysregulation in autism spectrum disorders (ASD): Possible role of the environment. Neurotoxicol Teratol 2012; 14-27.
57. Rose S, Melnyk S, Trusty TA, Pavliv O, Seidel L, Li J, Nick T, James SJ. Intracellular and extracellular redox status and free radical generation in primary immune cells from children with autism. Autism Res Treat 2012; (98):651-659.
58. Melnyk S, Fuchs GJ, Schulz E, Lopez M, Kahler SG, Fussell JJ, Bellando J,Pavliv O, Rose S, Seidel L, Gaylor DW, Jill James S. Metabolic Imbalance

Associated with Methylation Dysregulation and Oxidative Damage in Children with Autism. J Autism Dev Disord 2011;42(3):367-377.

59. Kaminsky ZA, Tang T, Wang SC, Ptak C, Oh GH, Wong AH, Feldcamp LA, Virtanen C, Halfvarson J, Tysk C, McRae AF, Visscher PM, Montgomery GW, Gottesman II, Martin NG, Petronis A. DNA methylation profiles in monozygotic and dizygotic twins. Nat Genet 2009;41(2):240-245.
60. McGowan PO, Meaney MJ, Szyf M. Diet and the epigenetic (re)programming of phenotypic differences in behavior. Brain Res 2008;1237:12-24.
61. Loat CS, Curran S, Lewis CM, Duvall J, Geschwind D, Bolton P, Craig IW. Methyl-CpG-binding protein 2 polymorphisms and vulnerability to autism. Genes Brain Behav 2008;7:754–760.
62. Shulha HP, Cheung I, Whittle C, Wang J, Virgil D, Lin CL, Guo Y, Lessard A, Akbarian S, Weng Z. Epigenetic signatures of autism: trimethylated H3K4 landscapes in prefrontal neurons. Arch Gen Psychiatry 2012 ;69(3):314-324.
63. Nagarajan RP, Hogart AR, Gwye Y, Martin MR, LaSalle JM. Reduced MeCP2 expression is frequent in autism frontal cortex and correlates with aberrant MECP2 promoter methylation. Epigenetics 2006;1:1–11.
64. Nguyen A, Rauch TA, Pfeifer GP, Hu VW. Global methylation profiling of lymphoblastoid cell lines reveals epigenetic contributions to autism spectrum disorders and a novel autism candidate gene, RORA, whose protein product is reduced in autistic brain. FASEB J 2010;24(8):3036-3051.
65. Boris NW, Zeanah CH. Bebeklik, Çocukluk ve Ergenlikteki Diğer Bozukluklar. In: Sadock BJ, Sadock VA, eds. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 8. Baskı. (Çev. ed.: H Aydın, A Bozkurt). Güneş Kitabevi; 2006: 3248-3254.
66. Leslie AM. Pretense and representation in infancy: the origins of 'theory of mind'. Psychol Rev 1987;94:412–426.
67. Bion WR. The Psycho-Analytic Study of Thinking. Int J Psycho-Anal 1962; 43:306-310.
68. Meltzer D. Adhesive Identification. Contemp Psychoanal 1975;11:289-310.
69. Madigan S, Bakermans-Kranenburg MJ, Van Ijzendoorn MH, Moran G, Pederson DR, Benoit D. Unresolved states of mind, anomalous parental behavior and disorganized attachment: a review and meta-analysis of a transmission gap. Attach Hum Dev 2006;8(2):89-111.

70. Pace CS, Zavattini GC, D'Alessio M. Continuity and discontinuity of attachment patterns: a short-term longitudinal pilot study using a sample of late-adopted children and their adoptive mothers. Attach Hum Dev 2012;14(1):45-61.
71. Zeanah CH, Gleason MM. Reactive Attachment Disorder: A Review For DSM-V.American Psychiatric Association. 2010. http://dsm5.org/Proposed%20Revision%20Attachments/APA%20DSM-5%20Reactive%20Attachment%20Disorder%20Review.pdf adresinden indirildi.
72. Hardy LT. Attachment theory and reactive attachment disorder: theoretical perspectives and treatment implications. J Child Adolesc Psychiatr Nurs 2007;20(1):27-39.
73. Boris NW, Zeanah CH; Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with reactive attachment disorder of infancy and early childhood. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2005;44(11):1206-1219.
74. Richters MM, Volkmar FR. Reactive attachment disorder of infancy or early childhood. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1994;33(3):328-332.
75. Zeanah, CH, Smyke AT. Attachment disorders in family and social context. Infant Ment Health J 2008; 29: 219–233.
76. Minnis H, Marwick H, Arthur J, McLaughlin A. Reactive attachment disorder-a theoretical model beyond attachment. Eur Child Adolesc Psychiatry 2006;15(6):336-342.
77. Green J. Are attachment disorders best seen as social impairment syndromes? Attach Hum Dev 2003;5(3):259-264.
78. Minnis H, Green J, O'Connor TG, Liew A, Glaser D, Taylor E, Follan M, Young D, Barnes J, Gillberg C, Pelosi A, Arthur J, Burston A, Connolly B, Sadiq FA. An exploratory study of the association between reactive attachment disorder and attachment narratives in early school-age children. J Child Psychol Psychiatry 2009 ;50(8):931-942.
79. Mukaddes NM, Bilge S, Alyanak B, Kora ME. Clinical characteristics and treatment responses in cases diagnosed as reactive attachment disorder. Child Psychiatry Hum Dev 2000;30(4):273-287.
80. Sadiq FA, Slator L, Skuse D, Law J, Gillberg C, Minnis H. Social use of language in children with reactive attachment disorder and autism spectrum disorders. Eur Child Adolesc Psychiatry 2012;21(5):267-276.

