



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

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU TANILI
ÇOCUKLARDA SOSYAL STRESÖRLERİN KALP HIZI
DEĞİŞKENLİĞİNE ETKİSİ**

**DR. CAN BEŞER
UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL 2019



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

**OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU TANILI
ÇOCUKLARDA SOSYAL STRESÖRLERİN KALP HIZI
DEĞİŞKENLİĞİNE ETKİSİ**

Dr. CAN BEŞER

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Doç. Dr. AYŞE BURCU AYAZ

İSTANBUL 2019

ÖNSÖZ

Büyük özveriler ile bizlere her zaman destek olan ve önem veren, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanabildiğim için büyük mutluluk duyduğum, süpervizyonları ile çok değerli mesleki bilgiler edinme şansına eriştiğim, birçok kişiye görüşleri ve düşünceleri ile yol göstermiş olan Prof. Dr. Yankı Yazgan'a,

Kısa süreli de olsa birlikte çalışma fırsatını bulduğum için kendimi çok şanslı bulduğum, hekimliği, bilimselliği, insanlara yaklaşımı ve iyiliği ile hayatta örnek aldığım kişilerden olan Prof. Dr. Jim Leckman'a,

Bilimsel ve mesleki konularda olduğu kadar sosyal alanlarda da bizlere her zaman örnek olan, desteğini uzmanlık eğitimim boyunca hissettiğim, Prof. Dr. Ayşe Arman'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca kendisine rahatlıkla birçok şeyi danışabildiğim, hastalara ve ailelere yaklaşımı ile bizlere büyük katkıları olan, öğrencisi olmaktan mutluluk duyduğum Prof. Dr. Neşe Perdahlı Fiş'e,

Bilimsel çalışmaları, tecrübeleri ve bilgi birikimi ile bizlere her zaman örnek olan Prof. Dr. Osman Sabuncuoğlu'na,

İçten ve samimi kişiliğinin yanı sıra akademik yönü ve hekimliği ile her zaman bizlere yol gösteren, ayrıca tez danışmanım olduğu için kendimi şanslı saydığım Doç. Dr. Ayşe Burcu Ayaz'a,

Olumlu yaklaşımı ve güler yüzü ile hep desteğini hissettiğim, yoğun iş yükünün arasında sorduğum sorulara ve danışmak istediğim hastalara her zaman vakit ayıran, tez hastalarımın ulaşmamda büyük yardımları olan Doç. Dr. Funda Gümüştaş'a,

Uzmanlık eğitimimize psikodinamik yaklaşımları ile farklı bir boyut katan, birlikte bilimsel araştırma yapma fırsatını yakaladığım ve tanışmış olmaktan mutluluk duyduğum Doç. Dr. Veysi Çeri'ye,

Çalışma disiplini, titizliği ve bilimsel yaklaşımı ile bizlere yol gösteren Dr. Öğr. Üyesi Aliye Tuğba Bahadır'a,

Çalışkanlıkları ve bilgileri ile bizlere hep olumlu örnek olmuş olan Uzm. Dr. Tuğçe Poyraz Fındık ve Uzm. Dr. Hatice Ünver'e,

Uzmanlık eğitimim süresince hastaneye keyifle gelmemi sağlayan, arkadaşlıklarını çok değerli bulduğum ve onlardan çok şey öğrendiğim Ender Atabay'a, Eray Fadiloğlu'na, Başak Usta Gündüz'e, Gözde Özden Bilim'e, Esra Atasoy Subaşı'na, Ali Safa Sayım'a, Burcu Yıldırım Budak'a, Ferda Volkan Gönüllü'ye, Esra Bozdemir Üner'e ve Günay Budagova'ya,

Tez çalışmamdaki yardımlarından dolayı Muhsine Göksu'ya, Şeyma İlhan'a, Özge Aköz'e, Gizem Barın'a, Esra Ormanlı Kara'ya,

Hekimlik hayatımda yardımcı olmaktan mutluluk duyduğum ve onlardan çok şey öğrendiğim sevgili çocuklara ve onların saygıdeğer ailelerine,

Desteklerini her zaman hissettiğim, bugünlere gelmemde katkıları ve emekleri çok büyük olan annem ve babama,

Uzun yıllardır sevgisi ve arkadaşlığı ile en büyük destekçim olan eşim Buse'ye ve dostlukları ile bize sevinç veren Nero ve Maya'ya,

Sevgi, saygı ve teşekkürlerimle...

Dr. Can BEŞER

Haziran 2019

ÖZET

Otizm spektrum bozukluğu, çoklu genler ile kalıtımı olan, sosyal iletişim güçlükleri ve kısıtlı-tekrarlayıcı davranışlar ile karakterize bir nörogelişimsel bozukluktur. Otonom sinir sistemi, sosyal etkileşim sırasında duyguların düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Kalp hızı değişkenliği ise sosyal etkileşimler sırasında kardiyak otonomik düzenlenmesinin bir ölçütü olarak kullanılmaktadır.

Çalışmamızda, otizm spektrum bozukluğu tanısı almış 6-11 yaş arası 20 çocuk ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş, tipik olarak gelişen 20 çocuk kalp hızı değişkenliği verileri açısından karşılaştırılmıştır. Bazal dinlenme dönemi, ebeveyn den ayrılma, ebeveyn ile bir araya gelme, yabancı ile karşılaşma ve ses uyararı dönemlerinde kalp hızı değişkenliğinin değerlendirilmesi amacıyla kalp hızı ölçüm monitörü aracılığı ile ölçümler yapılmıştır.

Olgu grubunda ses uyararı sırasında kalp hızı değişkenliğinde artış olmasına rağmen kontrol grubunda bu artışın izlenmediği, ebeveyn den ayrılma döneminde olgu grubunda kalp hızı değişkenliğinde farklılık olmadığı ancak kontrol grubunda kalp hızı değişkenliğinde azalma görüldüğü bulunmuştur. Ayrıca kontrol grubunda bazal dinlenme dönemi kalp hızı değişkenliği değerleri ile Çocukluk Çağı Davranış Değerlendirme Ölçeği Anksiyete/Depresyon alt ölçek puanları arasında negatif ilişki saptanmıştır.

Çalışmamızda, olgu ve kontrol grubu arasındaki kalp hızı değişkenliği yanıtlarındaki farklılıklar saptanmıştır. Ayrıca, dinlenme dönemindeki kalp hızı değişkenliği değerlerinin tipik olarak gelişen bireylerde anksiyete ve depresyon puanları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamız sonucunda elde edilen bulguların otizm spektrum bozukluğunda, çevresel etkileşimler sırasında otonom sistem yanıtlarının daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Otizm spektrum bozukluğu, otonom sinir sistemi, kalp hızı değişkenliği, sosyal etkileşimler, sosyal olmayan etkileşimler

ABSTRACT

Autism spectrum disorder is a neurodevelopmental disorder inherited by multiple genes and characterized by social communication difficulties and restrictive- repetitive behaviors. The autonomic nervous system plays an important role in the regulation of emotions during social interactions. Heart rate variability is used as a measure of cardiac autonomic regulation during social interactions.

In our study, 20 children aged 6-11years with autism spectrum disorder were compared with age and gender matched 20 typically developing children in terms of heart rate variability data. Heart rate variability values during baseline resting, engagement with a stranger, disengagement from parent, engagement with parent and sound stimulus periods were measured using a heart rate monitor.

Although there was an increase in heart rate variability during the sound stimulus in the case group, this increase was not observed in the control group. There was no changes in heart rate variability at the time of the separation from the parent, whereas a decrease in heart rate variability was observed in the control group. In addition, there was a negative correlation between baseline resting heart rate variability and Childhood Behavior Rating Scale Anxiety/Depression subscale scores in the control group.

Differences in heart rate variability responses between typically developing children and children with autism spectrum disorder were determined in our study. Furthermore, resting state heart rate variability is found to be associated with anxiety and depression scores in typically developing children. The findings of our study are thought to contribute to a better understanding of autonomic system responses during environmental interactions in autism spectrum disorder.

Keywords: Autism spectrum disorder, autonomic nervous system, heart rate variability, social interactions, non-social interactions

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. GİRİŞ	1
1.2. TEMEL HİPOTEZLER VE AMAÇ.....	2
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU	3
2.1.1. Tarihçe ve Güncel Tanı	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	5
2.1.4. Klinik Belirtiler.....	10
2.1.5. Otizm Spektrum Bozukluğunda Gastrointestinal Semptomlar	12
2.1.6. Otizm Spektrum Bozukluğunda Uyku Bozuklukları	12
2.2. OTONOM SİNİR SİSTEMİNİN ÇEVRESEL ETKİLERE YANITINA YÖNELİK TEORİLER.....	13
2.2.1. Polivagal Teori.....	14
2.2.2. Nörovisseral İntegrasyon Modeli.....	14
2.3. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ.....	16
2.3.1. Tanım	16
2.3.2 Kalp Hızı Değişkenliği Parametreleri.....	17

2.3.3. Tipik Olarak Gelişen Bireylerde ve Otizm Spektrum Bozukluğunda Kalp Hızı Değişkenliği.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. Katılımcıların Seçilimi.....	23
3.1.1. Olgu grubunun seçilimi	23
3.1.2. Kontrol grubunun seçilimi	24
3.2. Değerlendirme Araçları.....	25
3.2.1. Sosyodemografik Veri Formu	25
3.2.2. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu - Türkçe Uyarlaması (KD-SADS-PL)	25
3.2.3 Çocukluk Otizmi Değerlendirme Ölçeği (ÇODÖ)	26
3.2.4. SNAP-IV Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu için Belirti Değerlendirme Anketi	26
3.2.5. Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu (WISC-R)	27
3.2.6. Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketi	28
3.2.7. Çocukluk Çağı Davranış Değerlendirme Ölçeği / 4-18 formu –ÇDDÖ...28	
3.2.8. 6-Maddeli Gastrointestinal Yakınma Şiddet Ölçeği-6-GŞÖ.....	29
3.2.9. Porteus Labirentleri Testi	30
3.2.10. Kalp hızı değişkenliğinin değerlendirilmesi	31
C.3. Yöntem	33
C.4. Verilerin Analizi	34
4. BULGULAR.....	35
4.1 Olgu grubu ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri	35
4.2. Olgu ve kontrol gruplarındaki bireylerin gelişimsel özellikleri.....	39
4.3. Klinik Değerlendirme ile Elde Edilen Verilerin Değerlendirmesi.....	41
4.4. Olgu Grubu ve Kontrol Gruplarında Kullanılan Ölçek Puanlarına Göre Karşılaştırmalar	41
4.5 Kalp hızı değişkenliği ölçümleri.....	46
5. TARTIŞMA	52

6. SONUÇLAR	60
6.1. Kısıtlılıklar	60
6.2. Sonuç ve Öneriler	61
6. EKLER.....	78
7. KAYNAKLAR	62



KISALTMALAR DİZİNİ

OSB:	Otizm Spektrum Bozukluğu
DEHB:	Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
ICD:	Uluslararası Hastalık Sınıflaması
SNAP-IV:	Swanson, Nolan, Pelham Ölçeği
KD-SADS:	Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi
WISC-R:	Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği
KHD:	Kalp Hızı Değişkenliği
RMSSD:	Root mean square of the successive differences
HF:	High Frequency
LF:	Low Frequency
EKG:	Elektrokardiyogram
YGB:	Yaygın Gelişimsel Bozukluklar
DSM:	Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
ADDM:	Otizm ve Gelişimsel Bozukluklar İzlem Ağı
RSA:	Solunumsal Sinus Aritmisi
AV:	Arjinin Vazopressin
OTC:	Oksitosin
NVI:	Nörovisseral İntegrasyon
OS:	Otonom Sinir Sistemi
SS:	Sempatik Sinir Sistemi
PS:	Parasempatik Sinir Sistemi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Amerika Hastalık Kontrol Merkezi (Center for Disease Control) verilerine göre Otizm Spektrum Bozukluğu görülme sıklığı

Tablo 2. Kalp hızı değişkenliğinin zamana bağımlı parametreleri

Tablo 3. Kalp hızı değişkenliğinin zamana bağımlı parametreleri

Tablo 4. Olgu ve kontrol gruplarının cinsiyete göre dağılımı

Tablo 5. Olgu ve kontrol gruplarının yaşlara göre dağılımı

Tablo 6. Olgu ve kontrol gruplarında ebeveynlerin yaşlara göre dağılımı

Tablo 7. Olgu ve kontrol gruplarında ebeveynlerin eğitim durumlarına göre dağılımı

Tablo 8. Olgu ve kontrol gruplarında evde yaşayan kişi sayısı ve ailede kişi başına düşen gelir ortalamaları

Tablo 9. Olgu ve kontrol gruplarındaki bireylerin doğum ağırlığı, doğum haftası, anne sütü alımı, beslenme ve gelişimsel özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 10. Olgu ve kontrol gruplarının SNAP-IV puanlarının karşılaştırılması

Tablo 11. Gruplar arasında 6-GŞÖ puanlarının karşılaştırılması

Tablo 12. Gruplar arasında Çocuk Uyku Alışkanlıkları Ölçek puanlarının karşılaştırılması

Tablo 13. Gruplar arasında ÇDDÖ puanlarının karşılaştırılması

Tablo 14. Olgu ve kontrol grubunun bazal dinlenme dönemi KHD değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 15. Olgu ve kontrol gruplarında ses uyarını öncesi dinlenme dönemi ve ses uyarını dönemlerindeki KHD değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 16. Olgu ve kontrol gruplarında ebeveynden ayrılma uyarını öncesi dinlenme dönemi ve ebeveynden ayrılma uyarını dönemlerindeki KHD değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 17. Olgu ve kontrol gruplarında ebeveynden ayrılma uyarını ile ebeveyn ile bir araya gelme uyarını dönemlerindeki KHD değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 18. Olgu ve kontrol gruplarında yabancı ile karşılaşma öncesi dinlenme dönemi ve yabancı ile karşılaşma uyarani dönemlerindeki KHD değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 19. Bazal dinlenme dönemi RMSSD değerleri ile ölçek puanları arasındaki korelasyon analizi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Nörovisseral İntegrasyon modeline göre kalp hızı düzenlenmesi

Şekil 2. EKG trasesindeki RR aralığı

Şekil 3. Birbirlerini takip eden kalp atımlarının RR aralıklarındaki farklılıklar

Şekil 4. KHD ölçümlerinin dönemlere göre planlanması



1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. GİRİŞ

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), çoklu genler ile kalıtımı olan, sosyal iletişimde güçlükler ve kısıtlı-tekrarlayıcı davranışlar, ilgiler ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur[1]. OSB'nin diğer nörogelişimsel bozukluklar ile birlikte, birçok etmen nedeni ile oluşan bir beyin gelişim bozukluğu olduğu bildirilmektedir[2].

Parasempatik ve sempatik sinir sisteminden oluşan otonom sinir sistemi (OSS), vücutta bulunan birçok doku ve organın işlevini düzenler[3]. Otonom sinir sisteminin, olumlu sosyal etkileşimler sırasında artmış parasempatik aktivite aracılığı ile duyguların ve davranışların düzenlenmesinde etkili olduğu bildirilmektedir[4]. OSS'nin çevresel etkilere verdiği yanıtların incelenmesinde kullanılan yöntemlerden birisi kalp hızı değişkenliğinin (KHD) değerlendirilmesidir[5]. KHD, birbirini takip eden kalp atımı sürelerindeki dalgalanma olarak tanımlanabilir ve sosyal etkileşimler sırasında kalp hızının otonomik düzenlenmesinin birincil değerlendirme ölçütü olarak kullanılmaktadır[6]. Artan vagal etki, kalp döngüleri arasında artmış değişkenliğe neden olur ve bu sürecin sosyal uyum mekanizmaları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir[4].

Tipik olarak gelişen bireyler rahat bir ortamda dinlenme durumunda olduklarında KHD'nin sıklıkla arttığı, bu artışın daha baskın bir parasempatik sinir sistemi aktivitesini yansıttığı ve sonuç olarak bireylerin sosyal etkileşimlere daha açık olduğu, duygu düzenleme becerilerinin daha etkin olduğu öne sürülmektedir[7]. Tam tersine zorluk içeren, stresli ortamlarda parasempatik sistem aktivitesinin azalarak sinoatrial noddaki vagus etkisini düşürmesi ile bireyler "savaş ya da kaç" yanıtına hazırlanmaktadır[7]. Tipik olarak gelişen bireylerde azalmış dinlenme dönemi KHD; zayıf duygu düzenlenmesi, baş etme becerisi güçlükleri ve yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluk gibi çeşitli psikopatolojiler ile ilişkili bulunmuştur[6]. Ayrıca otonomik esnekliğin, ikili sosyal etkileşimlerde sosyal becerilerin daha iyi

kullanımı ve zorlayıcı, stresli sosyal durumlarda daha iyi düzenleme becerileri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir[6].

1.2. TEMEL HİPOTEZLER VE AMAÇ

Çalışmamızda, OSB tanısı olan çocuklar ile tipik olarak gelişen cinsiyet ve yaş açısından eşleştirilmiş çocukların bazal dinlenme dönemi, yabancı bir kişi ile bir araya gelme, ebeveyninden ayrılma, ebeveyn ile bir araya gelme ve ses uyararı dönemlerinde kalp hızı değişkenliklerinin karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

Bu çalışma ile çevresel etkileşimler sırasında davranışlar, duygu kontrolü, baş etme becerileri düzenlenmesi ile ilişkili olduğu gösterilen otonom sinir sisteminin kalp hızı değişkenliği üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi ve bu etkilerin OSB'deki olası farklılıkları incelenmiştir. Çalışmanın sonuçlarının, OSB ve otonom sistemi arasındaki ilişkinin anlaşılmasına ve OSB etiyojisine katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

Çalışmamızın hipotezi OSB tanılı çocukların tipik olarak gelişen çocuklara kıyasla; sosyal olarak bir araya gelme, sosyal olarak ayrılma ve ses uyararı dönemlerinde farklı kalp hızı değişkenliği yanıtları gösterecekleridir. Ayrıca her iki grupta da bazal dinlenme dönemi kalp hızı değişkenliği değerleri ile davranışsal ölçekler arasında olasılıkla negatif bir ilişki saptanması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU

2.1.1. Tarihçe ve Güncel Tanı

Emil Kraepelin'in adolesanlarda "Demantia Praecox" tanımının ardından, çocuklarda görülen zeka geriliği haricindeki şiddetli psikiyatrik bozuklukları tanımlamada "çocukluk çağı şizofrenisi", "çocukluk psikozu" ifadeleri genel tanımlar haline gelmiştir. Leo Kanner ise 1943 yılında ilk kez "infantil otizm" tanımını kullanmış ve "Duygusal temasta bozulmalar" adlı makalesinde 11 adet vakasını literatüre sunmuştur[8]. Kanner, tanı için olması gereken iki özellikten bahsetmiştir: Otizm (belirgin bir şekilde diğer bireylere karşı ilginin azlığı ve aynılıkta ısrar), değişime karşı direnç (alışkanlıklara sıkı bir şekilde bağlılık, değişime uyum sağlamada güçlükler, motor manyerizmler ve stereotipik davranışlar). Ayrıca mutizm, ekolali, belirgin iletişim problemleri gibi otizm tanısında güncel olarak geçerli olan özellikleri tanımlamıştır.

Kanner'in tanımlamasından bir yıl sonra Hans Asperger, sözel becerileri görece iyi gelişmiş olan ancak sosyal iletişimde güçlükleri ve kısıtlı ilgi alanları olan bir grup erkek çocuktan bahsetmiştir[9]. Asperger'in tanımından 50 yıl sonra Asperger Sendromu resmi olarak Diagnostic Statistical Manual(DSM)-IV ve International Classification of Disease(ICD)-10'da tanımlanmış ve yapılan araştırmaların artması ile bu durumun klasik otizmden farklı bir bozukluk olduğu öne sürülmüştür[10][11]. DSM-IV'te yaygın gelişimsel bozukluklar kategorisi içerisinde Otizm, Rett Sendromu, Asperger Sendromu, Yaygın Gelişimsel Bozukluklar-Başka Türü Adlandırılmayan (YGB-BTA) ve Dezintegratif Bozukluk alt tipleri tanımlanmıştır[11]. DSM-5 ile birlikte alt kategoriler kaldırılmış ve tanılar Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) çatısı altında toplanmıştır[1]. Ayrıca Epilepsi, Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu, Sosyal Anksiyete Bozukluğu gibi eş tanıların koyulabilmesi ve eşlik eden zihinsel gerilik ve dil bozukluklarının belirtilebilmesi

olanağı getirilmiştir. Tanı kriterleri sosyal iletişimsel ve tekrarlayıcı stereotipik davranışlar olarak iki ayrı alanda toplanmıştır. Dil gerilikleri OSB’de sık görülmesine karşın non-spesifik bulgular olduğundan DSM-5 ile birlikte tanı kriterlerinden çıkarılmıştır[1][2]. Sosyal iletişim güçlükleri bulunan ancak kısıtlı ve tekrarlayıcı davranışlar göstermeyen bireyleri tanımlamada Sosyal İletişim Bozukluğu adı altında yeni bir tanı kategorisi eklenmiştir[1].

2.1.2. Epidemiyoloji

1980’li yıllara kadar otizm nadir görülen ve yaklaşık olarak 10.000 çocuktan 4’ünde görülen bir bozukluk olduğu düşünülmüştür[12]. DSM-III’ün yayınlanması ile birlikte hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde OSB tanısında artış izlenmiştir. Sistemik derlemelerde[12][13][14] otizm prevalansının gelişmiş ülkelerde 100’de 1 ve gelişmekte olan ülkelerde daha düşük oranlar da olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Güney Kore ve Japonya’da %3 gibi yüksek prevalansların saptandığı çalışmalar mevcuttur[13][15].

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri’nin (Centers for Disease Control and Prevention-CDC) Otizm ve Gelişimsel Bozukluklar İzlem Ağı (Autism and Developmental Disabilities Monitoring-ADDM Network) 2014 yılı verilerine göre, her 59 çocuktan 1 inde OSB saptanmaktadır[16]. 2006, 2012 ve 2014 yıllarında bildirilen OSB prevalansları Tablo 1 ‘de özetlenmiştir[17].

Erkeklerde OSB daha sık görülse de kesin oran tam belirgin değildir[2]. Klinik örneklerde daha yüksek oranlar (4-6 ya 1) izlense de toplum örneklerinde daha düşük oranlar (2-3’e 1) saptanmıştır[12]. Görülme sıklıklarındaki artışın nedeninin tanı kriterlerindeki değişiklikler, OSB hakkında toplumun daha fazla bilgi sahibi olması ve ebeveyn yaşlarındaki artış olabileceği düşünülmektedir[18][19].

Tablo 1: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri verilerine göre OSB görülme sıklığı

Yıllar	Görülme Sıklığı
2006	1/110
2012	1/68
2014	1/59

2.1.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

2.1.3.1. Genetik Çalışmalar

OSB'nin genetik altyapısının araştırılmasında bugüne kadar birçok kromozomal bozukluk, aile ve ikiz, moleküler biyoloji çalışmaları yapılmıştır. Son yıllarda, yapılan çalışmaların sayısı ve karmaşıklığı artmaktadır. Otizm patogenizinde genetik etmenlerin etkisi büyüktür ancak mekanizmaları karmaşık ve çok faktörlüdür[2].

İkiz çalışmalarında tek yumurta ikizlerinde konkordansın %36-91 ve çift yumurta ikizleri arasında konkordansın %5 olduğu bildirilmiştir[19]. Yapılan geniş ölçekli bir çalışmada genel olarak kardeşlerde OSB'nin tekrarlama riski %19 olarak saptanmıştır[20]. İkiz ve aile çalışmaları, OSB'li bireylerin akrabaları arasında eşik altı otistik belirtilerin tahmin edilenden daha sık görüldüğünü saptamıştır. Bu belirtiler “geniş otizm fenotipi” olarak tanımlanmakta ve OSB'li bireylerin akrabalarında ve kardeşlerinde %20 oranı sıklığına kadar görülebilmekte, buna karşın kontrol grubundaki ailelerde bu belirtiler %5-10 civarında izlenmektedir[21][22]. Geniş otizm fenotipi belirtileri sosyal iletişimde güçlükler, katı düşünce tarzı, kısıtlı ilgi alanları gibi OSB semptomlarını içerir ancak OSB tanılı bireylerde görülen semptomlara göre daha az kısıtlılık ve engelliliğe neden olurlar[2].

Fragil X, tuberoskleroz, nörofibromatozis gibi birtakım nadir görülen ve tek gen bozukluğu sebebi ile meydana gelen hastalıklar OSB ile ilişkilidir. Mendeliyan kalıtım ile açıklanabilen ve sıklıkla zeka geriliğinin eşlik ettiği bazı hastalıklar da otizm ile ilişkili bulunmuştur[23]. Geniş ölçekli genetik çalışmalarında otizm ile en sık ilişkili bulunan kromozom bölgeleri 7q ve 15q olarak saptanmıştır[2]. Ancak altta yatan genetik mekanizmaların karmaşıklığı düşünüldüğünde başka birçok gen bölgesinin OSB ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. OSB tanılı bireylerin %5-15'inde ise bir kromozomal anormallik veya tek gen bozukluğu saptanabilmektedir[24].

Otizmin genetik mekanizmalarının araştırılmasında kopya sayısı değişkenliğinin (Copy number variance) de önemi bilinmektedir. Nadir de novo CNV'ler otizm tanılı bireylerde giderek artan oranlarda bildirilmektedir. Her bir CNV otizimli bireylerde %1 oranından daha nadir görülür ancak kümülatif olarak otizm tanılı popülasyonun %15-20'sinde görülmektedir[24]. CNV'leri taşıyan birçok gen OSB'de bildirilmiştir. Bu genler sinaptik plastisite, nöron gelişimi, kromatin yeniden tasarlanması fonksiyonlarına sahiptir. Özet olarak OSB ile ilişkili bulunan genlerin çoğu nöronlarda DNA yapısının ve sinapsların bütünlüğünün sağlanması görevlerine sahiptir[2].

2.1.3.2. Çevresel Risk Faktörleri

Prenatal dönemde Talidomid'e maruz kalan bireylerin çocuklarında otizm görülme sıklığının genel popülasyona göre 50 kat arttığı izlenmiştir[25]. Bir başka teratojen olan antiepileptik ilaç olarak kullanılan valproik asit maruziyetinin de bireylerde otizm görülme riskini 8-18 kat arttırdığı saptanmıştır[25]. Yapılan çalışmalarda ilgi odağı olan bir başka konu ise göçmenliğin, erişkinlerin ve çocukların ruh sağlığına etkileridir. Bir meta-analiz çalışmasında kendi ülkeleri dışında doğan annelerin çocuklarında %28, İskandinav ülkelerindeki göçmen annelerin çocuklarında ise %58'e varan risk artışı olduğu saptanmıştır[26].