81. Rutter M, Andersen-Wood L, Beckett C, Bredenkamp D, Castle J, Groothues C, Kreppner J, Keaveney L, Lord C, O'Connor TG. Quasi-autistic patterns following severe early global privation. English and Romanian Adoptees (ERA) Study Team. J Child Psychol Psychiatry 1999;40(4):537-549.
82. Phelps R, Eisert D, Schulz S, Augustyn M. Attached to a diagnosis: the quandary of social deficits and reactive attachment disorder. J Dev Behav Pediatr 2012;33(1):84-86.
83. Van Ijzendoorn MH, Schuengel C, Bakermans-Kranenburg MJ. Disorganized attachment in early childhood: meta-analysis of precursors, concomitants, and sequelae. Dev Psychopathol 1999;11(2):225-249.
84. Moran G, Forbes L, Evans E, Tarabulsy GM, Madigan S. Both maternal sensitivity and atypical maternal behavior independently predict attachment security and disorganization in adolescent mother-infant relationships. Infant Behav Dev 2008;31(2):321-325.
85. Smyke AT, Zeanah CH, Fox NA, Nelson CA, Guthrie D. Placement in foster care enhances quality of attachment among young institutionalized children. Child Dev 2010;81(1):212-223.
86. Ghera MM, Marshall PJ, Fox NA, Zeanah CH, Nelson CA, Smyke AT, Guthrie D. The effects of foster care intervention on socially deprived institutionalized children's attention and positive affect: results from the BEIP study. J Child Psychol Psychiatry 2009;50(3):246-253.
87. Raaska H, Elovainio M, Sinkkonen J, Matomäki J, Mäkipää S, Lapinleimu H. Internationally adopted children in Finland: parental evaluations of symptoms of reactive attachment disorder and learning difficulties - FINADO study. Child Care Health Dev 2012;38(5):697-705.
88. Feldman R, Eidelman AI, Sirota L, Weller A. Comparison of skin-to-skin (kangaroo) and traditional care: parenting outcomes and preterm infant development. Pediatrics 2002;110(11):16-26.
89. Strathearn L, Fonagy P, Amico J, Montague PR. Adult attachment predicts maternal brain and oxytocin response to infant cues. Neuropsychopharmacology 2009;34(13):2655-2666.
90. O'Connor TG, Croft CM. A twin study of attachment in preschool children. Child Dev 2001;72(5):1501-1511.