2.1.3.3. Ebeveyn Yaşı

Yapılan derleme çalışmalarında ileri anne ve baba yaşlarının otizmin ortaya çıkışında rol oynayabileceği belirtilmiştir[27][26][28][29]. Özellikle 50 yaş üzerindeki babalarda 30 yaş altındaki babalara kıyasla otizmlili çocuğa sahip olma riskinde büyük artış görülmektedir[28]. Ayrıca 30 yaş üzeri annelerde yaklaşık %27 risk artışı saptanmıştır[26].

2.1.3.4. İmmunolojik Faktörler

Yakın geçmişte immün sistem, temel olarak vücudumuzu patojenlerden koruyan karmaşık hücreli ve moleküler savunma mekanizmaları olarak görülmekteydi. Ancak günümüzde vücudumuzu patojenlere karşı koruyan immün sistemin, ek olarak daha farklı süreçlerde de rol aldığı, normal beyin gelişimi ve beyindeki nöral ağların oluşumunda görevleri olduğu bilinmektedir[30]. Post mortem çalışmalarda, otizmlili az sayıda bireyin beyin dokularının incelenmesi sonucunda, dorsolateral kortekste bulunan immün sistem hücrelerinden olan mikroglia sayılarında değişiklikler olduğu saptanmıştır [31][32][33]. Ayrıca otizmlili bireylerin postmortem beyin dokusunda mikroglia-spesifik genlerin ekspresyonunda değişiklikler olduğu görülmüştür[34][35]. Otizm ile otoimmünite ve alerji arasındaki ilişki son yıllarda yapılan çalışmalar ile güçlenmektedir[36][37]. 11 çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde, ailede herhangi bir otoimmün hastalığın (hipotiroidizm (OR =1.64), Tip 1 diyabet(OR=1.49), romatoid artrit (OR=1.51), psoriasis (OR=1.59)) bulunmasının çocuklarda otizm görülme riskinde %28'lik bir artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır[37]. Gebelik döneminde maternal immün bozuklukların ve yaşam boyu ailedeki immün bozuklukların incelendiği bir çalışmada annede ekzema/psoriasis hikayesinin OSB ve gelişim geriliği açısından %20-%40 oranları arasında artmış risk ile ilişkili olduğu ve ayrıca spektrumda yer alan çocuklarda da yüksek oranlarda psoriasis/ekzema veya alerji hikayesi olduğu görülmüştür[36].

2.1.3.5. Nörogörüntüleme Çalışmaları

OSB 'de yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında en sık saptanan bulgunun özellikle okul öncesi dönemde artmış kafa çevresi ve beyin hacmi olduğu ve bu hacim artışının frontal lob ve anterior temporal bölge hacim artışı nedeniyle meydana geldiği görülmektedir[38][39]. Bir meta-analiz çalışmasında OSB tanılı bireyler ile sağlıklı bireyler karşılaştırılmış ve OSB tanısı olan bireylerde bilateral amigdala-hipokampus ve bilateral prekuneus bölgelerinde gri cevherde azalma; infero-medial frontal girusta ise gri cevher hacminde bir miktar artış izlenmiştir[40]. Ayrıca bir sistematik derleme çalışmasında özellikle frontal ve posterior kortikal bölgeler olmak üzere beyin bölgeleri arasında bağlantı bozuklukları olduğu bildirilmiştir[41]. Pariyetal ve oksipital beyin bölgeleri arasında ise artmış lokal bağlantılar olabileceği ve bu değişiklerin görsel ve sözel anlamlandırma ile ilişkili artmış görsel-uzaysal beceriler ile ilgili olabileceği düşünülmektedir[42]. Başka bir meta-analiz çalışmasında OSB'nin uzak mesafe azalmış bağlantı modelinde superior longitudinal fasikulus, uncinat fasikulus ve corpus callosum'un önemi vurgulanmıştır[43].

2.1.3.6. Doğum Öncesi ve Sonrasındaki Komplasyonlar

Birçok obstetrik komplikasyonun otizm oluşumuna katkıda bulunabileceği düşünülmektedir[2]. Aşırı prematurite, hipoksi, gebelik döneminde kanama, sezaryen doğum, maternal gestasyonel diyabet, ilaç kullanımı(valproat), doğumda makat geliş ve neonatal ensefalopati otizm riskinde artış ile ilişkilidir[44]. Birçok epidemiyolojik çalışmada, maternal enfeksiyonlar ve prenatal-gestasyonel dönemlerde artmış maternal stresin otizm için risk faktörü olduğu tanımlanmıştır[45][46][47][48][49]. 15 çalışmanın ve 40 000'den fazla otizm tanılı vakanın yer aldığı bir metaanalizde gebelik döneminde özellikle hospitalizasyon gerektiren maternal enfeksiyonların doğacak çocukta otizm için risk faktörü olduğu gözlenmiştir. Artmış riskin ise, bireyin genetik özelliklerine, enfeksiyöz ajana, enfeksiyona maruziyet süresine ve enfeksiyonun lokasyonuna bağlı olduğu saptanmıştır[50].

2.1.3.7. Nörotransmitter ve Nöromodulatorler

Yapılan çalışmalarda en sık saptanan ve tekrarlanabilen bulgu, OSB tanılı çocuk ve ergenlerin %25-50'sinde saptanan kan ve plateletlerdeki yükselmiş seratonin düzeyleridir[51]. Ancak kanda ölçülen seratonin seviyeleri ile seratonerjik nörotransmisyon arasındaki ilişki henüz iyi anlaşılammıştır[2]. Oksitosin(OT) ve arjinin vazopressin(AVP), karmaşık sosyal davranışların önemli düzenleyicileridir[52][53]. Bazı çalışmalarda, kontrol grubuna kıyasla OSB tanılı bireylerde periferel OT ve AVP seviyelerinde değişiklikler tanımlanmıştır[54][55]. Ancak periferdeki nörotransmitter ölçümleri santral sinir sistemindeki düzeyleri doğru olarak yansıtmayabilir[56]. OSB'li bireylerde, kanda ve plateletlerde GABA anormallikleri de önceki çalışmalarda bildirilmiştir[57]. Postmortem çalışmalarda azalmış sayıda GABA reseptör bağlanma bölgeleri sayısı saptanmıştır[58]. Ayrıca çeşitli beyin bölgelerinde GABA reseptörlerinde ve GABA sentezleyen enzimlerde geniş ölçekli azalmalar bildirilmiştir[59].

2.1.3.8. Bilişsel ve Emosyonel Teoriler

OSB'nin bilişsel özelliklerini tanımlamada birkaç teori öne sürülmüştür. OSB'nin heterojenitesi ve komorbiditeleri düşünüldüğünde, öne sürülen teorilerden hiçbirinin görülen davranışsal özelliklerini tamamını kapsayıcı olmadığı şaşırtıcı bir sonuç değildir. Her bir model-teori OSB'li bireylerin yaşadığı güçlükleri farklı açılardan incelememize yardımcı olmaktadır.

Zihin Kuramı (Teory of Mind), sosyal iletişim eksiklikleri üzerine bir teoridir ve bireyin kendisinin ve karşısındakinin zihinsel süreçlerini algılamada yaşadığı zorluklar üzerine yoğunlaşır[60][61]. Yapılan çalışmalarda, OSB'li bireylerin Zihin Kuramı ve zihinselleştirme ile ilgili görevlerde güçlük yaşadığını tanımlasa da sözel kapasitesi yüksek olan OSB'li bireylerin çalışmalardaki görevleri başarıyla tamamlayabileceği görülmüştür[2]. Bazı araştırmacılar ise zihin kuramı eksikliklerini yeniden ele alarak doğuştan gelen, olaylarda sosyal anlam bulma eksiklikleri olarak tanımlamışlardır[62].

Baron-Cohen'e göre otizmlilerde bulunan empati kurma eksikliklerine, bu bireylerde bulunan sistematize etme üstünlükleri eşlik eder[63]. Otizmlilerde çocuklarda sıklıkla tipik olarak gelişen yaşlılarına kıyasla mekanik olarak olay ve nesnelere sınıflama becerisi tarif edilmektedir[19].

Yürütücü işlevler; çalışma belleği, planlama kapasitesi, kişinin kendi eylemlerini başlatabilme ve gözlemleyebilme işlevi, dürtü kontrolü gibi özellikleri tanımlar[2]. Zihin kuramı eksiklikleri ile birlikte yürütücü işlev güçlükleri de OSB'li bireylerde sık tanımlanmaktadır ve OSB'de görülen, öğrenilen yanıtları farklı boyutlara genelleymeme ve tekrarlayıcı, stereotipik davranışlar gibi bazı özellikleri anlamada yardımcı olabileceği belirtilmektedir[64][65].

"Zayıf Merkezi Bütünleştirme Teorisi" (Weak Central Coherence Theory), Frith (1989) tarafından öne sürülmüştür ve OSB'li bireylerde bilgiyi işleme farklılıklarını tanımlar[66]. Ayrıntılar üzerinde daha fazla yoğunlaşma, detaya odaklanıcı bir bilgi işlem biçimi ile birlikte olayları bütünsel olarak değerlendirme kusurları OSB'li bireylerde sıklıkla gözlemlenmektedir[19]. Tanımlanan bu biliş tarzı, OSB'li çocukların Gömülü Figürler testi (Embedded Figure Task) ve Küplerle Desen (Block Design Test) testlerinde artmış performans göstermelerinin açıklayıcısı olarak tanımlanmıştır[67]. Sonuç olarak bütüncül bir değerlendirmenin yerine, lokal/detay odaklı bir bilişsel işlem tarzı görülmektedir[68].

2.1.4. Klinik Belirtiler

2.1.4.1. Sosyal ve Davranışsal Özellikler

OSB'de yaşamın erken dönemlerinde görülen sosyal iletişimsel problemler arasında ortak dikkat azlığı, göz temasında kısıtlılık, diğer bireyler ile iletişim kurmaya yönelik isteksizlik, hayali oyun kurmada güçlükler ve duysal uyarılara düşkünlük yer almaktadır. Bazı bireylerde zamanla motor stereotipler, objelerin sıralanması, diğer çocuklara karşı ilgisizlik, ve karşılıklı oyun kuramama gibi semptomlar daha belirgin hale gelebilir[2]. Diğer tarafta ise belirtilerin şiddeti azalmakla birlikte diğer kişiler ile

iletişimde zorluklar, empati eksikliği, özel ilgi alanlarının ortaya çıkması, katı düşünme tarzı, arkadaşlık ilişkilerinde güçlüklerin görüldüğü bir klinik gidişat izlenebilir. OSB’de görülen semptomların bir kısmı tipik gelişim basamaklarındaki gecikmelerdir (konuşmada gerilik, kısıtlı sembolik ve hayali oyun). Ancak, OSB’de görülen ekolali gibi bazı semptomlar nadir olarak normal gelişimde görülür[2]. Kısıtlı ve tekrarlayıcı davranış şekli DSM 5'te OSB tanı kriterleri arasında tanımlanan iki ana belirti grubundan birisidir[1]. Bu davranışların klinik görünümü farklı yaşlarda farklı şekillerde olabilmektedir. OSB'li bireylerde bu belirti grubuna örnek olarak; stereotipik ve tekrarlayıcı vücut hareketleri (etrafında dönme, el çırpma, kanat çırpma hareketleri), değişime karşı gösterilen direnç, aynılıkta ısrar, özel ve kısıtlı ilgi alanları, konuşmada tekrarlar (ekolali) gösterilebilir. Ayrıca bu bireylerde çeşitli duyuşal uyarılar karşı aşırı duyarlılık (hipersensitivite) veya duyarsızlık (hiposensitivite) görülebilir ve bu duyuşal farklılıklar OSB tanısı olan çocuklarda günlük yaşamda güçlüklereden neden olabilir.

2.1.4.2. İletişimsel Özellikler

OSB tanısı olan bireylerde sıklıkla sözel ve sözel olmayan iletişim güçlükleri görülmektedir. Okul öncesi dönemlerde ciddi bilişsel güçlükleri olan çocuklarda dil gelişimi sıklıkla görülmez ya da kısıtlı olarak kalır ve klinik görünüme zayıf sözel olmayan iletişim özellikleri eşlik eder. Yüksek işlevli bireylerde veya ileri yaşlarda ise konuşma ve dil gelişimi sıklıkla görülür, gramer veya kelime bilgisi yaşa göre uygun olabilir. Ancak dilin sosyal kullanımında pragmatik güçlükler izlenebilir[2]. Dil gelişimi olan OSB'li bireylerde mimik kullanımında farklılıklar, prozodi bozuklukları, dil kullanımında semantik ve pragmatik kısıtlılıklar görülmektedir[19].

2.1.4.4. Bilişsel Özellikler

OSB’de bilişsel güçlükler sıklıkla görülmesine rağmen klinik görünüm bireyden bireye farklılık gösterebilir[2]. Zihinsel geriliklerin OSB’de yaklaşık %25-50 civarında görüldüğü bildirilmektedir[69]. Ancak tanı kriterlerinin genişletilmesi ile birlikte zihinsel gerilikleri olan OSB’li bireylerin oranında azalma olduğu görülmüştür[12]. En yaygın olarak saptanan bilişsel özellikler, zayıf dil ve sosyal

kavrayış becerileri ile birlikte görülen görece daha güçlü görsel-uzaysal yeteneklerdir[70]. Bazı olgularda ise yüksek okuma becerilerine rağmen okunan metnin anlamının kavranmasının görece azlığı ile karakterize olan “Hiperleksi” görülebilir. Zihinsel geriliklere ek olarak dikkat sorunları ve yürütücü işlevlerdeki zorluklar OSB grubunda sıklıkla görülmektedir. Özellikle planlama zorlukları, çalışan bellekte güçlükler ve inhibisyon yetersizliklerinin OSB'li bireylerde görülen davranışsal belirtilere de katkıda bulunabileceği düşünülmektedir[19].

2.1.5. Otizm Spektrum Bozukluğunda Gastrointestinal Semptomlar

Leo Kanner, otizmi tanımladığı ilk makalesinde otizmliler her 10 çocuktan 6'sında yaşamın ilk yıllarından itibaren görülen, şiddetli beslenme güçlükleri olduğunu bildirmiştir[8]. Kanner'in 1943 tarihli makalesindeki tanımlamalarının ardından günümüze dek birçok çalışmada otizmlilerde artmış gastrointestinal semptomların prevalansının görüldüğü bildirilmiştir[71][72][73][74]. OSB grubu ile tipik olarak gelişen bireylerin karşılaştırıldığı bir çalışmada OSB grubunda %13 oranında diyare görüldüğü, buna karşın gelişimsel gecikmeleri olan bireylerde diyare sıklığının %6.1, tipik olarak gelişen grupta ise %1.6 olduğu bildirilmiştir[74]. 2018 yılında yapılan oldukça kapsamlı bir sistematik derleme çalışması sonucunda otizm tanısı olan bireylerde gastrointestinal bozukluklar açısından medyan prevalans değerleri kabızlık için %22.2, ishal için %13, herhangi bir semptom için %46.8 olarak sapanmıştır[75]. Ayrıca araştırmacılar, otizm çalışmalarında kullanılmak üzere güvenilir bir gastrointestinal semptom ölçeği geliştirilmesi gerektiğini önermişlerdir[75]. OSB'li bireylerde artmış gastrointestinal semptomların olası mekanizmalarının araştırılmasının, otizmin patogenezi konusundaki bilgilerimize katkıda bulunacağı düşünülebilir.

2.1.6. Otizm Spektrum Bozukluğunda Uyku Bozuklukları

Yeterli ve sağlıklı bir uykunun gelişim dönemindeki çocuklar ve ergenler için çok önemli olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir[76]. Çocuklarda uyku bozuklukları duygusal, davranışsal sorunlara yol açabilir ve zihinsel esneklik, çalışma belleği,

bilişsel inhibisyon gibi yürütücü fonksiyonları etkileyerek bilişsel güçlükler yol açabilir[77]. OSB'ye sıklıkla komorbid uyku bozuklukları eşlik etmektedir. OSB'li bireylerin %40-%80'nin uyku problemleri yaşadığı saptanmıştır[78]. En sık izlenen uyku problemleri ise uykuya başlama güçlükleri, daha uzun uyku latansı, daha erken uyanma saatleri ve gece uyanmaları olarak tanımlanmıştır[79][80]. Son yıllarda Türkiye'de yapılan ve OSB tanılı çocuklar ile tipik olarak gelişen çocukların uyku alışkanlıklarının karşılaştırıldığı bir çalışmada OSB grubunda uyku problemleri, horlama, nefes alma sorunları ve davranışsal problemler tipik olarak gelişen gruba göre daha fazla oranda saptanmıştır. Tipik olarak gelişen gruba kıyasla OSB grubunda uyku latansının daha uzun olduğu saptanmıştır[81].

2.2. OTONOM SİNİR SİSTEMİNİN ÇEVRESEL ETKİLERE YANITINA YÖNELİK TEORİLER

Otonom sinir sisteminin(OSS) sempatik sinir sistemi(SS), parasempatik sinir sistemi(PS) ve enterik sinir sistemi olmak üzere üç ana bölümü bulunmaktadır. Enterik sinir sistemi gastrointestinal yolun duvarlarında bulunan, sempatik ve parasempatik sinir sistemi ile bağlantılı olarak çalışan, sindirim işlevini düzenleyen bir sinir sistemidir[3]. OSS; kalp kası, kalp ritmini düzenleyen hücreler, düz kaslar, gastrointestinal sistemdeki sfinkter kasları, salgı bezleri, endokrin bezler, karaciğer hücreleri, yağ dokusu gibi vücuttaki birçok doku ve organın işlevlerini düzenler. OSS tarafından düzenlenen fizyolojik süreçler arasında; kan akışı, kan basıncı, hava yolu direnci, vücut sıcaklığı, sindirim, enerji dengesi, tuz ve sıvı dengesi, kalp hızı, immün sistem yanıtı, glukoz dengesi, vücuttaki atıkların uzaklaştırılması, vücut salgıları, cinsel işlevler yer almaktadır. Sonuç olarak OSS iç ve dış etkenlere ve süreçlere bağlı olarak vücutta bir denge sağlamaktadır[3][82]. SS'in etkileri genel olarak "savaş" ya da "kaç" yanıtı olarak tehlike ve strese karşı vücudun verdiği yanıtlar özetlense de vücut dengesinin korunmasında birçok süreç SS'in etkileri ile düzenlenmektedir[3]. PS ise "dinlenme" ve "sindirim" işlevlerini temsil etmek ile birlikte kranial sinirler aracılığı ile göz, yüz ve ortakulak kaslarına, farinks, larinkse olan etkileri gibi birçok işlevden sorumludur[3][83]. SS ve PSS aracılığı ile otonom sinir sisteminin

davranışlar, duygu düzenleme becerileri, sosyal etkileşimlerde vücudun verdiği yanıtlar üzerine etkileri Polivagal ve Nörovisseral İntegrasyon teorileri aracılığı ile incelenebilir.

2.2.1. Polivagal Teori

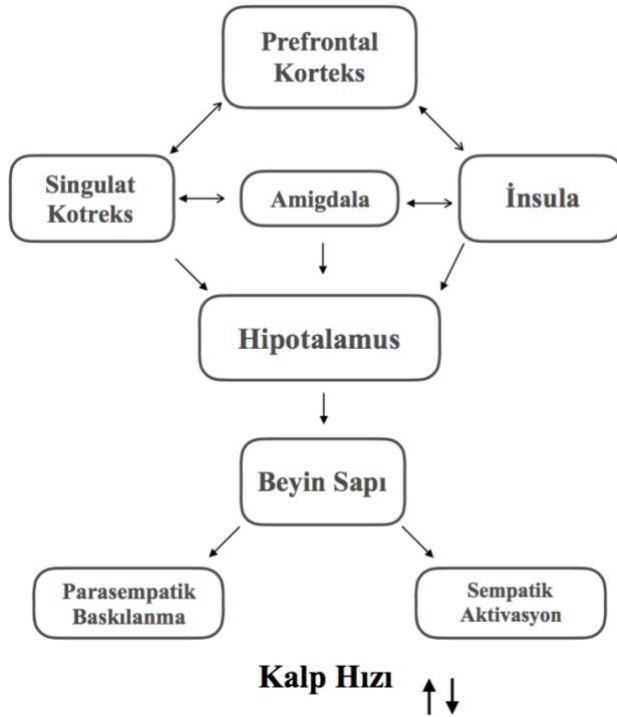
Otonom sinir sistemi, sosyal etkileşim sırasında duyguların düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Parasempatik aktivite, duygusal, davranışsal ve fizyolojik stres yanıtlarına katkıda bulunan bir otonom sinir sistemi düzenleyicisi olarak uzun yıllardır araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Porges, memelilerde otonom sinir sistemi gelişimi ve evriminin, uyumsal davranışlarımızı ve duygusal düzenleme stratejilerimizi desteklediğini öne süren polivagal teorisini önermiş ve geliştirmiştir[84]. Ayrıca Porges, otonom sinir sisteminin çevresel etkenlere göre çalışma mekanizmalarını tanımlamış ve bu mekanizmaları sosyal etkileşim, iletişim ve emosyon regulasyonu bozukluklarını anlamada kullanmıştır[7]. Polivagal teori, otonom sinir sisteminin alt sistemlerinin birbirleri ile etkileşimlerini tanımlar ve üç ayrı filogenetik basamak ile ilişkilidir[85]. Porges'in teorisine göre sosyal etkileşim sistemi, miyelinli vagus sinirine bağlıdır ve nucleus ambiguous aracılığı ile düzenlenir. Mobilizasyon(hareket) sistemi ise sempatik sinir aktivitesine bağlıdır ve "savaş ya da kaç" yanıtı ile ilişkilidir. İmmobilizasyon sistemi ise dorsal motor nucleus aracılığı ile miyelinsiz vagus siniri ile düzenlenir, olumsuz koşullara karşı "Donma (Freeze)" tepkisini oluşturur[4]. Polivagal teoriye göre miyelinli vagusun aktivitesine atfedilen parasempatik sinir sistemi, pozitif sosyal etkileşimler sırasında yüz kaslarını, orta kulak kaslarını ve laringeal-faringeal sistemi düzenleyen bir sosyal bağlantı sistemi ile ilişkilidir[7].

2.2.2. Nörovisseral İntegrasyon Modeli

Nörovisseral İntegrasyon modeline (NVI) göre birbiri ile ilişkili bir takım beyin bölgeleri ağı; otonomik, duygusal ve bilişsel süreçleri düzenlemek amacıyla etkileşim halindedir (Şekil 1)[86][87]. NVI genel olarak Porges'in teorisine dayanır ve kalpteki otonomik aktivitenin düzenlenmesini sağlayan yüksek işlevli beyin bölgelerinin bir

arada çalışmasını tanımlar[86]. Ayrıca bu modele göre otonomik işlevin hipotalamo-pituiter-adrenal aks gibi diğer stres sistemleri ile ilişkisi de açıklanabilir[88]. NVI modeline göre tehdit oluşturabilecek bilişsel ipuçları, parasempatik aktivitenin azaltılarak sempatik sistem yanıtının meydana gelmesini sağlar[89].

Şekil 1: Nörovisseral İntegrasyon Modeli'ne göre kalp hızı düzenlenmesi



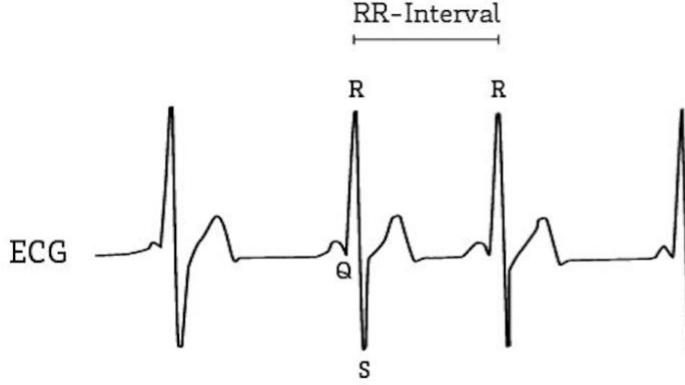
Tehtid karşısında prefrontal korteks inhibisyonu kalpte yüksek-frekans kalp hızı değişkenliği (high-frequency heart rate variability: HF-KHD) inhibisyonu ile ilişkilidir ve fizyolojik yanıtlarda kortikal algılamanın rolünü gösterir[87]. NVI modeline göre amigdala, singulat korteks ve insula gibi diğer yüksek seviyeli yapılar da kortiko-inhibitör yollar ve birbirleri ile etkileşerek HF-HRV inhibisyonuna yol açabilir[88]. İlginç bir şekilde OSB'de yapılan nörogörüntüleme ve fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında söz edilen beyin bölgelerinde; aktivasyon farklılıkları ve değişmiş prefrontal korteks aktivitesi, amigdala boyut ve aktivitesinde farklılıklar izlenmiştir[90][91][92]. Bu modele göre, aşırı prefrontal korteks inhibisyonu vagal yanıtın artmış inhibisyonuna yol açar ve sonuç olarak sempatik aktivasyondaki artış ile birlikte normal afektif, bilişsel ve fizyolojik yanıtlarda küntleşme görülür[93].

2.3. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ

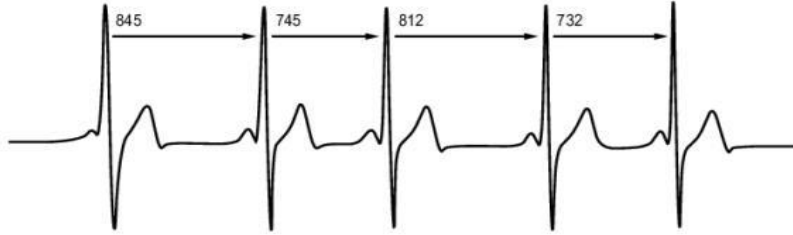
2.3.1. Tanım

Kalp hızı değişkenliğinin(KHD) değerlendirilmesi, otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik aktivitesinin ölçülmesinde kullanılan yöntemlerden biridir. KHD, birbirini takip eden kalp atımı intervalleri arasındaki salınım olarak tanımlanabilir ve RR intervalleri (Şekil 2) arasındaki değişkenliği (Şekil 3) gösterir[5]. RR aralığı, EKG trasesindeki birbirini takip eden iki R noktasının arasındaki zamanı temsil eder. Anlık kalp atım sürelerindeki dalgalanma olarak da tanımlanan KHD, sosyal etkileşimler sırasında kardiyak otonomik düzenlenmesinin birincil ölçütü olarak kullanılmaktadır[6]. Artmış değişkenlik, kalp hızının düzenlendiği sinoatrial noda ulaşan vagal uyarının çoğalışını temsil eder. Daha fazla vagal etki ise kardiyak döngüden döngüye artmış değişkenliğe neden olur ve bu sürecin etkili sosyal uyum mekanizmaları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir[4]. Azalmış parasempatik ve artmış sempatik aktivite düşük KHD değerleri ile ilişkilidir ve morbidite açısından bir risk belirteçidir[94]. Yapılan çalışmalarda, daha düşük KHD düzeyleri, daha yüksek mortalitenin yanı sıra kardiyovasküler rahatsızlıkları olan bireylerde çeşitli kardiyovasküler olaylar ile ilişkili bulunmuştur[95][96].

Şekil 2: EKG trasesindeki RR aralığı



Şekil 3: Birbirini takip eden kalp atımlarının RR aralıklarındaki farklılıklar



2.3.2 Kalp Hızı Değişkenliği Parametreleri

KHD ölçümünde en sık kullanılan parametreler, zaman bağımlı yöntemler (time domain methods) ve frekans bağımlı yöntemlerdir (frequency domain methods).

Yapılan hesaplamalarda NN aralığı (normal to normal interval) terimi sıklıkla kullanılır ve EKG trasesindeki artifaktlardan arındırılmış ve birbirini takip eden normal QRS aralıklarının süreleri olarak tanımlanır[5]. Tüm ölçüm yöntemlerinde ortak olarak, ilk önce birbirini takip eden QRS kompleksleri arasındaki zaman

intervalleri belirlendikten sonra sinüs nodundan kaynaklanmayan anormal atımların verileri kayıttan çıkarılır[5].

2.3.2.1. Zaman Bağımlı Yöntemler

KHD, NN intervalleri ölçülerek zamana bağımlı çeşitli yöntemler ile ölçülebilir ve birtakım parametreler ile ifade edilebilir (Tablo 2). Parametrelerin hesaplanmasında farklı sürelerde alınan EKG ölçümleri kullanılabilir. Zamana bağımlı yöntemler ile KHD hesaplanmasında en basit yöntem NN intervallerinin standart sapmasının (SDNN) hesaplanmasıdır[97]. Hem parasempatik hem de sempatik aktivitenin SDNN'ye katkıda bulunduğu ve bu yöntemin frekansa bağımlı diğer yöntemler ile de oldukça korele olduğu gösterilmiştir[98]. Özellikle 24 saatlik ölçümlerde SDNN'nin kardiyak risk açısından yapılan sınıflandırmada "altın standart" yöntem olduğu belirtilmektedir[5]. Birbirini takip eden normal kalp atımlarının sürelerinin farklılıkların karelerinin toplamının aritmetik ortalamasının karekökü olarak tanımlanan RMSSD'de kullanılan zaman bağımlı parametrelerden biridir. Genel olarak 5 dakikalık kayıt sürelerinde KHD ölçümünde kullanılsa da daha kısa sürelerde de kullanımı önerilmektedir[99][100]. RMSSD kalp hızındaki atımdan atıma varyansı gösterir ve vagal etkiler sonucu kalp hızındaki meydana gelen değişimleri değerlendirmede kullanılan temel zaman bağımlı yöntem olarak tanımlanmaktadır[101]. SDNN'ye kıyasla RMSSD, parasempatik etkiyi daha fazla yansıtmaktadır[97]. Bir başka zamana bağımlı KHD ölçüm yöntemi olan SDANN ise tüm ölçüm süresi içerisindeki 5 dakikalık segmentlerin NN intervallerinin ortalamasının standart sapması olarak tanımlanmaktadır[5].

Hazırlanan kılavuzlarda, zaman bağımlı parametreler içerisinde özellikle SDNN (tahmini ortalama KHD) , SDANN (uzun dönemli KHD bileşenleri) ve RMSSD'nin (kısa dönemli KHD bileşenleri) kullanılması önerilmektedir[5]. Ölçümün tamamını kapsayan ortalama KHD bileşenlerini veren yöntemler ile farklı sürelerdeki ölçümlerden alınan KHD değerlerinin birbirlerini ile karşılaştırılmasının uygun olmayacağı ve ortalama KHD ile kısa veya uzun dönemlerde KHD bileşenlerini veren ölçümlerin birbirleri yerine kullanılmayacağı bildirilmektedir[5].

Tablo 2: KHD'nin zamana bağımlı ölçüm parametreleri

Değişken	Birim	Tanım
SDNN	ms	Tüm NN intervallerinin standart sapması
SDANN	ms	Tüm kayıt boyunca elde edilen 5 dakikalık segmentlerdeki NN intervallerinin standart sapmalarının ortalaması
RMSSD	ms	Birbirini takip eden NN intervalleri arasındaki farklılıkların karelerinin toplamının aritmetik ortalamasının karekökü
SDNN index	ms	Tüm kayıttaki 5 dakikalık segmentlerin NN intervallerinin standart sapmalarının aritmetik ortalaması
SDSD	ms	Birbirini takip eden NN intervallerinin farklılıklarının standart sapması
NN50		Tüm kayıttaki birbirini takip eden ve birbirinden 50ms'den fazla farklılık gösteren NN intervalleri çiftlerinin sayısı
pNN50	%	NN50 sayısının toplam NN intervali sayısına bölümü

2.3.2.2. Frekans Bağımlı Yöntemler

Frekans bağımlı yöntemlerde temel amaç KHD'nin farklı frekanslardaki salınımlarının ayırılarak incelenmesidir. Farklı frekanslardaki salınımların saptanmasında "Power Spectral Density" analiz (PSD) yöntemi kullanılır. Spektral analizin gücü matematiksel olarak varyansa eşittir. PSD analizi, bir frekans fonksiyonu olarak gücün nasıl dağıldığı (ilgili ritmin varyans ve amplitüdü) hakkında bilgi sağlar. PSD hesaplanmasında non-parametrik ve parametrik testler kullanılabilir. Sıklıkla kullanılan metodlardan birisi olan "Fast Fourier Transform" (FFT), non-parametrik bir yöntemdir[5]. Sonuç olarak, frekansa bağımlı yöntemler kullanılarak KHD; ultra düşük frekans (ultra-low-frequency:ULF), çok düşük frekans (very-low-frequency: VLF), düşük frekans (low frequency: LF) ve yüksek frekans(high-frequency:HF) gibi çeşitli frekans ritmlerine ayrılır[97].

LF bandı (0.04-0.15 Hz) tipik olarak en az 2 dakikalık periyodlar halinde ölçülür. Dinlenme koşullarında genel olarak baroreseptör aktivitesini yansıtmaktadır[102]. LF bandının hem parasempatik hem de sempatik otonom sistem aktivitesi gösterdiği düşünülmektedir[97]. HF bandı (0.15-0.40 Hz) ise genel olarak en az 1 dakikalık periyodlarda ölçülür, parasempatik aktiviteyi yansıtır ve solunum döngüsüne bağlı olarak kalp hızında meydana gelen değişiklikleri yansıttığından solunum bandı olarak tanımlanır [97]. Bebek ve çocuklarda erişkinlere kıyasla solunum hızı daha fazla olduğundan frekans aralığı 0.24-1.04 Hz olarak ayarlanabilir[103]. Solunuma bağlı kalp hızı değişkenliğindeki fazik değişiklikler "Solunumsal sinus aritmisi (Respiratory sinus arrhythmia: RSA)" olarak tanımlanır. HF bandı gücü, zaman bağımlı ölçümlerden olan pNN50 ve RMSSD ile oldukça ilişkili olduğu bildirilmektedir[104]. LF gücünün sempatik sinir sistemi aktivitesi ve HF gücünün ise parasempatik sinir sistemi aktivitesi tarafından oluşturulduğu düşünülmekte ve parasempatik sinir sisteminin etkilerini göstermede LF/HF oranı sıklıkla kullanılmaktadır[5]. Düşük LF/HF oranının parasempatik baskınlığı yansıttığı ve vücudun enerjisinin korunması, olumlu sosyal etkileşim davranışları ile; yüksek LF/HF oranının ise sempatik baskınlık sonucunda dövüş ya da kaç davranışı ile ilişkili olduğu gösterilmektedir[97].

Tablo 3: KHD'nin frekans bağımlı ölçüm parametreleri

Değişken	Birim	Tanım	Frekans Aralığı
Total güç	ms ²	Tüm NN intervallerinin varyansı	Yaklaşık ≤0.4Hz
ULF	ms ²	Ultra düşük frekans aralığındaki güç	≤0.003 Hz
VLF	ms ²	Çok düşük frekans aralığındaki güç	0.003-0.04 Hz
LF	ms ²	Düşük frekans aralığındaki güç	0.04-0.15 Hz
HF	ms ²	Yüksek frekans aralığındaki güç	0.15-0.4 Hz
LF/HF		LF [ms ²] / HF [ms ²] oranı	

2.3.3. Tipik Olarak Gelişen Bireylerde ve Otizm Spektrum Bozukluğunda Kalp Hızı Değişkenliği

Genel olarak tipik olarak gelişen bireyler rahat bir ortamda dinlenme durumunda olduklarında KHD'nin sıklıkla arttığı, bu artışın daha baskın bir parasempatik sinir sistemi aktivitesini yansıttığı ve sonuç olarak bireylerin sosyal etkileşimlere daha açık olduğu, duygu düzenleme becerilerinin daha etkin olduğu öne sürülmektedir[7]. Tam tersine zorluk içeren, stresli ortamlarda parasempatik sistem aktivitesinin azalarak sinoatrial noddaki vagus etkisini düşürmesi ile bireyler "savaş ya da kaç" yanıtına hazırlanmaktadır[7]. Benzer şekilde, tipik olarak gelişen çocuklarda daha yüksek dinlenme KHD değerlerinin daha fazla davranışsal esneklik ve daha iyi baş etme becerileri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Tipik olarak gelişen bireylerde azalmış dinlenme dönemi KHD; zayıf duygu düzenlenmesi, baş etme becerisi güçlükleri ve yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluk gibi çeşitli psikopatolojiler ile ilişkili bulunmuştur[6]. Ayrıca otonomik esnekliğin ikili sosyal etkileşimlerde sosyal becerilerin daha iyi kullanımı ve zorlayıcı, stresli sosyal durumlarda daha iyi düzenleme becerileri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir[6]. Yapılan bir çalışmada yüksek depresif skorlar ile düşük KHD değerleri arasında ilişki saptanmış; depresif yakınmaları olan bireyler sosyal olarak arkadaşları, aileleri ve partnerleri ile etkileşime geçtiklerinde dinlenme dönemi KHD değerlerinin yükseldiği görülmüştür [105]. Sosyal etkileşimin doğal sürecini duraksatan "Donuk Yüz Deneyi (Still Face Experiment) ve "Yabancı Durum Testi (Strange Situation Task)" gibi işlemler içeren çalışmalarda KHD değerlerinin azaldığı bildirilmiştir[106][107].

Tipik olarak gelişen bireylerde sosyal etkileşimlerde, tanıdık kişi ile bir araya gelme ve tanınan kişiden ayrılma veya sosyal olarak stres oluşturabilecek durumlar sırasında KHD değerlerinin ne şekilde değiştiğinin anlaşılması otonom sinir sisteminin davranışlara ve duygu düzenlenmesine etkilerinin ortaya konması açısından önem taşımaktadır. 1544 çocuğun verilerinin dahil edildiği bir meta-analiz çalışmasında sosyal etkileşimler sırasında KHD değerlendirilmiştir[108]. Çalışmada ikili sosyal ilişkilerde bir araya gelme, ayrılma ve karşılıklı ikili sosyal etkileşim gerektirmeyen

stresör durumlar sırasında herhangi bir psikopatoloji saptanmayan çocuklar ile psikopatoloji saptanmış veya psikopatoloji açısından risk altında olan çocukların KHD verileri karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak tipik olarak gelişen çocuklarda sosyal ilişki sürecinde ayrılma sonrasında KHD düşüşü, bir araya gelme sonrasında tekrar yükselme izlenmiştir. Buna karşın risk grubunda olan veya psikopatoloji saptanan çocuklarda ikili sosyal etkileşimler sırasında KHD farklılığı görülmemiştir. Her iki grupta ise karşılıklı ikili sosyal etkileşim gerektirmeyen stresör görevlerde KHD düşüşü olduğu saptanmıştır[108].

Literatürde, OSB tanısı bulunan bireylerde çeşitli stresörlerin KHD'ne etkilerini araştıran bazı çalışmalar bulunmaktadır. 1999 yılında yapılan bir çalışmada bilişsel olarak zorlayıcı görevler sırasında KHD değerlendirilmiş; tipik olarak gelişen bireylerde bilişsel görevler sırasında KHD değerlerinde düşüş izlenmiş, otizm özellikleri gösteren grupta ise görev ile ilişkili KHD düşüşü izlenmemiştir[109]. Bir başka çalışmada otizm tanılı grupta, yabancı birisi ile sosyal etkileşim görevinde tipik olarak gelişen gruba kıyasla azalmış RSA düzeyleri saptanmıştır[110]. Güncel bir çalışmada ise otizm tanılı grupta; bazal RSA ve çeşitli görevler sırasındaki RSA reaktivitesinin kısıtlı, tekrarlayıcı davranışların şiddetini yordadığı belirtilmiştir[111].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Katılımcıların Seçilimi

3.1.1. Olgu grubunun seçilimi

Araştırmamız, Marmara Üniversitesi İstanbul Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'nde, araştırmaya gönüllü olan 6-11 yaşları arasındaki çocuklar ve ebeveynleri ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışmanın etik kurul onayı 09.2018.429 protokol no ile Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik kurulu tarafından onaylanmıştır (**Ek-1**).

Araştırmanın örneklemini, Marmara Üniversitesi İstanbul Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'nde OSB tanısı ile takip edilen 6-11 yaş arasındaki çocuklar ve çalışmaya katılmaya gönüllü anne/babaları oluşturmaktadır. Çalışma hakkında bilgilendirilen ve çalışmaya katılmayı kabul eden çocuklardan sözlü, ebeveynlerinden sözlü ve yazılı onamları alınmıştır (**Ek-2**).

Yapılan görüşmeler sonucunda 23 ebeveyn ile görüşülmüş ve 23 ebeveyn ve çocukları çalışmaya katılmayı kabul etmiştir. Yapılan değerlendirme sırasında 3 çocuk, kalp hızı değişkenliği ölçüm koşullarına uyum sağlayamadığından çalışmadan çıkarılmıştır. 5 çocukta ise DEHB tanısı nedeniyle stimulan grubu ilaç kullanımı olduğu öğrenilmiş, aileye bilgi verilerek ve onamları alınarak değerlendirmeden 3 gün önce ilaçları kontrollü olarak kesilmiş ve değerlendirme sonrasında tekrar ilaç kullanımına başlanmıştır.

Olgu grubu için çalışmaya alınma ölçütleri:

1. OSB tanısı ile takip edilmek
2. 6-11 yaşları arasında olmak
3. Çocukların anne/babalarının çalışmaya katılmaya gönüllü olması

Olgu grubu için çalışmadan çıkarılma ölçütleri:

1. Klinik olarak zeka geriliği (IQ<70)
2. Kronik ve ciddi tıbbi hastalık

3. Tıbbi özgeçmişinde epilepsi, diğer nörolojik hastalıklar veya travmatik beyin hasarı hikayesi olanlar
4. Kalp hızı değişkenliği parametrelerini etkileyebilecek ilaç kullanımı
5. Duyu becerilerini etkileyebilecek tıbbi rahatsızlık varlığı (görme bozukluğu, işitme engeli)

3.1.2. Kontrol grubunun seçilimi

Çalışmanın kontrol grubunu Marmara Üniversitesi İstanbul Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Poliklinikleri'ne başvuran, 6-11 yaşları arasında, kalp hızı değişkenliği parametrelerini etkileyebilecek kronik tıbbi veya psikiyatrik hastalığı bulunmayan ve gönüllü olan katılımcılar oluşturmaktadır.

Yapılan yarı-yapılandırılmış görüşme formuna dayalı değerlendirme sonucunda kalp hızı değişkenliği verilerini etkileyebilecek psikiyatrik hastalık tanısı almayan çocuklar çalışmaya dahil edilmiştir. Yapılan görüşmeler sonucunda 23 ebeveyn ile görüşülmüş ve 23 ebeveyn ve çocukları çalışmaya katılmayı kabul etmiştir. Görüşmeye çağrılan çocuklardan birisi, aktif üst solunum yolu enfeksiyonu bulunması nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir. Çocuklardan birisi, astım semptomları tedavisi için kullandığı ilaçların kalp hızı değişkenliğini etkileyebileceği sebebiyle çalışma dışında bırakılmıştır. Bir başka çocuk ise hidrosefali ve epilepsi öyküsü nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir. Olgu grubu ile cinsiyet açısından eşleştirilmiştir ve yaş açısından da benzer dağılım gösteren 20 çocuk çalışmaya dahil edilmiştir.

Kontrol grubu için çalışmaya alınma ölçütleri

1. Çocuk ve ebeveyninin çalışmaya katılmayı kabul etmesi
2. OSB tanısının bulunmaması

Kontrol grubu için çalışmadan dışlanma ölçütleri

1. Klinik olarak OSB ve/veya Zeka geriliği (IQ<70)
2. Yapılan kalp hızı değişkenliği ölçümlerini etkileyebilecek anksiyete bozuklukları, duygudurum bozuklukları, psikotik bozukluklar ve post travmatik stres bozukluğu gibi psikiyatrik bozuklukların varlığı
3. Kronik ve ciddi tıbbi hastalıklar, kafa travması öyküsü, epilepsi ve diğer nörolojik hastalıklar bulunması

4. Duyu becerilerini etkileyebilecek tıbbi rahatsızlıkların varlığı (görme bozukluğu, işitme engeli)

3.2. Değerlendirme Araçları

3.2.1. Sosyodemografik Veri Formu (Ek 3)

Çalışmaya katılan çocukların sosyodemografik özellikleri araştırmacı tarafından geliştirilen sosyodemografik form kullanılarak elde edilmiştir.

Formda çocuğun yaşı, cinsiyeti, kardeş sayısı, ailede yaşayan kişi sayısı, doğum zamanı ve doğum kilosu, anne sütü alımı, ek gıdaya geçiş zamanı, gelişim zamanı, okul öncesi eğitimi ve bakımvereni, olgu grubu için OSB tanısı alma yaşı ve konuşma becerileri, tıbbi ve psikiyatrik özgeçmiş bilgileri değerlendirilmiştir.

Sosyodemografik formun anne-babaların bilgilerini değerlendiren kısmında ise anne-babanın yaşı, eğitim durumu, var ise diğer çocuklarının yaş ve cinsiyetleri, birliktelik hali, tıbbi ve psikiyatrik öyküleri ve gelir düzeyleri sorgulanmıştır.

3.2.2. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Cizelgesi - Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu - Türkçe Uyarlaması (KD-SADS-PL)

(Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children, Present and Lifetime Version)

KD-SADS-PL, Kauffman ve arkadaşları tarafından 1997 yılında DSM-III-R ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre 6-18 yaş arasındaki çocuk ve ergenlerde psikopatoloji taramak amacıyla geliştirilmiş, yarı-yapılandırılmış bir görüşme formudur. Bu yarı-yapılandırılmış görüşme ile özgül öğrenme güçlüğü, otizm spektrum bozuklukları ve negatif belirtili şizofreni dışında birçok psikiyatrik bozukluk değerlendirilebilmektedir[112]. Türkiye için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2004 yılında Gökler ve arkadaşları tarafından yapılmıştır[113].

3.2.3 Çocukluk Otizmi Değerlendirme Ölçeği (CODÖ)

Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği (Childhood Autism Rating Scale; CARS), 1971 yılında Schopler ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir[114]. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Sucuoğlu ve arkadaşları tarafından 1996 yılında yapılmıştır[115]. Ölçek, OSB tanısında ve OSB’li çocukların farklı gelişimsel bozuklukları olan çocuklardan ayırt edilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ölçek, aile ile yapılan görüşme ve çocuğun gözlenmesi sonucunda değerlendirici tarafından doldurulmaktadır. Ölçeğin doldurulması ile yapılan puanlama sonrasında otizmin şiddeti belirlenmektedir. Ölçekte birer alt ölçek şeklinde olan 15 adet madde bulunur. Değerlendiricinin ölçeğin 15 maddesinin tanımlarını ve puanlamasını iyi bilmesi gerekmektedir. Ölçekte; insanlar ile ilişki, taklit, duygusal tepkiler, vücut kullanımı, nesne kullanımı, değişikliklere uyum sağlama, görsel tepki, dinleme tepkisi tad-koku ve dokunma tepkisi ve kullanımı, korku veya ürkeklik, sözel iletişim, sözel olmayan iletişim, etkinlik düzeyi, zihinsel yanıtın uygunluğu ve düzeyi maddeleri bulunur. Son maddede ise değerlendiricinin kendi izlenimlerine yöneliktir. Değerlendirici, her maddeye 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5 ve 4 puanlarından birisini verir. 30-37 puan arası hafif-orta şiddette otizmi, 38 puan ve üzeri ise ağır şiddette otizmi gösterir.

3.2.4. SNAP-IV Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu için Belirti Değerlendirme Anketi (Ek 4)

Swanson Nolan Pelham Anketi (Swanson, Nolan, Pelham Questionnaire, SNAP-IV) ilk olarak 1992’de DSM-III tanı ölçütleri doğrultusunda DEHB için hazırlanmış, bir tarama anketidir[116]. Sonrasında DSM-IV ölçütlerine göre SNAP-IV formu geliştirilmiştir.

SNAP-IV, 18 maddeden oluşan likert tipi bir ölçektir. DEHB için DSM-IV tanı ölçütlerine göre düzenlenen SNAP-IV 9 adet dikkat eksikliği ve 9 adet hiperaktivite/dürtüsellik olmak üzere 18 maddeden oluşur. Ebeveynler ve öğretmenler tarafından doldurulur. Her bir madde için “Hiç yok”, “Biraz”, “Oldukça fazla” ve “Çok fazla” olmak üzere dört seçenek vardır. Seçenekler sırasıyla 0, 1, 2, 3 puan olarak puanlanır. Testin tamamlanmış olarak kabul edilebilmesi için en azından 16 maddeye

cevap verilmiş olmalıdır. SNAP tanı ölçütü belirleme amacıyla kullanılıyorsa 2 ve üzeri puan verilen maddeler sayılır[117]. Toplam skorun madde sayısına bölünmesiyle elde edilen ortalama değer de karşılaştırma amacıyla kullanılmaktadır[118][119]. Çalışmamızda toplam skorlar hesaplanmıştır.

SNAP-IV'ün psikometrik özelliklerini incelemek amacıyla yapılan çalışmada iç tutarlılık ve güvenilirlik özellikleri güçlü bulunmuştur. Ebeveyn değerlendirmelerinde alfa katsayısı toplam skor için 0.94, dikkat eksikliği ve hiperaktivite/dürtüsellik alt başlıkları için sırasıyla 0.90 ve 0.79 tespit edilmiştir[119].

SNAP-IV anketinin Türkçe uyarlamasının yayınlanmış, bir geçerlilik güvenilirlik çalışması bulunmamasıyla birlikte, Türk toplumunda gerçekleştirilen çok sayıda çalışmada kullanılmıştır. Güler ve arkadaşlarının DEHB için riskli çocukları tespit etmek amacıyla yaptıkları bir çalışmada ortalama toplam skor 1.5 ve 2.0 standart sapma esik değerleri ebeveyn formlarında sırasıyla 1.2 ve 1.4, öğretmen formunda sırasıyla 1.7 ve 2.1 olarak saptanmıştır[118].

3.2.5. Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu (WISC-R)

(Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised)

Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği (Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC)); Wechsler tarafından 1949 yılında 6-16 yaş grubu, konuşma ve dil becerileri yeterli düzeyde olan çocukların zihinsel kapasitelerinin değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiş, ve 1974 yılında yeniden düzenlenerek WISC-R (Wechsler Intelligence Scale for Children- Revised) adını almıştır.

Ülkemiz için standardizasyon çalışmaları 1995 yılında yapılan WISC-R ölçeği Türk kültürüne uyarlanmıştır[120]. Bu çalışmada, hasta ve kontrol grubuna WISC-R'nin sözel alt bölümünden sözcük dağarcığı testi ve performans alt bölümünden küplerle desen alt testi uygulanmıştır.

3.2.6. Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketi (*Children's Sleep Habits Questionnaire*)
(Ek 5)

Çocukların uyku alışkanlıklarını ve uyku ile ilişkili sorunlarını araştırmaya yönelik olarak 2000 yılında Owens ve arkadaşları tarafından geliştirilen Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ)- Kısaltılmış Formu toplam 33 madden oluşmaktadır[121].

Ölçekte yatma zamanı direnci (1,3,4,5,6,8. maddeler), uykuya dalmanın gecikmesi (2. madde), uyku süresi (9,10,11. maddeler), uyku kaygısı (5,7,8,21. maddeler), gece uyanmaları (16,24,25. maddeler), parasomniler (12,13,14,15,17,22,23. maddeler), uykuda solunumun bozulması (18,19,20. maddeler), gün içinde uykululuk (26,27,28,29,30, 31,32,33. maddeler) şeklinde sıralanabilen sekiz alt ölçek tanımlanmıştır. Ölçek, anne baba tarafından geriye dönük olarak doldurulmaktadır. Anne babadan çocuğun uyku alışkanlıklarını bir önceki hafta üzerinden değerlendirmeleri istenmektedir. Ölçekteki maddeler genellikle (belirtilen davranış haftada 5-7 kez oluyorsa): 3, bazen (haftada 2-4 kez oluyorsa): 2 ve nadiren (haftada 0-1 kez oluyorsa): 1 şeklinde kodlanmakta; 1,2,3,10,11 ve 26. maddeler ters kodlanmaktadır (genellikle: 1, bazen: 2 ve nadiren: 3). Otuz ikinci ve 33. maddeler de uykusu gelmez: 0, çok uykusu gelir: 1, uyuyakalır: 2 olarak kodlanmaktadır. Toplamda elde edilen 41 puan kesim noktası olarak kabul edilmekte ve bunun üzerindeki değerler 'klinik düzeyde anlamlı' olarak değerlendirilmektedir. Ankette ayrıca çocuğun uyku alışkanlıkları (yatma saati, bütün gün boyunca uykuda geçirdiği süre, gece uyandıığında uyanık kaldığı süre) ile ilgili açık uçlu üç soru bulunmaktadır.

Anketin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları Perdahlı Fiş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır[122].