91. Bokhorst CL, Bakermans-Kranenburg MJ, Fearon RM, van IJzendoorn MH, Fonagy P, Schuengel C. The importance of shared environment in mother-infant attachment security: a behavioral genetic study. Child Dev 2003;74(6):1769-1782.
92. Lakatos K, Toth I, Nemoda Z, Ney K, Sasvari-Szekely M, Gervai J. Dopamine D4 receptor (DRD4) gene polymorphism is associated with attachment disorganization in infants. Mol Psychiatry 2000;5(6):633-637.
93. Lakatos K, Nemoda Z, Toth I, Ronai Z, Ney K, Sasvari- Szekely M, Gervai J. Further evidence for the role of the dopamine D4 receptor (DRD4) gene in attachment disorganization: interaction of the exon III 48-bp repeat and the -521 C/T promoter polymorphisms. Mol Psychiatry 2002;7(1):27-31.
94. Gervai J, Nemoda Z, Lakatos K, Ronai Z, Toth I, Ney K, Sasvari-Szekely M. Transmission disequilibrium tests confirm the link between DRD4 gene polymorphism and infant attachment. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2005;132B(1):126-130.
95. Bakermans-Kranenburg MJ, van Ijzendoorn MH. No association of the dopamine D4 receptor (DRD4) and -521 C/T promoter polymorphisms with infant attachment disorganization. Attachment & Human Development 2004; 6(3):211-218.
96. Spangler G, Johann M, Ronai Z, Zimmermann P. Genetic and environmental influence on attachment disorganization. J Child Psychol Psychiatry 2009;50(8):952-961.
97. Marian J. Bakermans-Kranenburg, Natasha Dobrova-Krol, and Marinus van Ijzendoorn. Impact of institutional care on attachment disorganization and insecurity of Ukrainian preschoolers: Protective effect of the long variant of the serotonin transporter gene (5HTT) International Journal of Behavioral Development 2012; 36:11-18.
98. Bakermans-Kranenburg MJ, van Ijzendoorn MH. Research Review: genetic vulnerability or differential susceptibility in child development: the case of attachment. J Child Psychol Psychiatry 2007;48(12):1160-1173.
99. Kusui C, Kimura T, Ogita K, Nakamura H, Matsumura Y, Koyama M, Azuma C, Murata Y. DNA methylation of the human oxytocin receptor gene promoter regulates tissue-specific gene suppression. Biochem Biophys Res Commun 2001;289(3):681-686.

100. Inoue T, Kimura T, Azuma C, Inazawa J, Takemura M, Kikuchi T, Kubota Y, Ogita K, Saji F. Structural organization of the human oxytocin receptor gene. J Biol Chem 1994;269(51):32451-32456.
101. Modi ME, Young LJ. The oxytocin system in drug discovery for autism: animal models and novel therapeutic strategies. Horm Behav 2012;61(3):340-350.
102. Jin D, Liu HX, Hirai H, Torashima T, Nagai T, Lopatina O, Shnayder NA, Yamada K, Noda M, Seike T, Fujita K, Takasawa S, Yokoyama S, Koizumi K, Shiraishi Y, Tanaka S, Hashii M, Yoshihara T, Higashida K, Islam MS, Yamada N, Hayashi K, Noguchi N, Kato I, Okamoto H, Matsushima A, Salmina A, Munesue T, Shimizu N, Mochida S, Asano M, Higashida H. CD38 is critical for social behaviour by regulating oxytocin secretion. Nature 2007;446(7131):41-45.
103. Takayanagi Y, Yoshida M, Bielsky IF, Ross HE, Kawamata M, Onaka T, Yanagisawa T, Kimura T, Matzuk MM, Young LJ, Nishimori K. Pervasive social deficits, but normal parturition, in oxytocin receptor-deficient mice. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102(44):16096-16101.
104. Winslow JT, Insel TR. The social deficits of the oxytocin knockout mouse. Neuropeptides 2002;36(2-3):221-229.
105. Winslow JT, Hearn EF, Ferguson J, Young LJ, Matzuk MM, Insel TR. Infant vocalization, adult aggression, and fear behavior of an oxytocin null mutant mouse. Horm Behav 2000;37(2):145-155.
106. Ferguson JN, Young LJ, Hearn EF, Matzuk MM, Insel TR, Winslow JT. Social amnesia in mice lacking the oxytocin gene. Nat Genet 2000;25(3):284-288.
107. Liu Y, Wang ZX. Nucleus accumbens oxytocin and dopamine interact to regulate pair bond formation in female prairie voles. Neuroscience 2003;121(3):537-544.
108. Ross HE, Freeman SM, Spiegel LL, Ren X, Terwilliger EF, Young LJ. Variation in oxytocin receptor density in the nucleus accumbens has differential effects on affiliative behaviors in monogamous and polygamous voles. J Neurosci 2009;29(5):1312-1318.
109. Levine A, Zagoory-Sharon O, Feldman R, Weller A. Oxytocin during pregnancy and early postpartum: individual patterns and maternal-fetal attachment. Peptides 2007;28(6):1162-1169.