3.2.7. Çocukluk Çağı Davranış Değerlendirme Ölçeği / 4-18 formu –ÇDDÖ (*Child Behavior Checklist- CBCL*) (Ek 6)

ÇDDÖ, Achenbach ve Edenbrock tarafından geliştirilmiştir[123]. Ölçeğin 1991 formunun Türkçe'ye çevirisi yapılmıştır ve ülkemizdeki 1985 formuyla sürekliliğini sağlayabilmek amacıyla çeviriler gözden geçirilmiştir[124][125]. Ölçekte sorular

ebeveynler tarafından dörtlü Likert skalası üzerinden yanıtlanmaktadır. “doğru değil”, “bazen ya da biraz doğru” ve “ok ya da sıklıkla doğru” seçenekleri sırasıyla;”0”, “1”, “2”olarak puanlanmaktadır. ÇDDÖ’de “İe Yönelim Sorunları” ve “Dışa Yönelim Sorunları” olmak üzere iki ayrı davranış belirti puanı elde edilmektedir. İe yönelim grubu, “sosyal ie dönüklük”, “somatik yakınmalar”, “anksiyete/depresyon”; dışa yönelim grubu ise “suça yönelik davranışlar” ve “saldırđan davranışlar” alt leklerinin toplamından oluşmaktadır. Ayrıca her iki grubun dışında “sosyal sorunlar”, “düşünce sorunları”, “cinsel sorunlar” ve “dikkat sorunları” da ölçekte yer almaktadır. Bu alt ölçek puanlarının toplamından “toplam sorun puanı” elde edilmektedir. Ölçeğin toplam puan test-tekrar test güvenilirliği 0,84 olarak, iç tutarlılık değer ise 0,88 olarak bulunmuştur[126].

Çalışmamızda ocuk ve ergenlerin davranış problemi olan gruba alınıp alınmayacağı, ÇDDÖ’nn “suça yönelik davranışlar” ve “saldırđan davranışlar” alt ölçek puanları kullanılarak tespit edilmiştir.

3.2.8. 6-Maddeli Gastrointestinal Yakınma Şiddet leği-6-GŞ(6-Item Gastrointestinal Severity Index) (Ek 7)

Gastrointestinal semptomları değerlendirmek amacıyla 6-GŞ kullanılmıştır. 6-GŞ, daha önceden çalışmalarda kullanılan Gastrointestinal Şiddet leği’nin (Gastrointestinal Severity Index) kısaltılmış versiyonudur[127]. Ölçeğin uzun versiyonunun ilk 6 maddesi ile kısaltılmış formu Adams ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kullanılmıştır[128]. Kabızlık, diyare, dışkı kıvamı, dışkı kokusu, şişkinlik ve karın ağrısı yakınmaları ölçekteki 6 maddeyi oluşturmaktadır. Her 6 madde için 0, 1 ve 2 puanlama yapılması istenmektedir. Kabızlık maddesi için; haftada 5 ve üzeri sayıda dışkılama “0 puan”, haftada 3-4 dışkılama “1puan”, haftada 0-2 dışkılama “2 puan” olarak tanımlanmıştır. İshal maddesi için; günde 0-1 yumuşak dışkılama “0 puan”, günde 2-3 yumuşak dışkılama “1 puan”, günde 4 ve üzeri yumuşak dışkılama “2 puan” olarak tanımlanmıştır. Ortalama dışkı yoğunluğu maddesi için; normal kıvam “0 puan”, gevşek ve şekilsiz “1 puan”, sulu “2 puan” olarak tanımlanmıştır. Dışkı kokusu maddesi için; normal “0 puan”, anormal ”1 puan”, ařırđ kötü koku “2 puan” olarak tanımlanmıştır. Şişkinlik hissi maddesi için; normal “0 puan”, sık “1 puan”, her gün ise “2 puan” olarak tanımlanmıştır. Karın ağrısı

maddesi için; yok “0 puan”, hafif rahatsızlık “1 puan”, orta-şiddetli rahatsızlık ise “2 puan” olarak tanımlanmıştır. Ölçek, tarafımızca Türkçe ‘ye çevrilmiş olup geçerlilik ve güvenilirlik çalışması bulunmamaktadır.

3.2.9. Porteus Labirentleri Testi

Porteus Labirentleri Testi, kağıt ve kalem kullanılarak uygulanan, süre sınırlamasının olmadığı ve testin uygulandığı kişinin okur-yazar olmasının gerekmediği performansa dayalı bir zeka testidir. Güncel olarak kullanılan versiyonu Stanley Porteus tarafından 1958 yılında geliştirilmiştir[129]. Erişkin, çocuk ve ergen örneklerinde kullanılabilen bir testtir. Türkçe uyarlaması ise Beğlan Toğrol tarafından yapılmıştır[130].

Testin uygulanacağı kişiden kağıt üzerinde bulunan labirentlerdeki başlangıç noktasından çıkış noktasına kadar çizgi çizmesi istenir. Çizim boyunca kalem ucu kaldırılmamalı, aynı yoldan geri dönülmemeli, çıkmaz yollara girilmemeli ve labirent çizgileri ihlal edilmemelidir. Kişiden; gideceği yolu gözü ile belirlemesi, planladıktan sonra kağıt üzerine hata yapmadan çizmesi beklenmektedir. Test sonunda kişinin zeka yaşı hesaplanır. Zeka yaşı 100 ile çarpılır, biyolojik yaşına bölünür ve zeka puanı elde edilir.

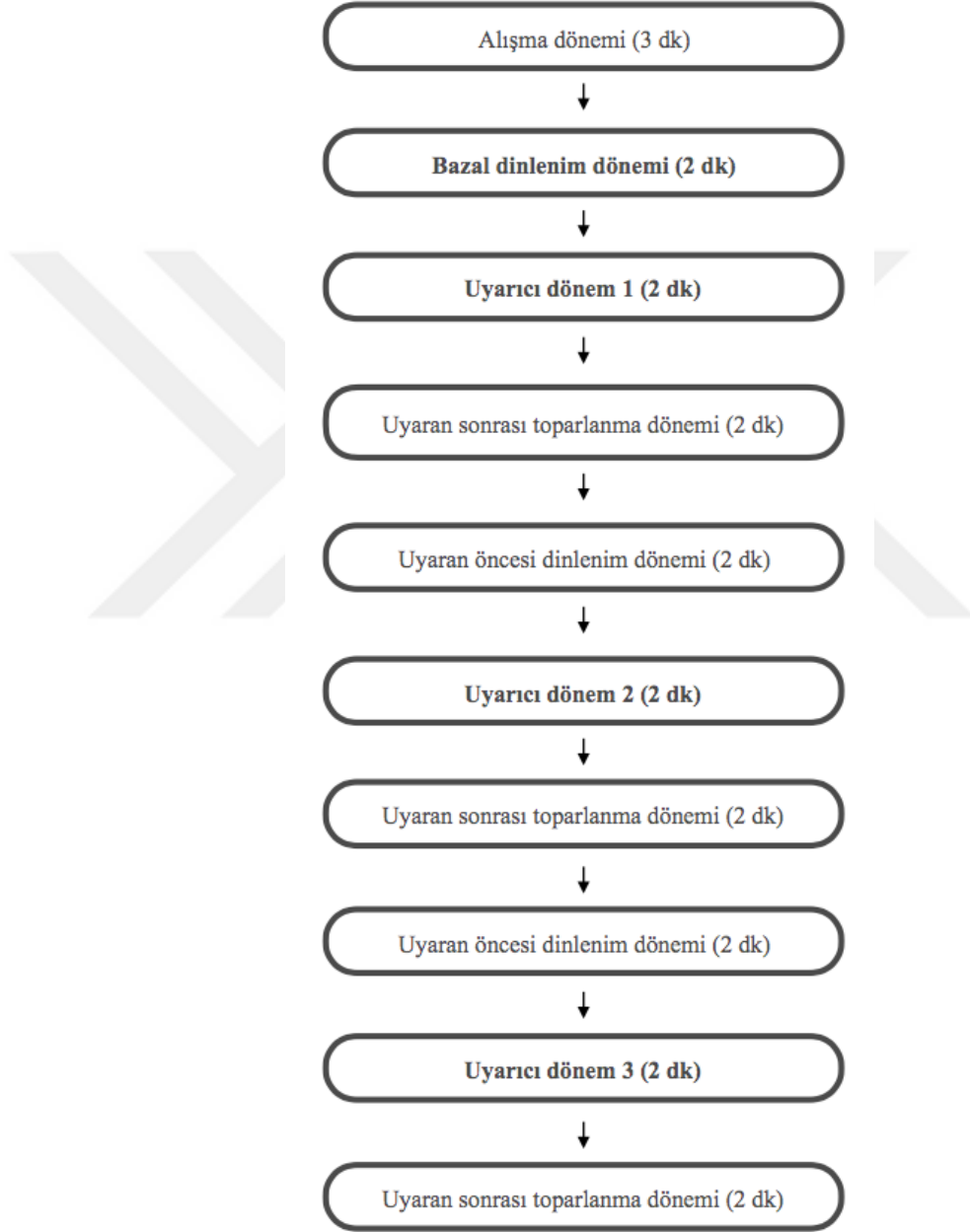
Porteus Labirentleri Testi 3-12 yaşlar, 14 yaş ve erişkin labirenti olmak üzere 12 labirentten oluşur. Teste 3 yaş labirentinden başlanır ve erişkin labirentine kadar devam edilebilir. 3-11 yaş labirentleri birer puan, 12, 14 yaş ve erişkin labirenti ikişer puandır. Yapılan her hatada yarım puan kaybedilir. İlk 9 labirentte iki deneme hakkı, son üç labirentte ise dört deneme hakkı bulunur. Birbirini takip eden iki labirentten puan alınmadığında teste son verilir.

3.2.10. Kalp hızı değişkenliğinin değerlendirilmesi

Olgu ve kontrol grubundaki çocukların kalp hızı değişkenliklerinin ölçümü göğüs etrafına yerleştirilen elastik bantta bulunan sensor (Polar H7) tarafından ölçülmüş ve “Polar S810 (Polar Electro, Kempele, Finland)” kalp hızı monitörü tarafından kablosuz olarak kaydedilmiştir. Polar S810 kalp hızı monitörünün, çocuk ve erişkinlerde standart elektrokardiyogram ile yapılmış çalışmalarda RR intervalleri ölçümünde geçerli ve güvenilir olduğu gösterilmiştir[131][132][133]. Sensörün bulunduğu göğüs bandı, sensör sternumun alt ucuna denk gelecek şekilde takılmıştır. Bu şekilde non-invaziv bir şekilde kalp hızı değişkenliği değerlendirilmesi amacıyla veri toplanmıştır. Elastik bantta bulunan sensör aracılığı ile birbirini takip eden RR noktaları arası intervaller milisaniye cinsinden kaydedilmiştir. Kaydedilen veriler Polar Pro Trainer 5 yazılımı (Polar Electro, Kempele) aracılığı ile bilgisayara aktarılmıştır. Veriler aktarıldıktan sonra, ortalama kalp atım hızı, zaman ve frekans bağımlı parametreler (RMSSD, HF, HF/LF) Kubios Standard HRV Analysis Software 3.2 aracılığı ile hesaplanmıştır. Zaman ve frekans bağımlı parametreler hesaplanmadan önce, ölçüm sırasında meydana gelen kopukluklar ise manuel olarak saptanarak kayıttan çıkarılmıştır.

KHD ölçümleri; ses uyarısı dönemi, yabancı bir kişi ile karşılaşma dönemi, ebeveyniden ayrılma ve ebeveyn ile bir araya gelme üzere dört ana uyarıcı dönem sırasında kaydedilmiştir. Ölçüme başlandığında ilk olarak 3 dakikalık alışma döneminin ardından 2 dakikalık bazal(dinlenme) KHD ölçümü yapılmıştır. Daha sonrasında ise 2 şer dakikalık uyarıcı dönemler sırasında ölçümler yapılmıştır. 2 dakika süren uyarıcı döneminin ardından 2 dakikalık toparlanma ve bir sonraki uyarıcı öncesi 2 dakikalık dinlenme dönemi ölçümü yapılmıştır. Her bir uyarıcı dönem öncesinde dinlenme dönemi, sonrasında ise toparlanma dönemi bulunmaktadır. Ebeveyniden ayrılma dönemi sonrasındaki toparlanma dönemi ise ebeveyn ile bir araya gelme dönemi olarak adlandırılmıştır. Toplamda alıştırma, bazal dönem ölçümü, uyarıcı dönemler sırasında ölçümler ve uyarıcı dönemler arasındaki toparlanma ve dinlenme dönemi ölçümleri 21 dakika sürmektedir. Ölçümlerde sıralamaya bağlı etkinin dışlanması amacıyla uyarıcı dönemlerinin sıralaması karıştırılmıştır.

Yapılan ölçümler boyunca çocuktan sandalyede masa başında oturması, ayağa kalkmaması istenmiştir. Ölçüm sırasında çocukların sıkılmasını önlemek amacıyla masada çocuğun yaşına uygun oyuncaklar, boya kalemleri ve kağıtlar, resimli kitaplar bulundurulmuştur. Dinlenim dönemlerinde, herhangi bir dış uyaran olmadan çocuklar masa başında seçtikleri etkinlik ile uğraşırken ölçümler yapılmıştır.



Şekil 4: KHD ölçümlerinin dönemlere göre planlanması

Yapılan tüm ölçümler sırasında çocuklardan masa başında oturmaları ve seçtikleri etkinlik ile uğraşmaları dışında herhangi bir istekte bulunulmamıştır. Ses uyararı döneminde 60 desibel şiddetinde bir elektrikli süpürge sesi oda içerisinde ses kaydından açılmış, çocuklara bir süre sonra sesin kapanacağı söylenmiştir. Yabancı bir kişi ile karşılaşma döneminde odaya çocukların daha önceden karşılaşmadığı bir kadın araştırmacı girmiş, çocuklara kendisini tanıttıktan sonra çocuğun yanına oturarak günlük hayat ile ilgili konularda çocuklar ile sohbet etmiştir. Ebeveynden ayrılma döneminde ebeveyn veya ebeveynlerden bir süreliğine dışarıya çıkmaları istenmiş, çocuklara ise anne-babalarının bir süre sonra gelecekleri söylenmiştir. Ebeveyn ile bir araya gelme döneminde, dışarıda bekleyen ebeveyn(ler) tekrar içeriye davet edilmiş, çocuğa ise anne-babasının geldiği söylenmiştir.

Ölçüm süreleri, dinlenim dönemleri, uyarıcı dönemler ve ölçüm yapılacak olan odanın koşulları, daha önceki çalışmalar göz önünde bulundurularak planlanmıştır[111][134][135]. Ölçümler ise mevcut kılavuzların önerilerine uygun olarak benzer koşullarda yapılmıştır[5].

C.3. Yöntem

Çalışmaya dahil edilen olgu ve kontrol grubuna genel psikiyatrik değerlendirme ve olası psikiyatrik tanılarının saptanması amacıyla araştırmacı tarafından çocuklara ve ebeveynlerine Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu- Türkçe uyarlaması yapılmıştır(KD-SADS). Yapılan görüşmelerde, KD-SADS ile taranamayan bozuklukların tanıları araştırmacının DSM-5 tanı ölçütlerine dayalı klinik görüşü ile değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılanların zeka seviyesini tespit etmek amacıyla Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu'nun (WISC-R) küpler ile desen ve sözcük dağarcığı alt testleri uygulanmıştır. Bu alt testleri almakta zorlanan çocuklara ise Porteus Labirentleri Testi uygulanmıştır. Ön değerlendirmesi tamamlanan katılımcılara kalp hızı değişkenliği değerlendirme ölçümleri yapılmış ve çocukların ebeveynlerine bazı ölçekler doldurtulmuştur.

C.4. Verilerin Analizi

Veriler, Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paket Programı (Statistical Program for Social Sciences- SPSS for Mac, 23) kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde, tanımlayıcı istatistiklerde sayı, %, ortalama ve standart sapma verilmiştir. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Skewness, Kurtosis değerleri (+2 ile -2 arasında= normal dağılıma sahip kabul edildi) ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Grupların tanımlayıcı özelliklerinin homojenliğinin test edilmesinde kategorik değişkenler için Yates düzeltilmeli Ki-kare testi ve Ki-kare testi, sayısal değişkenler için bağımsız gruplarda t testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan verilerin analizinde Mann-Whitney U, Wilcoxon testi ve Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Tüm analizler için yanılma düzeyi 0,05 kabul edilmiştir. Bu değerden küçük p değerleri istatistiksel olarak önemli (anlamlı) şeklinde yorumlanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmada Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde takip edilen otizm spektrum bozukluğu tanılı 20 olgu ve olgular ile yaş ve cinsiyet eşleştirilmesi yapılan, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları polikliniklerine aileleri ile başvuran 20 tipik gelişen çocuk bulunmaktadır.

4.1 Olgu grubu ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri

Olgu ve kontrol grubundaki bireylerin %80'i erkek, %20'si kızdır. Çalışmaya katılan olgu ve kontrol gruplarında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p=1,00$; $p>0,05$) (**Tablo 4**).

Tablo 4: Olgu ve kontrol gruplarının cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Olgu Grubu		Kontrol grubu	
	n	%	n	%
Erkek	16	80,0	16	80,0
Kız	4	20,0	4	20,0
Toplam	20	100,0	20	100,0

Yates testi

Çalışmanın olgu grubunda yer alan bireylerin yaş ortalamaları $7,87\pm 1,19$ iken kontrol grubunda yer alan bireylerin yaş ortalamaları $8,15\pm 1,23$ olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı olarak farklılık bulunmamaktadır ($p=0,33$; $p>0,05$) (**Tablo5**).

Çalışmada yer alan bireylerin tıbbi özgeçmişleri incelendiğinde olgu grubunun %80'inde, kontrol grubunda ise %75'inde herhangi bir kronik hastalık öyküsü bulunmamaktadır. Olgu grubunun %20'sinde astım/allerji, kontrol grubunun ise %25'inde astım/allerji öyküsü bulunmakta olup iki grup arasında anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır ($\chi^2=0,10$; $p>0,05$).

Her iki grupta yer alan bireyler okul öncesi bakım verenler açısından incelendiğinde, olgu grubunun %90' anne tarafından bakıldığı, kontrol grubunda ise %85'inin anneleri tarafından bakıldığı saptanmış olup iki grup arasında anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır ($\chi^2=1,02$; $p>0,05$)

Tablo 5: Olgu ve kontrol gruplarının yaşlara göre dağılımı

	Olgu Grubu Ort ± Ss	Kontrol Grubu Ort ± Ss	Test Değeri
Yaş	7,87±1,19	8,15±1,23	z=-0,96 p= 0,33

Mann-Whitney u testi

Çalışmaya katılan olgu grubundaki bireylerin annelerinin yaş ortalamaları 35,4±4,75; babalarının ise 41,80±8,69'dur. Kontrol grubunda ise annelerin yaş ortalamaları 36,10±3,86; babalarının yaş ortalamaları 39,85±3,92'dir. Her iki grupta anne ve baba yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$) (**Tablo 6**).

Tablo 6: Olgu ve kontrol gruplarında ebeveynlerin yaşlara göre dağılımları

Ebeveyn Yaşı	Olgu Grubu Ort ± Ss	Kontrol Grubu Ort ± Ss	Test Değeri
Anne Yaş	35,45±4,75	36,10±3,86	*t=0,48 p=0,63
Baba Yaş	41,80±8,69	39,85±3,92	**z=-0,96 p=0,33

**Bağımsız örneklerde t testi, ** Mann-Whitney u testi*

Olgu grubunda bulunan bireylerin annelerinin %7,5'i okuryazar değil, %17,5'i ilkökul mezunu, %15'i ise lise mezunudur. Kontrol grubundaki bireylerin ise annelerinin %5'i okuryazar değil, %15'i ortaokul, %12,5'i ise lise mezunudur. Olgu

ve kontrol grubundaki annelerin eğitim durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p=0,32; p>0.05).

Olgu grubundaki bireylerin babalarının %23,1'i ilkokul, %10,3'ü üniversite mezunudur. Kontrol grubundaki bireylerin ise %33,3'ü lise, %7,7'si ise üniversite mezunudur. Olgu ve kontrol grubundaki bireylerin babalarının eğitim durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p=0,53; p>0.05) (Tablo7).

Tablo 7: Olgu ve kontrol gruplarında ebeveynlerin eğitim durumlarına göre dağılımları

Eğitim	Olgu Grubu		Kontrol Grubu		Test Değeri
	n	%	n	%	
Anne Eğitim Durumu					$\chi^2 = 4,69$ p=0,32
Okuryazar değil	3	7,5	2	5,0	
İlkokul	7	17,5	3	7,5	
Ortaokul	3	7,5	6	15,0	
Lise	6	15,0	5	12,5	
Üniversite	1	2,5	4	10,0	
Baba Eğitim Durumu					$\chi^2 = 10,37$ p=0,053
Okuryazar değil	0	0,0	0	0,0	
İlkokul	9	23,1	3	7,7	
Ortaokul	3	7,7	1	2,6	
Lise	3	7,7	13	33,3	
Üniversite	4	10,3	3	7,7	

Ki-kare testi

Olgu grubundaki bireylerin evde yaşayan ortalama kişi sayısı $4,36 \pm 0,83$; kontrol grubunda ise $4,05 \pm 0,51$ olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır. Olgu grubunda ailede kişi başına düşen aylık gelir $704,36 \pm 208,67$; kontrol grubunda ise $1050,17 \pm 392,84$ olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Kontrol grubunda ailede kişi başına düşen gelir olgu grubuna göre daha fazladır (p=0.002; p<0.005) Olgu grubundaki bireylerin kardeş sayısı $1,65 \pm 0,93$; kontrol grubunda ise

1,10±0,55 olup aralarında fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.03; p<0.05) (Tablo8).

Gruplar arasında annelerin mevcut tıbbi hastalık durumları karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Benzer şekilde babaların da mevcut tıbbi hastalık durumları karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 8: Olgu ve kontrol gruplarında evde yaşayan kişi sayısı ve ailede kişi başına düşen gelir ortalamaları

Gruplar	Olgu Grubu Ort ± Ss	Kontrol Grubu Ort ± Ss	Test Değeri
Evde Yaşayan Kişi Sayısı	4,36±0,83	4,05±0,51	*z=-1,30 p=0,19
Ailede Kişi Başına Düşen Gelir	704,36±208,67	1050,17±392,84	**t=3,34 p=0,002
Kardeş Sayısı	1,65±0,93	1,10±0,55	**t=2,26 p=0,03

* Mann-Whitney u testi, **Bağımsız örneklerde t testi

4.2. Olgu ve kontrol gruplarındaki bireylerin gelişimsel özellikleri

Olgu grubu ve kontrol grubundaki bireylerin gelişimsel özellikleri incelendiğinde olgu grubundaki bireylerin doğum ağırlığı $2935,29 \pm 509,63$, kontrol grubundaki bireylerin ise $2940,50 \pm 761,13$ olduğu saptanmıştır. Her iki grubun doğum ağırlıkları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır ($p=0,98$; $p>0,05$). Doğum haftaları yönünden karşılaştırıldığında olgu grubunda olanların $36,61 \pm 7,50$, kontrol grubunda olanların ise $37,25 \pm 3,46$ olduğu saptanmış olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır ($p=0,48$; $p>0,05$). Anne sütü alma süreleri bakımından gruplar arasında fark olmayıp olgu grubunda $17,85 \pm 8,62$ ay, kontrol grubunda ise $14,90 \pm 7,75$ aydır ($p=0,26$; $p>0,05$).

Ek gıdaya geçiş ayı olgu grubunda $6,55 \pm 2,11$, kontrol grubunda ise $5,80 \pm 2,09$ 'dir. Ek gıdaya geçiş bakımından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır ($p=0,23$; $p>0,05$).

İlk kelimeyi söyleme ayı olgu grubunda $21,42 \pm 11,08$ kontrol grubunda ise $11,25 \pm 2,31$ olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,002$; $p<0,01$). Kontrol grubunda olanlar daha erken ilk kelimelerini söylemiştir. İlk cümleyi söyleme ayı olgu grubunda $50,05 \pm 11,43$ kontrol grubunda $24,00 \pm 4,89$ aydır. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup kontrol grubundakiler ilk cümlelerini daha erken söylemişlerdir ($p<0,001$).

Desteksiz yürüme ayı bakımından olgu grubundakiler $13,27 \pm 3,35$ ay, kontrol grubundakiler ise $12,10 \pm 1,88$ ayda gelişim göstermiş olup her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır ($p=0,52$; $p>0,05$).

Tuvalet eğitimini alma ayı olgu grubunda $41,40 \pm 10,82$ kontrol grubunda ise $29,10 \pm 7,77$ aydır. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup kontrol grubundakilerin tuvalet eğitimini daha erken kazanmışlardır ($p<0,001$)(**Tablo 9**).

Tablo 9: Olgu grubu ve kontrol grubundaki bireylerin doğum ağırlığı, doğum haftası, anne sütü alımı, beslenme ve gelişimsel özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler		Ort±SS	Ortanca	Test Değeri
Doğum Ağırlığı (gr)	Olgu Grubu	2935,29±509.63	3000,00	*t=-0,02
	Kontrol Grubu	2940,50±761,13	3165,00	p=0,98
Doğum Haftası	Olgu Grubu	36,61±7,50	38,00	**z=-0,70
	Kontrol Grubu	37,25±3,46	38,50	p=0,48
Anne Sütü Alma Süresi (ay)	Olgu Grubu	17,85±8,62	18,00	*t=-1,13
	Kontrol Grubu	14,90±7,75	14,50	p=0,26
Ek gıdaya geçiş (ay)	Olgu Grubu	6,55±2,11	6,00	**z=-1,19
	Kontrol Grubu	5,80±2,09	6,00	p=0,23
İlk Kelimeyi Söyleme Ayı	Olgu Grubu	21,42±11,08	24,00	**z:-3.13
	Kontrol Grubu	11,25±2,31	12,00	p:0.002
İlk Cümleyi Söyleme Ayı	Olgu Grubu	50,05±11,43	48,00	**z:-5.39
	Kontrol Grubu	24,00±4,89	24,00	p<0.001
Desteksiz Yürüme Ayı	Olgu Grubu	13,27±3,35	12,00	**z:-0.63
	Kontrol Grubu	12,10±1,88	12,00	p:0.52
Tuvalet Eğitimini Aldığı Ay	Olgu Grubu	41,40±10,82	42,00	*t:0.25
	Kontrol Grubu	29,10±7,77	28,00	p<0.001

*Bağımsız örneklerde t testi; ** Mann-Whitney U testi

4.3. Klinik Değerlendirme ile Elde Edilen Verilerin Değerlendirmesi

Çocuklar için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi- şimdi ve yaşam boyu versiyonu- Türkçe uyarlaması ile araştırmacı klinisyen tarafından yapılmış olan yarı yapılandırılmış görüşme sırasında olgu grubunun %35'inde (n=7) DEHB, %15'inde (n=3) Enürezis nokturna ve kontrol grubunun %5'inde (n=1) Tik bozukluğu, %10'unda (n=2) Özgöl fobi, %10'unda (n=2) Enürezis nokturna saptanmıştır.

Bu çalışmada olgu grubunda yer alan bireylere uygulanan Çocukluk Otizmi Derecelendirme ölçeğinde, en düşük, 23, en yüksek puan 43 olarak belirlenmiş ve ortalaması $32,30 \pm 5,52$ olarak saptanmıştır.