110. Feldman R, Gordon I, Schneiderman I, Weisman O, Zagoory-Sharon O. Natural variations in maternal and paternal care are associated with systematic changes in oxytocin following parent-infant contact. Psychoneuroendocrinology 2010;35(8):1133-1141.
111. Feldman R, Zagoory-Sharon O, Weisman O, Schneiderman I, Gordon I, Maoz R, Shalev I, Ebstein RP. Sensitive parenting is associated with plasma oxytocin and polymorphisms in the OXTR and CD38 genes. Biol Psychiatry 2012;72(3):175-181.
112. Buchheim A, Heinrichs M, George C, Pokorny D, Koops E, Henningsen P, O'Connor MF, Gündel H. Oxytocin enhances the experience of attachment security. Psychoneuroendocrinology 2009;34(9):1417-1422.
113. Savaskan E, Ehrhardt R, Schulz A, Walter M, Schächinger H. Post-learning intranasal oxytocin modulates human memory for facial identity. Psychoneuroendocrinology 2008;33(3):368-374.
114. Heinrichs M, Meinlschmidt G, Wippich W, Ehlert U, Hellhammer DH. Selective amnesic effects of oxytocin on human memory. Physiol Behav 2004;83(1):31-38.
115. Chen FS, Barth ME, Johnson SL, Gotlib IH, Johnson SC. Oxytocin Receptor (OXTR) Polymorphisms and Attachment in Human Infants. Front Psychol 2011;2:200.
116. Sala M, Braida D, Lentini D, Busnelli M, Bulgheroni E, Capurro V, Finardi A, Donzelli A, Pattini L, Rubino T, Parolaro D, Nishimori K, Parenti M, Chini B. Pharmacologic rescue of impaired cognitive flexibility, social deficits, increased aggression, and seizure susceptibility in oxytocin receptor null mice: a neurobehavioral model of autism. Biol Psychiatry 2011;69(9):875-882.
117. Modahl C, Green L, Fein D, Morris M, Waterhouse L, Feinstein C, Levin H. Plasma oxytocin levels in autistic children. Biological Psychiatry 1998;43:270–277.
118. Green L, Fein D, Modahl C, Feinstein C, Waterhouse L, Morris M. Oxytocin and autistic disorder: alterations in peptide forms. Biological Psychiatry 2001;50:609–613.
119. Yrigollen CM, Han SS, Kochetkova A, Babitz T, Chang JT, Volkmar FR, Leckman JF, Grigorenko EL. Genes controlling affiliative behavior as candidate genes for autism. Biol Psychiatry 2008;63(10):911-916.

120. Wu S, Jia M, Ruan Y, Liu J, Guo Y, Shuang M, Gong X, Zhang Y, Yang X, Zhang D. Positive association of the oxytocin receptor gene (OXTR) with autism in the Chinese Han population. Biological Psychiatry 2005;58(1):74-77.
121. Jacob S, Brune CW, Carter CS, Leventhal BL, Lord C, Cook EHJ. Association of the oxytocin receptor gene (OXTR) in Caucasian children and adolescents with autism. Neuroscience Letters 2007;417:6–9.
122. Liu X, Kawamura Y, Shimada T, Otowa T, Koishi S, Sugiyama T, Nishida H, Hashimoto O, Nakagami R, Tochigi M, Umekage T, Kano Y, Miyagawa T, Kato N, Tokunaga K, Sasaki T. Association of the oxytocin receptor (OXTR) gene polymorphisms with autism spectrum disorder (ASD) in the Japanese population. J Hum Genet 2010;55:137–141.
123. Lerer E, Levi S, Salomon S, Darvasi A, Yirmiya N, Ebstein RP. Association between the oxytocin receptor (OXTR) gene and autism: relationship to Vineland Adaptive Behavior Scales and cognition. Mol Psychiatry 2008;13:980–988.
124. Campbell DB, Datta D, Jones ST, Batey Lee E, Sutcliffe JS, Hammock EA, Levitt P. Association of oxytocin receptor (OXTR) gene variants with multiple phenotype domains of autism spectrum disorder. J Neurodev Disord 2011;3(2):101-112.
125. Tansey KE, Brookes KJ, Hill MJ, Cochrane LE, Gill M, Skuse D, Correia C, Vicente A, Kent L, Gallagher L, Anney RJ. Oxytocin receptor (OXTR) does not play a major role in the aetiology of autism: genetic and molecular studies. Neurosci Lett 2010;474(3):163-167.
126. Wermter AK, Kamp-Becker I, Hesse P, Schulte-Körne G, Strauch K, Remschmidt H. Evidence for the involvement of genetic variation in the oxytocin receptor gene(OXTR) in the etiology of autistic disorders on high-functioning level. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2010;153B(2):629-639.
127. Hollander E, Novotny S, Hanratty M, Yaffe R, DeCaria CM, Aronowitz BR, et al. Oxytocin infusion reduces repetitive behaviors in adults with autistic and Asperger's disorders. Neuropsychopharmacology 2003;28:193–198.
128. Hollander E, Bartz J, Chaplin W, Phillips A, Sumner J, Soorya L, Anagnostou E, Wasserman S. Oxytocin increases retention of social cognition in autism. Biol Psychiatry 2007;61(4):498-503.

129. Guastella AJ, Einfeld SL, Gray KM, Rinehart NJ, Tonge BJ, Lambert TJ, Hickie IB. Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders. Biol Psychiatry 2010;67(7):692-694.
130. Kosaka H, Munesue T, Ishitobi M, Asano M, Omori M, Sato M, Tomoda A, Wada Y. Long-term oxytocin administration improves social behaviors in a girl with autistic disorder. BMC Psychiatry 2012;12:110.
131. İncekaş S. Çocukluk Otizmini Derecelendirme Ölçeği Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması [Tez]. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi; 2009.
132. Masur EF, Flynn V. Infant and mother–infant play and the presence of the television. Journal of Applied Developmental Psychology 2008;29(1):76-83.

EKLER

EK-1 ETİK KURUL ONAYI

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU

İSTANBUL
2012

Sayı: B.30.2.İST.0.30.90.00/ 13439
Konu:

İstanbul ...../...../.....

14 Mayıs 2012

Dahili Tıp Bilimleri Bölümü
Başkanlığına

İLGİ: 28.03.2012 tarihli, 2222 sayılı yazınıza:

Bölümünüze bağlı Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi **Doç.Dr.Burak DOĞANGÜN'ün** danışmanlığında **Uzm.Öğr.Dr.Mine ELAGÖZ'ün** yürütücülüğünde **"Yaygın Gelişimsel Bozukluk ve Tepkisel Bağlanma Bozukluğunun Epigenetik Değişiklikler Açısından Karşılaştırılması: Oksitosin Reseptör Geninin Rolü"** başlıklı **Uzmanlık Tezi** hakkında ilgi yazınız ve ekleri **08 Mayıs 2012** tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup, Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) desteği alınması koşuluyla etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.
Bilgilerinizi, durumun adı geçen anabilim dalı başkanlığına bildirilmesini rica ederim.

Eki:
1 dosya

Prof.Dr.Fatiş ALTINDAŞ
Dekan Yardımcısı ve Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Not: Yanıtlarımızda yazımızın gün ve sayısının belirtilmesi rica olunur.
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/İSTANBUL
Telefon 0 (212) 414 32 52 Dahili: 22300 Faks: 0(212) 632 00 40 e-posta:ctfetik@istanbul.edu.tr.

EK-2 HASTA BİLGİ FORMU

Değerlendirme Tarihi:

Değerlendirme için bilgi veren kişinin hastaya yakınlığı:

Telefon:

Hastanın Adı Soyadı:

TC kimlik no:

Doğum Tarihi:

Cinsiyeti:

Kardeş sayısı ve kaçıncı çocuk olduğu:

Ailenin Sosyodemografik Özellikleri:

Anne Yaşı:	Baba Yaşı:
Annenin Eğitim Durumu:	Babanın Eğitim Durumu:
Annenin çalışma durumu:	Babanın çalışma durumu:

Anne- baba arası geçimsizlik/ ayrılık:

Anne- baba arası akrabalık:

Annenin doğum yaşı:

Annenin gebelik/ doğum sayısı:

Perinatal dönem:

Annenin gebelik dönemi ve sonrasında ruhsal ve fiziksel durumu:

Çocuğun televizyon izleme süresi:

İlk başvuru tarihi:
İlk başvuru şikayeti:

Annenin gebelik süresi:

Doğum şekli:

Gebeliğin planlı oluşu:

İnfertilite tedavisi:

Çocuğun doğum kilosu:

Neonatal komplikasyonlar:

Anne sütü alımı:

Konuşma:

Yürüme:

TANI:
Ek Psikiyatrik Tanı:

Tıbbi özgeçmiş:

Kullandığı İlaçlar:

Soygeçmiş:
Ailede Otizm:
Ailede başka genetik hastalık varlığı:

Gelişim testi puanı:

ÇODÖ puanı:

EK-3 ÇODÖ ÇOCUKLUK ÇAĞI OTİZM DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

Ölçeğin her bir maddesi ile iliskili davranısları puanlayın. 15 puan ekleyin ve sondaki ölçeği kullanın.