4.4. Olgu Grubu ve Kontrol Gruplarında Kullanılan Ölçek Puanlarına Göre Karşılaştırmalar

Olgu Grubu ve Kontrol Grubu SNAP-IV Puanları karşılaştırıldığında, dikkat eksikliği puanı olgu grubunda $12,05 \pm 6,36$ kontrol grubunda ise $7,25 \pm 5,74$ olarak saptanmıştır. Her iki grup puanları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı olup olgu grubunun puanları daha yüksektir ($p=0,017$; $p<0,05$). Hiperaktivite için puanlar olgu grubunda $12,30 \pm 7,11$ kontrol grubunda ise $7,05 \pm 5,30$ olarak saptanmıştır. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,012$; $p<0,05$). Toplam ölçek için ise olgu grubunun puan $24,15 \pm 11,43$ kontrol grubunun ise $11,30 \pm 10,26$ 'dır. Her iki grup arasındaki fark anlamlı olup olgu grubunun puanları daha yüksektir ($p=0,007$; $p<0,01$) (Tablo 10).

Tablo 10: Olgu Grubu ve Kontrol Grupların Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu için Belirti Değerlendirme Anketi (SNAP-IV) puanlarının Karşılaştırılması

Ölçek	Olgu Grubu		Kontrol Grubu		Test Değeri
	Ort±SS	Ortanca	Ort±SS	Ortanca	
Dikkat Eksikliği	12,05±6,36	13,00	7,25±5,74	5,50	*t=-2,50 <i>p=0,017</i>
Hiperaktivite	12,30±7,11	11,50	7,05±5,30	12,50	*t=-2,64 <i>p=0,012</i>
Toplam Ölçek	24,15±11,43	24,00	11,30±10,26	9,00	*t=-2,86 <i>p=0,007</i>

*Bağımsız örneklerde t testi

Olgu Grubu ve Kontrol grubundaki Bireylerin 6 Maddeli Gastrointestinal Yakınma Şiddet Ölçek puan ortalamaları karşılaştırıldığında, kabızlık, ishal, ortalama dışkı yoğunluğu, şişkinlik hissi ve karın ağrısı yönünden her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok iken sadece dışkı kokusu açısından anlamlı bir fark bulunmakta olup olgu grubu puan ortalamaları daha yüksektir ($p=0,01$; $p<0,05$)(**Tablo 11**).

Tablo 11: Olgu Grubu ve Kontrol Grubundaki Bireylerin 6 Maddeli Gastrointestinal Yakınma Şiddet Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

Ölçek	Olgu Grubu	Kontrol Grubu	*Test Değeri
	Ort±SS	Ort±SS	
Kabızlık	0,25±0,55	0,10±0,44	z=-1,34 p=0,17
İshal	0,00±0,00	0,00±0,00	z=0,00 p=1,00
Ortalama Dışkı Yoğunluğu (Hf)	0,05±0,22	0,00±0,00	z=-1,00 p=:0,31
Dışkı Kokusu	0,35±0,67	0,00±0,00	z=-2,35 p=0,01
Şişkinlik Hissi	0,10±0,44	0,00±0,00	z=-1,00 p=0,31
Karın Ağrısı	0,20±0,41	0,10±0,30	z=-0,87 p=0,38
Gis Toplam Puan	0,89±1,44	0,20±0,69	z=-1,98 p=0,04

* *Mann-Whitney U testi*

Çocuk Uyku Alışkanlıkları Ölçek Puanları incelendiğinde, olgu grubunun 49,15±10,89 kontrol grubunun ise 46,95±7,74 olduğu saptanmış olup her iki grubun uyku alışkanlıkları puan ortalamaları benzerlik göstermektedir (p=0,46; p>0,05) (Tablo 12).

Tablo 12: Olgu Grubu ve Kontrol Grubundaki Bireylerin Çocuk Uyku Alışkanlıkları Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

Ölçek	Olgu Grubu		Kontrol Grubu		Test Değeri
	Ort±SS	Ortanca	Ort±SS	Ortanca	
Çocuk Uyku Alışkanlıkları Ölçeği	49,15±10,89	49,00	46,95±7,74	47,50	*t=-0,73 p=0,46

**Bağımsız örneklemelerde t testi*

Çocukluk Çağı Davranış değerlendirme ölçek puanları karşılaştırıldığında her iki grup arasında İç Yönelim Sorunları, Dışa Yönelim Sorunları, Anksiyete/Depresyon, Suça Yönelik Davranışlar, Somatik Yakınmalar ve Sosyal Sorunlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Düşünce Sorunları ($p<0,001$), Dikkat Sorunları ($p=0,01$; $p<0,05$), Saldırgan Davranışlar ($p=0,01$; $p<0,05$), Sosyal İç Dönüklük ($p=0,008$; $p<0,01$), ve toplam ölçek ($p=0,03$; $p<0,05$) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur, olgu grubunda belirtilen ölçek puanları daha yüksektir ($p<0,05$, $p<0,001$)(**Tablo 13**).

Tablo 13: Olgu Grubu ve Kontrol Grubunun ÇDDÖ Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması

Ölçek	Olgu Grubu		Kontrol Grubu		Test Değeri
	Ort±SS	Ortanca	Ort±SS	Ortanca	
Anksiyete/depresyon	63,15±10,95	61,50	59,05±7,50	61,00	*t=-1,38 p=0,17
Sosyal Sorunlar	61,05±10,64	57,00	55,80±7,15	52,00	*t=-1,83 p=0,07
Düşünce Sorunları	69,65±11,96	73,00	58,05±8,50	57,00	*t=-3,53 P:0,001
Dikkat Sorunları	66,65±10,44	65,50	58,95±7,78	60,00	*t=-2,64 P:0.01
Suç Yönelik Davranışlar	54,60±6,84	52,50	52,80±4,71	50,00	**z=-1,38 p=0,16
Saldırgan Davranışlar	58,30±7,97	56,50	53,15±3,93	52,00	*t=-2,59 p=:0,01
Somatik Yakınmalar	58,15±9,91	53,00	55,30±6,64	53,00	**z=-0,62 p=0,53
Sosyal İç Dönüklük	65,05±10,46	65,50	57,10±7,12	56,00	*t=-2,80 p=0,008
İç Yönelim Sorunları	62,95±13,57	66,00	57,75±9,92	58,00	*t=-1,38 p=0,17
Dış Yönelim Sorunları	55,30±11,13	55,00	49,40±7,31	50,50	*t=-1,98 p=0,05
Toplam	63,05±12,85	65,00	54,80±10,55	55,50	*t=-2,21 p=0,03

*Bağımsız örneklerde t testi ** Mann-Whitney U testi

4.5 Kalp hızı değişkenliği ölçümleri

Bazal dinlenme dönemi KHD verileri olgu grubu ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında ortalama kalp hızı, RMSSD, LF bandı, HF bandı ve LF/HF oranı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($P>0,05$) (Tablo14).

Tablo 14: Olgu grubu ve kontrol grubunun bazal dinlenme dönemleri KHD verilerinin karşılaştırılması

Ölçek	Olgu Grubu		Kontrol Grubu		*Test Değeri
	Ort±SS	Ortanca	Ort±SS	Ortanca	
Ortalama kalp hızı/ dk	96,12±10,28	96,75	90,64±9,81	92,33	$z=-1,48$ $p= 0,13$
RMSSD (ms)	40,35±14,09	42,02	48,56±24,18	46,71	$z=-0,89$ $p= 0,37$
HF (ms²)	868,69±893,33	720,26	1054,56±1184,79	516,23	$z=-0,27$ $p=0,78$
LF (ms²)	737,33±494,25	573,99	999,83±1443,90	651,80	$z=-0,10$ $p=0,91$
LF/HF	1,13±0,72	0,93	1,36±1,30	0,91	$z=-0,08$ $p=0,93$

(LF: Low Frewuency band, HF: High Frequency band, RMSSD: Root mean square of the successive differences)

* *Mann-Whitney U testi*

Ses uyarını ve ses uyarını öncesi dinlenme dönemlerindeki KHD verileri karşılaştırıldığında olgu grubunda ortalama kalp hızı, LF, HF ve LF/HF değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmazken RMSSD değerinde anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,04$; $p<0,05$). RMSSD değeri ses uyarını döneminde dinlenme dönemine kıyasla daha yüksektir. Kontrol grubunda ise ses uyarını ve ses uyarını

öncesi dinlenme dönemlerindeki KHD verileri karşılaştırıldığında ortalama kalp hızı, RMSSD, LF, HF, LF/HF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (**Tablo 15**).

Tablo 15: Olgu Grubu ve Kontrol Gruplarında Ses Uyarısı ve Ses Uyarısı öncesi dinlenme dönemlerindeki KHD verilerinin karşılaştırılması

Grup	Parametre	Ses Uyarısı Öncesi Dinlenme Dönemi Ort±SS	Ses Uyarısı Dönemi Ort±SS	*Test Değeri
Olgu Grubu	Ortalama Kalp Hızı	96,94±10,70	96,09±11,29	z=- 1,19 p= 0,23
	RMSSD	37,29±12,78	41,46±13,75	z= - 2,01 p=: 0,04
	LF	829,46±511,10	834,67±514,29	z= - 0,24 p=: 0,80
	HF	595,51±473,37	747,11±563,85	z= - 1,28 p= 0,19
	LF/HF	1,79±0,98	1,57±1,08	z= - 0,24 p= 0,80
Kontrol Grubu	Ortalama Kalp Hızı	90,14±9,80	90,88±9,74	z=- 0,80 p= 0,42
	RMSSD	48,03±20,13	44,66±20,16	z=- 1,67 p: 0,24
	LF	1085,87±773,97	1011,68±784,84	z=- 0,68 p= 0,49
	HF	938,70±781,36	820,27±742,69	z= - 1,04 p= 0,29
	LF/HF	1,82±1,82	1,89±1,58	z=- 0,88 p= 0,37

(LF: Low Frequency band, HF: High Frequency band, RMSSD: Root mean square of the successive differences)

* *Wilcoxon testi*

Ebeveynlerden ayrılma öncesi dinlenme dönemi ve ebeveynlerden ayrılma uyarıcı dönemi KHD verileri karşılaştırıldığında olgu grubunda ortalama kalp hızı, RMSSD, LF, HF ve LF/HF değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Kontrol grubunda ise ebeveynlerden ayrılma öncesi dinlenme dönemi ve ebeveynlerden ayrılma uyarıcı dönemlerindeki KHD verileri karşılaştırıldığında ortalama kalp hızı, HF, LF/HF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık

saptanmamıştır($p>0.05$). RMSSD ve LF değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmıştır($p<0.05$). RMSSD ($p=0,03$; $p<0,05$) ve LF ($p=0,04$; $p<0,05$) değerleri kontrol grubunda ebeveynden ayrılma öncesi dinlenim döneminde ebeveynden ayrılma uyarıcı döneme kıyasla daha yüksektir (**Tablo 16**).

Tablo 16: Olgu Grubu ve Kontrol Gruplarında Ebeveynden Ayrılma Uyaranı ve Ebeveynden Ayrılma Uyaranı öncesi dinlenim dönemlerindeki KHD verilerinin karşılaştırılması

Grup	Parametre	Ebeveynden Ayrılma Uyaranı Öncesi Dinlenim Dönemi Ort±SS	Ebeveynden Ayrılma Uyaranı Dönemi Ort±SS	*Test Değeri
Olgu Grubu	Ortalama Kalp Hızı	96,07±11,42	97,26±10,96	z= - 0,92 p= 0,35
	RMSSD	39,73±13,21	37,25±10,59	z= - 0,32 p= 0,74
	LF	929,19±688,05	981,78±574,69	z= - 1,04 p= 0,29
	HF	741,29±441,88	711,08±429,71	z= 0,00 p: 1,00
	LF/HF	1,31±0,86	1,65±1,15	z:= - 1,77 p= 0,07
Kontrol Grubu	Ortalama Kalp Hızı	91,15±9,96	92,14±9,51	z= - 1,34 p= 0,17
	RMSSD	48,40±27,11	42,15±17,49	z= - 2,12 p= 0,03
	LF	1309,55±1662,46	625,01±398,05	x= - 1,97 p= 0,04
	HF	1057,61±1019,49	893,40±889,17	z= - 1,08 p= 0,27
	LF/HF	1,42±1,05	1,20±1,28	z= - 1,86 p= 0,06

(LF: Low Frewuency band, HF: High Frequency band, RMSSD: Root mean square of the successive differences)

* *Wilcoxon testi*

Ebeveynden ayrılma dönemi ve ebeveyn ile bir araya gelme uyarıcı dönemi KHD verileri karşılaştırıldığında ortalama kalp hızı, RMSSD, LF, HF ve LF/HF değerleri arasında hem olgu ve hem de kontrol grubunda anlamlı bir farklılık izlenmemiştir ($p > 0.05$) (**Tablo 17**).

Tablo 17: Olgu Grubu ve Kontrol Gruplarında ebeveynden ayrılma uyarıcı ile ebeveyn ile bir araya gelme uyarıcı dönemlerindeki KHD verilerinin karşılaştırılması

Grup	Parametre	Ebeveynden ayrılma uyarıcı Dönemi Ort±SS	Ebeveyn ile bir araya gelme Uyarıcı Dönemi Ort±SS	*Test Değeri
Olgu Grubu	Ortalama Kalp Hızı	97,26±10,96	96,38±10,20	z= - 1,16 p= 0,24
	RMSSD	37,25±10,59	37,70±9,85	z= - 0,04 p= 0,96
	LF	981,78±574,69	1093,28±768,00	z= - 0,48 p= 0,62
	HF	711,08±429,71	741,28±476,78	z= - 1,04 p= 0,29
	LF/HF	1,65±1,15	1,76±1,27	z= - 0,32 p= 0,74
Kontrol Grubu	Ortalama Kalp Hızı	92,14±9,51	91,66±9,78	z= - 0,56 p= 0,57
	RMSSD	42,15±17,49	47,71±24,03	z= - 1,38 p= 0,16
	LF	625,01±398,05	899,63±800,84	z= - 1,26 p= 0,20
	HF	893,40±889,17	897,97±799,87	z= - 0,11 p= 0,91
	LF/HF	1,20±1,28	1,51±1,26	z= - 0,78 p= 0,43

(LF: Low Frequency band, HF: High Frequency band, RMSSD: Root mean square of the successive differences)

* *Wilcoxon testi*

Yabancı ile karşılaşma öncesi dinlenme dönemi ve yabancı ile karşılaşma uyarıcı dönemi KHD verileri karşılaştırıldığında ortalama kalp hızı, RMSSD, LF, HF ve LF/HF değerleri arasında hem olgu hem de kontrol grubunda anlamlı bir farklılık izlenmemiştir ($p < 0.05$) (Tablo 18).

Tablo 18: Olgu Grubu ve Kontrol Gruplarında yabancı ile karşılaşma öncesi dinlenme dönemi ve yabancı ile karşılaşma uyarıcı dönemlerindeki KHD verilerinin karşılaştırılması

Grup	Parametre	Yabancı ile karşılaşma öncesi dinlenme dönemi Ort±SS	Yabancı ile karşılaşma Uyarıcı Dönemi Ort±SS	*Test Değeri
Olgu Grubu	Ortalama Kalp Hızı	96,17±9,51	97,90±12,47	z= -0,80 p= 0,42
	RMSSD	36,78±13,05	39,60±17,67	z= - 0,80 p= 0,42
	LF	612,85±420,68	915,77±652,34	z= - 1,24 p= 0,21
	HF	577,63±402,39	798,34±765,13	z= - 1,32 p= 0,18
	LF/HF	1,37±0,88	1,69±1,01	z= - 1,00 p= 0,31
Kontrol Grubu	Ortalama Kalp Hızı	92,44±10,00	90,33±8,49	z= - 1,94 p= 0,05
	RMSSD	46,02±23,69	49,63±25,08	z= - 1,12 p= 0,26
	LF	887,27±624,70	1137,27±1101,07	z= - 0,18 p= 0,85
	HF	1010,95±1131,49	1144,73±1166,24	z= - 0,67 p= 0,50
	LF/HF	1,61±1,91	1,31±0,94	z= - 0,74 p= 0,45

(LF: Low Frequency band, HF: High Frequency band, RMSSD: Root mean square of the successive differences)

* *Wilcoxon testi*

Bazal dinlenme dönemi RMSSD değeri ile ölçek skorları arasında korelasyon analizleri yapılmıştır. Olgu grubunda bazal dinlenme dönemi RMSSD değeri ile ölçek skorları arasında bir korelasyon saptanamamıştır. Kontrol grubunda ise bazal dinlenme dönemi RMSSD değeri ile ÇDDÖ Anksiyete/Depresyon alt ölçek puanı arasında anlamlı, negatif ve orta derecede korelasyon bulunmaktadır ($r=-0,46$; $p=0,03$; $p<0,05$) (Tablo 19).

Tablo 19: Olgu ve Kontrol Grubunda bazal dinlenme dönemi RMSSD değerleri ile ölçek puanları arasındaki korelasyon analizi

Ölçek	RMSSD Olgu	RMSSD Kontrol
CBCL-Toplam	$r= 0,61$ $p= 0,79$	$r= -0,076$ $p= 0,75$
CBCL-Dışa Yönelim	$r= 0,14$ $p= 0,53$	$r= -0,13$ $p= 0,56$
CBCL-İçe Yönelim	$r= 0,03$ $p= 0,88$	$r= 0,03$ $p= 0,87$
CBCL-Anksiyete/Depresyon	$r= 0,20$ $p= 0,37$	$r= -0,46$ $p= 0,03$
CBCL-Sosyal Sorunlar	$r= 0,19$ $p= 0,40$	$r= -0,11$ $p= 0,62$
CBCL-Düşünce Sorunları	$r= 0,12$ $p= 0,59$	$r=0,08$ $p= 0,71$
CBCL-Dikkat Sorunları	$r= -0,006$ $p= 0,98$	$r= -0,08$ $p= 0,71$
CBCL-Suç Yönelik Davranış	$r= -0,13$ $p= 0,95$	$r= 0,35$ $p= 0,19$
CBCL-Somatik	$r= 0,36$ $p= 0,11$	$r= 0,08$ $p= 0,72$
CBCL-Sosyal İçe Dönüklük	$r= -0,25$ $p= 0,28$	$r= 0,44$ $p= 0,05$
SNAP-IV Toplam	$r= 0,25$ $p= 0,28$	$r= 0,07$ $p= 0,74$
6-GŞÖ Toplam	$r= 0,004$ $p= 0,987$	$r= 0,27$ $p= 0,23$
Uyku Alışkanlıkları Toplam	$r= 0,14$ $p= 0,53$	$r= -0,12$ $p= 0,60$

Sperman Korelasyon Analizi

(RMSSD: Root mean square of the successive differences)

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde takip ve tedavileri yapılan OSB tanılı çocuklar dahil edildi. Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hastalıkları polikliniklerine başvuran ve olgu grubu ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmesi yapılan çocuklar ise çalışmanın kontrol grubunu oluşturmuştur. Her iki gruptaki katılımcıların sosyodemografik özellikleri, gelişim basamakları, zeka düzeyleri, gastrointestinal semptomları ve uyku ile ilgili yakınmaları değerlendirildi. Olgu grubunda otizm şiddeti değerlendirildi. Dinlenme dönemleri ve uyarıcı dönemler sırasında KHD ölçüldü. Olgu grubu ve kontrol gruplarının değerlendirilmesinden elde edilen veriler birbirleri ile karşılaştırıldı. Bazal dinlenme dönemi KHD verileri iki grup arasında karşılaştırılırken uyarıcı dönem KHD verileri her grubun kendi uyarıcı dönem öncesi dinlenme dönemi KHD verileri ile karşılaştırıldı. Çalışmamızın sonucunda elde edilen veriler, güncel literatür ile birlikte tartışıldı.

Olgu grubu ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel fark saptanmamıştır. Olgu grubunda yaş ortalaması 7,87 yıl olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında da kız ve erkek sayıları eşittir. Erkek sayıları her iki grupta da kız sayısından fazladır. Toplumda OSB, erkeklerde kızlara oranla daha fazla görülmektedir ve olgu grubundaki erkek sayısı kızlara göre 4 kat daha fazla saptanmıştır. Bu oranın, güncel literatür ile uyumlu olduğu düşünülebilir[2][12].

OSB'li bireyler ve kontrol grubu arasında evde yaşayan kişi sayısı, anne ve babaların eğitim durumları, anne ve baba yaşları açısından fark saptanmazken kontrol grubunda kişi başına düşen gelirin daha fazla olduğu görülmüştür. Otizm grubunda ise kardeş sayısının daha fazla olduğu izlenmiştir.

Her iki grup arasında doğum ağırlığı, doğum haftası ve anne sütü alma süresi, ek gıdaya geçiş süresi, okul öncesi dönemde bakım verenin kim olduğu ve tıbbi özgeçmiş

açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Gelişim basamakları değerlendirildiğinde ise her iki grup arasında bazı gelişim basamaklarında istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğu saptanmıştır. Olgu grubundaki bireylerin ilk kelimelerini daha geç söyledikleri ve ilk cümlelerini daha geç kurdukları saptanmıştır. Olgu grubunda saptanan dil gelişim basamaklarındaki gecikmelere rağmen, çalışmaya dahil edilen bireylerde yapılan güncel klinik değerlendirmelerde sözel ve sözel olmayan iletişimde çeşitli güçlükler izlenmek ile birlikte bireylerin dil gelişimlerinin yaşları ile benzer düzeylerde olduğu saptanmıştır. OSB'li bireylerde dil gelişiminde gerilikler hatta şiddetli olgularda dil gelişiminin olmaması sıklıkla görülmektedir[2]. Sonradan dil kazanımı olan çocuklarda da sıklıkla dil gelişim basamaklarında gecikmeler olduğu bilinmektedir[2][19][136]. Çalışmamızdaki dil gelişim basamaklarındaki farklılıkların mevcut literatür ile uyumlu olduğu izlenmektedir. Olgu grubundaki bireyler, tuvalet eğitimlerini daha geç yaşlarda almışlardır. İki grup arasındaki bazı gelişim basamaklarında görülen farklılıklara karşın yürümeye başlama yaşı arasında iki grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Güncel literatürde, OSB'li bireylerde motor gelişim basamaklarında da gerilikler görülebileceği bildirilmektedir[137][138].

Yarı yapılandırılmış KD-SADS görüşmesi ve DSM-5 kriterlerine dayalı klinik değerlendirmeler sonucunda olgu grubunda %35 oranında DEHB ve %15 oranında Enürezis Nocturna, kontrol grubunda ise %10 oranında Özgül Fobi ve %10 oranında Enürezis Nocturna saptanmıştır. SNAP-IV puanları her iki grup arasında karşılaştırıldığında Dikkat Eksikliği, Hiperaktivite ve toplam ölçek puanlarının kontrol grubuna kıyasla olgu grubunda daha yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu izlenmiştir. Literatür incelendiğinde de DEHB'nin OSB grubunda yüksek sıklıkta görülen bir komorbid bozukluk olduğu görülmektedir[139][140][141]. Çalışmamızda, yapılan değerlendirmelerde olgu grubunun ÇODÖ puan ortalaması 32,30 olarak saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen OSB tanısı olan bireylerde zeka geriliği bulunmaması, dil becerilerinin gelişmiş olması, işlevselliklerinin daha şiddetli otizm olgularına kıyasla daha iyi olması nedeniyle ÇODÖ puanlarının düşük olduğu düşünülebilir.

Yapılan çalışmalarda OSB’li bireylerde tipik olarak gelişen bireylere kıyasla gastrointestinal yakınmaların ve uyku problemlerinin daha sık olduğu tanımlanmaktadır[71][75][72][74][73][78][79][80]. 2011 yılında Adams ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 6-GŞÖ ile yapılan değerlendirmede yüksek ölçek puanları ile otizm şiddeti arasında ilişki olduğu bildirilmiştir[128]. Çalışmamızda ise olgu grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında olgu grubunun toplam 6-GŞÖ puanlarının kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu ve alt ölçeklerden ise “Dışkı Kokusu” puanlarının anlamlı olarak olgu grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Uyku alışkanlıklarının değerlendirilmesi sonucu ise iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

ÇDDÖ puanları, olgu ve kontrol gruplarında değerlendirilmiştir. İki grup arasında saldırgan davranışlar, sosyal içe dönüklük, düşünce sorunları, dikkat sorunları ve toplam ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Belirtilen ölçek puanları olgu grubunda daha yüksektir. 2012 yılında Mazefsky ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ÇDDÖ değerlendirmesinde OSB tanılı çocukların düşünce sorunları ve sosyal sorunlar ölçek puanlarında tipik olarak gelişen yaşlılarına kıyasla farklılık gösterdikleri bildirilmiştir[142]. Ayrıca ÇDDÖ’nün OSB tarama aracı olmamak ile birlikte klinik izlemlerde özellikle sosyal sorunlar, sosyal içe çekilme, düşünce ve dikkat sorunları alt ölçek puan yüksekliklerinin eşlik eden davranış sorunlarını gösterebileceği belirtilmiştir[143]. Mevcut literatür göz önünde bulundurulduğunda, olgu grubundaki kontrol grubuna kıyasla yüksek SNAP-IV puanlarının, ayrıca OSB’li bireylerde görülen temel davranışsal ve sosyal semptomların ÇDDÖ alt ölçeklerinde kontrol grubuna kıyasla olgu grubunda saptanan puan farklılıklarını açıklayabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda gruplar arasında yapılan KHD değerlendirmelerinde öncelikle iki grup arası bazal dinlenme dönemi KHD verileri karşılaştırılmıştır. Yapılan karşılaştırmada olgu ve kontrol grupları arasında bazal dinlenme dönemi ortalama kalp hızı, RMSSD, LF, HF ve LF/HF değerleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı izlenmiştir. Bir sonraki basamakta gruplar içerisinde uyarıcı dönem ve

uyarıcı dönem öncesi KHD değerleri incelenmiştir. Ses uyarısı öncesi dinlenme dönemi ve ses uyarısı dönemi KHD verileri değerlendirildiğinde; olgu grubunda RMSSD değerlerinin ses uyarısı sırasında dinlenme dönemine kıyasla arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunda ise ses uyarısı öncesi dinlenme dönemi ve ses uyarısı dönemi arasında KHD parametrelerinde anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Ebeveynlerden ayrılma öncesi dinlenme dönemi ile ebeveynlerden ayrılma uyarıcı dönemi ele alındığında; olgu grubunda KHD parametrelerinde anlamlı bir değişiklik olmazken kontrol grubunda dinlenme dönemine kıyasla ebeveynlerden ayrılma döneminde RMSSD ve LF değerlerinde azalma izlenmiş ve değerlerdeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Ebeveynlerden ayrılma ile ebeveyn ile bir araya gelme uyarıcı dönemlerinin KHD değerleri incelendiğinde her iki grupta da değerlerde anlamlı fark görülmemiştir. Yabancı ile karşılaşma öncesi dinlenme dönemi ve yabancı ile karşılaşma uyarıcı dönemde de olgu ve kontrol gruplarında değerler arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

KHD parametrelerinden olan RMSSD'nin özellikle kalp hızı üzerindeki vagal etki sonucu oluşan değişiklikleri yansıttığı bildirilmektedir[97][101]. HF parametresi de RMSSD gibi KHD üzerindeki parasempatik etkiyi yansıtmakta ve solunum döngüsüne bağlı kalp hızı değişikliklerini yansıtmaktadır[97][144]. LF parametresinin ise hem parasempatik hem de sempatik etkiyi yansıttığı ve ayrıca baroreseptör aktivitesinden etkilenebileceği düşünülmektedir[5][97][145][146]. LF parametresinin sempatik aktivitenin, HF parametresinin ise parasempatik aktivitenin göstergesi olduğu görüşüne dayanarak LF/HF parametresi de parasempatik baskınlık oranını göstermek amacıyla çalışmalarda kullanılmakta ve olumlu sosyal etkileşimler sırasında düşük LF/HF oranları, tehlike karşısında ise daha yüksek LF/HF oranının görüldüğü tahmin edilmektedir[97].