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

TOPLAM

15-29 Otizm yok

30-37 Hafif-Orta Derecede Otistik

38-60 Asırı Derecede Otistik

1. İNSANLARLA İLİSKİ

1 İnsanlarla iliskisinde güçlük veya anormallik kanıtı yok. Çocuğun davranısları yasına uygun. Yapacağı seyler anlatıldığında biraz utanma, mızmızlık veya sıkıntı gözlenebilir, fakat atipik derecede değildir.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal iliskiler. Çocuk yetiskinin gözüne bakmaktan kaçınabilir, iliskiye zorlandığında yetiskinden kaçınabilir veya mızmızlık yapabilir, asırı utangaç olabilir, tipik olarak yetiskine yanıt vermeyebilir veya aynı yastaki çocuklardan biraz daha fazla olarak anne babaya yapıskanlık gösterebilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal iliskiler. Çocuk çoğu zaman soğuk (uzak)(yetiskinin farkında değilmis gibi gözükür) tur. Çoğu zaman çocuğun dikkatini çekmek için ısrarcı ve zorlu çabalar gerekir. Az derecede iliski çocukla yapılabilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Asırı derecede anormal iliskiler. Çocuk belirgin derecede uzak ve soğuktur veya yetiskinin yaptıkları seylerin farkında değildir. Hemen hemen hiç yetiskine yanıt vermez veya iliski baslatmaz. Çok ısrarcı çabalarla bile çocuğun dikkati hiçbir sekilde çekilemez.

GÖZLEMLER;

2. TAKLİT

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal taklit. Çoğu zaman çocuk alkıs veya tek cümlelik basit davranısları taklit edebilir; nadiren zorlama veya özendirme sonrası veya gecikmeli olarak taklit eder.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal taklit. Çocuk yalnızca yetiskinin büyük ısrarı ve yardımı olduğu zamanlarda taklit eder; sıklıkla yalnızca bir gecikme sonrası taklit eder.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Asırı derecede anormal taklit. Yetiskinin özendirme, zorlama ve yardımı olsa bile, ses, kelime veya hareketleri nadiren veya hiç taklit etmezler.

GÖZLEMLER;

3. DUYGUSAL TEPKİ

1 Yas ve duruma uygun duygusal tepkiler. Çocuk, yüz ifadesi, durus ve tarzında bir değisikliğin görüldüğü, uygun tip ve derecede duygusal tepki gösterir.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal duygusal tepkiler. Çocuk nadiren biraz uygunsuz tip ve derecede duygusal tepkiler gösterir. Tepkiler bazen çevresindeki nesne veya
olaylarla iliskisizdir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal duygusal tepkiler. Çocuk belirgin sekilde uygunsuz tip ve/veya derecede duygusal tepki gösterirler. Tepkiler oldukça kaçıngan veya asırı ve durumla iliskisiz

olabilir; grimas, gülme olabilir veya belirgin duygusal tepki olusturan nesne veya olaylar olmasa bile katı olabilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Asırı derecede anormal duygusal tepkiler. Tepkiler nadiren duruma uygundur. Çocuk belirli duygu duruma geldiğinde, duygu durumunu değistirmek çok zordur. Tersi olarak hiçbir değisiklik olmadığı zaman çok farklı duygulanımlar gösterebilir.

GÖZLEMLER;

4. VÜCUT KULLANIMI

1 Yasa uygun vücut kullanımı, çocuk aynı yastaki normal çocuklarla aynı kolaylık, çeviklik ve koordinasyonla hareket eder.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal vücut kullanımı, bazı minör tuhaflıklar olabilir, örneğin sakarlık, tekrarlayıcı davranıslar, zayıf koordinasyon veya nadiren daha olağandısı davranısların gözlenmesi.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal vücut kullanımı. Bu yas çocuğu için açıkça tuhaf veya olağandısı davranıslar sunlar olabilir: garip parmak hareketleri, acayip parmak veya vücut posturü, vücudu diklestirme veya toplama, kendine yönelik saldırganlık, sallanma, kendi etrafında dönme, parmak oynatma veya parmak uçlarında yürüme.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Orta derecede anormal vücut kullanımı, yukarıda sayılan davranısları yoğun veya sık göstermesi. Bu davranıslar engellemeye çalısma veya diğer etkinliklere çocuğu katılmasına rağmen devam edebilir.

GÖZLEMLER;

5. NESNE KULLANIMI

1 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 (Bu puanlar arasında ise)

2 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 (Bu puanlar arasında ise)

3 Oyuncak ve diğer nesnelere ilgi ve kullanmada orta derece uygunsuzluk, çocuk oyuncak ve diğer nesnelere az ilgi gösterebilir veya bazı tuhaf sekilde bir oyuncak veya nesne kullanarak zaman geçirir. Oyuncağın önemsiz bir parçasına odaklanabilir, ısık saçan nesnelere hayranlık duyabilir, nesnenin bir
kısmın tekrarlayıcı bir tarzda hareket ettirebilir, veya bir obje ile sürekli oynayabilir.
3.5 (Bu puanlar arasında ise)
4 Oyuncak ve diğer nesnelere ilgi ve kullanmada asırı derece uygunsuzluk, çocuk yukarıda bahsedilen davranısları yoğunluk ve sıklık olarak daha fazla gösterir. Çocuğu bu uygunsuz etkinliklerden ayırmak güçtür.
GÖZLEMLER;

6. DEĞİSİKLİKLERE UYUM SAĞLAMA
1 Değisikliklere yasına uygun tepki- günlük sıradanlıktan değisiklik gösterdiği zaman, çocuk büyük bir sıkıntı göstermeksizin, bu değisiklikleri kabul eder.
1.5 (Bu puanlar arasında ise)
2 Değisikliklere uyumda hafif derecede anormallik-yetiskin görevleri değistirmeye çalıstığında, çocuk aynı aktivitesine devam edebilir veya aynı materyali kullanabilir.
2.5 (Bu puanlar arasında ise)
3 Değisikliklere uyumda orta derecede anormallik-çocuk rutinden olan değisikliklere aktif olarak direnç gösterir veya eski etkinliğine devam etmeye çalısır. Ve onu bu etkinlikten uzaklastırmak güçtür. Rutini değistirildiği zaman kızgın veya mutsuz olabilir.
3.5 (Bu puanlar arasında ise)
4 Değisikliklere uyumda asırı derecede anormallik-çocuk değisikliklere asırı tepki gösterir. Değisiklik için zorlandığında, asırı kızgın veya bozulmus isbirlikçi olur ve öfke nöbetleri gösterir.
GÖZLEMLER;

7. GÖRSEL TEPKİ
1 Yasına uygun görsel tepki-çocuğun görsel davranısı normaldir ve yasına uygundur. görme, yeni bir nesneyi arastırma sekli olarak diğer duyularla
birlikte kullanılır.
1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal görsel tepki- çocuk nesnelere bakmayı çok daha nadiren hatırlar. Çocuk arkadaslarından çok aynalara veya ısıklara bakmakla daha ilgili olabilir. Nadiren bosluğa bakıp durabilir veya insanların gözüne bakmaktan da kaçınabilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal görsel tepki-yaptığı seye büyük olasılıkla bakmaktadır. Bosluğa bakıp durabilmektedir, insanların gözlerine bakmaktan kaçınmaktadır, nesnelere olağandısı açıdan bakmaktadır veya neneleri tutmak için gözlerini çok yaklastırmaktadır.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Asırı derecede anormal görsel tepki-çocuk belirgin derecede insanlara ve belirli nesnelere bakmaktan kaçınır ve yukarıda sayılan diğer görsel tuhaflıkların ileri sekilleri gözlenebilir.

GÖZLEMLER;

8. DİNLEME TEPKİSİ

1 Yasına uygun dinleme tepkisi-çocuğun dinleme davranısı normaldir ve yasına uygundur. dinleme diğer duyularla birlikte kullanılır.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal dinleme tepkisi-tepkide kısmi eksiklikler olabilir veya belli seslere hafif asırı tepkiler olabilir. Seslere tepkiler gecikmis olabilir ve çocuğun dikkatini çekmek için sesleri tekrarlamak gerekebilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal dinleme tepkisi-çocuğun seslere tepkisi çesitlidir; sıklıkla ilk bir kaç kez duyduğu seslere karsı umursamazdır; her gün duyduğu sesleri isittiğinde irkilebilir veya kulaklarını kapayabilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 İleri derecede anormal dinleme tepkisi-çocuk seslere karsı, sesin tipine bakmaksızın, asırı tepki gösterir ve/veya hiç tepki göstermez.

GÖZLEMLER;

9. TAD, KOKU VE DOKUNMA TEPKİLERİ VE KULLANIMI

1 Tat, koku ve dokunmayı normal kullanma ve normal tepki-çocuk yeni nesneleri yasına uygun bir tarzda arastırır, genellikle hissederek ve bakarak. Uygun olduğunda tat ve koku kullanılabilir. Az bir ağrıya reaksiyon olduğunda çocuk rahatsızlığını ifade eder fakat asırı tepki göstermez.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 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 asırı gösterebilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Tat, koku ve dokunmayı orta derecede anormal kullanma ve tepki-çocuk nesne ve insanlara dokunma, koklama veya tatma ile orta derecede mesgul olur. Acıya ya çok tepki veya çok çok az tepki gösterir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Tat, koku ve dokunmayı ileri derecede anormal kullanma ve tepki- çocuk nesne ve insanlara dokunma, koklama veya tatma ile asırı derecede mesgul olur. Acıya ya asırı tepki veya hiç tepki göstermez.