Mevcut çalışmalara bakıldığında bazal dinlenme dönemi KHD değerlerinde OSB grubu ve tipik olarak gelişen bireyler arasında farklılığa genellikle rastlanmadığı görülmektedir[109][111] [134][147]. 2019 yılında yapılan güncel bir çalışmada ise,

tipik olarak gelişen bireylere kıyasla OSB tanısı olan erişkin bireylerde bazal dinlenme dönemi KHD (HF ve RMSSD) değerlerinde düşüklük bildirilmiştir[148]. Toichi ve Kamio tarafından 2003 yılında yapılan bir araştırmada OSB tanısı olan çocuklar ile tipik olarak gelişen çocuklar arasında RR interval süreleri açısından bazal dinlenme dönemlerinde farklılık görülmediği ancak zihinsel uğraş gerektiren görevler sırasında tipik olarak gelişen çocuklarda KHD azalması izlenirken OSB tanısı olan çocuklarda bu azalmanın olmadığı bildirilmiştir[147]. Althaus ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptığı çalışmada da benzer şekilde, zihinsel uğraş gerektiren görevler sırasında kontrol grubunda gözlenen KHD değerlerindeki düşme OSB grubunda gözlenmemiştir[109].

Çalışmamızdaki ebeveynlerden ayrılma uyarıcı dönemi olarak belirtilen sosyal ayrılma, yabancı ile bir araya gelme uyarıcı dönemleri olarak belirtilen sosyal bir araya gelme dönemlerinin KHD verilerine etkileri yapılan çalışmalarda tartışılmıştır. Shahrestani ve ark., 2014 yılında yaptıkları meta-analiz çalışmasında psikopatoloji saptanmayan ve psikopatoloji saptanmış olan çocuklar ile yapılan çalışmalarını değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak her iki grupta, sosyal bir araya gelme dönemlerinde KHD değerlerinde değişiklik olmadığı; psikopatoloji saptanmamış olan kontrol grubunda sosyal ayrılma döneminde ise KHD verilerinde düşmeler olduğu; psikopatoloji saptanmış olan grupta ise sosyal ayrılma döneminde KHD verilerinde değişiklik olmadığı bildirilmiştir[108]. Çalışmamızın sonuçları da Shahrestani ve arkadaşlarının yaptığı meta-analiz sonuçlarına uymaktadır. Ancak tarif edilen çalışma sadece OSB tanısı olan çocukları değil, herhangi bir psikopatoloji saptanan çocukları da kapsamaktadır.

2009 yılında 8-12 yaşlarındaki OSB tanısı olan çocuklarda yapılan bir çalışmada, çocuklara tanıdıkları ve tanımadıkları kişilerin yüzlerinin görüntüleri izletilmiş ve HF KHD'nin bir göstergesi olan RSA değerlerine bakılmıştır. Çalışmanın sonucunda OSB tanısı olan çocukların tipik olarak gelişen çocuklara kıyasla tanımadıkları yüzlere karşı daha düşük KHD (RSA) değerleri gösterdiği saptanmıştır[110]. Bal ve arkadaşlarının 2010 yılındaki çalışmasında ise OSB tanısı olan çocukların duyguları tanımada daha yavaş oldukları, OSB grubu içerisinde ise daha yüksek KHD (RSA) değerlerine sahip

çocukların duygu tanıma becerilerinin daha fazla olduğu bildirilmiştir[149]. OSB'li bireylerde yapılan başka bir güncel çalışmada ise daha yüksek KHD değerlerinin daha iyi sosyal davranışlar ile ilişkili olduğu bulunmuştur[150]. Sonuç olarak, çalışmamızda tipik olarak gelişen bireylerde saptanan ebeveyn den ayrılma dönemindeki KHD azalmasının, olumsuz bir çevresel duruma verilen ve parasempatik baskınlıkta azalma sonucu oluşan uygun bir yanıt olduğu, ancak bu yanıtın OSB grubunda görülmediği izlenmektedir.

Yaptığımız çalışmada saptanan, olgu grubunda ses uyarısı dönemi sırasındaki KHD (RMSSD) değerlerindeki artışa benzer sonuçlara güncel literatürde rastlanmamıştır. Benzer şekilde ses uyarısı ile yapılan bir çalışmada gruplar arasında KHD açısından farklılık bildirilmemiştir[111]. OSB tanılı bireylerde uyarılara karşı azalmış veya artmış duyarlılığın olabildiği bilinmektedir[2]. Çalışmamızda olgu ve kontrol grubundaki hiçbir çocuk ses uyarısı sırasında rahatsızlık bildirmemiştir. OSB tanılı bireylerde ses uyarısı sırasında KHD üzerindeki parasempatik etkinlik artışını gösteren RMSSD değerlerinin yükselişi kayda değer bir bulgudur. Ancak sonraki çalışmalarda aynı bulgunun tekrarlanabilirliğinin incelenmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda, bazal dinlenme dönemi RMSSD değeri ile gruplara uygulanan ölçeklerin puanları arasında korelasyon analizi yapılmıştır. Sonuç olarak olgu grubunda herhangi bir anlamlı ilişki saptanmamış, kontrol grubunda ise ÇDDÖ Anksiyete/Depresyon alt ölçek puanları ile istatistiksel olarak anlamlı, negatif ve orta derecede bir ilişki saptanmıştır. 2016 yılında tipik olarak gelişen ergen yaş grubunda yapılan prospektif bir çalışmada, ilk değerlendirmede ölçülen düşük HF KHD değerlerinin bir yıllık bir süre içerisinde depresif semptomları, özellikle de anhedoniyi öngördüğü bildirilmiştir[151]. Tipik olarak gelişen bireylerde yüksek dinlenme KHD değerlerinin daha iyi baş etme becerileri, düşük dinlenme KHD değerlerinin ise zayıf duygu kontrolü, baş etme becerileri, panik bozukluk ve yaygın anksiyete bozukluğu gibi bir takım psikopatolojiler ile ilişkili olduğu bildirilmektedir[6][152]. Holzman ve arkadaşlarının 2016 yaptığı bir meta-analiz çalışmasında, daha yüksek KHD değerlerinin daha iyi davranışsal, bilişsel ve duygusal süreçleri düzenleme becerisi ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur[153]. Kontrol grubunda saptanan dinlenme dönemi

KHD ile Anksiyete/Depresyon puanları arasındaki negatif ilişki literatür ile de desteklenen bir bulgu olarak yorumlanabilir.

RMSSD gibi zaman bağımlı KHD parametrelerinin ölçüm sürelerine bağlı olarak değişebildiği ve bu yüzden yapılacak çalışmalarda benzer sürelerdeki ölçümlerin birbirleriyle karşılaştırılması gerektiği bildirilmektedir[88]. Hazırlanan kılavuzlarda, kısa süreli ölçümlerin karşılaştırılmasında zaman bağımlı KHD parametreleri içerisinde RMSSD'nin daha iyi istatistiksel sonuçlar verdiği bildirilmiş ve kullanımı önerilmiştir[88][5][154]. Çalışmamızda da 2 dakikalık ölçüm süreleri karşılaştırılmış, zaman bağımlı parametreler içerisinde RMSSD değeri kullanılmıştır.

KHD verilerinin değerlendirildiği çalışmalarda bir diğer dikkat edilmesi gereken konu, elde edilen RR intervalleri ya da EKG kayıtlarının sinüs ritminden kaynaklanmayan atımlardan, kayıttaki kopmalardan ve yanlış kayıtlardan analiz öncesinde temizlenmesidir[88][5][155]. Çalışmamızda RR intervalleri kaydedildikten sonra, ölçümlerde meydana gelen kopmalar nedeniyle oluşan hatalı veriler manuel olarak kayıttan çıkarılmıştır. Sonrasında ise Kubios Kubios HRV Analysis Software yazılımı ile sinüs nodundan kaynaklanmayan atımların elenmesi amacıyla belirli standart sapmaların dışında kalan veriler otomatik olarak temizlenmiştir.

KHD ölçümler sırasında uygulanacak olan uyarıcı dönemlerinde geçerliliğinin, standardizasyonunun olması, otonomik yanıt açısından beklenen etkiyi oluşturup oluşturamayacağına belirlenmesi önem taşımaktadır[88][156]. Ayrıca yapılacak ölçümlerin benzer ortam koşullarında yapılması önerilmektedir. Çalışmamızda kullanılan uyarıcı dönemler, önceki benzer çalışmalardan uyarlanmıştır[111][134][135]. KHD ölçümleri sırasında ortam koşullarının benzer olmasına dikkat edilmiştir.

KHD değerlerinin, özellikle de HF değerinin yaş ve cinsiyete göre farklılıklar gösterebileceği, bu nedenle de çocuklarda yapılacak olan çalışmalarda grupların yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmesi gerektiği ifade edilmektedir[88]. Özellikle Çalışmamızda da olgu ve kontrol grupları yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş ve

yapılan analizde iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Bildiğimiz kadarıyla Türkiye’de daha önceden OSB grubunda KHD değerlendirildiği bir çalışma yapılmamıştır. Çalışmamızda daha önceki KHD çalışmalarında ve hazırlanmış kılavuzlarda belirtilen önerilere uyulmuş olması çalışmanın güçlü yanlarından. Sosyal olarak etkileşimlerin otonom sistem yanıtlarına olan etkisinin değerlendirilebileceği ayrılma ve bir araya gelme uyarıcı dönemlerinin, otizmlili bireylerin seslere karşı olası hipo ve hiper sensitiviteilerinin otonom sistem yanıtlarına etkisinin incelenebileceği ses uyarıcı döneminin aynı çalışma içerisinde bulunması da çalışmamızın güçlü yanlarından.

Polivagal [84][7][85] ve Nörovisseral integrasyon[86][87] teorileri ile uyumlu bir şekilde, sosyal olarak olumlu etkileşimler sırasında parasempatik aktivite baskınlığı ile KHD artışının izlenmesi, olumlu sosyal ilişkiler sonrasında ayrılma dönemlerinde ise KHD değerlerinde azalmanın görülmesi ve zihinsel olarak zorlayıcı görevler sırasında KHD azalmasının, tipik olarak gelişen bireylerde otonom sinir sisteminin çevre koşullarına uyum sağlama mekanizmalarından olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda saptadığımız, OSB’li bireylerde ses uyarıcı dönemde KHD artışı, bildiğimiz kadarıyla literatürde bulunmayan bir bulgudur ve ileride yapılacak çalışmalarda bulguların tekrarlanması gerekmektedir. Ebeveynlerden ayrılma döneminde tipik olarak gelişen bireylerde izlenen KHD azalmasının OSB’li bireylerde görülmemesi, tipik olarak gelişen bireylerde bazal dinlenme dönemi KHD değerleri ile ÇDDÖ Ansiyete/Depresyon puanları arasında negatif bir ilişkinin saptanması, çalışmamızda saptadığımız ve mevcut literatür-teoriler ile de desteklenen önemli bulgulardır.

6. SONUÇLAR

6.1. Kısıtlılıklar

Çalışmamızın kısıtlılıklarından bir tanesi olgu ve kontrol grubu arasında zeka puanları açısından eşleştirme yapılamamış olmasıdır. Zihinsel geriliklerin oluşturabileceği olası etkileri dışlamak amacıyla çalışmaya 70 zeka puanının üzerindeki çocuklar dahil edilmiştir. Olgu grubuna zeka puanları açısından kontrol grubu ile eşleştirilebilecek OSB'li bireyler dahil edilmek istenmiş ancak yeterli örnekleme ulaşılamamıştır. Kontrol grubunda zeka puanları WISC-R alt testlerinden olan Küpler ile Desen ve Sözcük Dağarcığı testleri kullanılarak hesaplanmıştır. Olgu grubunda ise bazı çocukların WISC-R alt testlerini alamaması nedeniyle Porteus Labirentleri testi uygulanmıştır. Elde edilen zeka puanları zihinsel geriliğin dışlanması amacıyla kullanılmış, yapılan istatistiksel analizlere dahil edilmemiştir.

Bir diğer kısıtlılık ise olgu grubundaki DEHB komorbiditesinin varlığıdır. Her ne kadar çalışmamızda SNAP-IV puanları ile KHD değerleri arasında korelasyon saptanamamış olsa da olgu ve kontrol grubu arasındaki homojenliğin sağlanması amacıyla komorbiditesi olmayan OSB'li bireyler çalışmaya dahil edilmek istenmiş ancak yeterli örnekleme ulaşılamamıştır.

Kısıtlılık olarak bahsedilebilecek bir diğer konu ise çalışmamızda KHD ölçümlerinin günün farklı saatlerinde yapılmış olmasıdır. Hastanemizdeki poliklinik yoğunluğu ve KHD değerlendirmelerinin aynı ortam ve oda koşullarında yapılmasının gerekmesi nedeniyle çalışma katılımcılarına verilen randevular öğleden önce ve sonra olmak üzere farklı saat dilimlerine dağıtılmıştır.

6.2. Sonuç ve Öneriler

Çalışmamızda 6-11 yaşları arasındaki OSB tanısı bulunan çocuklar ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş tipik olarak gelişen çocukların bazal dinlenme dönemleri ve ses uyarını, ebeveyninden ayrılma, ebeveyn ile bir araya gelme, yabancı bir kişi ile karşılaşma uyarıcı dönemleri sırasında kalp hızı değişkenliği verileri ölçülmüş ve değerlendirilmiştir.

Her iki grup karşılaştırıldığında, olgu grubunda ilk kelimeyi söyleme, ilk cümleyi söyleme ve tuvalet eğitimi gelişim basamaklarında kontrol grubunda göre gecikme olduğu izlenmiştir. Ayrıca olgu grubunda dikkat eksikliği ve hiperaktivite semptomlarının, gastrointestinal şikayetlerinin ve davranışsal sorunların daha fazla olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak; her iki grup arasında bazal dinlenme dönemleri sırasında kalp hızı değişkenliği verilerinde anlamlı fark olmadığı, ses uyarını döneminde olgu grubunda dinlenme dönemine kıyasla kalp hızı değişkenliğinde artış olduğu buna karşın kontrol grubunda anlamlı fark olmadığı, ebeveyn ile bir araya gelme döneminde ise kontrol grubunda kalp hızı değişkenliğinde artış olmasına rağmen olgu grubunda bu artışın izlenmediği saptanmıştır. Ayrıca kontrol grubunda bazal dinlenme dönemi kalp hızı değişkenliği ile ÇDDÖ-Anksiyete/Depresyon puanları arasında negatif bir ilişki olduğu bulunmuştur.

Daha sonra yapılacak çalışmalarda sosyal etkileşim içeren ve içermeyen uyarıcı dönemler sırasında fizyolojik ölçümlerden kalp hızı değişkenliğine ek olarak deri iletkenliği verileri de eklenebilir. Ayrıca çeşitli psikiyatrik tanı grupları ile OSB'li bireylerin kalp hızı değişkenliği verilerinin karşılaştırılması ile saptanan farklılıkların otizme özgü olup olmadığı değerlendirilebilir. Genetik incelemeler ile belirli mutasyonların saptandığı OSB tanılı bireylerin dahil edildiği çalışmalarda fizyolojik veriler ölçülerek otizmin genetik mekanizmaları ile otonom sistem fonksiyon farklılıkları arasındaki ilişki incelenebilir.

8. KAYNAKLAR

- [1] Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). Fourth edition. Washington, DC : American Psychiatric Association, [1994] ©1994; 2013.
- [2] Le Couteur A, Szatmari P. Autism spectrum disorder. Rutter's Child Adolesc. Psychiatry, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015, p. 661–82. doi:10.1002/9781118381953.ch51.
- [3] Wehrwein EA, Orer HS, Barman SM. Overview of the Anatomy, Physiology, and Pharmacology of the Autonomic Nervous System. Compr Physiol 2016;6:1239–78. doi:10.1002/cphy.c150037.
- [4] Porges SW. The polyvagal theory : neurophysiological foundations of emotions, attachment, communication, and self-regulation. W.W. Norton; 2011.
- [5] Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation 1996;93:1043–65.
- [6] Appelhans BM, Luecken LJ. Heart Rate Variability as an Index of Regulated Emotional Responding. Rev Gen Psychol 2006;10:229–40. doi:10.1037/1089-2680.10.3.229.
- [7] Porges SW. The polyvagal perspective. Biol Psychol 2007;74:116–43. doi:10.1016/j.biopsycho.2006.06.009.
- [8] Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. Nerv Child 1943;2:217–50.
- [9] Asperger H. Die „Autistischen Psychopathen“ im Kindesalter. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1944;117:76–136.
- [10] Organization WH. ICD-10 : international statistical classification of diseases and related health problems / World Health Organization. Geneva: World Health Organization; 2004.

- [11] Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV. Fourth edition. Washington, DC : American Psychiatric Association, [1994] ©1994; n.d.
- [12] Fombonne E. Epidemiology of autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry* 2005;66 Suppl 1:3–8.
- [13] Williams JG, Higgins JPT, Brayne CEG. Systematic review of prevalence studies of autism spectrum disorders. *Arch Dis Child* 2006;91:8–15. doi:10.1136/adc.2004.062083.
- [14] Elsabbagh M, Divan G, Koh Y-J, Kim YS, Kauchali S, Marcin C, et al. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res* 2012;5:160–79. doi:10.1002/aur.239.
- [15] Kim YS, Leventhal BL, Koh Y-J, Fombonne E, Laska E, Lim E-C, et al. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *Am J Psychiatry* 2011;168:904–12. doi:10.1176/appi.ajp.2011.10101532.
- [16] Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ* 2018;67:1–23. doi:10.15585/mmwr.ss6706a1.
- [17] Centers for Disease Control and Prevention. Autism Spectrum Disorder Data & Statistics 2018. <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html> (accessed June 10, 2019).
- [18] Troyb E, Knoch K, Barton M. Phenomenology of ASD: Definition, syndromes, and major features., 2011, p. 9–33.
- [19] Mukaddes, Motavalli N. Otizmın Sebepleri ve Etkili Mekanizmalar. *Otizm Spektrum Bozuklukları Tanı ve Tak.*, Nobel Tıp Kitabevleri; 2013, p. 11–22.
- [20] Ozonoff S, Young GS, Carter A, Messinger D, Yirmiya N, Zwaigenbaum L, et al. Recurrence risk for autism spectrum disorders: a Baby Siblings Research Consortium study. *Pediatrics* 2011;128:e488-95. doi:10.1542/peds.2010-2825.
- [21] Le Couteur A, Bailey A, Goode S, Pickles A, Robertson S, Gottesman I, et al. A broader phenotype of autism: the clinical spectrum in twins. *J Child Psychol Psychiatry* 1996;37:785–801.

- [22] Sucksmith E, Roth I, Hoekstra RA. Autistic traits below the clinical threshold: re-examining the broader autism phenotype in the 21st century. *Neuropsychol Rev* 2011;21:360–89. doi:10.1007/s11065-011-9183-9.
- [23] Betancur C. Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting. *Brain Res* 2011;1380:42–77. doi:10.1016/j.brainres.2010.11.078.
- [24] Devlin B, Scherer SW. Genetic architecture in autism spectrum disorder. *Curr Opin Genet Dev* 2012;22:229–37. doi:10.1016/j.gde.2012.03.002.
- [25] Dufour-Rainfray D, Vourc'h P, Tourlet S, Guilloteau D, Chalon S, Andres CR. Fetal exposure to teratogens: evidence of genes involved in autism. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:1254–65. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.12.013.
- [26] Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2009;195:7–14. doi:10.1192/bjp.bp.108.051672.
- [27] Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A. Prenatal and perinatal risk factors for autism: a review and integration of findings. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:326–33. doi:10.1001/archpedi.161.4.326.
- [28] Hultman CM, Sandin S, Levine SZ, Lichtenstein P, Reichenberg A. Advancing paternal age and risk of autism: new evidence from a population-based study and a meta-analysis of epidemiological studies. *Mol Psychiatry* 2011;16:1203–12. doi:10.1038/mp.2010.121.
- [29] Hamlyn J, Duhig M, McGrath J, Scott J. Modifiable risk factors for schizophrenia and autism--shared risk factors impacting on brain development. *Neurobiol Dis* 2013;53:3–9. doi:10.1016/j.nbd.2012.10.023.
- [30] Leckman JF, Vaccarino FM. Editorial commentary: "What does immunology have to do with brain development and neuropsychiatric disorders?". *Brain Res* 2015;1617:1–6. doi:10.1016/j.brainres.2014.09.052.
- [31] Morgan JT, Chana G, Pardo CA, Achim C, Semendeferi K, Buckwalter J, et al. Microglial activation and increased microglial density observed in the dorsolateral prefrontal cortex in autism. *Biol Psychiatry* 2010;68:368–76. doi:10.1016/j.biopsych.2010.05.024.

- [32] Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol* 2005;57:67–81. doi:10.1002/ana.20315.
- [33] Tetreault NA, Hakeem AY, Jiang S, Williams BA, Allman E, Wold BJ, et al. Microglia in the cerebral cortex in autism. *J Autism Dev Disord* 2012;42:2569–84. doi:10.1007/s10803-012-1513-0.
- [34] Gupta S, Ellis SE, Ashar FN, Moes A, Bader JS, Zhan J, et al. Transcriptome analysis reveals dysregulation of innate immune response genes and neuronal activity-dependent genes in autism. *Nat Commun* 2014;5:5748. doi:10.1038/ncomms6748.
- [35] Voineagu I, Wang X, Johnston P, Lowe JK, Tian Y, Horvath S, et al. Transcriptomic analysis of autistic brain reveals convergent molecular pathology. *Nature* 2011;474:380–4. doi:10.1038/nature10110.
- [36] Croen LA, Qian Y, Ashwood P, Daniels JL, Fallin D, Schendel D, et al. Family history of immune conditions and autism spectrum and developmental disorders: Findings from the study to explore early development. *Autism Res* 2019;12:123–35. doi:10.1002/aur.1979.
- [37] Wu S, Ding Y, Wu F, Li R, Xie G, Hou J, et al. Family history of autoimmune diseases is associated with an increased risk of autism in children: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;55:322–32. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.05.004.
- [38] Bailey A, Luthert P, Bolton P, Le Couteur A, Rutter M, Harding B. Autism and megalencephaly. *Lancet (London, England)* 1993;341:1225–6.
- [39] Courchesne E, Pierce K, Schumann CM, Redcay E, Buckwalter JA, Kennedy DP, et al. Mapping early brain development in autism. *Neuron* 2007;56:399–413. doi:10.1016/j.neuron.2007.10.016.
- [40] Stanfield AC, McIntosh AM, Spencer MD, Philip R, Gaur S, Lawrie SM. Towards a neuroanatomy of autism: a systematic review and meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Eur Psychiatry* 2008;23:289–99. doi:10.1016/j.eurpsy.2007.05.006.
- [41] Philip RCM, Dauvermann MR, Whalley HC, Baynham K, Lawrie SM, Stanfield AC. A systematic review and meta-analysis of the fMRI

- investigation of autism spectrum disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36:901–42. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.10.008.
- [42] Minshew NJ, Keller TA. The nature of brain dysfunction in autism: functional brain imaging studies. *Curr Opin Neurol* 2010;23:124–30. doi:10.1097/WCO.0b013e32833782d4.
- [43] Aoki Y, Abe O, Nippashi Y, Yamasue H. Comparison of white matter integrity between autism spectrum disorder subjects and typically developing individuals: a meta-analysis of diffusion tensor imaging tractography studies. *Mol Autism* 2013;4:25. doi:10.1186/2040-2392-4-25.
- [44] Overview | Autism spectrum disorder in under 19s: recognition, referral and diagnosis | Guidance | NICE n.d.
- [45] Beversdorf DQ, Manning SE, Hillier A, Anderson SL, Nordgren RE, Walters SE, et al. Timing of Prenatal Stressors and Autism. *J Autism Dev Disord* 2005;35:471–8. doi:10.1007/s10803-005-5037-8.
- [46] Careaga M, Murai T, Bauman MD. Maternal Immune Activation and Autism Spectrum Disorder: From Rodents to Nonhuman and Human Primates. *Biol Psychiatry* 2017;81:391–401. doi:10.1016/j.biopsych.2016.10.020.
- [47] Perrone-McGovern K, Simon-Dack S, Niccolai L. Prenatal and Perinatal Factors Related to Autism, IQ, and Adaptive Functioning. *J Genet Psychol* 2015;176:1–10. doi:10.1080/00221325.2014.987201.
- [48] Hecht PM, Hudson M, Connors SL, Tilley MR, Liu X, Beversdorf DQ. Maternal serotonin transporter genotype affects risk for ASD with exposure to prenatal stress. *Autism Res* 2016;9:1151–60. doi:10.1002/aur.1629.
- [49] Estes ML, McAllister AK. Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders. *Science (80-)* 2016;353:772–7. doi:10.1126/science.aag3194.
- [50] Jiang H, Xu L, Shao L, Xia R, Yu Z, Ling Z, et al. Maternal infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 2016;58:165–72. doi:10.1016/j.bbi.2016.06.005.
- [51] Lam KSL, Aman MG, Arnold LE. Neurochemical correlates of autistic disorder: a review of the literature. *Res Dev Disabil* 2006;27:254–89.

- doi:10.1016/j.ridd.2005.03.003.
- [52] Donaldson ZR, Young LJ. Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. *Science* 2008;322:900–4. doi:10.1126/science.1158668.
- [53] Heinrichs M, von Dawans B, Domes G. Oxytocin, vasopressin, and human social behavior. *Front Neuroendocrinol* 2009;30:548–57. doi:10.1016/j.yfrne.2009.05.005.
- [54] Modahl C, Green L, Fein D, Morris M, Waterhouse L, Feinstein C, et al. Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biol Psychiatry* 1998;43:270–7.
- [55] Green L, Fein D, Modahl C, Feinstein C, Waterhouse L, Morris M. Oxytocin and autistic disorder: alterations in peptide forms. *Biol Psychiatry* 2001;50:609–13.
- [56] Bartz JA, Hollander E. The neuroscience of affiliation: forging links between basic and clinical research on neuropeptides and social behavior. *Horm Behav* 2006;50:518–28. doi:10.1016/j.yhbeh.2006.06.018.
- [57] Rolf LH, Haarmann FY, Grotemeyer KH, Kehrer H. Serotonin and amino acid content in platelets of autistic children. *Acta Psychiatr Scand* 1993;87:312–6.
- [58] Oblak A, Gibbs TT, Blatt GJ. Decreased GABAA receptors and benzodiazepine binding sites in the anterior cingulate cortex in autism. *Autism Res* 2009;2:205–19. doi:10.1002/aur.88.
- [59] Fatemi SH, Reutiman TJ, Folsom TD, Rustan OG, Rooney RJ, Thuras PD. Downregulation of GABAA receptor protein subunits alpha6, beta2, delta, epsilon, gamma2, theta, and rho2 in superior frontal cortex of subjects with autism. *J Autism Dev Disord* 2014;44:1833–45. doi:10.1007/s10803-014-2078-x.
- [60] Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the autistic child have a “theory of mind”? *Cognition* 1985;21:37–46.
- [61] Baron-Cohen S, Campbell R, Karmiloff-Smith A, Grant J, Walker J. Are children with autism blind to the mentalistic significance of the eyes? *Br J Dev Psychol* 1995;13:379–98. doi:10.1111/j.2044-835X.1995.tb00687.x.
- [62] Klin A, Jones W, Schultz R, Volkmar F. The enactive mind, or from actions to cognition: lessons from autism. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2003;358:345–60. doi:10.1098/rstb.2002.1202.

- [63] Baron-Cohen S, Knickmeyer RC, Belmonte MK. Sex differences in the brain: implications for explaining autism. *Science* 2005;310:819–23. doi:10.1126/science.1115455.
- [64] Turner M. Annotation: Repetitive behaviour in autism: a review of psychological research. *J Child Psychol Psychiatry* 1999;40:839–49.
- [65] Pellicano E, Stears M. Bridging autism, science and society: moving toward an ethically informed approach to autism research. *Autism Res* 2011;4:271–82. doi:10.1002/aur.201.
- [66] Frith U. *Autism: Explaining the Enigma*. 1989.
- [67] Frith U, Happe F. Autism: beyond “theory of mind”. *Cognition* 1994;50:115–32.
- [68] Happe F, Frith U. The weak coherence account: detail-focused cognitive style in autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2006;36:5–25. doi:10.1007/s10803-005-0039-0.
- [69] Matson JL, Shoemaker M. Intellectual disability and its relationship to autism spectrum disorders. *Res Dev Disabil* 2009;30:1107–14. doi:10.1016/j.ridd.2009.06.003.
- [70] Meyer JA, Minshew NJ. An Update on Neurocognitive Profiles in Asperger Syndrome and High-Functioning Autism. *Focus Autism Other Dev Disabl* 2002;17:152–60. doi:10.1177/10883576020170030501.
- [71] Galli-Carminati G, Chauvet I, Deriaz N. Prevalence of gastrointestinal disorders in adult clients with pervasive developmental disorders. *J Intellect Disabil Res* 2006;50:711–8. doi:10.1111/j.1365-2788.2006.00833.x.
- [72] Mouridsen SE, Rich B, Isager T. A longitudinal study of gastrointestinal diseases in individuals diagnosed with infantile autism as children. *Child Care Health Dev* 2010;36:437–43. doi:10.1111/j.1365-2214.2009.01021.x.
- [73] Mazurek MO, Vasa RA, Kalb LG, Kanne SM, Rosenberg D, Keefer A, et al. Anxiety, sensory over-responsivity, and gastrointestinal problems in children with autism spectrum disorders. *J Abnorm Child Psychol* 2013;41:165–76. doi:10.1007/s10802-012-9668-x.
- [74] Chaidez V, Hansen RL, Hertz-Picciotto I. Gastrointestinal Problems in Children with Autism, Developmental Delays or Typical Development. *J*

- Autism Dev Disord 2014;44:1117–27. doi:10.1007/s10803-013-1973-x.
- [75] Hologue C, Newill C, Lee L-C, Pasricha PJ, Daniele Fallin M. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: A review of the literature on ascertainment and prevalence. *Autism Res* 2018;11:24–36. doi:10.1002/aur.1854.
- [76] Sadeh A, Gruber R, Raviv A. The effects of sleep restriction and extension on school-age children: what a difference an hour makes. *Child Dev* 2003;74:444–55.
- [77] Astill RG, Van der Heijden KB, Van Ijzendoorn MH, Van Someren EJW. Sleep, cognition, and behavioral problems in school-age children: a century of research meta-analyzed. *Psychol Bull* 2012;138:1109–38. doi:10.1037/a0028204.
- [78] Cortesi F, Giannotti F, Ivanenko A, Johnson K. Sleep in children with autistic spectrum disorder. *Sleep Med* 2010;11:659–64. doi:10.1016/j.sleep.2010.01.010.
- [79] Krakowiak P, Goodlin-Jones B, Hertz-Picciotto I, Croen LA, Hansen RL. Sleep problems in children with autism spectrum disorders, developmental delays, and typical development: a population-based study. *J Sleep Res* 2008;17:197–206. doi:10.1111/j.1365-2869.2008.00650.x.
- [80] Richdale AL, Schreck KA. Sleep problems in autism spectrum disorders: prevalence, nature, & possible biopsychosocial aetiologies. *Sleep Med Rev* 2009;13:403–11. doi:10.1016/j.smr.2009.02.003.
- [81] Mutluer T, Karakoc Demirkaya S, Abali O. Assessment of sleep problems and related risk factors observed in Turkish children with Autism spectrum disorders. *Autism Res* 2016;9:536–42. doi:10.1002/aur.1542.
- [82] Jänig W. The integrative action of the autonomic nervous system : neurobiology of homeostasis. Cambridge University Press; 2006.
- [83] McCorry LK. Physiology of the autonomic nervous system. *Am J Pharm Educ* 2007;71:78. doi:10.5688/aj710478.
- [84] Porges SW. Cardiac vagal tone: a physiological index of stress. *Neurosci Biobehav Rev* 1995;19:225–33.
- [85] Porges SW. The polyvagal theory: phylogenetic substrates of a social nervous

- system. *Int J Psychophysiol* 2001;42:123–46.
- [86] Friedman BH. An autonomic flexibility-neurovisceral integration model of anxiety and cardiac vagal tone. *Biol Psychol* 2007;74:185–99. doi:10.1016/j.biopsycho.2005.08.009.
- [87] Thayer JF, Lane RD. Claude Bernard and the heart-brain connection: further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33:81–8. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.08.004.
- [88] Benevides TW, Lane SJ. A review of cardiac autonomic measures: considerations for examination of physiological response in children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2015;45:560–75. doi:10.1007/s10803-013-1971-z.
- [89] Elliot AJ, Payen V, Brisswalter J, Cury F, Thayer JF. A subtle threat cue, heart rate variability, and cognitive performance. *Psychophysiology* 2011;48:1340–5. doi:10.1111/j.1469-8986.2011.01216.x.
- [90] Gilbert SJ, Bird G, Brindley R, Frith CD, Burgess PW. Atypical recruitment of medial prefrontal cortex in autism spectrum disorders: an fMRI study of two executive function tasks. *Neuropsychologia* 2008;46:2281–91. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.03.025.
- [91] Ohnishi T, Matsuda H, Hashimoto T, Kunihiro T, Nishikawa M, Uema T, et al. Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism. *Brain* 2000;123 (Pt 9):1838–44.
- [92] Nacewicz BM, Dalton KM, Johnstone T, Long MT, McAuliff EM, Oakes TR, et al. Amygdala volume and nonverbal social impairment in adolescent and adult males with autism. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1417–28. doi:10.1001/archpsyc.63.12.1417.
- [93] Thayer JF, Brosschot JF. Psychosomatics and psychopathology: looking up and down from the brain. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:1050–8. doi:10.1016/j.psyneuen.2005.04.014.
- [94] Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol* 2010;141:122–31. doi:10.1016/j.ijcard.2009.09.543.
- [95] Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, et al.

- Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation* 1998;98:1510–6.
- [96] Stein, PhD PK, Kleiger, MD RE. INSIGHTS FROM THE STUDY OF HEART RATE VARIABILITY. *Annu Rev Med* 1999;50:249–61. doi:10.1146/annurev.med.50.1.249.
- [97] Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Heal* 2017;5:258. doi:10.3389/fpubh.2017.00258.
- [98] Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:593–601.
- [99] Esco MR, Flatt AA. Ultra-short-term heart rate variability indexes at rest and post-exercise in athletes: evaluating the agreement with accepted recommendations. *J Sports Sci Med* 2014;13:535–41.
- [100] Baek HJ, Cho C-H, Cho J, Woo J-M. Reliability of ultra-short-term analysis as a surrogate of standard 5-min analysis of heart rate variability. *Telemed J E Health* 2015;21:404–14. doi:10.1089/tmj.2014.0104.
- [101] Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart’s anatomy and heart rate variability. *Front Psychol* 2014;5:1040. doi:10.3389/fpsyg.2014.01040.
- [102] Mccraty R, Shaffer F. Heart Rate Variability: New Perspectives on Physiological Mechanisms, Assessment of Self-regulatory Capacity, and Health Risk. *Glob Adv Heal Med* 2015;4:46–61. doi:10.7453/gahmj.2014.073.
- [103] Quintana DS, Elstad M, Kaufmann T, Brandt CL, Haatveit B, Haram M, et al. Resting-state high-frequency heart rate variability is related to respiratory frequency in individuals with severe mental illness but not healthy controls. *Sci Rep* 2016;6:37212. doi:10.1038/srep37212.
- [104] Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT. Heart Rate Variability: Measurement and Clinical Utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005;10:88–101. doi:10.1111/j.1542-474X.2005.10101.x.
- [105] Schwerdtfeger A, Friedrich-Mai P. Social interaction moderates the

- relationship between depressive mood and heart rate variability: Evidence from an ambulatory monitoring study. *Heal Psychol* 2009;28:501–9. doi:10.1037/a0014664.
- [106] Conradt E, Ablow J. Infant physiological response to the still-face paradigm: Contributions of maternal sensitivity and infants' early regulatory behavior. *Infant Behav Dev* 2010;33:251–65. doi:10.1016/J.INFBEH.2010.01.001.
- [107] Hill-Soderlund AL, Mills-Koonce WR, Propper C, Calkins SD, Granger DA, Moore GA, et al. Parasympathetic and sympathetic responses to the strange situation in infants and mothers from avoidant and securely attached dyads. *Dev Psychobiol* 2008;50:361–76. doi:10.1002/dev.20302.
- [108] Shahrestani S, Stewart EM, Quintana DS, Hickie IB, Guastella AJ. Heart rate variability during social interactions in children with and without psychopathology: a meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 2014;55:981–9. doi:10.1111/jcpp.12226.
- [109] Althaus M, Mulder LJ, Mulder G, Aarnoudse CC, Minderaa RB. Cardiac adaptivity to attention-demanding tasks in children with a pervasive developmental disorder not otherwise specified (PDD-NOS). *Biol Psychiatry* 1999;46:799–809.
- [110] Van Hecke AV, Lebow J, Bal E, Lamb D, Harden E, Kramer A, et al. Electroencephalogram and Heart Rate Regulation to Familiar and Unfamiliar People in Children With Autism Spectrum Disorders. *Child Dev* 2009;80:1118–33. doi:10.1111/j.1467-8624.2009.01320.x.
- [111] Condy EE, Scarpa A, Friedman BH. Respiratory Sinus Arrhythmia Predicts Restricted Repetitive Behavior Severity. *J Autism Dev Disord* 2017;47:2795–804. doi:10.1007/s10803-017-3193-2.
- [112] Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:980–8. doi:10.1097/00004583-199707000-00021.
- [113] Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, ... EK-Ç ve gençlik R, 2004 undefined. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme

Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-Türkçe Uyarlamasının Geçerlik ve Güvenirliği. PsycnetApaOrg n.d.

- [114] Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disord* 1980;10:91–103. doi:10.1007/BF02408436.
- [115] Sucuoğlu B, Öktem F, Gökler B. Otistik çocukların değerlendirilmesinde kullanılan ölçeklere ilişkin bir çalışma. *Psikiyatr Psikol Psikofarmakol Derg* 1996;4:116–21.
- [116] SWANSON JM, KRAEMER HC, HINSHAW SP, ARNOLD LE, CONNERS CK, ABIKOFF HB, et al. Clinical Relevance of the Primary Findings of the MTA: Success Rates Based on Severity of ADHD and ODD Symptoms at the End of Treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:168–79. doi:10.1097/00004583-200102000-00011.
- [117] Sprafkin J, Gadow KD, Salisbury H, Schneider J, Loney J. Further Evidence of Reliability and Validity of the Child Symptom Inventory-4: Parent Checklist in Clinically Referred Boys. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2002;31:513–24. doi:10.1207/S15374424JCCP3104_10.
- [118] Güler AS, Scahill L, Jeon S, Taşkın B, Dedeoğlu C, Ünal S, et al. Use of Multiple Informants to Identify Children at High Risk for ADHD in Turkish School-Age Children. *J Atten Disord* 2017;21:764–75. doi:10.1177/1087054714530556.
- [119] Bussing R, Fernandez M, Harwood M, Wei Hou, Garvan CW, Eyberg SM, et al. Parent and Teacher SNAP-IV Ratings of Attention Deficit Hyperactivity Disorder Symptoms. *Assessment* 2008;15:317–28. doi:10.1177/1073191107313888.
- [120] Savaşır I, Şahin N. Wechsler çocuklar için zeka ölçeği (WISC-R) el kitabı. Türk Psikologlar Derneği Yayınları, Ankara 1995.
- [121] Owens JA, Spirito A, McGuinn M. The Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ): psychometric properties of a survey instrument for school-aged children. *Sleep* 2000;23:1043–51.
- [122] Fiş N, Arman A, Ay P, ... AT-AP, 2010 undefined. Çocuk uyku alışkanlıkları anketinin Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği. ResearchgateNet n.d.

- [123] Achenbach T, Edelbrock C. Manual for the child behavior checklist: and revised child behavior profile 1983.
- [124] Akçakın M. Çocukların Davranışlarını Değerlendirme Ölçeği'nin tanıtımı ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikol Derg* 1985;5:3–6.
- [125] Erol N, Şimşek Z. Çocuk ve gençlerde ruh sağlığı: yeterlik alanları, davranış ve duygusal sorunların dağılımı. *Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu*, Ankara: Eksen Yayıncılık; 1998.
- [126] Erol N. The adaptation and standardisation of the child behavior checklist among 6-18 year-old Turkish children. *Eunethydis Eur Approaches to Hyperkinetic Disord* 1995.
- [127] Schneider CK, Melmed RD, Barstow LE, Enriquez FJ, Ranger-Moore J, Ostrem JA. Oral human immunoglobulin for children with autism and gastrointestinal dysfunction: a prospective, open-label study. *J Autism Dev Disord* 2006;36:1053–64. doi:10.1007/s10803-006-0141-y.
- [128] Adams JB, Johansen LJ, Powell LD, Quig D, Rubin RA. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism--comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol* 2011;11:22. doi:10.1186/1471-230X-11-22.
- [129] PORTEUS SD. RECENT MAZE TEST STUDIES. *Br J Med Psychol* 1959;32:38–43. doi:10.1111/j.2044-8341.1959.tb00465.x.
- [130] B Toğrol. RB CATTELL ZEKA TESTİNİN 2A VE 2B FORMLARI İLE PORTEUS LABİRENTİ ZEKA TESTİNİN 1300 TÜRK ÇOCUĞUNA UYGULANMASI. *Psikol Çalışmaları Dergisi* 1974;111-32 n.d.
- [131] Nunan D, Donovan G, Jakovljevic DG, Hodges LD, Sandercock GRH, Brodie DA. Validity and reliability of short-term heart-rate variability from the Polar S810. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41:243–50. doi:10.1249/MSS.0b013e318184a4b1.
- [132] Gamelin F-X, Baquet G, Berthoin S, Bosquet L. Validity of the polar S810 to measure R-R intervals in children. *Int J Sports Med* 2008;29:134–8. doi:10.1055/s-2007-964995.
- [133] Gamelin FX, Berthoin S, Bosquet L. Validity of the polar S810 heart rate monitor to measure R-R intervals at rest. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38:887–

93. doi:10.1249/01.mss.0000218135.79476.9c.
- [134] Sheinkopf SJ, Neal-Beevers AR, Levine TP, Miller-Loncar C, Lester B. Parasympathetic response profiles related to social functioning in young children with autistic disorder. *Autism Res Treat* 2013;2013:868396. doi:10.1155/2013/868396.
- [135] Goodwin MS, Groden J, Velicer WF, Lipsitt LP, Baron MG, Hofmann SG, et al. Cardiovascular Arousal in Individuals With Autism. *Focus Autism Other Dev Disabl* 2006;21:100–23. doi:10.1177/10883576060210020101.
- [136] Matson JL, Mahan S, Kozlowski AM, Shoemaker M. Developmental milestones in toddlers with autistic disorder, pervasive developmental disorder--not otherwise specified and atypical development. *Dev Neurorehabil* 2010;13:239–47. doi:10.3109/17518423.2010.481299.
- [137] Bhat AN, Galloway JC, Landa RJ. Relation between early motor delay and later communication delay in infants at risk for autism. *Infant Behav Dev* 2012;35:838–46. doi:10.1016/j.infbeh.2012.07.019.
- [138] Provost B, Lopez BR, Heimerl S. A comparison of motor delays in young children: autism spectrum disorder, developmental delay, and developmental concerns. *J Autism Dev Disord* 2007;37:321–8. doi:10.1007/s10803-006-0170-6.
- [139] Joshi G, Faraone S V, Wozniak J, Tarko L, Fried R, Galdo M, et al. Symptom Profile of ADHD in Youth With High-Functioning Autism Spectrum Disorder: A Comparative Study in Psychiatrically Referred Populations. *J Atten Disord* 2017;21:846–55. doi:10.1177/1087054714543368.
- [140] Mukaddes NM, Fateh R. High rates of psychiatric co-morbidity in individuals with Asperger's disorder. *World J Biol Psychiatry* 2010;11:486–92. doi:10.1080/15622970902789130.
- [141] Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:921–9. doi:10.1097/CHI.0b013e318179964f.
- [142] Mazefsky CA, Anderson R, Conner CM, Minshew N. *Child Behavior*

- Checklist Scores for School-Aged Children with Autism: Preliminary Evidence of Patterns Suggesting the Need for Referral. *J Psychopathol Behav Assess* 2011;33:31–7. doi:10.1007/s10862-010-9198-1.
- [143] Hoffmann W, Weber L, König U, Becker K, Kamp-Becker I. The role of the CBCL in the assessment of autism spectrum disorders: An evaluation of symptom profiles and screening characteristics. *Res Autism Spectr Disord* 2016;27:44–53. doi:10.1016/J.RASD.2016.04.002.
- [144] Grossman P, Taylor EW. Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions. *Biol Psychol* 2007;74:263–85. doi:10.1016/j.biopsycho.2005.11.014.
- [145] Reyes del Paso GA, Langewitz W, Mulder LJM, van Roon A, Duschek S. The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: a review with emphasis on a reanalysis of previous studies. *Psychophysiology* 2013;50:477–87. doi:10.1111/psyp.12027.
- [146] Goldstein DS, Benthon O, Park M-Y, Sharabi Y. Low-frequency power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes. *Exp Physiol* 2011;96:1255–61. doi:10.1113/expphysiol.2010.056259.
- [147] Toichi M, Kamio Y. Paradoxical autonomic response to mental tasks in autism. *J Autism Dev Disord* 2003;33:417–26.
- [148] Thapa R, Alvares GA, Zaidi TA, Thomas EE, Hickie IB, Park SH, et al. Reduced heart rate variability in adults with autism spectrum disorder. *Autism Res* 2019;12:922–30. doi:10.1002/aur.2104.
- [149] Bal E, Harden E, Lamb D, Van Hecke AV, Denver JW, Porges SW. Emotion recognition in children with autism spectrum disorders: relations to eye gaze and autonomic state. *J Autism Dev Disord* 2010;40:358–70. doi:10.1007/s10803-009-0884-3.
- [150] Patriquin MA, Scarpa A, Friedman BH, Porges SW. Respiratory sinus arrhythmia: a marker for positive social functioning and receptive language skills in children with autism spectrum disorders. *Dev Psychobiol* 2013;55:101–12. doi:10.1002/dev.21002.
- [151] Vazquez L, Blood JD, Wu J, Chaplin TM, Hommer RE, Rutherford HJ V, et

- al. High frequency heart-rate variability predicts adolescent depressive symptoms, particularly anhedonia, across one year. *J Affect Disord* 2016;196:243–7. doi:10.1016/j.jad.2016.02.040.
- [152] Graziano P, Derefinko K. Cardiac vagal control and children’s adaptive functioning: A meta-analysis. *Biol Psychol* 2013;94:22–37. doi:10.1016/j.biopsycho.2013.04.011.
- [153] Holzman JB, Bridgett DJ. Heart rate variability indices as bio-markers of top-down self-regulatory mechanisms: A meta-analytic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;74:233–55. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.12.032.
- [154] Berntson GG, Bigger JTJ, Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, et al. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology* 1997;34:623–48.
- [155] Berntson GG, Stowell JR. ECG artifacts and heart period variability: don’t miss a beat! *Psychophysiology* 1998;35:127–32.
- [156] Doussard-Roosevelt JA, Montgomery LA, Porges SW. Short-term stability of physiological measures in kindergarten children: respiratory sinus arrhythmia, heart period, and cortisol. *Dev Psychobiol* 2003;43:230–42. doi:10.1002/dev.10136.

7. EKLER

Ek 1: Araştırma Etik Kurul Onayı



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2018.429
	PROJE ADI	Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) tanılı çocuklarda sosyal stresörlerin kalp hızı değişkenliğine etkisi
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÖNVA/NADI	Doç. Dr. Ayşe Burcu AYAZ

KARAR BİLGİLERİ	Tarih: 01.06.2018 Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırılması gerekir. amac, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay başarısında sapılarak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerini Etik Kurulu bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.
-----------------	---

ÜYELER	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya Katılım	İmza	
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	[Signature]
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yard.	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Prof. Dr. Sefik GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	[Signature]
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	[Signature]
Prof.Dr. Atilla KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	[Signature]
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	[Signature]
Doc. Dr. Elif KARAKOC AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Doc.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	[Signature]
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Doç.Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	[Signature]
Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Görde Aynur MİRZA	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	Var	Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	

Ek 2: Hasta Bilgilendirme ve Onay Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (ÇOCUK OLUR FORMU)

ARAŞTIRMANIN ADI: Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) tanılı çocuklarda sosyal stresörlerin kalp hızı değişkenliğine etkisi

Sevgili çocuklar,

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağına çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. Eğer bir başka çalışmada da yer alıyorsanız bu çalışmada yer alamazsınız.

BU ÇALIŞMAYA KATILMAK ZORUNDA MIYIM?

Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirseniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Katılmaya karar verirseniz, çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Bu durum sizin aldığınız tedavinin standardını etkilemeyecektir. Eğer isterseniz, bu çalışmaya katılımınızla ilgili olarak hekiminiz bilgilendirilecektir.

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI NEDİR?

Otizm, kişiler arası etkileşim ve iletişimde yetersizlikler ve tekrarlayıcı davranış ve ilgilerin varlığı ile karakterize bir bozukluktur. Otizmde görülen davranışların altta yatan nedenleri tam olarak belli değildir. Kalp hızı değişkenliği ise kalp atım süresinin atımdan atıma değişimini ifade eder. Daha fazla kalp hızı değişkenliği daha iyi sosyal uyum ile ilişkili bulunmuştur. Biz bu çalışmada otizm tanısı olan çocuklarda kalp hızı değişkenliğinin otizm tanısı olmayan çocuklar ile karşılaştırılmasını amaçladık.

Bu çalışmanın sana ek bir zararı yoktur ancak uygulanacak değerlendirme ortalama 1 saat zamanını alacaktır. Bu çalışma için herhangi bir ücret ödemeyeceksin ve eğer bir

tedavi altındaysan tedavin bu çalışmaya katılıp katılmamandan etkilenmeyecektir. Bu çalışma sadece gönüllü olarak çalışmamıza katılmayı isteyenlerle gerçekleştirilecektir. Bu çalışma ve seninle ilgili tüm bilgiler saklı tutulacaktır. Çalışma bitiğinde sonuçlar bilimsel bir dergide yayımlanacaktır.

Yukarıdaki konularla ilgili bilgilendirilmeme ek olarak:

Uygulanabilecek testler hakkında ek sorular sorabileceğim ve bunların da cevaplanabileceği konusunda,

Uygulamadan önce karar vermek için uygun bir süre düşünebileceğim konusunda,

Ayrıca kabul edip imzalasam bile testler yapılana kadar, istediğim zaman onamımı geri çekme hakkının bende saklı olduğu konusunda anlayabileceğim şekilde sözlü/yazılı olarak bilgilendirildim. Uygulanacak testleri serbest irademle, hiçbir baskı altında kalmadan kabul ediyorum.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

Gönüllü isen ve bu çalışmaya katılmayı kabul edersen; seninle ve ebeveynlerinle görüşme yapılacak, sana bir ruhsal değerlendirme ve zeka değerlendirme testi uygulanacaktır. Ebeveynlerinin de seninle ilgili ölçekler doldurması istenecektir. Sonrasında ise kalp hızı değişkenliğinin ölçülmesi amacıyla göğsünün etrafına bir bant takılacaktır. Kalp hızı değişkenliği ilk önce dinlenme sırasında ölçülecek ve yaklaşık beş dakika boyunca senden masa üzerindeki oyuncak, kalem, kağıtlar ile ilgilenmen istenecektir. Sonrasında ise ebeveynlerinden birisi kısa bir süre boyunca odadan ayrılacak sonrasında tekrar yanına gelecektir. Ardından da daha önceden karşılaşmadığın bir araştırmacı odaya girecek ve seninle konuşacak, yanına oturacaktır. Kalp hızı ölçüm işlemleri 10-15 dakika kadar sürecektir.

BENİM NE YAPMAM GEREKİYOR?

Çalışma doktorunuzun talimatlarına uymaya, yukarıda anlatılan çalışmayla ilgili tüm işlemlere uymaya istekli olmalısınız. İsteğe bağlı olarak değerlendirme sonrasında size

bilgi verilebilir. Böyle bir arzunuz varsa iletişim bilgilerinizi verebilirsiniz.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN NE GİBİ OLASI YAN ETKİLERİ, RİSKLERİ VE RAHATSIZLIKLARI VARDIR?