GÖZLEMLER;

10. KORKU VEYA ÜRKEKLİK

1 Normal korku veya ürkeklik-çocuğun davranısı hem durum hem de yasıyla uygundur.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal korku veya ürkeklik-aynı yastaki bir çocuğun benzer ortamda gösterdiği tepkiyle karsılastırıldığında, çocuk çok az korku ve ürkekliği sık gösterir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal korku veya ürkeklik- aynı yastaki bir çocuğun benzer ortamda gösterdiği tepkiyle karsılastırıldığında, çocuk oldukça çok az veya çok fazla korku ve ürkekliği sık gösterir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise) “”

4 Asırı derecede anormal korku veya ürkeklik- aynı yastaki bir çocuğun benzer ortamda gösterdiği tepkiyle karsılastırıldığında, çocuk oldukça çok az veya çok fazla korku ve ürkekliği sık gösterir.

GÖZLEMLER;

11. SÖZEL İLETİSİM

1 Yas ve duruma uygun normal sözel iletisim

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal sözel iletisim-konusma bütünüyle geridir. Konusmanın çoğu anlamlıdır; bazen ekolali veya zamiri ters kullanma olabilir. Nadiren bazı tuhaf kelimeler veya jargon kullanabilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal sözel iletisim-konusma olmayabilir. Var olduğunda, sözel iletisimde bazı anlamlı konusma içinde jargon, ekolali veya zamirin ters kullanımı gibi tuhaf konusması olabilir. Anlamlı konusmadaki tuhaflıklar asırı soru sorma veya özel bir konu ile asırı uğrasmayı da içerir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 İleri derecede anormal sözel iletisim-anlamlı konusması olmaz. Çocuk bebeksi sesler, tuhaf veya hayvansı sesler, konusmayı andıran karmasık sesler çıkarabilir, veya bazı anlasılan kelimelerin veya cümleciklerin ısrarlı bizar kullanımı olabilir.

GÖZLEMLER;

12. SÖZEL OLMAYAN İLETİSİM

1 Yas ve duruma uygun normal sözel olmayan iletisim

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal sözel olmayan iletisim kullanma-sözel olmayan iletisimin immatur kullanımı çocuğun istediği seye isaret eden jestlerde yalnızca belirsizlik olabilir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal sözel olmayan iletisim kullanma-çocuk gereksinim veya arzularını nonverbal olarak belirtememektedir, ve diğerlerinin sözel olmayan iletisimlerini anlayamamaktadır.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 İleri derecede anormal sözel olmayan iletisim kullanma-çocuk yalnızca açık anlamı olmayan bizar veya tuhaf jestler kullanır veya baskalarının jestlerinin veya yüz ifadeleri ile iliskili anlamların farkında değilmis gibi gözükür.

GÖZLEMLER;

13. ETKİNLİK DÜZEYİ

1 Yasam ve sartlara uygun normal etkinlik düzeyi-çocuk benzer durumdaki aynı yas normal çocuğa göre çok veya az etkin değildir.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal etkinlik düzeyi-çocuk hafif derecede hareketli veya biraz tembel olabilir ve çoğu zaman yavas hareket eder. Çocuğun etkinlik düzeyi onun performansının hafif derecede etkiler.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 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 uyusuk olabilir ve onu hareket ettirmek için sürekli çaba gerekir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 İleri derecede anormal etkinlik düzeyi-çocuk asırı aktivite ya da asırı inaktivite gösterir ve bir uçtan diğer uça kaymalar gösterebilir.

GÖZLEMLER;

14. ENTELLEKTÜEL YANITIN DÜZEYİ VE UYGUNLUĞU

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

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif derecede anormal zihinsel islevsellik: Çocuk aynı yastaki tipik bir çocuk kadar zeki değildir, yaklasık tüm alanlarda beceriler aynı düzeyde gerilik gösterir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede anormal zihinsel islevsellik: Çocuk genel olarak aynı yastaki tipik bir çocuk kadar zeki değildir, ancak bir yada daha fazla alanda normale yakın islevsellik gösterebilir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

4 Ağır derecede anormal zihinsel islevsellik: çocuk aynı yastaki tipik bir çocuk kadar zeki değilken, zihinsel gelisimim bir ya da daha fazla alanında normal bir çocuktan bile daha iyi islev gösterebilir.

GÖZLEMLER;

15. GENEL İZLENİMLER

1 Otizm yok: Çocuk otizme ait belirtilerin hiçbirini göstermez.

1.5 (Bu puanlar arasında ise)

2 Hafif otizm: çocuk yalnızca az sayıda yada yalnızca hafif derecede otizm belirtileri gösterir.

2.5 (Bu puanlar arasında ise)

3 Orta derecede otizm: çocuk belirli sayıda yada orta derecede otizm belirtileri gösterir.

3.5 (Bu puanlar arasında ise)

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

GÖZLEMLER;