Çalışmaya katılmanın hiçbir yan etki, risk veya rahatsızlıkları yoktur.

ÇALIŞMAYA KATILMANIN OLASI YARARLARI NELERDİR?

Sizin genel gelişiminiz değerlendirilecek, istenildiği takdirde bir problem görülmesi halinde erkenden size bilgi verilerek yönlendirme yapılabilecektir.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR?

Herhangi bir maliyeti bulunmamaktadır.

ÇALIŞMADAN AYRILMAMI GEREKTİRECEK DURUMLAR:

Zeka ile ilgili veya muhakeme yeteneğinizi bozacak düzeyde psikiyatrik rahatsızlığınızın olması durumunda çalışmadan ayrılmanız gerektirecektir.

YENİ BİLGİLER ÇALIŞMADAKİ ROLÜMÜ NASIL ETKİLEYEBİLİR?

Çalışma sürerken ortaya çıkmış olan bütün yeni bilgiler bana derhal iletilecektir.

ÇOCUĞUN BEYANI:

Doktorum bana yapacağımız görüşme ile ilgili ve bu görüşmeyi neden yapacağımız ile ilgili bilgi verdi. Bu görüşmede konuşacağımız konuları başka kimseye anlatmayacağını, saklı tutulacağını söyledi. Görüşmede konuştuğumuz konuların, ismimi vermeden, bilimsel bir dergide yayınlanabileceğini anlattı.

Bu çalışmada bana hiçbir zarar gelmeyeceğini, bunun karşılığında herhangi bir ücret ödemem gerekmediği ve aklıma gelen her soruyu doktora sorabileceğimi biliyorum. İstedğim her an görüşmelere katılmaktan vazgeçebilirim. Çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum. İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (EBEVEYN OLUR FORMU)

Değerli Anne Babalar; ARAŞTIRMANIN ADI:

“Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) tanılı çocuklarda sosyal stresörlerin kalp hızı değişkenliğine etkisi” adlı araştırma çalışmasına çocuğunuz ve sizin katılmanız istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağını çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. Eğer bir başka çalışmada da yer alıyorsanız bu çalışmada yer alamazsınız.

BU ÇALIŞMAYA KATILMAK ZORUNDA MIYIM?

Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsiniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Katılmaya karar verirsiniz, çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Bu durum sizin aldığınız tedavinin standardını etkilemeyecektir. Eğer isterseniz, bu çalışmaya katılımınızla ilgili olarak hekiminiz bilgilendirilecektir.

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI NEDİR?

Otizm, kişiler arası etkileşim ve iletişimde yetersizlikler ve tekrarlayıcı davranış ve ilgilerin varlığı ile karakterize bir bozukluktur. Otizm yüksek oranda kalıtsal olmasına ve genetik zemini ile ilgili bildirimlerin giderek artmasına rağmen, halen davranışsal olarak tanımlanan bir bozukluktur ve tanısı davranışsal gözlemler ve hastanın yaşam öyküsü hakkında bakım veren ile yapılan görüşmeye dayanmaktadır. Otizmde görülen davranışların altında yatan nedenleri tam olarak belli değildir. Bu nedenle gözlenen davranışların altında yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılmasının otizm araştırmalarında kritik olduğu belirtilmektedir. Kalp hızı değişkenliği ise kalp atım süresinin atımdan atıma değişimini ifade eder. Yüksek kalp hızı değişkenliğinin daha fazla davranışsal esneklik ve özellikle gelişim dönemlerinde daha iyi başa çıkma becerileri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Biz bu çalışmada otizm tanısı olan

çocuklarda kalp hızı değişkenliğinin otizm tanısı olmayan çocuklar ile karşılaştırılmasını amaçladık.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

Gönüllü iseniz ve bu çalışmaya katılmayı kabul ederseniz; sizinle ve çocuğunuzla görüşme yapılacak, çocuğunuza bir ruhsal değerlendirme ve zeka değerlendirme testi uygulanacaktır. Çocuğunuz ile ilgili ölçekler doldurmanız istenecektir. Sonrasında ise kalp hızı değişkenliğinin ölçülmesi amacıyla çocuğunuzun göğüs kafesinin etrafına bir bant takılacaktır. Kalp hızı değişkenliği ilk önce dinlenme sırasında ölçülecek ve yaklaşık beş dakika boyunca çocuğunuzdan masa üzerindeki oyuncak, kalem, kağıtlar ile ilgilenmesi istenecektir. Sonrasında ise sizden kısa bir süre boyunca odadan ayrılmanız, kısa bir süre sonra tekrar odaya gelmeniz istenecektir. Ardından da daha önceden karşılaşmadığınız bir araştırmacı odaya girecek ve çocuğunuz ile konuşacak, onun yanına oturacaktır. Kalp hızı ölçüm işlemleri 10-15 dakika kadar sürecektir.

BENİM NE YAPMAM GEREKİYOR?

Çalışma doktorunuzun talimatlarına uymaya, yukarıda anlatılan çalışmayla ilgili tüm işlemlere uymaya istekli olmalısınız. İsteğe bağlı olarak değerlendirme sonrasında size bilgi verilebilir. Böyle bir arzunuz varsa iletişim bilgilerinizi verebilirsiniz.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN NE GİBİ OLASI YAN ETKİLERİ, RİSKLERİ VE RAHATSIZLIKLARI VARDIR?

Çalışmaya katılmanın hiçbir yan etki, risk veya rahatsızlıkları yoktur.

ÇALIŞMAYA KATILMANIN OLASI YARARLARI NELERDİR?

Çocuğunuzun genel gelişimi değerlendirilecek, istenildiği takdirde bir problem görülmesi halinde erkenden size bilgi verilerek yönlendirme yapılabilecektir.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR?

Herhangi bir maliyeti bulunmamaktadır.

ÇALIŞMADAN AYRILMAMI GEREKTİRECEK DURUMLAR:

Zeka ile ilgili veya muhakeme yeteneğinizi bozacak düzeyde psikiyatrik rahatsızlığınızın olması durumunda çalışmadan ayrılmanız gerektirecektir.

YENİ BİLGİLER ÇALIŞMADAKİ ROLÜMÜ NASIL ETKİLEYEBİLİR?

Çalışma sürerken ortaya çıkmış olan bütün yeni bilgiler bana derhal iletilecektir.

KATILIMCININ BEYANI (EBEVEYN):

Sayın Dr. Can Beşer tarafından Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya çocuğum "katılımcı" olarak davet edildi. Eğer bu araştırmaya çocuğum katılırsa hekim ile arasında kalması gereken ona ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında çocuğumun kişisel bilgilerinin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çocuğum ile birlikte çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağını bilincindeyim. Ayrıca çocuğumun tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğimi de biliyorum. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle çocuğumda meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğimi biliyorum.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Can Beşer'e Fevzi Çakmak Mah, Muhsin Yazıcıoğlu Cad. No:10 Üst Kaynarca-Pendik / İstanbul adresindeki, T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve

Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'nden veya (216) 6570606-8105 numaralı telefondan ulaşabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya çocuğum katılmak zorunda değil ve katılmayabilir. Araştırmaya çocuğumun katılması konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer çocuğumun katılmasını reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkisine herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde çocuğumun "katılımcı" olarak yer alma kararını onaylıyorum. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalamış bulunduğum bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Ebeveynin Adı Soyadı: İmzası:

EBEVEYN ONAY FORMU

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

Ebeveynin;

Adı-soyadı: Adresi: (varsa telefon no.) İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının;

Adı-soyadı: İmza:

Rıza alma işleme başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin;

Adı-soyadı: Görevi: İmza

Ek 3: Sosyodemografik Form

SOSYODEMOGRAFİK FORM

Görüşme tarihi:
Dosya no:
Ev telefon no:
Cep telefon no:

Çocuğun: Adı-Soyadı

Cinsiyet:
Sınıf:
El tercihi:

Doğum Tarihi: :

Annenin

Adı:
Yaşı:
Eğitim durumu:
1)okuryazar değil
2) ilkokul
3)ortaokul
4)lise
5)üniversite
Özgeçmişte Hastalık:

Babanın

Adı:
Yaşı:
Eğitim durumu:
1)okuryazar değil
2)ilkokul
3)ortaokul
4)lise
5)üniversite
Özgeçmişte Hastalık:

Anne-Baba birlikteliği: 1)Birlikte

2)Ayrı

Kardeşler: (sıralı şekilde) İsim, yaş, cinsiyet, hastalık(OSB tanılı kardeş)

- 1)
- 2)
- 3)
- 4)

Konuşma:
Okul-sınıf-özel alt sınıf:

Evde yaşayan kişi sayısı:

Ailede kişi başına düşen gelir miktarı:

Ailede Otizm Spektrum Bozukluğu(OSB) hastalık öyküsü:

1. Ailede OSB hastalık öyküsü yok.
2. 1. Derece yakınlarında OSB hastalık öyküsü
3. 2. Derece yakınlarında OSB hastalık öyküsü
4. 1. ve 2. derece yakınlarında OSB hastalık öyküsü

Doğum kilosu:

Doğum haftası:

Çocuğun Gelişim Basamakları:

- İlk kelimeyi söylediği ay:

- İlk cümleyi söylediği ay:
- Desteksiz Yürümeyi öğrendiği ay:
- Tuvalet eğitimini aldığı ay:

Yuva-kreş eğitimi: 1.aldı 2.almadı

Tıbbi Özgeçmiş:

1.Epilepsi: 2. Kalp hastalığı: 3.Allerji/Astım: 4.DM:
5.Diğer

Çocuğun okul öncesi bakım vereni kimdi?

1.Anne 2.Baba 3.Akraba 4.Bakıcı

Yeme Aşkanlığı

Anne Sütü:

Ek gıdaya geçiş süresi:

Çocuğunuz okuma yazmayı ne zaman öğrendi?

1.sınıf 1.dönem

1.sınıf 2. Dönem

2.sınıf

Diğer

Çocuğunuz için daha önce psikiyatriye başvurduğunuz mu?

Hayır Evet

Cevabınız Evet ise:

Kaç yaşında:

Hangi şikayetle:

Başvuru yeri:

Tedavi:

Ek 4: SNAP-IV

	Hiç yok	Çok az	Oldukça fazla	Çok fazla
1) Çoğu zaman dikkatini ayrıntılara veremez; okul ödevlerinde, işlerinde ya da diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapar.				
2) Çoğu zaman üzerine aldığı görevlerde ya da oyunlarda dikkatini sürdürmekte güçlük çeker.				
3) Onunla konuşulduğunda çoğu zaman dinlemiyormuş gibi görünür.				
4) Çoğu zaman yönergeleri izleyemez ve okul ödevlerini, ufak tefek işlerini veya işyerindeki görevlerini tamamlayamaz. (karşıt olma bozukluğuna veya yönergeleri anlamaya bağlı değildir.)				
5) Çoğu zaman üzerine aldığı görevleri ve etkinlikleri düzenlemekte zorluk çeker.				
6) Çoğu zaman uzun süreli zihinsel uğraş gerektiren etkinliklerden kaçınır, bunları sevmez ya da bunlarda yer almaya karşı isteksizdir.				
7) Çoğu zaman üzerine aldığı görevleri ve etkinlikler için gerekli olan şeyleri kaybeder. (Ör: Oyuncaklar, okul ödevleri, kalemleri vb)				
8) Çoğu zaman dikkati dış uyaranlarla kolaylıkla dağılır.				
9) Günlük etkinliklerde çoğu zaman unutkanır.				
10) Çoğu zaman elleri ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanır durur.				
11) Çoğu zaman sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda oturduğu yerden kalkar.				
12) Çoğu zaman aşırı düzeyde koşuşturur durur ya da tırmanır.				
13) Çoğu zaman sakin bir biçimde boş zamanlarını geçirme, etkinliklere katılma ya da oyun oynama zorluğu vardır.				
14) Çoğu zaman hareket halindedir ya da bir motor takılmış gibi davranır.				
15) Çoğu zaman çok konuşur.				
16) Çoğu zaman sorulan soru tamamlanmadan cevabını yapıştırır.				
17) Çoğu zaman sırasını beklemekte güçlük çeker.				
18) Çoğu zaman başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer.				

Ek 5:

ÇOCUK UYKU ALIŞKANLIKLARI ANKETİ (Okulöncesi ve Okul çağı çocukları için)

Aşağıdaki cümleler çocuğunuzun uyku alışkanlıklarını ve uykuyla ilişkili muhtemel zorluklarını içermektedir. Geçen haftayı düşünerek bu sorulara cevap veriniz. Eğer geçtiğimiz hafta bir nedenle (çocuğunuzun ateşli bir enfeksiyonu olmuş olabilir ve iyi uyuyamamış olabilir ya da örneğin taşınma ya da tadilat nedeniyle ev yaşantınızda düzen değişikliği yaşanmış olabilir) her zamanki yaşantı düzeninizden farklı geçti ise o zaman normal düzeninizde yaşadığınız en son haftayı düşünerek soruları yanıtlayınız.
Eğer bir durum haftada 5-7 kez oluyorsa GENELLİKLE, 2-4 kez oluyorsa BAZEN, 1 kez oluyor ya da hiç olmuyorsa NADİREN şeklinde cevap veriniz. Ek olarak, her bir satırda söz edilen uyku alışkanlığı size göre sorun yaratıyorsa "evet", yaratmıyorsa "hayır"ı yuvarlak içine alınız.

Yatma Zamanı

Çocuğunuzun yatış saatini yazınız: _____

	3 Genellikle (5-7)	2 Bazen (2-4)	1 Nadiren (0-1)
1) Yatağa her gece aynı saatte gider*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) Yattıktan sonra 20 dakika içinde uykuya dalar*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3) Kendi başına yatağında uykuya dalar*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4) Anne-babasının ya da kardeşinin yatağında uykuya dalar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5) Uykuya dalarken anne-babasının odada olması gerekir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6) Yatma saatinde mücadele eder (ağlar, yatakta durmak istemez vs)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7) Karanlıkta uyumaktan korkar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8) Yalnız başına uyumaktan korkar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Uyku Davranışı

Çocuğunuzun her günlük genel uyku miktarı: _____ saat, _____ dakika
(gece uykusu ile gün içindeki uyku miktarının toplamı)

	3 Genellikle (5-7)	2 Bazen (2-4)	1 Nadiren (0-1)
9) Çok az uyur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10) Yeterli miktarda uyur*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11) Her gün aynı miktarda uyur*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12) Gece yatağını ıslatır	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13) Uykusunda konuşur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14) Uyku sırasında huzursuzdur ve çok hareket eder	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15) Gece uykusunda yürür	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16) Gece başkasının yatağına gider (anne-babasının, kardeşlerinin vs)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 17) Uykuda diş gıcırdatır (diş hekimi de bunu size söylemiş olabilir) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 18) Y¼ksek sesle horlar | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 19) Uyku sırasında sanki nefes alması duruyor gibidir | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 20) Uyku sırasında kesik kesik nefes alır, burnundan horultuyla nefes alıp verir | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 21) Ev dişında bir yerde uyumakta sorun yaşar (akrabalarda, yada gezide) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 22) Gece uykudan bağırarak uyanır, terlemiştir, sakinleştirilemez | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 23) Korkutucu bir r¼ya nedeniyle telaşla uyanır | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Gece Uykudan Uyanma

- | | 3
Genellikle
(5-7) | 2
Bazen
(2-4) | 1
Nadiren
(0-1) |
|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 24) Uykuda bir kez uyanır | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 25) Uykuda bir kereden fazla uyanır | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Gece uyandığında kaç dakika uyanık kaldığını yazınız: _____

Sabah Uykudan Kalkma/ G¼nd¼z Uykululuk Hali

Sabahları genelde uyandığı saati yazınız: _____

- | | 3
Genellikle
(5-7) | 2
Bazen
(2-4) | 1
Nadiren
(0-1) |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 26) Sabah kendiliğinden uyanır* | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 27) Keyifsiz bir şeklide uyanır | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 28) Çocuğu yetişkinler ya da kardeşleri uyandırır | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 29) Sabahları yataktan çıkmakta zorlanır | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 30) Sabahları uyanıp ayılması uzun zaman alır | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 31) Sabahları yorgun g¼r¼n¼r | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Aşağıda belirtilen durumlarda çok uykusu gelir ya da uyuyakalır:

- | | 1
Uykusu gelmez | 2
Çok uykusu gelir | 3
Uyuyakalır |
|------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 32) Televizyon seyrederken | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 33) Arabada yolculuk ederken | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Ek 6:

4 – 18 YAŞ ÇOCUK VE ERGENLER İÇİN DAVRANIŞ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Çocuğun adı soyadı:

Tarih:

Aşağıda çocukların özelliklerini tanımlayan bir dizi madde bulunmaktadır. Her bir madde çocuğunuzun şu andaki ya da son 6 ay içindeki durumunu belirtmektedir. Bir madde çocuğunuz için hiç doğru değilse (0), bazen ya da biraz doğru ise (1), çok ya da sıklıkla doğru ise (2) sayılarını yuvarlak içine alınız. Lütfen tüm maddeleri işaretlemeye çalışınız.

0:Doğru değil (bildiğiniz kadarıyla) 1: Bazen ya da biraz doğru 2: Çok ya da sıklıkla doğru

1- Yaşından daha küçük bir çocuk gibi davranır.	0	1	2
2- Alerjisi vardır. (yeme, koklama ile, tozlu bir yerde bulunmakla, kaşıntı, döküntü, göz yaşarması vs. olması)	0	1	2
3- Çok tartışır.	0	1	2
4- Astımı (nefes darlığı) vardır.	0	1	2
5- Karşı cinsten biri gibi davranır.	0	1	2
6- Kakasını tuvaletten başka yerlere yapar.	0	1	2
7- Övünür, yüksekte atar, hava yapar.	0	1	2
8- Dikkatini uzun süre bir konu üzerinde toplayamaz.	0	1	2
9- Bazı düşünceleri kafasına takar ve bunları aklından çıkaramaz. Açıklayınız...	0	1	2
10- Yerinde rahat duramaz, çok hareketlidir.	0	1	2
11- Yetişkinlerin dizinin dibinden ayrılmaz, onlara çok bağımlıdır.	0	1	2
12- Yalnızlıktan yakınır.	0	1	2
13- Kafası karışık, şaşkın görünür.	0	1	2
14- Çok ağlar.	0	1	2
15- Hayvanlara eziyet eder.	0	1	2
16- Başkalarına eziyet eder, zalimce ve kötü davranır.	0	1	2
17- Hayale dalgıç gider, kendini unuttur.	0	1	2
18- Bile bile kendine zarar verir ya da intihar girişiminde bulunur.	0	1	2
19- Hep dikkat çekmek ister.	0	1	2
20- Eşyalarına zarar verir.	0	1	2
21- Ailesine ya da başkalarına ait eşyalara zarar verir.	0	1	2
22- Evde söz dinlemez.	0	1	2
23- Okulda söz dinlemez.	0	1	2
24- İştahsızdır, az yemek yer.	0	1	2
25- Diğer çocuklarla geçinemez.	0	1	2
26- Yanlış davranışından dolayı suçlanmış gibi görünmez.	0	1	2
27- Genellikle kıskançtır.	0	1	2
28- Yenilip içilmeyecek şeyleri yer ya da içer. (kum,kil, kalem, silgi gibi) Açıklayınız....	0	1	2
29- Bazı hayvanlardan ve okul dışı ortamlardan ya da yerlerden korkar. Açıklayınız	0	1	2
30- Okula gitmekten korkar.	0	1	2
31- Kötü bir şey düşünmek ya da yapmaktan korkar.	0	1	2
32- Mükemmel olması gerektiğine inanır.	0	1	2
33- Kimsenin onu sevmediğine inanır ve bundan yakınır	0	1	2
34- Başkalarının ona zarar vereceğini, kötülük yapacağını düşünür.	0	1	2
35- Kendini değersiz hisseder.	0	1	2
36- Çok sık bir yerlerini incitir, başı kazadan kurtulmaz.	0	1	2
37- Çok kavga, dövüş eder.	0	1	2
38- Onunla çok alay edilir. (Arkadaşları onunla çok alay eder.)	0	1	2
39- Başlı belada olan kişilerle dolaşır.	0	1	2
40- Olmayan sesler işitir. Açıklayınız...	0	1	2
41- Düşünmeden ya da aniden hareket eder.(Aklına eseni yapar.)	0	1	2
42- Başkalarıyla beraber olmaksızın yalnız kalmayı tercih eder.	0	1	2
43- Yalan söyler ve hile yapar.	0	1	2
44- Tırnaklarını yer.	0	1	2
45- Sinirli ve gergindir.	0	1	2
46- Kas seyirmeleri, tikleri vardır. Açıklayınız...	0	1	2
47- Gece kabusları, korkulu rüyaları vardır.	0	1	2
48- Diğer çocuklar tarafından sevilmez.	0	1	2
49- Kabızlık çeker.	0	1	2
50- Çok korkak ve kaygılıdır.	0	1	2
51- Baş dönmesi vardır.	0	1	2
52- Kendini çok suçlu hisseder.	0	1	2
53- Aşırı yemek yer.	0	1	2

54- Aşırı yorgundur.	0	1	2
55- Çok kiloludur.	0	1	2
56- Tıbbi nedeni bilinmeyen bedensel şikayetleri vardır:	0	1	2
a- Ağrılar, sızılar	0	1	2
b- Baş ağrıları	0	1	2
c- Bulantı, kusma hissi	0	1	2
d- Gözle ilgili şikayetler, açıklayınız...	0	1	2
e- Döküntüler ya da başka cilt sorunları	0	1	2
f- Mide, karın ağrısı ve kramplar	0	1	2
g- Kusma	0	1	2
h- Diğer, açıklayınız...	0	1	2
57- İnsanlara fiziksel saldırıda bulunur.	0	1	2
58- Burnuyla, cildiyle, vücudunun başka kısımlarıyla oynar ve yolar. Açıklayınız...	0	1	2
59- Herkesin ortasında cinsel organıyla oynar.	0	1	2
60- Cinsel organıyla çok fazla oynar.	0	1	2
61- Okul başarısı düşüktür.	0	1	2
62- Dengesiz ve sakardır.	0	1	2
63- Kendinden büyük çocuklarla olmayı tercih eder.	0	1	2
64- Kendinden küçük çocuklarla olmayı tercih eder.	0	1	2
65- Konuşmayı reddeder.	0	1	2
66- Bazı hareketleri tekrar tekrar yapar. Tanımlayınız...	0	1	2
67- Evden kaçar.	0	1	2
68- Çok bağırır, çağırır.	0	1	2
69- Sır vermez, düşüncelerini kendine saklar.	0	1	2
70- Olmayan şeyleri görür. Açıklayınız...	0	1	2
71- Sıkılgan ve utangaçtır.	0	1	2
72- Yangın çıkartır	0	1	2
73- Cinsel sorunları vardır. Açıklayınız...	0	1	2
74- Gösterişten hoşlanır, maskaralık yapar.	0	1	2
75- Çekingen ve ürkektir.	0	1	2
76- Çocukların çoğundan daha az uyur.	0	1	2
77- Çocukların çoğundan gece ve gündüz daha çok uyur. Açıklayınız...	0	1	2
78- Kakasıyla oynar ya da etrafa bulaştırır.	0	1	2
79- Konuşma gücüğü vardır. Açıklayınız...	0	1	2
80- Boş gözlerle uzun uzun bakar.	0	1	2
81- Evden çalmaları vardır.	0	1	2

82- Evin dışında çalmaları vardır.	0	1	2
83- İhtiyacı olmayan nesnelere toplar, biriktirir. Tanımlayınız...	0	1	2
84- Acayip tuhaf davranışları vardır. Açıklayınız...	0	1	2
85- Acayip tuhaf düşünceleri vardır. Açıklayınız...	0	1	2
86- İnatçı, somurtkan ve rahatsız edicidir.	0	1	2
87- Duygudurumunda ani değişiklikler olur.	0	1	2
88- Çok sık küser.	0	1	2
89- Şüphelidir.	0	1	2
90- Küfürlü ve açık saçık konuşur.	0	1	2
91- Kendini öldürmekten söz eder.	0	1	2
92- Uykuda yürür ve konuşur. Açıklayınız...	0	1	2
93- Çok fazla konuşur.	0	1	2
94- Başkalarıyla çok dalga geçer alay eder.	0	1	2
95- Öfke nöbetleri vardır, çok çabuk öfkelenir.	0	1	2
96- Cinsel konuları fazlaca düşünür.	0	1	2
97- İnsanları tehdit eder.	0	1	2
98- Parmak emer.	0	1	2
99- Temizliğe ve titizliğe aşırı düşkündür.	0	1	2
100- Uyku sorunu vardır.	0	1	2
101- Okuldan kaçar, dersini asar.	0	1	2
102- Hareketsiz ve yavaştır, enerjik değildir.	0	1	2
103- Mutsuz, üzgün, çökkün ve bezgindir.	0	1	2
104- Çok gürültücüdür.	0	1	2
105- Tıbbi amaç dışında alkol ya da ilaç kullanır.	0	1	2
106- Etrafındaki eşyalara amaçsız olarak zarar vermekten zevk alır.	0	1	2
107- Gündüz altını ıslatır.	0	1	2
108- Yatağını ıslatır.	0	1	2
109- Sızlanır, mızırdanır.	0	1	2
110- Karşı cinsten olmayı ister.	0	1	2
111- İçe kapanıktır, başkaları ile birlikte olmak istemez.	0	1	2
112- Evhamlıdır, herşeyi dert edinir.	0	1	2
113- Çocuğunuzun yukarıdaki listede belirtilmeyen başka sorunu varsa lütfen yazınız...	0	1	2

Ek 7:

6 Maddeli Gastrointestinal Yakınma Şiddet Ölçeği (6-Item Gastrointestinal Severity Index)

	Derecelendirme		
	0	1	2
Kabızlık	Haftada 5 ve üzeri sayıda dışkılama	Haftada 3-4 dışkılama	Haftada 0-2 dışkılama
İshal	Günde 0-1 yumuşak dışkılama	Günde 2-3 yumuşak dışkılama	Günde 4 ve üzeri yumuşak dışkılama
Ortalama Dışkı Yoğunluğu/haftalık	Normal kıvamda	Gevşek-Şekilsiz(Haftada 3 gün veya daha fazla)	Sulu (Haftada 3 günden daha fazla)
Dışkı Kokusu	Normal	Anormal(Haftada 3 gün veya daha fazla)	Aşırıkötü koku(Haftada 3 gün veya daha fazla)
Şişkinlik Hissi	Normal	Sık(Haftada 3 gün veya daha fazla)	Hergün
Karın Ağrısı	Yok	Hafif Rahatsızlık(Haftada 3 veya daha fazla)	Orta-Şiddetli Rahatsızlık(Haftada 3 veya daha fazla)

